

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ОБМІНУ РЕЧОВИН
ІМ. В.П. КОМІСАРЕНКА НАМН УКРАЇНИ»**

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ГЕТЬМАН НАТАЛІЯ ВЛАДИСЛАВІВНА

УДК 616.379-008.64:616.98:578.834-036.21-085

**ДИСЕРТАЦІЯ
КЛІНІКО-ІМУНОЛОГІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ХВОРИХ З ВПЕРШЕ
ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ З НАДЛИШКОВОЮ
МАСОЮ ТІЛА ДО ТА ПІСЛЯ ЗАСТОСТУВАННЯ МЕТФОРМІНУ
У ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД**

22 – Охорона здоров'я

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Н.В. Гетьман

Науковий керівник – Попова Вікторія Василівна, доктор медичних наук

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Гетьман Н.В. Клініко-імунологічні показники у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу з надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну у постковідний період – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії (PhD) в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Державна установа «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», Київ, 2025 рік.

Мета дисертаційної роботи визначити клініко-імунологічні показники у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період та встановити терапевтичний вплив метформіну на дані параметри у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання.

Для досягнення мети дослідження у відділі профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (керівник – доктор медичних наук В.В. Попова) була сформована когорта з 190 пацієнтів, з них 49 осіб з вперше виявленим ЦД2, які перехворіли на COVID-19 з різним ІМТ та 48 осіб з дебютом ЦД2 і різним ІМТ з маніфестацією захворювання в передпандемічний період. Вік пацієнтів складав 40-73 років. Групи були з рівномірним гендерним розподілом та не мали в анамнезі серцево-судинних, онкологічних та інших системних і запальних захворювань. Усі пацієнти, включені до дослідження, відповідали критеріям включення та невключення/виключення.

Для вирішення задач дослідження були проаналізовані дані стану вуглеводного (глікемічний профіль, глікозильований гемоглобін) та ліпідного обмінів, динаміки ІМТ у пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеного COVID-19.

Визначено кількість лейкоцитів і лейкоцитарний склад крові за допомогою гематологічного аналізатора, а також одночасно у мазках крові у пацієнтів з

вперше виявленим ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла на тлі постковідного стану до та після терапії метформіном.

Визначено індекс запалення ВНЛ як маркера низькоінтенсивного хронічного запального процесу у пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла на тлі постковідного стану до та після терапії метформіном.

Визначено імунофенотип лімфоцитів у ПК: CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ Т-клітин у пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеного COVID-19 до та після терапії метформіном.

Визначено концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α) у сироватці ПК імуноферментним методом ELISA у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеної коронавірусної інфекції до та після терапії метформіном.

Виявлено взаємозв'язки між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та основними імунологічними параметрами вродженого й адаптивного імунітету у пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідному періоді до та на тлі терапії метформіном.

Оцінено динаміку основних клініко-лабораторних показників, що характеризують стани вуглеводного, ліпідного обмінів та імунологічний і прозапальний стани на тлі терапії метформіном у пацієнтів із дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла.

Актуальність дослідження зумовлена глобальним драматичним збільшенням захворюваності на ЦД в усьому світі, яке наразі набуло характеру пандемії. Встановлено, що щорічне зростання цього захворювання відбувається у геометричній прогресії. Так, за останні 25 років кількість хворих на діабет у світі збільшилася більш ніж у 4 рази і становить нині 589 млн пацієнтів, віком 20-79 років, згідно з даними Міжнародної федерації діабету, опублікованими у 2024 році. За прогнозами експертів, ця кількість зросте до 643 млн пацієнтів до 2030 року і до 783 млн – до 2045 року. Приблизно 90 % всіх пацієнтів, які страждають на це захворювання становлять хворі на ЦД2. Аналогічне прогресивне зростання захворюваності на ЦД спостерігають і в Україні. Згідно з офіційними даними,

кількість хворих на ЦД у нашій країні за останні 15 років збільшилася на 45 % і складає натеper майже 1 млн 400 тисяч. Разом з тим, у багатьох хворих перебіг ЦД2 супроводжується наявністю тяжких кардіоваскулярних, церебральних, нефропатичних та офтальмологічних ускладнень, що значно скорочують тривалість життя пацієнтів із ЦД2. Передчасна смертність від ускладнень ЦД займає одне з перших місць серед усіх причин летальності від десяти основних неінфекційних захворювань. Отримані наразі дані підтверджують значні порушення вродженого та адаптивного імунітету за ЦД2, що становить патогенетичне підґрунтя для низькоградієнтного запалення, яке лежить в основі цього захворювання.

В зв'язку зі стрімким поширенням COVID-19 і маніфестацією важкого гострого респіраторного синдрому були розгорнуті широкі дискусії з низки актуальних тем, пов'язаних з найоптимальнішими способами лікування пацієнтів з ЦД2 як під час коронавірусної пандемії, так і в постковідному періоді, в тому числі проблеми сприйнятливості до цієї нової інфекції, наявності коморбідної патології, важкості перебігу захворювання, ризиків розвитку ускладнень і летальності, а також ролі лікарських препаратів, що використовуються для контролю глікемії. Пандемія коронавірусу – важкого гострого респіраторного синдрому SARS-CoV2-COVID-19 внесла необхідність невідкладного вивчення та глибинного фундаментального розуміння загальної патофізіології нового захворювання, що потенційно визначає вибір терапевтичної стратегії у хворих на ЦД, які були уражені коронавірусною інфекцією. Згідно з дослідженням, опублікованому в журналі Nature Metabolism, підшлункова залоза є мішенню для SARS-CoV-2. Автори дослідження виявили, що SARS-CoV-2 реплікується в острівцях Лангерганса і після інфікування кількість інсуліно-секреторних гранул у β -клітинах зменшується. Важливо відзначити, що автори також показують, що інфекція SARS-CoV-2 призводить до порушення секреції інсуліну. На сьогодні встановлено, що декомпенсований ЦД є незалежним чинником, який обтяжує перебіг як коронавірусної інфекції, так і постковідного періоду. Таким чином, існує наукова і клінічна необхідність отримання нових даних про методи

лікування, що застосовуються дотепер у пацієнтів з ЦД, які були інфіковані COVID-19, для з'ясування їхньої ефективності та вибору оптимальної терапевтичної стратегії. Наші знання про наслідки нової коронавірусної інфекції поглиблюються з кожним днем і уроки протистояння цій новій пандемії в різних країнах світу, вкрай важливі і дуже цінні для визначення найкращого підходу до боротьби з цією хворобою. Ця дисертаційна робота присвячена дослідженню патогенетичних і клініко-імунологічних аспектів такого патологічного поєднання, а також вибору найефективніших терапевтичних стратегій лікування пацієнтів з дебютом ЦД2 після перенесеної коронавірусної інфекції. ЦД та COVID-19 мають двонаправлений зв'язок. Існує мало даних про точні масштаби та патофізіологічний зв'язок дисфункції бета-клітин і вперше діагностованого ЦД після COVID-19. Нез'ясовані механізми, що пов'язують глікемічний контроль при ЦД2 та COVID-19. Відомо, що неадекватний глікемічний контроль призводить до порушення імунної відповіді на інфекцію у пацієнтів з ЦД2 на основі змін як цитокінового профілю, так і імунних відповідей, включаючи активацію Т-клітин та макрофагів, що тривало зберігаються у постковідному періоді. Ці порушення, які ймовірно, поглиблюються на тлі перенесеної коронавірусної інфекції, натепер достеменно не досліджені. Також на сьогодні відсутні дані, про взаємозв'язок імуносупресивного стану у постковідний період з дисфункцією бета-клітин і розвитком ЦД2. В дослідженні запропонована нова концепція метаболічної дисфункції після інфекції SARS-CoV-2 і використанням поздовжнього когортного дизайну. Останні дані ідентифікують підшлункову залозу людини як мішень інфекції SARS-CoV-2 і припускають, що інфекція β-клітин може сприяти метаболічній дисрегуляції, що спостерігають у пацієнтів із COVID-19. Проте, чи пролонгуються ці зміни в постковідному періоді, наразі, невідомо.

Метформін став найчастіше призначуваним цукрознижувальним препаратом пацієнтам із ЦД2 у багатьох країнах світу. Препарат, що часто призначають як протидіабетичний засіб, який нормалізує рівень глюкози в крові, наразі привертає все більшу увагу через його протизапальні властивості. Незважаючи на те, що метформін використовують для лікування величезної

кількості пацієнтів у більшості країн світу та його клінічному випробуванню присвячено безліч публікацій, механізми терапевтичної дії метформіну при ЦД2 залишаються недостатньо вивченими, а ролі імунної системи у механізмі терапевтичного дії метформіну присвячені лише поодинокі роботи. Як відомо, ЦД2 відносять до запальних імунообумовлених захворювань. У малочисельних проспективних дослідженнях було встановлено, що застосування метформіну у хворих на ЦД2 призводить до зниження активності запального процесу. Одночасно фіксували також зниження рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, а також відзначали позитивну клінічну динаміку в цієї групи хворих на ЦД2. Таким чином, як демонструють останні дані літератури, метформін водночас з цукрознижувальним ефектом має самостійний сприятливий терапевтичний вплив, зокрема на нормалізацію функції імунітету та ослаблення інтенсивності низькоградієнтного запалення, що лежить в основі патогенезу ЦД2. Наявні роботи підтверджують сучасну гіпотезу, що ЦД2 є специфічним запальним захворюванням, проте дискусійними залишаються питання щодо механізмів терапевтичного впливу метформіну на імунну систему у хворих на ЦД2. Натепер існують лише поодинокі роботи щодо множинних плеiotропних ефектів метформіну, в тому числі імуномодуючий, противірусний та протизапальний, що може впливати на перебіг захворювання у пацієнтів з діабетом після COVID-19. Подальше глибше вивчення ролі імунної системи у механізмі дії метформіну у пацієнтів з дебютом ЦД2 в постковідному періоді має ключове значення для більш спрямованого науково-обґрунтованого застосування цього препарату для терапії ЦД2 на постковідному тлі.

Дослідження проведено з використанням наступних методів: загальноклінічних, антропометричних, біохімічних, імуноферментних, проточної цитометрії з використанням лазерного цитофлуориметра FACStar plus (“Becton Dickinson”, США), статистичних.

В результаті проведення досліджень на підставі виявлення поєднаних дисрегуляторних змін вродженого та адаптивного імунітету і системного низькоінтенсивного запалення у хворих з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та

надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання, встановлені основні клініко-імунологічні механізми дебюту ЦД2 у постковідному періоді та доведено патогенетичну обґрунтованість застосування метформіну як лікарського засобу з потужними властивостями імуномодулятора при визначенні терапевтичних стратегій у хворих з дебютом ЦД2 і різним ІМТ на тлі пост-COVID-19.

Аналіз результатів комплексного клініко-імунологічного дослідження дозволяє оптимізувати діагностику та лікування пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період.

Таким чином, результати виконаного дисертаційного дослідження вирішують науково-практичне завдання клінічної діабетології – патогенетично обґрунтовують вибір цілеспрямованої терапії метформіном хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ у постковідний період.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, коронавірусна хвороба (COVID-19), індекс маси тіла, імунітет, лейкоцитарний склад крові, відношення нейтрофілів до лімфоцитів, ожиріння, імунофенотип лімфоцитів, цитокіни, метформін.

ANNOTATION

Het'man N.V. Clinical and immunological indicators in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and excess body weight before and after the use of metformin against the background of post-COVID period - Qualification scientific work in the form of a manuscript.

Dissertation work for obtaining the degree of Philosophy Doctor (PhD) in the field of knowledge 22 «Health care» with specialty 222 – «Medicine». – State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kyiv, 2025.

The aim of the PhD work is to determine the clinical and immunological indicators in patients with the debut of type 2 diabetes (T2D) in post-COVID period and to establish the therapeutic effect of metformin on these parameters in patients with newly diagnosed T2D with normal and overweight body weight against the background of a previous coronavirus disease.

To achieve this goal, a cohort of 190 patients (49 patients with newly diagnosed T2D who had COVID-19 in past and 48 patients with debut of T2D and different body mass, and with manifestation of disease in prepandemic period) was formed at the Department of Prophylactic Diabetology of the State Institution “V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism of the NAMS of Ukraine”. These patients aged 40 to 73 years underwent examination and treatment at the Institute between 2021 and 2025.

The groups were evenly distributed by gender and had no history of cardiovascular, oncological and other systemic and inflammatory diseases. All patients included in the study met the inclusion/exclusion criteria.

For resolving the tasks of study, the states of carbohydrate (glycemic profile, glycosylated hemoglobin) and lipid metabolism, body mass index in patients with T2D debut and normal and overweight body mass after suffering COVID-19 were analysed.

The number of leukocytes and leukocyte composition of the blood using a hematological analyzer, as well as simultaneously in blood smears in patients with T2D

and normal and overweight body mass on the background of post-COVID state before and after metformin therapy was determined.

The RNL inflammatory index as a marker of low-intensity chronic inflammatory process in patients with T2D debut and normal and overweight body mass on the background of post-COVID before and after metformin therapy was determined.

The immunophenotype of lymphocytes in PB: CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ T-cells in patients with T2D and normal and overweight body mass after COVID-19 before and after metformin therapy was determined.

The concentrations of pro- and anti-inflammatory cytokines (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-10, IL-17, TNF) in PB serum by ELISA in patients with T2D and normal and overweight body mass after coronavirus infection before and after metformin therapy were determined.

The relationships between indicators of carbohydrate and lipid metabolism and the main immunological parameters of innate and adaptive immunity in patients with T2D debut and normal and overweight body mass in post-COVID period and against the background of metformin therapy was identified.

The dynamics of the main clinical and laboratory indicators characterizing the states of carbohydrate, lipid metabolism, and immunological and pro-inflammatory states against the background of metformin therapy in patients with type 2 diabetes and normal and overweight body mass was evaluated.

An actuality of study was caused by the global dramatic increase in the incidence of diabetes mellitus (DM) worldwide which has now become a pandemic. It has been established that the annual growth of this disease is occurring in geometric progression. Thus, over the past 25 years, the number of people with diabetes has increased more than 4 times and currently amounts to 589 million people in the world aged 20-79, according to data from the International Diabetes Federation published in 2024. According to expert forecasts, this number will increase to 643 million patients by 2030 and to 783 million patients by 2045. Approximately 90% of all patients suffering from this disease have type 2 diabetes. A similar progressive increase in the incidence of diabetes mellitus is observed in Ukraine. According to official data, the

number of people with DM in our country has increased by 45% over the past 15 years and is currently approximately 1 million 400 thousands. At the same time, in many patients, the course of T2D is accompanied by the presence of severe cardiovascular, cerebral, nephropathic and ophthalmological complications, which significantly reduce the life expectancy of such patients. Premature mortality from DM complications ranks first among all causes of mortality from uninfected diseases. The data obtained to date confirm that in DM2 there are significant disorders of innate and adaptive immunity, which constitutes the pathogenetic basis for low-gradient inflammation, which is the basis of this disease.

Currently, due to the rapid spread of COVID-19 with the manifestation of severe acute respiratory syndrome, extensive discussions took place related to the most optimal methods of treating patients with type 2 diabetes both during the coronavirus pandemic and in the post-COVID period, including the problems of susceptibility to this new infection, the presence of comorbid pathology, the severity of the disease, the risks of complications and mortality, as well as the role of drugs used to control glycemia. The coronavirus pandemic – severe acute respiratory syndrome SARS-CoV2-COVID-19 has necessitated urgent study and fundamental understanding of the general pathophysiology of the new disease, which potentially determines the choice of therapeutic strategy in patients with diabetes mellitus who have been affected by coronavirus infection. According to a study published in the journal Nature Metabolism, the pancreas is a target for SARS-CoV-2. The authors of this study found that SARS-CoV-2 replicates in the islands of Langerhans and after infection, the number of insulin-secreting granules in β -cells decreases. It is important to note that the authors also show that SARS-CoV-2 infection results in impaired insulin secretion. To date, it has been established that decompensated diabetes is an independent factor that aggravates the course of both coronavirus infection and the post-COVID-19 period. Thus, there is a scientific and clinical need to obtain new data on the treatment methods used so far in patients with diabetes who have been infected with COVID-19, to clarify their effectiveness and choose the optimal type of therapeutic strategy. Our knowledges of the consequences of the new coronavirus infection are deepening every

day and the lessons confronting this new pandemic in different countries of the world are extremely important and very valuable for determining the best approach in the fight against this disease. This dissertation work is devoted to the study of pathogenetic and clinical aspects of this pathological combination, as well as the selection of the most effective therapeutic strategies for the treatment of patients with the debut of type 2 diabetes after a previous coronavirus infection. Diabetes and COVID-19 have a bidirectional relationship. There is little data on the exact scale and pathophysiological relationship of beta-cell dysfunction and newly diagnosed diabetes after COVID-19. The mechanisms linking glycemic control in T2D and COVID-19 are unclear. It is known that inadequate glycemic control leads to impaired immune response to infection in people with T2D based on changes in both the cytokine profile and immune responses, including activation of T cells and macrophages, which persist for a long time in the post-COVID period. These disorders, which are likely to be exacerbated by a previous coronavirus infection, have not been thoroughly investigated at present. There is also currently no data on the relationship between the immunosuppressive state in post-COVID with beta-cell dysfunction and the development of T2D. This study proposes a new concept of metabolic dysfunction with new onset after SARS-CoV-2 infection using a longitudinal cohort design. Recent data identify the human pancreas as a target of SARS-CoV-2 infection and suggest that β -cell infection may contribute to the metabolic dysregulation observed in patients with COVID-19. However, whether these changes are prolonged in the post-COVID period is currently insufficient.

Metformin has become the most frequently prescribed hypoglycemic drug for patients with T2D in many countries around the world. Drug, which is widely prescribed as an antidiabetic drug that normalizes blood glucose levels, is currently beginning to attract increasing attention due to its anti-inflammatory properties. Despite the fact that metformin is used to treat many patients in most countries of the world and many publications are devoted to its clinical trials, the mechanisms of therapeutic action of metformin in T2D remain poorly understood, and only a few studies are devoted to the role of the immune system in the mechanism of therapeutic

action of metformin. As is known, T2D is now classified as an inflammatory immune-mediated disease. In a few prospective studies, it was found that the use of metformin in patients with T2D leads to a decrease in the activity of the inflammatory process in them. At the same time, a decrease in the level of pro-inflammatory cytokines IL-1 β , IL-6 was also recorded, and positive clinical dynamics were also noted in this group of patients with T2D. Thus, as the latest literature data demonstrate, metformin, along with its hypoglycemic effect, simultaneously has an independent beneficial therapeutic effect, in particular on the normalization of immune function and the attenuation of the intensity of low-gradient inflammation, which underlie the pathogenesis of T2D. Existing works confirm the current hypothesis that T2D is a specific inflammatory disease, but questions regarding the mechanisms of the therapeutic effect of metformin on the immune system in patients with T2D remain debated. At present, there are only a few works describing that metformin has multiple pleiotropic effects, including immunomodulation, antiviral and anti-inflammatory effects, which may affect the course of the disease in patients with diabetes after COVID-19. Further in-depth study of the role of the immune system in the mechanism of action of metformin in patients with the debut of T2D in the post-COVID period is of key importance for a more targeted, scientifically based use of this drug in the treatment of T2D in the post-COVID setting.

The next methods were used in this study: general clinical, anthropometric, biochemical, instrumental, immunoenzymatic, flow cytometry using a laser cytofluorimeter FACStar plus (“Becton Dickinson”, USA), statistical.

The analysis of the results of a comprehensive clinical and immunological study allows to optimize the diagnosis and treatment of patients with the debut of type 2 diabetes with normal and overweight body mass in post-COVID.

The results obtained in the dissertation solve the scientific and practical tasks of clinical diabetology – pathogenetically justified choice of targeted metformin therapy for patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus and different BMI in post-COVID.

Thus, the obtained research results allow to improve the therapeutic strategies for the treatment of patients with the debut of type 2 diabetes and normal and overweight body mass who are in the post-COVID period.

Keywords: *type 2 diabetes mellitus, coronavirus disease (COVID-19), body mass index, immunity, leukocyte composition of blood, neutrophil to lymphocyte ratio, obesity, lymphocyte immunophenotype, cytokines, metformin.*

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Попова В.В., **Гетьман Н.В.**, Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В., Зак К.П. Механізм дії та особливості застосування холекальциферолу в дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1-го типу. Ендокринологія. 2023;28(1):36-50. doi: 10.31793/1680-1466.2023.28-1.36. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

2. Попова В.В., **Гетьман Н.В.**, Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В. Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду. Ендокринологія. 2024;29(3):269-82. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

3. Тронько М.Д., Ковзун О.І., Соколова Л.К., Пушкарьов В.М., Левчук Н.І., Попова В.В., **Гетьман Н.В.**, Пушкарьов В.В. Ліпідний профіль та рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет у пізньому постковідному періоді. Ендокринологія. 2024;29(4):310–16. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.310. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання, оформлення, редагування тексту та переклад реферату).

4. Попова В.В., **Гетьман Н.В.**, Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Лавріненко О.Е., Фурманова О.В., Ковзун О.І., Тронько М.Д. Стан імунофенотипу лімфоцитів крові у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у постковідному періоді. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(1): 43–9. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1490>. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА СИМВОЛІВ.....	18
ВСТУП.....	20
РОЗДІЛ 1.....	28
ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	28
1.1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД.....	28
1.2. ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ МЕТФОРМІНУ НА СТАН ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ.....	47
РОЗДІЛ 2.....	58
МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	58
2.1. Клінічна характеристика пацієнтів та характер їх обстеження.....	58
2.2. Дизайн дослідження.....	61
2.3. Методи досліджень.....	64
2.3. Статистична обробка даних. Описова статистика.....	69
РОЗДІЛ 3.....	70

**ЛЕЙКОЦИТАРНИЙ СКЛАД КРОВІ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ХВОРИХ З
ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА
НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД..... 70**

РОЗДІЛ 4.....95

**ВМІСТ ЛІМФОЦИТІВ РІЗНОГО ІМУНОФЕНОТИПУ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ
КРОВІ ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО
ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ
ПЕРІОД..... 95**

РОЗДІЛ 5..... 108

**ВМІСТ ЦИТОКИНІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЗДОРОВИХ ОСІБ І
ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ
ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД... 108**

РОЗДІЛ 6..... 125

**ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА ЛЕЙКОЦИТАРНИЙ СКЛАД КРОВІ, ВМІСТ
ЛІМФОЦИТІВ РІЗНОГО ФЕНОТИПУ ТА ВМІСТ ЦИТОКИНІВ У
ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ
ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА
В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД.....125**

**6.1. Вплив метформіну на лейкоцитарний склад крові у периферичній крові у
хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою
масою тіла в постковідний період..... 125**

**6.2. Вплив метформіну на вміст лімфоцитів різних імунофенотипів у
периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу
та надлишковою масою тіла у постковідний період..... 149**

6.3. Вплив метформіну на вміст цитокінів у периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період.....	156
РОЗДІЛ 7.....	168
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	168
ВИСНОВКИ.....	181
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	184
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	185
ДОДАТОК А.....	225

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ ТА СИМВОЛІВ

АДА – Американська Асоціація діабету

АДФ – Асоціація діабетичних федерацій

АПФ2 – ангіотензинперетворюючий фермент-2

ВНЛ – відношення нейтрофілів до лімфоцитів

ВООЗ – всесвітня організація охорони здоров'я

ГРДС – гострий респіраторний дистрес-синдром

ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4

ЗХ – загальний холестерин

ІЛ-1 β – інтерлейкін-1 бета

ІЛ-2 – інтерлейкін-2

ІЛ-6 – інтерлейкін-6

ІЛ-8 – інтерлейкін-8

ІЛ-10 – інтерлейкін-10

ІМТ – індекс маси тіла

ПГТТ – пероральний глюкозотолерантний тест

СРБ – С-реактивний білок

САТ – систолічний артеріальний тиск

ТГ – тригліцериди

ЦД – цукровий діабет

ЦД2 – цукровий діабет 2-го типу

ФНП- α – фактор некрозу пухлин альфа

ХС-ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності

ХС-ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності

ХС-ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності

CD3+ – всі Т-лімфоцити

CD4+ – Т-індуктори/хелпери

CD8+ – Т-супресори/кілери

CD20+ – В-лімфоцити

COVID-19 – коронавірусна хвороба

НbA1с – глікований гемоглобін

ВСТУП

Актуальність теми дослідження.

Цукровий діабет став одним із найактуальніших викликів сучасної медицини, демонструючи стійку тенденцію до глобального поширення у світі. Останні десятиліття спостерігають суттєве зростання цукрового діабету (ЦД), що охоплює всі континенти та досягло масштабної епідемії неінфекційного походження, створюючи серйозне навантаження на системи охорони здоров'я [1, 2, 3]. Особливе занепокоєння викликає збільшення випадків захворювань на цукровий діабет 2 типу (ЦД2), який пов'язаний з малорухливим способом життя, нераціональним харчуванням, метаболічними порушеннями, а також віковими та генетичними чинниками [4, 5, 6]. Україна також демонструє негативну динаміку захворюваності на ЦД, що зумовлює необхідність поглибленого вивчення клініко-імунологічних особливостей перебігу цукрового діабету, з метою підвищення профілактики та лікування цієї нозології. Багато хворих на ЦД2 мають ускладнення, в тому числі серцево-судинні, цереброваскулярні, нефрологічні та офтальмологічні, що значно погіршують якість життя і знижують його тривалість. Передчасна смертність від ускладнень ЦД займає основне місце серед неінфекційних захворювань [7].

Останні дослідження вказують на те, що ЦД2 супроводжується глибокими порушеннями як вродженого, так і адаптивного імунітету, що створює сприятливе середовище для хронічного низькоградієнтного запалення, яке, згідно з сучасними уявленнями, є ключовою ланкою патогенезу ЦД2 [8].

Пандемія коронавірусної хвороби (COVID-19) привнесла нові виклики в лікування пацієнтів з ЦД2. Хворі на ЦД2 виявились вразливими до тяжкого перебігу коронавірусної хвороби, що актуалізувало дискусії щодо вибору тактики лікування хворих як під час самого захворювання на COVID-19, так і в постковідному періоді. Хоча загальна популяція хворих на ЦД2 не демонструє підвищеної схильності до зараження вірусом SARS-CoV-2, відомо, що на тлі поганого глікемічного контролю у хворих на ЦД2 імунна відповідь на вірус

значуще порушується. Зміни цитокінового профілю, дисфункція Т-клітин і макрофагів можуть зберігатись навіть після клінічного одужання. Вплив COVID-19 на β -клітини, а також можливе посилення імуносупресії в постковідному періоді, наразі залишаються недостатньо вивченими [9].

Зростає зацікавленість науковців і до терапевтичних підходів, які враховують як метаболічні, так і імунологічні особливості перебігу вперше виявленого ЦД2 після перенесеної коронавірусної хвороби. Одним з таких підходів є застосування метформіну – препарату першої лінії цукрознижувальної терапії, що також має протизапальні та імуномодуючі ефекти [10]. Попри широке застосування метформіну у світі, механізми його дії на імунну систему людини натеper залишаються недостатньо вивчені. Наявні літературні дані свідчать, що метформін може сприяти зниженню рівнів прозапальних цитокінів [11]. Це дозволяє сприймати його не лише, як засіб для контролю рівня глюкози в крові, а і як важливий компонент регуляції імунної системи у хворих на ЦД2. Є припущення про здатність метформіну впливати на перебіг захворювання у пацієнтів з ЦД2 після COVID-19 завдяки його протизапальним та імуномодуючим ефектам [12].

Зважаючи на наведене вище, **метою роботи** було: визначення клініко-імунологічних показників у хворих з дебютом ЦД2 у постковідному періоді та встановлення терапевтичного впливу метформіну на дані параметри у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота виконана в межах науково-дослідницьких робіт ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»: «Клініко-імунологічне дослідження механізму дії та особливостей застосування холекальциферолу у дітей та підлітків на етапах розвитку цукрового діабету 1 типу» (номер держреєстрації 0120U100643, 2020-2022 рр.), «Оптимізувати та впровадити діагностичні, терапевтичні та профілактичні

алгоритми надання медичної допомоги хворим на цукровим діабетом на тлі системних стрес-індукованих порушень ендокринної та імунної систем, зумовлених воєнними діями» (номер держреєстрації 0123U100933, 2023-2025 рр.).

Завдання дослідження. На основі створеної когорти хворих на ЦД2 після перенесеного COVID-19:

1. Дослідити стан вуглеводного (глікемічний профіль, глікозильований гемоглобін) та ліпідного обмінів на етапах розвитку цукрового діабету у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді до та після терапії метформіном.

2. Визначити кількість лейкоцитів і лейкоцитарний склад крові за допомогою гематологічного аналізатора, а також одночасно в мазках крові у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період до та після терапії метформіном.

3. Визначити індекс запалення ВНЛ як маркера низькоінтенсивного хронічного запального процесу у пацієнтів з дебютом ЦД2 та нормальною і надлишковою масою тіла на тлі постковідного стану до та після терапії метформіном.

4. Визначити імунофенотип лімфоцитів у ПК: CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ Т-клітин у пацієнтів з дебютом ЦД2 та нормальною і надлишковою масою тіла після перенесеного COVID-19 до та після терапії метформіном.

5. Визначити концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α) у сироватці ПК імуноферментним методом ELISA у хворих на вперше виявлений ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеної коронавірусної інфекції до та після терапії метформіном.

6. Виявити взаємозв'язки між показниками вуглеводного, ліпідного обмінів та основними імунологічними показниками вродженого та адаптивного імунітету у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період на тлі терапії метформіном.

7. Оцінити динаміку основних клініко-лабораторних показників, що характеризують стани вуглеводного, ліпідного обмінів, а також імунологічного і прозапального станів на тлі терапії метформіном у хворих на вперше виявлений ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеного коронавірусного захворювання.

Об’єкт дослідження: вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу після перенесеного COVID-19.

Предмет дослідження: вуглеводний обмін, лейкоцитарний склад крові, імунофенотип лімфоцитів, про- та протизапальні цитокіни у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та нормальною і надлишковою масою тіла на тлі постковідного стану до та після призначення терапії метформіном.

Методи дослідження: загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, імуноферментні, проточної цитометрії з використанням лазерного цитофлуориметра FACStar plus (“Becton Dickinson”, США), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

1. Вперше встановлено, що для хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в доковідний період характерні вірогідно значущий лейкоцитоз (підвищення загальної кількості лейкоцитів майже в 1,5 рази, $p < 0,001$), нейтрофілоз (підвищення абсолютної кількості нейтрофілів майже в 2 рази, $p < 0,001$), моноцитоз (підвищення абсолютної кількості моноцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$), лімфоцитопенія (зменшення відносної кількості лімфоцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$) та підвищення індексу запалення ВНЛ більше, ніж в 2 рази ($p < 0,001$), що свідчить про сумарне підвищення рівня системного запалення після перенесеного коронавірусного захворювання, яке слугує патофізіологічним фундаментом дебюту ЦД2 у хворих з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді. Виявлені зміни можуть слугувати маркерами зміненого постковідного

стану вродженого імунітету у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період.

2. Вперше встановлено, що максимально високі рівні лейкоцитозу, нейтрофілозу, моноцитозу, значення індексу ВНЛ та значна лімфоцитопенія відзначалися у групі хворих з дебютом ЦД2 та $IMT \geq 25,0$ кг/м² в постковідний період порівняно з групою хворих з вперше виявленим ЦД2 та $IMT \geq 25,0$ кг/м² в передковідний період порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 та $IMT \leq 24,9$ кг/м² в постковідному періоді. Тобто у хворих з дебютом ЦД2 та $IMT \geq 25,0$ кг/м² в постковідному періоді найбільш яскраво відбиваються зміни в лейкоцитарному складі залежно від значень ІМТ, які є результатом сумарного впливу системних імунологічних порушень, що відбуваються в ковідному стані та зберігаються в постковідному періоді, та нашарування низькоінтенсивного хронічного запалення при дебюті ЦД2 – в постковідний період.

3. Вперше визначено, що у нормоглікемічних людей з $IMT \geq 25,0$ кг/м² в постковідному періоді реєструвалось найбільш значуще вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів за рахунок вірогідного збільшення абсолютної кількості нейтрофілів, моноцитів та індексу ВНЛ порівняно як з нормоглікемічними людьми та $IMT \leq 24,9$ кг/м² в постковідному періоді, так і з нормоглікемічними людьми та $IMT \leq 24,9$ кг/м² та $IMT \geq 25,0$ кг/м² в доковідний період, що свідчить про системний запальний вплив надлишкової маси тіла в постковідному періоді. Подібні зміни лейкоцитарного складу, що були виявлені у хворих з дебютом ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді, але менш значущі, були виявлені і у нормоглікемічних людей з різним ІМТ в постковідному періоді та були зовсім відсутні у нормоглікемічних людей з різним ІМТ в доковідний період, що свідчить про ключове значення зміненого постковідного стану імунітету в патогенезі дебюту ЦД2 у хворих з різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання,

4. Вперше виявлено при проведенні проточно-цитометричного дослідження стану імунофенотипу лімфоцитів крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD20 і CD56+ Т-клітини), що для хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період

характерне вірогідне зниження більшості субпопуляцій лімфоцитів порівняно з хворими із вперше виявленим ЦД2 у доковідний період та, відповідно, групами нормоглікемічних осіб у доковідний та постковідний періоди, що наразі вкладається в концепцію патогенетичного розвитку ЦД2 у постковідний період, при якому найбільш вразливим є ланцюг клітинного імунітету, що найбільш ушкоджений при дебюті ЦД2 на тлі перенесеного коронавірусного захворювання.

5. Вперше виявлено у когорті хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в постковідний період прогресуюче зниження всіх субпопуляцій лімфоцитів на тлі різко збільшених показників лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу запалення ВНЛ та лімфоцитопенії, що може пояснювати високий рівень запалення в поєднанні зі зниженням імунофенотипу лімфоцитів у хворих з дебютом ЦД2 і різним ІМТ в постковідний період. Поясненням цих процесів може бути те, що у хворих з дебютом ЦД2 в постковідний період відбувається нагнітання запальних процесів на вже наявне системне низькоградієнтне запалення з приєднанням імуносупресивного стану, притаманного постковідному періоду.

6. Вперше показано, що у пацієнтів у постковідний період з вперше виявленим ЦД2 і надлишковою масою тіла визначається максимальне підвищення вмісту прозапальних цитокінів – ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α та найсуттєвіше зниження протекторних цитокінів ІЛ-2, ІЛ-10 порівняно з групою пацієнтів у доковідний період з вперше виявленим ЦД2, а також групами нормоглікемічних осіб у до- та постковідний періоди, що є свідченням маніфестації запальної складової в імунологічному статусі у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період.

7. Вперше визначено поєднаний терапевтичний протизапальний та імуномодулюючий вплив метформіну у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період, а саме – нормалізація лейкоцитарного складу крові, імунофенотипу лімфоцитів крові, та відновлення балансу про- та протизапальних цитокінів до відповідних значень нормоглікемічних осіб з різним ІМТ в постковідному стані.

8. Вперше встановлені на підставі виявлених поєднаних дисрегуляторних змін вродженого та адаптивного імунітету і системного низькоінтенсивного запалення у хворих з вперше виявленим ЦД2 та нормальною і надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання основні клініко-імунологічні механізми дебюту ЦД2 у постковідний період та доведено патогенетичну обґрунтованість застосування метформіну як лікарського засобу з потужними властивостями імуномодулятора при визначенні терапевтичних стратегій у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період.

Практичне значення отриманих результатів. Аналіз результатів комплексного дослідження дозволив оптимізувати діагностику та лікування пацієнтів з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеної коронавірусної інфекції.

Впровадження результатів дослідження в практику. Результати дослідження впроваджено у Відділі профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (Акт впровадження від 23.04.2025р.); Науково-консультативному відділі амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією (Акт впровадження від 23.04.2025р.); Відділі діабетології (Акт впровадження від 25.04.2025 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею автора, який виконав патентно-інформаційний пошук. Спільно з науковим керівником обрали тему дисертаційного дослідження та спланували його виконання. Дисертант написав аналітичний огляд літератури, визначив актуальність, мету та завдання дослідження, дизайн дослідження, виконав підбір і визначив клінічні групи хворих для обстеження, зібрав всі результати лабораторних досліджень, провів статистичну обробку даних та аналіз отриманих результатів, написав та оформив текст дисертаційної роботи. Разом з керівником сформулювали висновки та практичні рекомендації. За матеріалами дисертаційної роботи дисертантом опубліковано 4 наукові статті. Співучасть співробітників Інституту у виконанні роботи відображена у спільних публікаціях.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення дисертаційної роботи були представлені у доповідях в рамках Науково-освітнього проєкту «Школа Ендокринолога» 6-9 вересня 2022 року (м. Київ), 1-4 листопада 2022 року (м. Київ), 18-22 квітня 2023 року (м. Ужгород), 5-9 вересня 2023 року (м. Львів), 14-18 листопада 2023 року (м. Чернівці), 16-20 квітня 2024 року (м. Ужгород), 18-22 червня 2024 року (м. Івано-Франківськ), 3-6 грудня 2024 року (м. Львів), 18-22 лютого 2025 року (м. Київ), 8-12 квітня 2025 року (м. Ужгород) та в рамках XXIV Національного конгресу кардіологів України 19-22 вересня 2023 року (м. Київ), XXV Національного конгресу кардіологів України 24-27 вересня 2024 року (м. Київ). Також заплановано доповідь у рамках XXVI Національного конгресу кардіологів України, який буде проведено 23-26 вересня 2025 року (м. Київ).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 4 статті у наукових фахових виданнях України, зокрема тих, які включені до міжнародної наукометричної бази Scopus.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена державною мовою на 227 сторінках друкованого тексту (185 сторінок основного тексту). Складається з анотації, вступу, огляду літератури, розділу опису матеріалу та методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, розділу аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, який налічує 354 посилань на 39 сторінках. Текст дисертації містить 14 таблиць і 48 рисунків.

РОЗДІЛ 1.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО РОЛЬ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ПАТОГЕНЕЗІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2-ГО ТИПУ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД

1.1.1. Цукровий діабет 2-го типу. Визначення, етіологія, клінічна картина та діагностика

Цукровий діабет – глобальна епідемія, масштаб якої невпинно зростає, є найпоширенішим захворюванням у світі після серцево-судинних та онкологічних хвороб. Особливістю цукрового діабету (ЦД) є значне підвищення ризику загрозливих для життя тяжких інвалідизуючих ускладнень таких, як серцево-судинні захворювання, ниркова недостатність, втрата зору, ампутація кінцівок тощо [1, 2, 3].

Захворюваність на ЦД подвоюється кожні 15 років; останні роки вона суттєво зросла майже у 2-3 рази і вражає 1 з 11 людей у віці 20–79 років. За прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, кількість хворих на ЦД в усьому світі досягне 643 млн до 2030 р. і 783 млн до 2045 р., водночас ріст поширеності відбуватиметься в основному за рахунок цукрового діабету 2-го типу (ЦД2), який становить 93-95 % від усіх випадків захворювання, інші – 10 % [4, 5, 12].

Цукровий діабет, особливо ЦД2, є однією з основних проблем охорони здоров'я 21-го століття. ЦД2 – це хронічне захворювання, яке характеризується резистентністю до інсуліну та недостатньою його секрецією [13, 14].

Збільшення кількості хворих на ЦД в усіх країнах світу, що носить характер пандемії, стає важливою проблемою, яка викликає тривогу людства внаслідок значного впливу на життя та витрати, пов'язані зі здоров'ям людини. Наразі висловлюють занепокоєння тим, що понад 1/3 смертей, пов'язаних із ЦД,

припадає на людей віком до 60 років. Кожні 5 секунд у світі йде з життя один хворий на ЦД [15].

ЦД – це медико-соціальна проблема, яка потребує великих фінансових затрат як з боку держави, так і самих хворих. Загальна вартість діагностованого діабету в США у 2022 р. складала 412,9 млрд доларів. Середні медичні витрати у людей з ЦД у 2,6 рази більші, ніж без діабету. Економічні втрати на ЦД продовжують обтяжувати суспільство як в США [16], так і в інших країнах світу [17, 18, 19, 20]. У Німеччині загальні щорічні витрати на ЦД1 зростуть до 2040 р. (до 1-4 млрд євро), а на ЦД2 (до 30-131 млрд євро). Загальні витрати складатимуть в середньому майже 2 та 79 млрд євро на ЦД1 та ЦД2 у 2040 р. відповідно [18].

Особливо захворюваність на ЦД2 зростає в країнах з низьким і середнім рівнями доходів. Очікується, що найбільше зростання поширеності ЦД до 2045 р. відбудеться у країнах із середнім рівнем доходів (21,1 %) порівняно з країнами з високими (12,2 %) і низькими рівнями доходів (11,9 %) [4, 13, 21]. Логічно, що найбільшу економію коштів можна чекати, якщо зменшити частоту розвитку та прогресування ускладнень.

Етіологія. Серед багатьох чинників ризику розвитку ЦД2, що спостерігаються переважно в людей похилого віку, основними є генетична схильність, надмірна маса тіла, малорухливий спосіб життя, стреси, гострі ураження підшлункової залози, серцево-судинні захворювання (ССЗ), шкідливі звички тощо [5, 6, 7]. Ризик ЦД2 позитивно корелює зі збільшенням індексу маси тіла (ІМТ), та експоненціально зростає з його збільшенням понад 30. Майже 50 % хворих на ЦД2 мають ІМТ >30 кг/м² і 30-40 % – 25–30 кг/м². Підвищене накопичення жиру в ектопічних ділянках тіла підвищує ризик ЦД2 більш ніж удвічі [22, 23, 24, 25]. Як за ЦД1, так і за ЦД2 генетика відіграє важливу роль; доказом генетичної зумовленості ЦД2 є висока частота захворювання в найближчих родичів хворих [26, 27]. Поширеність захворювання серед деяких етнічних груп майже у 50 % населення є підтвердженням спадкової природи хвороби [28]. Обставини, які пов'язані з психологічним стресом, або проблеми з психічним здоров'ям також підвищують ризик розвитку ЦД2 [29, 30, 31]. Проте є

й інші протилежні твердження. До прикладу, F. P. Chilunga та співавт. не виявили зв'язку між психосоціальним стресом вдома, на роботі та ЦД2 або рівнем HbA1c у жінок. Але більш виражені негативні життєві події такі як сприймання дискримінації спостерігали серед чоловіків з ЦД (ВШ = 1,01, 95 % ДІ 1,004–1,03) [32]. Крім того, зміни в навколишньому середовищі останні кілька десятиліть можуть відігравати певну роль в етіології ЦД2 через використання пестицидів, ліків і харчових добавок [33, 34, 35]. Забруднювачі навколишнього середовища можуть спричиняти порушення функції бета-клітин у тварин, найкращим прикладом цього є бісфенол А [36, 37, 38].

Клінічна картина. ЦД2 характеризується тривалим безсимптомним стабільним перебігом впродовж багатьох років, особливо в людей похилого віку, наявністю неспецифічних симптомів, на які хворі не звертають уваги, тому звертаються за допомогою до спеціалістів іншого профілю. Варто відзначити, що ЦД2 частіше виявляють випадково, під час обстеження з приводу інших захворювань. Клінічні прояви ЦД2 нерідко вже з перших років мають поліморфну симптоматику, що відображає наявність різних за ступенем вираженості, прогресування і локалізацією ангіоневропатії. На час діагностики понад 90 % мають ураження серцево-судинної системи, ішемічну хворобу серця, артеріальну гіпертензію, інфаркт міокарда, а в 20-40% виявляють ознаки діабетичної ретинопатії [39, 40, 41, 42].

Іноді у хворих на ЦД2 на тлі недіагностованого захворювання з'являються гіпоглікемічні стани, зумовлені гіперінсулінемією, що легко нівелюються прийомом їжі, особливо із вмістом вуглеводів. Спрага та поліурія незначно виражені і посилюються під вечір, після їжі та лише на тлі вираженої декомпенсації стають виразними [40, 41].

Діагностика. Діагностичні критерії ЦД узгоджені на міжнародному рівні. «Золотим стандартом», за критеріями ADA і ВООЗ, є визначення глюкози натще $> 7,0$ ммоль/л, через 2 год після ПГТТ або при випадковому визначенні в будь-який час доби $> 11,1$ ммоль/л та $\text{HbA1c} \geq 6,5 \%$ [43, 44].

За останні 40 років були пропозиції щодо визначення рівня глюкози в плазмі через 1 год, скорочуючи ПГТТ до 1 год та замінюючи рівень глюкози після навантаження. Порогові значення рівня глюкози в плазмі можна виявити раніше, ніж за рекомендовані 2-годинні. Ймовірно, цей діагноз буде більш оптимальним для африканської популяції [45, 46]. Діагнози ВООЗ та Американської Діабетичної Асоціації (АДА) щодо визначення порушення толерантності до глюкози не повністю співпадають, тому, на думку Y. Liu та співавт., діагностичні критерії варто переглянути і більш розумно буде класифікувати предіабет за трьома підтипами, згідно із запропонованою класифікацією АДА [47].

Вік, передожиріння/статус ожиріння та предіабет є основними чинниками ризику ЦД, який значно зростає з віком, тому, згідно з рекомендаціями АДФ, всім людям віком ≥ 35 років варто здійснювати скринінг на цукровий діабет [48, 49].

Впродовж багатьох років визначення глюкози венозної крові та рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) використовували як стандартні біомаркери для діагностики і скринінгу ЦД. Проте пошук нових потенційних біомаркерів продовжується й дотепер [50, 51]. Клінічно підтверджені біомаркери, такі як фруктозамін, 1,5-ангідроксибергамоттинол, амінокислоти з розгалуженим ланцюгом, адипокіни, лінолеїлгліцерофосфохолін, лізофосфатидилхолін, фетуїн-А показали високу специфічність і чутливість при діагностиці ЦД тому можуть використовуватися як альтернативні [52]. В майбутньому, на думку D. C. Saixeta та співавт., новим стане нетрадиційне визначення рівня глюкози в рідинах організму [53].

Слина наразі вивчена як індикатор розладів і захворювань краще, ніж кров. Деякі автори, рівень глюкози в слині вважають показником ЦД. За даними аналізу, рівень глюкози в слині був вищим у пацієнтів із ЦД, ніж у здорових людей контрольної групи [54]. Є дослідження, де рівень глюкози в слині значною мірою корелює з рівнем глюкози в сироватці крові, але натеper, ще відсутні перевірені методи виявлення глюкози в слині [53].

Таким чином, ЦД2 визнано серйозною проблемою для охорони здоров'я, який має значний вплив на життя та здоров'я людини і залишається однією з

найактуальніших медико-соціальних проблем суспільства, що зумовлено його ускладненнями, які спричиняють високу інвалідизацію, втрату працездатності та передчасну смертність.

1.1.2. Коронавірусна хвороба. Загальна характеристика

Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19), аббревіатура від **CO**rona **VI**rus **D**isease-2019, викликана коронавірусом-2 (SARS-CoV-2), спричинила пандемію, яка вплинула на здоров'я людей та економіку країн в усьому світі з початку 2020 року [55, 56]. Вперше COVID-19 була зареєстрована в Ухані (провінція Хубей (Китай) у грудні 2019 року), яка поширилася в усьому світі та впевнено й агресивно крокує по планеті [57]. 11 березня 2020 року COVID-19 була оголошена ВООЗ пандемією [58]. COVID-19 – це потенційно тяжка гостра респіраторна інфекція, інкубаційний період якої зазвичай складає 2-14 днів після контакту з вірусом [59]. Внаслідок важких форм захворювання у багатьох пацієнтів виникла необхідність госпіталізації через дихальну недостатність. За даними S. Ghahramani, майже 1/5 пацієнтів з важкими випадками COVID-19 госпіталізували у відділення інтенсивної терапії (ВІТ) [60]. Серед основних чинників ризику розвитку та тяжкого перебігу COVID-19 – похилий вік, артеріальна гіпертензія, ЦД, хронічні обструктивні захворювання легень, серцево-судинні й цереброваскулярні захворювання [61, 62, 63, 64, 65, 66]. Проте деякі вчені не вважають ЦД чинником ризику зараження SARS-CoV-2, але він пов'язаний із тяжчим перебігом і погіршенням результатів лікування [67, 68, 69].

Симптоми SARS-CoV-2 слабші, ніж SARS та MERS, але передача їх від людини до людини відбувається набагато швидше. Рівень смертності від SARS-CoV-2 становить 3,4 %, тобто менше, ніж за минулих спалахів, спричинених SARS-CoV і MERS, коли смертність становила 9,6 % та 35% відповідно [70, 71, 72, 73]. Хоча загальний рівень смертності низький, пацієнти з такими хронічними захворюваннями, як ЦД, гіпертонія та астма, як правило, страждають від важких наслідків захворювання [64, 65]. За результатами звіту Китайського центру з

контролю та профілактики захворювань, загальний коефіцієнт летальності був підвищеним у COVID-19 пацієнтів з такими супутніми захворюваннями як ССЗ (10,5 %), ЦД (7,3 %) та гіпертонія (6 %) [74].

Коронавіруси (родина Coronaviridae) визнані великою родиною одноланцюгових РНК-вірусів, відповідальних за легкі та тяжкі респіраторні інфекції, які широко поширені серед людей і тварин [75]. Наявність на поверхні вірусу чітких шипів із закругленими кінчиками забезпечує видимість наявності корон; звідси вірус отримав назву coronavirus (від латинського слова «корона») [76]. CoV належать до чотирьох видів, а саме α -CoV, β -CoV, γ -CoV і δ -CoV. Ссавців можуть інфікувати α -CoV, β -CoV і δ -CoV, тоді як птахів – γ -CoV і δ -CoV [77]. Від початку пандемії COVID-19 було виявлено та повідомлено про кілька мутацій SARS-CoV-2. Після варіантів Альфа, Бета, Гамма та Дельта з'явився варіант SARS-CoV-2 Омикрон [78, 79].

Збудник пандемії COVID-19 – вірус SARS-CoV-2 налічує понад 40 різновидів коронавірусів, який є сьомим відомим коронавірусом, який може інфікувати людей. Повний геном вірусу був встановлений та опублікований в GenBank [72, 80, 81, 82]. За даними електронної мікроскопії, віріони вірусу мають середні розміри (100–120 нм), біліпідну мембрану (суперкапсидну оболонку). Пепломери відіграють особливу роль у спроможності вірусу проникати вглиб клітини для подальшого розмноження [55, 75].

Вірус проникає в клітини-мішені через зв'язування з ангіотензинперетворюючим ферментом 2 (АПФ2), який експресується в кількох органах, в тому числі в ендокринних залозах. Пандемія COVID-19 може сприяти ожирінню та/або порушувати функцію підшлункової залози через цитокіновий шторм, сприяючи розвитку або загостренню ЦД2. Підшлункова залоза є мішенню для SARS-CoV-2, який реплікується в острівцях Лангерганса; після інфікування кількість інсуліно-секреторних гранул у бета-клітинах зменшується. Збільшення рецепторів АПФ2 при ожирінні, зазвичай пов'язаному з ЦД2 і хронічною гіперглікемією з її негативним впливом на імунну систему, може підвищити ризик зараження COVID-19 і захворюваність/смертність [55, 76]. У ролі основних

клітин-мішеней для коронавірусів виступають епітеліальні клітини та макрофаги, на поверхні яких розташовані рецептори, що вступають у взаємодію з поверхневим S-білком вірусу. S-білок «шипа» віріона має тримірну структуру й утворює специфічне рецепторне поле із украй високою тропністю до трансмембранного клітинного рецептора – білка АПФ2, що забезпечує проникнення коронавірусу всередину клітин органів-мішеней. Рецептори АПФ2 мають високу щільність у клітинах альвеолярного та бронхіального дерева легень і дещо нижчу в кишечнику. Тому найвразливішим органом є легені, особливо їхня дистальна ділянка, що й призводить до масивного просочування плазми крізь пори мембрани альвеолярної стінки в інтерстиціальний простір із формуванням псевдонабряку легень, відомого як гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС) [83, 84].

Поширення вірусу серед людей спостерігається завдяки дифузії респіраторних крапель (повітряно-крапельним шляхом) [58, 85]. Про передачу вірусу від людини до людини також підтверджують випадки захворювань серед медичних працівників, який діагностували у 10,3 % [86, 87, 88]. Великі дихальні краплі (> 5 мкм) зберігаються в повітрі відносно короткий термін і долають менші відстані, як правило, до 1 м, тоді як насичені вірусами менші аерозольні краплі (< 5 мкм) долають більші відстані понад 1 м [89].

Незважаючи на те, що ризик тяжкого перебігу захворювання відзначають у 60-річних людей і старших, COVID-19 уражає людей будь-якого віку, особливо пацієнтів із таким захворюванням як ЦД [90]. Z. Wu та співавт. у результаті аналізу 72 314 випадків COVID-19 констатували, що 87 % – це були хворі віком 30-79 років [74].

COVID-19 ніколи раніше не поширювалася в такому масовому масштабі у світі. На червень 2024 р. кількість захворювань на COVID-19 у всьому світі досягла понад 700 млн підтверджених випадків, з яких 7 млн завершилися летально [91]. В Україні **COVID-19** вперше була діагностована 3 березня 2020 р. в м. Чернівці, а перший летальний випадок був зареєстрований 13 березня. На 13

квітня 2024 р. в Україні нараховували 5 557 995 занедужавших внаслідок COVID-19, з них померлих – 112 418.

1.1.3. Особливості поєднання цукрового діабету 2-го типу та COVID-19

ЦД2 є одним з найпоширеніших супутніх захворювань після гіпертонії у хворих на COVID-19 [92, 93, 94]. У хворих на ЦД2 підвищений ризик інфікування SARS-CoV-2 порівняно із загальною популяцією в 1,5-4,0 рази з гіршим прогнозом і підвищеною смертністю [66, 94]. ЦД і гіперглікемія, асоційовані з COVID-19, були виявлені у 19,70 % і 25,23 % пацієнтів відповідно [95]. У більшості досліджень було продемонстровано зв'язок між ЦД2 і більшою вразливістю до важкого перебігу COVID-19, вищим ризиком розвитку ускладнень, вищими показниками госпіталізацій, посиленою тяжкістю захворювання, ГРДС і смертністю [61, 96, 97, 98, 99]. Крім того, мета-аналіз дев'яти досліджень китайських вчених ($n = 1936$) показав значну кореляцію між тяжкістю COVID-19 і ЦД (ВШ 2,67, 95 % ДІ; 1,91–3,74; $p < 0,01$) [100]. В іншому дослідженні рівень смертності серед пацієнтів з ЦД становив 7,3 % на відміну від 2,3 % серед 44 672 хворих на COVID-19 без діабету [74]. У дослідженні 1122 пацієнтів із COVID-19 у 88 центрах США встановило, що ЦД пов'язаний з більш ніж чотирьох разовим зростанням смертності [101]. На сьогодні роблять припущення, що інфекція SARS-CoV-2 і ЦД пов'язані трьома різними способами: інфекція пов'язана із ослабленою імунною системою, тривалим запаленням та ймовірно з дисфункцією підшлункової залози [102]. Ослаблена імунна система спричиняє зниження розпізнавання патогенів, порушення фагоцитарної активності та зниження вироблення хемокінів і цитокінів імунними клітинами, що сприяє підвищеній вразливості хворих на ЦД до інфекції [103]. Поширеність ЦД у пацієнтів з COVID-19 відрізняється залежно від регіону, віку та етнічної приналежності. J. Yang та співавт. у мета-аналізі виявили, що поширеність ЦД майже подібна до такої в загальній популяції серед хворих на COVID-19. Із 46 248 хворих на COVID-19 діабет був виявлений у 8 % [104].

ЦД2 і COVID-19 мають антагоністичний зв'язок [105, 106]. Неконтрольований ЦД погіршує COVID-19 зі схильністю до підвищення захворюваності. Неадекватне лікування ЦД, прогресування від предіабету до маніфестного діабету, зростання рівня захворюваності на діабет, індукованого кортикостероїдами – все це пов'язано з пандемією COVID-19.

У ретроспективному дослідженні 400 пацієнтів із підтвердженим COVID-19 ($n = 200/400$ пацієнтів з ЦД проти $n = 200$ пацієнтів без ЦД) поширеність станів після COVID-19 серед пацієнтів з ЦД становила 34,9 %, порівняно з 14,1 % серед тих, хто не мав діабету. Пацієнти з діабетом повідомили про значне погіршення свого функціонального стану після COVID-19: 34,8 % зазнали порушення фізичної активності, а 32,6 % повідомили про відчуття болю і дискомфорт, порівняно з 15,4 % і 11,5 % відповідно серед людей без ЦД. Поважніший вік і жіноча стать були пов'язані з більшою поширеністю станів після COVID-19 у групі пацієнтів з ЦД. Пацієнти з ЦД повідомляли про підвищену частоту та тяжкість функціональних станів після COVID-19 порівняно з тими, хто не мав діабету [107].

Отже, пацієнти з ЦД2 та COVID-19 мають високий ризик госпіталізацій у ВІТ та більш тривале перебування в стаціонарі. Для них характерні вищий ризик тяжкої пневмонії, вищі рівні сироваткових біомаркерів, пов'язаних із запаленням, слабша імунна відповідь тощо. Відомо, що інфікування SARS-CoV-2 може призвести до змін метаболізму глюкози, що ускладнює патофізіологію ЦД, демонструючи дефіцит інсуліну або підвищений ризик діабетичного кетоацидозу.

1.1.4. Механізми взаємозв'язку цукрового діабету 2-го типу та COVID-19

Між ЦД і COVID-19 існує двонаправлений зв'язок: інфекція COVID-19 може впливати на виникнення та/або розвиток ЦД, а ЦД може впливати на ризик виникнення та/або розвиток інфекції COVID-19 [55, 105, 106]. Основним патофізіологічним механізмом ураження різних органів і тканин при COVID-19 є

експресія рецептора АПФ2. Вірус проникаючи у клітини пошкоджує різні органи [72, 108, 109], в тому числі бета-клітини острівців Лангерганса та викликає дебют ЦД [110]. Вищі рівні експресії рецептора АПФ2 можуть сприяти ефективному зв'язуванню з SARS-CoV-2 після його інвазії в респіраторний епітелій та інші клітини-мішені. Крім того, проникнення SARS-CoV-2 спостерігають у жировій тканині людей з ожирінням і ЦД [111]. Після розшифровки інтерфейсу між АПФ2 та вірусним S-білком, було встановлено, що ефективність залучення АПФ2, є ключовим чинником вірулентності COVID-19 [112]. АПФ2 – інтегральний мембранний глікопротеїн, який конститутивно експресується епітеліальними клітинами легень, нирок, кишківника та кровоносних судин і має дві форми білка: клітинну і циркулюючу. Клітинний білок АПФ2 є повнорозмірним білком, який експресується із надлишком у пневмоцитах та ентероцитах тонкої кишки [113]. Циркулюючий АПФ2 відщеплюється від повнорозмірного клітинної мембрани за допомогою металопротеази ADAM17, після чого вивільняється у позаклітинне середовище. Клітинний АПФ2 експресується у клітинній мембрані та розщеплюється за допомогою трансмембранної серинової протеази II типу (TMPRSS2), що своєю чергою призводить до злиття клітинної мембрани із SARS-CoV-2. Після цього РНК SARS-CoV-2 виділяється в цитоплазму і відбувається вірусна реплікація. Розчинний АПФ2 може зв'язуватись з РНК вірусу, проте без внутрішньоклітинного середовища вірус не може бути реплікований [110]. Якщо в імунітеті людини відсутня здатність до переваги над інфекцією, SARS-CoV-2 буде реплікуватись, витіснити клітини АПФ2 і руйнувати клітини хворого. Внаслідок цього відбудеться маніфестація цитокинового шторму і всі системи організму втратять свої функції [114]. Експресія АПФ2 може бути зниженою у пацієнтів з ЦД внаслідок глікування, що може викликати важчі наслідки перебігу COVID-19, а саме тяжкі ушкодження легень і маніфестацію ГРДС [115].

Дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) є основним рецептором MERS-CoV, а не SARS-CoV-2. ДПП-4 – це трансмембранний глікопротеїн II типу, який експресується в багатьох органах, таких як легені, селезінка, нирки, печінка та імунні клітини. Також його називають CD26 (білком клітинної поверхні

лімфоцитів), який відіграє важливу роль в імунній системі як маркер, що активується Т-лімфоцитами, і є регулятором багатьох хемокінів [116, 117, 118]. ДПП-4 в легенях експресується фібробластами, демонструючи проліферативну дію [119]. Експресія ДПП-4 є високою при запаленні легень, що може свідчити про підвищену запальну відповідь і важкість ушкодження легень [120].

Натепер функції ДПП-4 ще не повністю вивчені, проте відомо, що ДПП-4 відіграє одну з ключових ролей у гомеостазі глюкози та інсуліну. ДПП-4 здатна руйнувати інкретини, а саме глюкагоноподібний пептид 1 (ГПП1) та глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид, внаслідок чого відбувається зниження секреції інсуліну та порушення метаболізму вісцеральної жирової тканини. Також ДПП-4 нормалізує постпрандіальну глікемію завдяки деградації ГПП1 [121, 122]. Важливим чинником важкості перебігу COVID-19 є те, що експресія ДПП-4 вища у вісцеральній жировій тканині і безпосередньо корелює із запаленням адипоцитів та інсулінорезистентністю [55, 97]. Тому, жирова тканина може діяти як резервуар для вірусу, сприяючи стійкій запальній відповіді та несприятливому прогнозу [123]. Метаболічна дисфункція є чинником ризику важкої гострої форми COVID-19, з'являються докази, що цей чинник разом із хронічним запаленням можуть спричиняти схильність до постковідного синдрому [124].

У пацієнтів з ЦД2 спостерігають значно вищу експресію рецептора SARS-CoV-2 АПФ2, що може пришвидшити проникнення вірусу в клітини та збільшити вірусне навантаження, ускладнюючи інфекцію. ДПП-4 має захисну дію проти вірусних інфекцій [125]. Крім того, ДПП-4 широко асоціюється з ключовими білками при ЦД. COVID-19 може впливати на ДПП-4 у пацієнтів з ЦД, викликаючи високу смертність. Інгібітори ДПП-4 та антагоністи ІЛ-6 можуть зменшити вплив інфекції COVID-19 на пацієнтів з діабетом [126]. У хворих на ЦД2 знижується експресія ДПП-4, що своєю чергою свідчить про підвищену сприйнятливість до COVID-19.

Точні механізми, що викликають ЦД у пацієнтів з COVID-19, невідомі. Проте кілька складних взаємопов'язаних процесів, до прикладу, раніше не виявлений

діабет, стресова гіперглікемія, гіперглікемія, викликана стероїдами, і прямий або непрямий вплив SARS-CoV-2 на бета-клітини, ймовірно будуть причетні [127]. Схоже, процеси, пов'язані з COVID-19 і ЦД2, утворюють порочне коло, доповнюючи один одного.

1.1.5. COVID-19 та імунологічні аспекти цукрового діабету 2-го типу

ЦД2 є захворюванням, в основі якого лежить хронічне низькоградієнтне запалення, що характеризується наявністю характерних біомаркерів запалення (лейкоцитозу, моноцитозу, нейтрофіліозу, підвищеного індексу запалення ВНЛ, збільшення рівнів С-реактивного білка (СРБ) та прозапальних цитокінів) [1, 128, 129]. А. S. Chan та співавт., до прикладу, демонструють, зміни в лейкоцитарному складі крові під час дебюту ЦД2 за різного ІМТ у постковідному періоді [130]. Збільшення індексу ВНЛ у пацієнтів із ЦД2 свідчить про фундамент запального захворювання, значущість якого як чинника запалення зростає як від зменшення кількості лімфоцитів, так і від збільшення кількості нейтрофілів [131].

Надлишкова маса тіла або ожиріння на тлі COVID-19 є важливими чинниками ризику прозапальної відповіді як результат змін лейкоцитарних характеристик складу крові, які можуть сприяти виникненню ЦД2. Низькоградієнтне запалення відіграє важливу роль у патогенезі ЦД2, зокрема в розвитку інсулінорезистентності, пов'язаної з ожирінням [132]. Люди з супутніми захворюваннями та люди похилого віку з надлишковою масою тіла мають високий ризик розвитку загострення запальної реакції, пов'язаної з COVID-19, що призводить до маніфестації ЦД2 в постковідному періоді [133].

У пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 у доковідний період відзначали підвищення субпопуляцій лімфоцитів у ПК за винятком CD20+ [134, 135] і прямий кореляційний зв'язок між підвищенням кількості субпопуляцій лімфоцитів крові та рівнем ІМТ [136, 137]. Найбільше підвищення рівня лейкоцитів було у групі пацієнтів з дебютом ЦД2 в постковідному періоді

порівняно з доковідним періодом [138]. Дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідний період асоціювались зі значним підвищенням індексу ВНЛ [138]. У пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 в доковідному періоді спостерігали статистично достовірний лейкоцитоз порівняно з групою нормоглікемічних людей [139]. Ситуація в постковідному періоді протилежна [140]. Кількість Т-лімфоцитів (CD4+ і CD8+) у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 в постковідному періоді нижча, ніж у пацієнтів без ЦД [141, 142].

Дані про клінічні та імунологічні особливості важкої пневмонії COVID-19 вказують на те, що SARS-CoV-2 може насамперед впливати на Т-лімфоцити, зокрема на CD4+ і CD8+ Т-клітини, що призводить до зменшення кількості та виробництва ІФН- γ Т-клітинами (CD4+) [142]. В. Diao та співавт. продемонстрували значне зниження кількості Т-клітин у пацієнтів з COVID-19, що зумовлює їхнє функціональне виснаження [143]. У пацієнтів з важкою COVID-19 підвищений рівень цитокінів, таких як ІЛ-1, ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10, ФНП- α та розчинний ІЛ-2R, обумовлювали гострий запальний шторм [144, 145, 146, 147, 148]. Серед хронічних супутніх захворювань ЦД2 на тлі COVID-19 мав другий найвищий рівень захворюваності (7,4 %–19,0 %) після гіпертонії (15 %–30 %) [149, 150]. Ймовірно, хворі на ЦД2 мають вищий ризик важкої форми COVID-19 і смертності. Частота ЦД зросла майже на 60 % при інфекції COVID-19 [74, 151, 152, 153, 154, 155]. Рівні ІЛ-6, феритину, СРБ та D-димера були значно підвищеними у пацієнтів з ЦД, що свідчить про те, що запальний цитокіновий шторм був пов'язаний з гіршим прогнозом порівняно з пацієнтами без ЦД [153].

Грунтуючись на ретроспективному дослідженні 306 пацієнтів із COVID-19 (129 пацієнтів з ЦД і 177 без), М. Нап та співавт. вперше виявили у хворих на ЦД відмінні імунні характеристики від пацієнтів без ЦД у тому числі і помітно підвищений рівень цитокінів, знижений вміст Т-хелперів типу 2, знижене співвідношення цитокінів Т-хелперів типу 1 (Th1)/Т-хелперів типу 2 (Th2) й зменшення кількості Т-клітин (CD4+, CD8+) та природних клітин-кілерів. Підвищений рівень цитокінів та ослаблені імунні клітини були пов'язані зі смертністю від COVID-19 у пацієнтів із ЦД2 [156].

W. Guo та співавт. [153] у пацієнтів з ЦД виявили набагато вищий показник смертності (42,6 %), ніж у пацієнтів без діабету (10,7 %) і вперше довели, що пацієнти з рівнем глікемії натще $> 7,0$ ммоль/л або постпрандіальної гіперглікемії $> 11,1$ ммоль/л при госпіталізації мають значно нижчий шанс виживання порівняно з пацієнтів з рівнем глікемії натще $< 7,0$ ммоль/л або постпрандіальної гіперглікемії $< 11,1$ ммоль/л, що переконливо вказує на те, що ЦД або гіперглікемія можуть бути потенційними чинниками ризику летальних наслідків від COVID 19. При перегляді імунного статусу пацієнтів було виявлено, що ЦД2 демонструє помітно знижену кількість імунних клітин, таких як Т-клітини (CD4+, CD8+), NK-клітин та очевидний дисбаланс цитокінів Th1/Th2, що сигналізує про надмірну активацію Th2 клітинної функції, тим самим посилюючи тяжкість COVID-19. Вже давно визнаний зв'язок між ЦД та інфекцією [157], а ЦД2 розпізнано як чинник ризику прогресування захворювання та смертності від SARSCoV, MERS-CoV та SARS-CoV-2 [153, 158, 159, 160, 161]. Підтвердженням висновків щодо показників смертності демонструє дослідження, в якому показано, що ЦД1 і ЦД2 незалежно асоціювалися зі значним збільшенням ймовірності смертності в стаціонарних хворих на COVID-19 [162], а ІМТ як незалежний чинник був пов'язаний зі ступенем тяжкості COVID-19 (дослідження CORONADO) [163]. Співвідношення Th1/Th2 може бути пов'язано з імунними патогенними механізмами COVID-19 у пацієнтів із ЦД2, що призводить до вищого показника смертності порівняно з пацієнтами без ЦД [164]. За нормальних умов ІФН- γ може індукувати диференціювання клітин Th0 у клітини Th1, тоді як під час інфекції SARS-CoV-2, знижений рівень продукції ІФН- γ зменшить виробництво Th1, що викликає подальше ослаблення протівірусної імунної відповіді Т-клітин CD4+. Як цитокінові порушення, так і виснаження Т-клітин у хворих на ЦД вказують на негативні клінічні результати [138, 143, 147, 148, 165, 166, 167]. Гіперглікемія та інсулінорезистентність сприяють посиленню синтезу глікозилювання кінцевих продуктів і прозапальних цитокінів, окисного стресу та молекул адгезії, які можуть бути основним механізмом, що призводить до більшої схильності до інфекцій з гіршими наслідками у пацієнтів з ЦД [168].

Орієнтація на надмірну експресію ефектів ІЛ-6 з моноклональним антитілом проти рецептора ІЛ-6 або за допомогою інгібіторів Янус-кінази особливо буде корисним для лікування пневмонії COVID-19 при ЦД у майбутньому [169]. R. Zhao та співавт. наголошують, що цитокіни Th1 та ІФН- γ , ФНП- α й СРБ, але не цитокіни Th2 були значно вищими в групі хворих на ЦД2, ніж у групі без ЦД2. У разі інфікування SARS-CoV-2 було значне підвищення обох цитокінів Th1 і Th2 у пацієнтів з ЦД2 та без [170]. Хворі на ЦД мали значно знижену кількість лімфоцитів, особливо периферичних Т-клітин (CD4+, CD8+) і NK-клітин порівняно з пацієнтами без ЦД при SARS-CoV-2 інфекції. Дослідження L. Guo та співавт. вірусної пневмонії, грипу А, аденовірусу, бокавірусу, риновірусу людини та коронавірусу, а не SARS-CoV-2, виявили вищу смертність у пацієнтів із нижчими абсолютними показниками Т-клітин (CD8+, CD4+) [171]. Щодо пневмонії, викликаной COVID-19, кількість Т-клітин значно знижена у пацієнтів з COVID-19, а ті Т-клітини, що вижили, функціонально виснажені [172, 173]. MERS-CoV може ефективно індукувати апоптоз Т-клітин у периферичній крові та лімфоїдних органах людини, залучаючи шляхи активації зовнішнього і внутрішнього апоптозу [174]. Інфікування епітеліальних клітин у дихальних шляхах і подальше розмноження вірусу імовірно можуть викликати апоптоз, запальні реакції, активацію прозапальних цитокінів або хемокінів. Цитокіновий шторм, легенева та ендотеліальна дисфункція і гіперкоагуляція можуть сприяти розгортанню патогенних механізмів у хворих на COVID-19 із ЦД2 [175]. Гіперглікемія може пошкодити гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову вісь, що призводить до високої секреції кортизолу. Надмірна секреція кортизолу може не тільки підвищувати рівень глюкози в сироватці крові, але й пригнічувати імунну систему та імунні клітини (замкнуте коло) [176]. Дослідження M. Han та співавт. надає чіткі докази того, що у пацієнтів з ЦД2 або з гіперглікемією спостерігається очевидне зниження імунних клітин і дисбаланс цитокінів TH1/Th2, які були пов'язані з високою смертністю хворих на COVID-19 і ЦД2. Під час COVID-19 спостерігали вплив ЦД2 або гіперглікемії на кількість імунних клітин, включаючи Т-клітини (CD4+, CD8+) та NK-клітини й зниження співвідношення

цитокінів Th1/Th2, що може погіршувати тяжкість COVID-19. Це дослідження може прояснити комплекс імунологічних механізмів і взаємозв'язок між ЦД2 та COVID-19 [156].

1.1.6. Постковідний синдром. Дебют цукрового діабету 2-го типу після перенесеного COVID-19

COVID-19 несе загрозу не лише як тяжке гостре респіраторне захворювання, а й лишає по собі значущий слід тобто порушення здоров'я в подальшому житті [177, 178, 179].

Захворюваність на тривалий COVID-19 зростає разом із тяжкістю гострого захворювання, але навіть легке захворювання може бути пов'язане з негативними наслідками [180]. Незважаючи на те, що переважна більшість пацієнтів одужує, в значної частини розвивається постковідний синдром різного ступеня тяжкості. Симптоми, що зберігаються впродовж двох і більше тижнів у 10 % хворих після COVID-19, потенційно можуть вважатися довготривалими наслідками захворювання [180]. Пацієнти можуть страждати від кількох виснажливих симптомів/ознак (більше 200) постковіду, які можуть розвинутись майже у 10-70 % інфікованих і тривати понад 12 тижнів після COVID-19 [177, 181, 182, 183, 184]. Найпоширеніші прояви постковідних розладів – слабкість, втома, головний біль, когнітивні порушення, довготривала субфебрильна температура, дифузна міалгія, лімфаденопатія, порушення дихання (задишка), втрата нюху та смаку, пітливість, нудота, втрата волосся тощо [180].

Однозначного визначення патологічного стану після гострої COVID-19 не існує. Конгломерат симптомів після гострої COVID-19 отримав назву «тривалий COVID-19» («long COVID-19»), «хронічний COVID-19» («chronic COVID-19»), «постковід далеkobійників» («Post-COVID Long Haulers»), «постковідний синдром» («post-COVID syndrome»), «синдром після гострого COVID-19» («post-acute COVID-19 syndrome») і постковідний стан («post COVID-19 condition»), який вплинув на життя мільйонів людей в усьому світі [185, 186, 187].

Постковідний синдром – це стан, що характеризується тривалими наслідками, які зберігаються і після типового періоду реконвалесценції COVID-19, впливаючи на будь-яку систему органів. Тривалий COVID-19 – це термін, який використовують, коли симптоми тривають понад 4 тижні від початку інфекції, тоді як постковідний синдром – це термін, який використовують, коли симптоми тривають понад 4-12 тижнів [188]. Він є дуже непередбачуваним через різноманітність інтенсивності симптомів, тривалості, частоти, тяжкості початкового захворювання та характеристик пацієнта. За тривалого COVID-19 спостерігають стійку дисрегуляцію широкого спектру цитокінів через тривалий час після інфікування. Впродовж тривалого COVID-19 ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α залишаються підвищеними [189, 190]. J. X. Yin та співавт. продемонстрували підвищення ІЛ-6 пов'язане з тривалим COVID-19. Результати цього дослідження свідчать, що високий рівень цього імунного медіатора є основною детермінантою тривалого перебігу COVID-19, що може слугувати предиктором захворювання або принаймні інформувати про ранню стадію тривалого перебігу. Ці дані узгоджуються з даними інших дослідників [191, 192]. Потреба в штучній вентиляції легень (ШВЛ) також була визначена як достовірний предиктор постковідного синдрому [193].

У систематичному огляді, який включав аналіз понад 47 млн учасників, COVID-19 асоціювався з 66 % ризиком ЦД порівняно з пацієнтами без COVID-19 [194]. Ці дані співпадають з даними дослідження Т. Sathish та співавт., які досліджували 3711 пацієнтів з COVID-19 і вперше діагностованим ЦД [195]. Подібні дослідження можуть свідчити про вищий ризик розвитку ЦД після перенесеної COVID-19. У людей, які є групою підвищеного ризику розвитку ЦД, внаслідок підвищеної маси тіла та зниженої чутливості до інсуліну, застосування стероїдів може викликати дебют ЦД [196, 197, 198, 199, 200]. Доступна інформація про дебют ЦД є в дослідженні, яке ґрунтується лише на перших чотирьох тижнях після встановлення діагнозу COVID-19, але вона може бути недостатньою для явних показників дебюту ЦД після COVID-19. Протягом чотирьох тижнів неможливо достовірно оцінити зміни глікованого гемоглобіну.

Проте, навіть такі дані свідчать про підвищений ризик розвитку ЦД після перенесеної COVID-19 [127].

Постковідний синдром спостерігали як у пацієнтів з ЦД2, так і без, але тяжкий його перебіг і рівень смертності були вищими у хворих на ЦД [201]. За даними A. Dennis та співавт., 60 % пацієнтів з низьким ризиком смертності від COVID-19 страждали від важкого перебігу тривалого COVID-19 [202].

Реабілітація таких пацієнтів часто відбувається повільно та вимагає багатoproфільних зусиль. Пацієнтам з ЦД варто дотримуватися основних принципів лікування; строгий глікемічний контроль і контроль супутніх захворювань під час гострого перебігу COVID-19 зменшили б розвиток постковідного синдрому й допомогли б впоратися з ним. Стероїди необхідно застосовувати лише за показаннями, протягом найкоротшого періоду, при цьому глікемію варто суворо контролювати [203]. Позитивним є те, що постковідний синдром з часом покращується у значної кількості пацієнтів. Так, стійкі симптоми спостерігали у 13 % пацієнтів, які тривали >28 днів, у 4,5 % – > 8 тижнів і у 2,3 % – > 12 тижнів [204].

Виявлення потенційних чинників ризику для кращого розуміння того, хто має ризик розвитку постковідного синдрому, є важливим, оскільки це дозволить отримати ранню та відповідну клінічну підтримку. При оцінці демографічної характеристики та супутніх захворювань, які пов'язані з підвищеним ризиком розвитку постковідного синдрому, включали такі чинники ризику як вік пацієнта; стать; ІМТ; статус куріння; супутні захворювання, в тому числі тривога та/або депресія, астма, хронічна хвороба нирок, хронічна обструктивна хвороба легень, діабет, імуносупресія та ішемічна хвороба серця; попередня госпіталізація або госпіталізація у ВІТ з COVID-19; та попередня вакцинацію проти COVID-19. Результати мета-аналізу показали, що жіноча стать (ВШ, 1,56; 95 % ДІ, 1,41-1,73), вік (ВШ, 1,21; 95 % ДІ, 1,11-1,33), високий ІМТ (ВШ, 1,15; 95 % ДІ, 1,08-1,23) і куріння (ВШ, 1,10; 95 % ДІ, 1,07-1,13) були пов'язані з підвищеним ризиком розвитку постковідного синдрому. Крім того, було виявлено, що наявність супутніх захворювань і попередня госпіталізація або госпіталізація у ВІТ також

пов'язані з високим ризиком постковідного синдрому (ВШ, 2,48; 95 % ДІ, 1,97-3,13 і ВШ, 2,37; 95 % ДІ, 2,18-2,56 відповідно). Пацієнти, які були вакциновані проти COVID-19 двома дозами, мали значно нижчий ризик розвитку постковідного синдрому порівняно з пацієнтами, які не були вакциновані (ВШ, 0,57; 95 % ДІ, 0,43-0,76). У цьому систематичному огляді та мета-аналізі автори продемонстрували зв'язок певних демографічних характеристик (до прикладу, вік і стать), супутніх захворювань і важкої форми COVID-19 з підвищеним ризиком постковідного синдрому, тоді як вакцинація відігравала захисну роль проти розвитку наслідків постковідного синдрому. Ці результати можуть дозволити краще визначити осіб з підвищеним ризиком розвитку наслідків перенесеного COVID-19, і надати додаткові докази переваг вакцинації [187].

1.2. ІМУНОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ ВПЛИВУ МЕТФОРМІНУ НА СТАН ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНОМУ ПЕРІОДІ

1.2.1. Сучасні уявлення про лікування цукрового діабету 2-го типу при COVID-19 та в постковідному періоді

Вивчення стандартної цукрознижувальної терапії призвело багатьох дослідників до перегляду схем лікування пацієнтів з ЦД і COVID-19, враховуючи наявні дані про механізм взаємодії двох захворювань та розуміння точної ролі сучасних медпрепаратів, що є важливим в епоху глобальних пандемій. НЗКТГ2і, арГПП-1, піоглітазон та навіть інсулін можуть підсилювати експресію рецептора АПФ-2 [205], що може викликати тяжчий перебіг COVID-19 та летальні наслідки [55].

Метформін, який призначають як препарат першої лінії для лікування ЦД2 завдяки його сильному цукрознижувальному ефекту, добре встановленому профілю безпеки та відносно низькій вартості, сприятливо впливає на інфекцію Sars-CoV2 [206]. Так як метформін не взаємодіє з АПФ-2 його можна призначати при легкій формі COVID-19 для утримання адекватного глікемічного контролю [207].

1.2.2. Метформін. Загальна характеристика препарату, механізми впливу на цукровий діабет 2-го типу

Метформін (1,1-диметилбігуанід гідрохлорид) – це один із найпопулярніших пероральних цукрознижувальних препаратів першої лінії, який призначають для лікування ЦД2 вже понад 60 років [206, 208, 209, 210, 211]. Препарат, який синтезували з рослини *Galega officinalis* (козлятник лікарський), після досліджень французького фізика Жана Стерна, вперше почали використовувати як ліки в 1957 р. [212, 213, 214]. Метформін спочатку запропонували для лікування ЦД2 у людей з ІМТ 25-59 кг/м², показником

глюкози натще $>11,0$ мг/дл, HbA1C $>6,0$ % та у пацієнтів зі схильністю до гестаційного діабету [211, 215, 216, 217]. Ефективність препарату доведена як в якості монотерапії, так і в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами такими як інсулін, препарати сульфанілсечовини, тіазолідиндіонами, агоністами ГПП-1, інгібіторами ферменту ДПП-4 та ін. для зниження дози інсуліну та підсилення дії глюкозознижувальних препаратів. Особливо ефективне поєднання метформіну з агоністами ГПП-1 та інгібіторами ДПП-4 для лікування серцево-судинних ускладнень ЦД2 [218, 219, 220].

Метформін має декілька механізмів, які покращують стан печінки, а саме зниження активних форм кисню, ядерного фактору каппа бета (НФ-кВ), ферментів печінки, покращення чутливості до інсуліну та ліпофагії печінкових клітин [210, 213, 221, 222]. Найпоширенішим традиційним механізмом дії метформіну вважають його вплив на зниження виробництва глюкози в печінці, завдяки запобіганню глюконеогенезу та/або зниженню чутливості до інсуліну без підвищення його концентрації в плазмі [207, 217, 223, 224]. Клінічно значущі (50-100 мкМ) концентрації метформіну пригнічують глюконеогенез у печінці селективним для субстрату способом як *in vitro*, так і *in vivo*, підтримуючи окисно-відновний механізм дії препарату [207]. Вплив метформіну на зниження рівня глюкози в крові значною мірою пов'язаний із пригніченням глюконеогенезу в печінці, що, ймовірно, досягається частковим інгібуванням комплексу 1 дихального ланцюга мітохондрій з наступним підвищенням внутрішньоклітинних рівнів АМФ і активацією кінази. Багато з цих ефектів, ймовірно, опосередковуються активацією АМР-кінази та наступними ефектами, що інгібують прозапальні сигнальні каскади mTOR і ядерний фактор каппа-Б (НФ-кВ) [224].

У хворих на ЦД2, яких лікували метформіном, початковий первинний гіпоглікемічний ефект препарату забезпечувався не в циркуляції, а в дванадцятипалій і тонкій кишках, в яких знаходяться L- і K-клітини, виділяють інкретиновий гормон – ГПП-1 [225, 226, 227, 228]. Накопичення глюкози в кишечнику після введення метформіну в 300 разів вище, ніж у плазмі крові, в той

час як накопичення глюкози в печінці тільки в 10 разів більше, ніж у циркулюючій крові [229].

Глюконеогенез відповідає за 26-97 % вироблення глюкози печінкою, яке залежить від рівня маси тіла пацієнта, його нормоглікемічного статусу або підтвердженого діагнозу ЦД2 [223, 230, 231, 232, 233]. У певних випадках, коли діагноз ЦД2 встановлений, цей механізм має вирішальне значення, оскільки посилене та неконтрольоване виведення глюкози з організму є важливим патофізіологічним механізмом, контроль за яким може мати ключове значення для подальшого прогнозу розвитку тяжкості захворювання [207, 224, 229].

Одним із важливих механізмів метформіну є його вплив на шлунково-кишковий тракт. Всмоктування препарату частково відбувається в тонкому кишківнику [233, 234], але більша його частина залишається в шлунково-кишковому тракті, водночас метформін посилює анаеробний метаболізм глюкози в ентероцитах, що викликає зниження поглинання глюкози та збільшення доставки лактату до печінки [229, 235, 236, 237, 238]. Ще один механізм дії метформіну – це його вплив на метаболізм глюкози завдяки збільшенню секреції ГПП-1 [228, 238, 239, 240, 241]. ГПП-1 виділяється у кишківнику, знижуючи рівень глюкози в крові, що добре корелює зі зменшенням апетиту та всмоктуванням вуглеводів [238, 242, 243, 244, 245, 246].

Важливими також є зміни кишкового мікробіому, які пов'язані безпосередньо з дією метформіну, а не з ЦД [247]. Завдяки метформіну у хворих на ЦД2 порушення мікробіому кишківника можна моделювати [248], що призводить до підвищених рівнів урсодезоксихолевої кислоти, яка пригнічує активність кишкового фарнезоїдного рецептора X, що завершується покращенням толерантності до глюкози [233, 247, 249, 250].

У людей з підтвердженим діагнозом ЦД2, метформін має суттєвий вплив на масу тіла. Безпосередньо це пов'язано зі зниженням маси тіла, порівняно з хворими, які отримують як цукрознижувальну терапію, препарати сульфонілсечовини, тiazолідиндіони та інсулінотерапію. Основна терапевтична дія метформіну полягає у зниженні всмоктування вуглеводів у кишківнику та

зменшенні інсулінорезистентності, а також у зниженні рівня гормонів – лептину та греліну [241, 251].

Молекулярний механізм втручання метформіну в патогенез SARS-COV2 у людей підвищує стабільність мембранного АПФ2 в епітеліальних клітинах дихальної системи через передачу сигналів 5'-AMP-активованої протеїнкінази і згодом знижує швидкість SARS-COV2 [252]. Також метформін знижує активність ДПП-4 і адгезію SARS-COV2 до Т-клітин. Метаболічні ефекти метформіну на АПФ2 і ДПП-4 можуть модулювати імунну відповідь на SARS-COV2 і контролювати запальні процеси. Таким чином, імуномодуючі властивості метформіну та контроль рівня глюкози в крові можуть сприятливо впливати на прогноз здоров'я пацієнта. На молекулярному рівні механізми дії змінюються залежно від дози метформіну та тривалості лікування [217]. Щоденна початкова доза метформіну дорівнює 500 мг під час вечері, за необхідності, можна призначати додаткову дозу 500 мг під час сніданку. Доза препарату титрується поступово і може досягати максимальної дози 2000 мг/добу; проте дозу може змінювати залежно від ІМТ [206]. Для кращої доставки препарату пропонують використовувати метформін в ліпосомах при лікуванні ЦД [253]. Завдяки противірусній та протизапальній дії метформін знижує смертність серед COVID-19 популяції у більшості білого населення. Користувачі метформіну мали вищий показник коморбідності, ніж ті, хто не отримував метформін ($p < 0,01$). Пацієнти, які отримували метформін у дозі 1000 мг/добу, мали нижчі показники смертності, госпіталізації та ГРДС порівняно з тими, хто отримував препарат у дозі 500-850 мг/добу. Отже, застосування метформіну пов'язане із нижчими показниками госпіталізації, смертності та ГРДС серед незначної COVID-19 популяції [254].

Метформін, завдяки своїй плейотропній дії зберігає перевагу над іншими цукрознижувальними препаратами. Інсулінозберігаючий ефект препарату робить його унікальним разом із різноманітними внутрішньоклітинними механізмами [255]. Він знижує інсулінорезистентність, не викликає гіпоглікемії, збільшує утилізацію глюкози в печінці та скелетних м'язах і зменшує вироблення глюкози в печінці. Його побічними ефектами є шлунково-кишкові розлади, зниження

всмоктування вітаміну В12, аномалії гемограми та рідко шкірні реакції [256]. Тривале застосування метформіну може спричинити лактоацидоз [209, 257]. Деякі дослідники з обережністю ставляться до можливості застосування метформіну при COVID-19 [258]. Так, L. Orioli та співавт. зазначають, що пацієнтам із тяжкими формами COVID-19 варто відмінити метформін через ризик виникнення лактатацидозу [259]; цю точку зору розділяють і інші автори [260], але результати інших досліджень свідчать про добру переносимість і безпечність препарату [206, 221].

1.2.3. Вплив метформіну на імунну систему людини

Останні роки було доведено, що ключовим у прогресуванні та важкості ЦД2, є наявність запалення в організмі людини [261, 262, 263, 264]. Крім антидіабетичного ефекту, метформін спричиняє ще й протизапальну дію [265]. Мішенню протизапальної дії метформіну є різні молекули [266].

Інсулінорезистентність є ключовою метаболічною зміною при ЦД2 і тісно пов'язана з хронічним запаленням [267, 268, 269]. Пригнічення хронічного запалення є однією зі стратегій боротьби з інсулінорезистентністю завдяки впливу на ФНПа, Toll-подібний рецептор 4 (TLR4), NF-κB та NLRP3, які слугують мішенню для метформіну [270, 271, 272].

Цитокіни є важливими молекулами запальної відповіді при різноманітних захворюваннях, які останніми роками все більше привертають увагу багатьох науковців світу [273, 274, 275, 276, 277]. Так, ФНПа пов'язаний з ренопротекторним впливом метформіну [278, 279]. Також встановлено зв'язок ФНПа з інсулінорезистентністю при ЦД2. Зниження ФНПа може бути частиною протидіабетичного механізму метформіну [280]. ІЛ-6 виробляється в стромальних клітинах і клітинах запалення, який стимулює лімфоцити [281, 282]. Метформін пригнічує експресію ІЛ-6 у макрофагах та ендотеліальних клітинах у стані запалення і запальну відповідь, спричинену ІЛ-6 [283]. Трансформуючий фактор росту β (ТФРβ) є цитокіном, який регулює імунну відповідь і фібриляцію у

процесі загоєння ран [284, 285]. Метформін пригнічує експресію ТФР β та індуковану ним проліферацію, а також міграцію клітин в організмі людини [286], що може бути пов'язане з кардіопротекторною та вазопротекторною діями метформіну, оскільки ТФР β є важливим чинником фіброзу в різних тканинах, включаючи кровоносні судини [287]. Метформін безпосередньо впливає на передачу сигналів НФ- κ B і диференціацію моноцитів у макрофаги [288], а також пригнічує прозапальні цитокіни цих макрофагів. Виходячи з цього, метформін пригнічує індекс ВНЛ при ЦД2. НФ- κ B може бути ключовою мішенню метформіну. Це означає, що метформін може бути ефективним при хронічних запальних захворюваннях, в тому числі при хронічному низькоградієнтному запаленні [289]. Білок 1 групи високої мобільності (HMGB1) є багатофункціональним цитокіновим білком, який функціонує як у внутрішньоклітинному, так і в позаклітинному просторі, і має важливий вплив на вроджений та адаптивний імунітет [290, 291, 292]. Вивільнений HMGB1 є різновидом пов'язаних з пошкодженням молекулярних структур і функціонує подібно до цитокінів і хемокінів, викликаючи запальні відповіді. Метформін пригнічує запалення через HMGB1 шляхом інгібування експресії, зменшення вивільнення з клітин макрофагів і прямого зв'язування з позаклітинним HMGB1 [270]. Toll-подібний рецептор 4 є одним із рецепторів, що відповідають за розпізнавання патернів, що експресується у запальних клітинах, зокрема макрофагах і нейтрофілах [293]. TLR4 розпізнає екзогенні та ендогенні чинники запалення, індукує активацію або транскрипцію маркерів запального процесу НФ- κ B, ФНП- α , ІЛ-6 і ТФР β [266]. HMGB1, пряма мішень метформіну, є ендогенним лігандом TLR4 [270]. Це є свідченням того, що шлях TLR4 включає багато чинників, які регулюють запальний процес, а метформін працює як інгібітор шляху TLR4.

Розвиток адаптивного імунітету сповільнюється через порушення антигенпрезентуючих клітин і підвищення експресії білка програмованої клітинної смерті 1 та цитотоксичного Т-лімфоцитарного антигену 4 на лімфоцитах пацієнта з підвищеним рівнем глюкози в крові, що призводить до

зниження вмісту клітин Th1, Th2 і Th17. Цитокіни Т-клітин відіграють вирішальну роль в активації макрофагів і запальній відповіді як при бактеріальних, так і при вірусних захворюваннях. Порушення імунної реакції та дефекти в процесі внутрішньоклітинного знищення патогенів можуть потенційно сприяти збільшенню кількості патогенів, що викликає хронічне запалення та загибель клітини-господаря [294].

Порівняння багатофакторних патофізіологічних механізмів прогресування COVID-19 із добре відомими плейотропними властивостями метформіну свідчить про те, що лікування пацієнтів цим препаратом може бути особливо корисним. Метформін може пригнічувати цитокіновий шторм, зменшувати проникнення вірусу в клітини, захищати від пошкодження мікросудини, а також запобігти вторинному фіброзу [295].

1.2.4. Застосування метформіну при COVID-19

Після спалаху коронавірусної хвороби-2019 (COVID-19), спричиненої SARS-CoV-2, є постійна потреба в пошуку ліків, спрямованих на COVID-19. Нові ліки мають тривалий цикл розробки, високі інвестиційні витрати та високий ризик. Крім того, їх необхідно оцінювати за активністю, ефективністю, безпекою та метаболічними характеристиками, впливаючи на цикл розробки, інвестиційні витрати та ризик. Наразі жодні противірусні засоби не були належним чином підтверджені для лікування COVID-19. За відсутності достатньої кількості ліків та обмеження наявних у використанні, їхнє перепрофілювання може бути одним із основних доступних варіантів боротьби з COVID-19. Перепрофілювання метформіну – доступного, безпечного та ефективного препарату, який одночасно бореться як з ЦД, так і з COVID-19, є багатообіцяючою можливістю. Як демонструють дослідження, метформін більше підходить для профілактичного застосування або для пацієнтів з легкими захворюваннями; комбінація озельтамівіру, тамоксифену і дексаметазону підходить для хворих середнього і тяжкого ступеня [296, 297].

Метформін рекомендований як індивідуальна терапія COVID-19, застосування якого знижує смертність серед пацієнтів з COVID-19 і ЦД [222, 298, 299, 300]. Дослідження, виконані в Університеті штату Алабама Бірмінгемського госпіталю, також підтверджують зниження смертності у пацієнтів з COVID-19 і діабетом серед різних расових груп, які отримували метформін. Ці дані узгоджуються з результатами інших досліджень [301, 302, 303, 304]. М. Somasundaran та співавт. виявили захисний зв'язок між використанням метформіну та смертністю у 1356 госпіталізованих пацієнтів з ЦД2 і COVID-19 [305]. Використання метформіну до встановлення діагнозу COVID-19 асоціювалося зі зниженням смертності в три рази порівняно з іншими протидіабетичними препаратами [302, 306]. При вивченні зв'язку між застосуванням метформіну та смертністю й захворюваністю на ГРДС у пацієнтів із COVID-19 та ЦД2 було продемонстровано, що застосування метформіну пов'язане з нижчою частотою ГРДС серед жіночої статі. Отже, метформін може мати потенційну користь у зниженні захворюваності на ГРДС у пацієнтів із COVID-19 і ЦД2. Однак ця перевага суттєво відрізняється залежно від статі хворих [306].

Зростаюча кількість смертей була пов'язана з поважним віком і низкою супутніх захворювань, таких як гіпертонія, ожиріння та діабет [307, 308]. Вплив передгоспіталізаційного прийому метформіну на смертність пацієнтів із ЦД від COVID-19 суперечливий. Більшість досліджень зосереджено на внутрішньолікарняній смертності; однак смертність після виписки також зростає у пацієнтів з COVID-19. Загальна смертність була вищою в групі пацієнтів, які не отримували метформін (51 (42,5 %) проти 35 (29,2 %), $p = 0,031$). Метформін асоціюється зі зниженням смертності, ефект якого починається з госпітального періоду і стає більш значущим у період після виписки [309]. ЦД2 пов'язаний як із погіршенням клінічних результатів під час пандемії COVID-19, так і з підвищеним ризиком смерті таких госпіталізованих пацієнтів. Оскільки метформін має різні ефекти, окрім його цукрознижувальної дії, серед яких протизапальна дія, можна припустити, що цей бігуанід може позитивно впливати

на прогноз пацієнтів із ЦД2, госпіталізованих з приводу COVID-19. Автори показали зниження смертності серед користувачів метформіну порівняно з тими, хто його не використовував [310].

Z. Guo та співавт. засвідчили, що рівень внутрішньолікарняної смертності та інвазивна штучна вентиляція легень у групі госпіталізованих пацієнтів, які отримували метформін, були нижчими, ніж у тих, які не отримували препарат. Отже, терапія метформіном була пов'язана зі зниженням ризику смерті у пацієнтів із COVID-19 та ЦД2 [311]. Застосування метформіну в іншому дослідженні госпіталізованих пацієнтів з ЦД і COVID-19 асоціювалося також зі зниженням ризику смертності (ВШ: 0,106, 95 % ДІ = 0,039-0,287; $p < 0,001$). У хворих, що приймали метформін, спостерігали крім зниження тривалості перебування в стаціонарі та смертності також покращення рівнів лактатдегідрогенази (ЛДГ), СРБ і D-димера. Як показують дослідження, метформін має властивості попереджати від смерті пацієнтів із COVID-19 та ЦД [305].

Багато клінічних досліджень свідчать про потенційні переваги метформіну та підтримують точку зору щодо його використання у пацієнтів з COVID-19, хоча деякі автори в своїх дослідженнях зазначали, що при застосуванні препарату варто враховувати стан функції нирок і печінки [298]. Y. Gao та співавт. при дослідженні впливу метформіну на тяжкість захворювання у хворих на COVID-19 і ЦД виявили виникнення ускладнень, що загрожували життю. Рівні глюкози в крові та лактатдегідрогенази в групі пацієнтів, які отримували метформін були вищими, ніж у групі пацієнтів, які не отримували препарат на момент госпіталізації. В результаті було встановлено, що відсоток пацієнтів, в яких виникли небезпечні для життя ускладнення, був значно вищим у групі пацієнтів, які отримували метформін (28,6 % (16/56) проти 7,4 % (4/54), $P = 0,004$). Протидіабетична терапія метформіном була пов'язана з вищим ризиком прогресування захворювання у пацієнтів із COVID-19 і ЦД під час госпіталізації (скориговані ВШ = 3,964, 95 % ДІ = 1,034-15,194, $P = 0,045$). Аналіз підкреслив потенційний сигнал безпеки метформіну, використання якого було пов'язане з

вищим ризиком важкої форми COVID-19, тому автори запропонували розглянути можливість відміни метформіну у пацієнтів з COVID-19 для запобігання прогресуванню захворювання. Деякі дослідники вказували на необхідність враховувати ризики при призначенні метформіну для пацієнтів з COVID-19 і ЦД [258].

Метформін потенційно може запобігати симптомам COVID-19 або полегшувати їх, якщо застосовувати його окремо або в комбінації із противірусними препаратами [288]. У рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні амбулаторне застосування метформіну знижувало вірусне навантаження SARS-CoV-2 [10].

Отже, розуміння точної ролі сучасних ліків при лікуванні хвороби COVID-19 в поєднанні з ЦД2 є важливим в епоху глобальних пандемій.

1.2.5. Метформін у постковідний період

У багатьох пацієнтів після гострої фази початкової інфекції та одужання від COVID-19 продовжують спостерігати тривалі симптоми. Постковідний синдром, зберігається мінімум протягом 3 міс після COVID-19. Він може проявлятися в різних формах, у тому числі в постійних, рецидивуючих або прогресуючих погіршеннях симптомів, і може мати системні наслідки [186]. Методи лікування постковідного синдрому включають метформін, низькі дози налтрексону, дексаметазон, статини, омега-3 жирні кислоти, L-аргінін і нові методи лікування, такі як внутрішньовенний імуноглобулін (IVIg). Результати свідчать про те, що метформін має найвагоміші клінічні докази [312, 313]. Порівнюючи пацієнтів, які отримували метформін з пацієнтів, які отримували похідні сульфонілсечовини або інгібітори ДПП-4, ризик постковідного синдрому був зниженим серед тих, хто переважно приймав метформін [314].

Згідно з наявними на тепер результатами, постковідний синдром – це багатофакторне захворювання, де кілька механізмів можуть сприяти його комплексній патології. Досліджувані гіпотези включають імунну дисрегуляцію,

мітохондріальну дисфункцію, пошкодження ендотелію, хронічне запалення, автоімунітет, вірусну персистенцію, дисавтономію та мікробну дисрегуляцію або дисбіоз [177, 181].

Вчасно почате протівірусне лікування на ранніх стадіях захворювання на COVID-19 (протягом 5 днів після появи симптомів), зменшує частоту постковідного синдрому серед перехворівших на 27,5 %. Протівірусна терапія знижує ризик госпіталізації та смертності, пов'язаних із постковідним синдромом, на 29,7 %. Це є свідченням того, що протівірусні препарати можуть ефективно запобігати довготривалій персистенції вірусу в організмі, що сприяє постійним симптомам, пов'язаним з постковідним синдромом [315]. Розпочате раннє лікування COVID-19 метформіном може слугувати терапевтичним варіантом для пацієнтів як із COVID-19, так і з тривалим COVID-19 [316].

При застосуванні метформіну спостерігають незначне зниження випадків смертності в постковідному періоді [317]. Амбулаторне лікування метформіном запобігає розвитку постковідного синдрому майже на 41 %, з абсолютним зниженням на 4,1 %, порівняно з плацебо. Метформін має клінічні переваги при амбулаторному лікуванні COVID-19 завдяки доступності в усьому світі, низькій вартості та безпечності [10]. Роль метформіну в зниженні ризику серцево-судинних подій може бути корисною для пацієнтів, які зазнають судинних ускладнень при постковідному синдромі [10, 312].

Оцінка клінічної ефективності вітаміну D у поєднанні з метформіном при COVID-19 і тривалому COVID-19 виявила ефективність вітаміну D для лікування COVID-19. Автори наголошують на переконливих позитивних ефектах добавок вітаміну D проти COVID-19. В таких випадках метформін покращує чутливість та ефективність рецепторів вітаміну D при лікуванні COVID-19 і тривалого COVID-19 [318].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дисертаційна робота виконана на базі відділу профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (керівник – доктор медичних наук В.В. Попова). Дослідження відповідає засадам Гельсінської Декларації Всесвітньої Медичної Асоціації щодо етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964 р., 2004 р., 2013 р.), Наказам МОЗ України № 690 і № 944 (2009 р.) та № 616 (2012 р.) й узгоджено із Комісією з питань біоетики Інституту (засідання від 07.12.2021р., № 40-КЕ). Пацієнти, які проходили обстеження та лікування, були поінформовані про можливість використання їхньої клінічної інформації для наукових цілей та дали згоду. Дослідження було сплановане з дотриманням принципів конфіденційності, поваги до особистості пацієнта, концепції інформованої згоди, а також з урахуванням співвідношення користі та ризиків. Перед початком обстеження кожен пацієнт надав письмову згоду на участь у дослідженні та використання зібраних даних. Крім того, пацієнтам було надано чутку інформацію щодо мети та методів дослідження, можливих переваг і дискомфорт, що можуть виникнути під час діагностики та лікування.

2.1. Клінічна характеристика пацієнтів та характер їх обстеження

До дослідження включено 190 пацієнтів, з них 49 осіб з вперше виявленим ЦД2, які перехворіли на COVID-19 з різним ІМТ та 48 осіб з дебютом ЦД2 і різним ІМТ та маніфестацією захворювання в передпандемічний період. Групи були з рівномірним гендерним розподілом та не мали в анамнезі серцево-судинних, онкологічних та інших системних і запальних захворювань. З них – 22 хворих на ЦД2 з ІМТ до 24,9 кг/м², 27 хворих з ІМТ до 25,0-29,9 кг/м² після перенесеного COVID-19, 23 нормоглікемічні особи з ІМТ до 24,9 кг/м² та 25 осіб з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² після перенесеного COVID-19. Також у дослідження були включені 25 хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ до 24,9 кг/м² і 23 хворих з

вперше виявленим ЦД2 та ІМТ 25-29,9 кг/м² без перенесеного COVID-19. Досліджували також 21 нормоглікемічну особу з ІМТ до 24,9 кг/м² та 24 здорових осіб з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² без перенесеного COVID-19.

Таблиця 2.1

Характеристика груп хворих

Загальний склад обстежуваних	ІМТ до 24,9 кг/м ²	ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м ²
Хворі з дебютом ЦД2 у доковідний період n=48	25	23
Хворі з дебютом ЦД2 у постковідний період n=49	22	27
Нормоглікемічні особи у доковідний період n=45	21	24
Нормоглікемічні особи у постковідний період n=48	23	25

Критерії включення:

- Встановлений діагноз вперше виявленого ЦД2 (діагноз встановлювали згідно з рекомендаціями Американської діабетологічної асоціації – HbA1c \geq 6,5 %, глюкоза натще \geq 7,0 ммоль/л або глюкоза через 2 години після проведеного ПГТТ \geq 11,1 ммоль/л або випадкове вимірювання глюкози крові \geq 11,1 ммоль/л) [2].
- Відсутність попередньо призначеної цукрознижувальної терапії.

- В анамнезі підтверджений випадок захворювання на COVID-19.
- Пацієнти, які мають в анамнезі 3-місячний термін від моменту перенесеного COVID-19, щоб оцінити вплив COVID-19 на організм.
- ІМТ хворих 18-24,9 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м².
- Пацієнти, які надали письмову інформовану згоду на участь у дослідженні.

Критерії виключення:

- Прийом цукрознижувальних засобів в анамнезі.
- ІМТ понад 30 кг/м².
- Хворі з тяжкою нирковою недостатністю (ШКФ <30 мл/хв).
- Пацієнти з важкими захворюваннями серця, нирок, печінки.
- Пацієнти з активними інфекціями або іншими захворюваннями, які можуть вплинути на імунний статус.

Усі пацієнти, залучені до дослідження, відповідали критеріям включення та невключення/виключення.

Обстеження включало наступні аспекти (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Протокол обстеження пацієнтів

	Візит №1	Візит №2
Оцінка критеріїв включення в дослідження	x	
Підписання інформованої згоди	x	
Збір анамнезу	x	
Фізикальне обстеження пацієнтів	x	x
Лабораторні та біохімічні обстеження	x	x

пацієнтів		
Визначення імунофенотипу лімфоцитів	x	x
Визначення концентрації про- та протизапальних цитокінів	x	x
Оцінка ефективності лікування		x
Небажані явища		x

2.2. Дизайн дослідження

Загальна кількість хворих дозволила виділити достатню кількість груп залежно від наявності перенесеного COVID-19 та поділити кожну з них на підгрупи залежно від ІМТ.

Усі пацієнтів, які були включені до дослідження, мали в анамнезі підтверджений COVID-19 та після вперше виявлений ЦД2 або ці особи були нормоглікемічними. Залежно від ІМТ кожну групу було розділено на підгрупи: з ІМТ 18,5- 24,9 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м².

Також до дослідження були ретроспективно залучені особи без перенесеного COVID-19, в яких був діагностований вперше виявлений ЦД2, а також група нормоглікемічних осіб, обстеження яких було проведено в доковідний період. За аналогією вони були розділені на 2 підгрупи: з ІМТ 18,5- 24,9 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м².

Нормоглікемічних пацієнтів без перенесеного COVID-19 з ІМТ 18,5-24,9 кг/м² вважали контрольною групою.

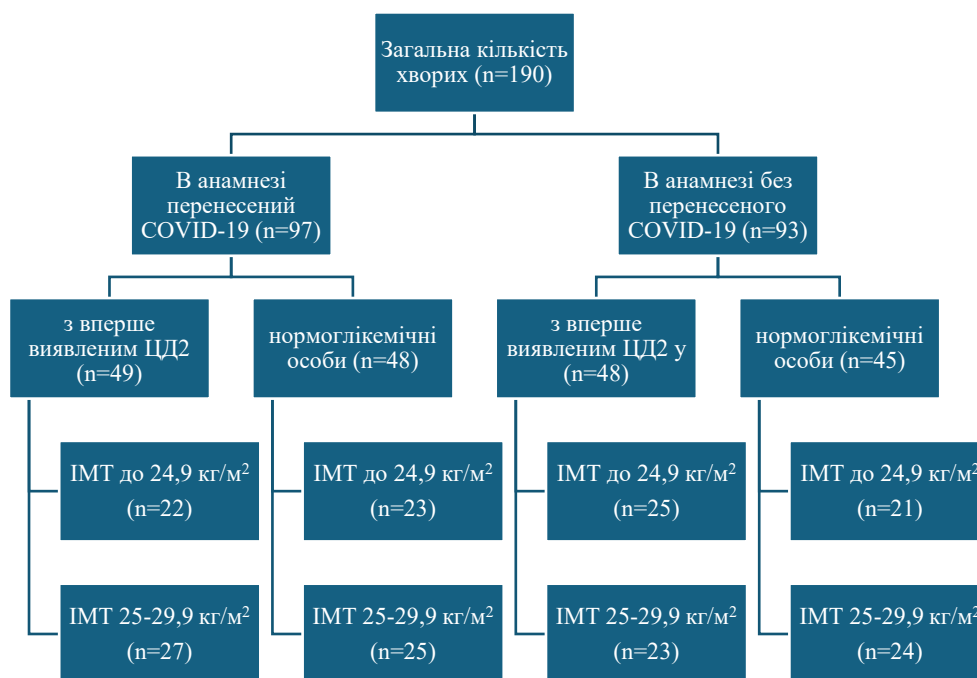


Рис. 2.1. Дизайн дослідження.

Групи не відрізнялись суттєво за віком, були рівномірні за гендерним розподілом, а також не мали в анамнезі запальних, серцево-судинних, онкологічних та інших системних захворювань. Не виявлено достовірної відмінності між групами з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди, а також між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди за ІМТ, а також HbA1c при первинному обстеженні пацієнтів і включенні їх у дослідження ($P > 0,05$ для всіх перерахованих показників). Водночас при порівнянні нормоглікемічних людей і хворих з дебютом ЦД2 у постковідному періоді, а також нормоглікемічних людей і хворих з дебютом ЦД2 у доковідний період показник $P < 0,05$, була виявлена достовірна відмінність між цими групами та підтверджено, що у хворих з дебютом ЦД2 як у пост-, так і в доковідний періоди показники були вищими (табл. 2.3, рис. 2.2).

Таблиця 2.3

Клініко-лабораторні показники загальної кількості хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ до 24,9 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² в до- та постковідний періоди і здорових нормоглікемічних людей з ІМТ до 24,9 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період та після перенесеного коронавірусного захворювання

Клініко-лабораторні показники	Нормоглікемічні особи		Хворі з дебютом ЦД2	
	Після COVID-19	Без COVID-19	Після COVID-19	Без COVID-19
Вік, роки	42-71	40-67	44-73	41-72
ІМТ, кг/м ²	24,93±0,58*	24,13±0,12	27,89±0,16# α	27,34±0,27 β
HbA1c, %	5,34±0,07*	5,23±0,06	8,2±0,06# α	7,89±0,03 β
САТ, мм рт. ст.	128,34±2,73*	127,54±1,67	148,16±2,85# α	145,43±1,12
Холестерин, ммоль/л	<5,2	<4,90	5,68 (4,10-5,72)#	5,30 (4,79-5,80)
Тригліцериди, ммоль/л	<2,26	<1,70	1,14 (1,14-2,3)#	1,16 (1,12-2,30)
Ліпопротеїди НЩ, ммоль/л	≤ 3,0	≤ 3,0	3,12 (0,84-3,12)#	3,09 (0,86-3,00)
Ліпопротеїди ВЩ, ммоль/л	>1,68	>1,30	1,12 (1,84-1,55)#	1,34 (0,85-1,57)

Примітки: * - $P1 >0,05$ – між групами нормоглікемічних людей в пост- та доковідний періоди; # - $P2 >0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 в пост- та доковідний періоди; α - $P3 <0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 <0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Результати клініко-лабораторних досліджень хворих з вперше виявленим ЦД2 і перенесеним COVID-19 в анамнезі (n=49) та хворих з дебютом ЦД2 в передпандемічний період (n=48) та груп порівняння, що склалися з групи

нормоглікемічних людей після COVID-19 з різним ІМТ ($n=48$) та групи нормоглікемічних людей з різним ІМТ без достовірно перенесеного COVID-19 ($n=45$), тобто яка була набрана в доковідний період, надані в табл. 2.3. Як видно з табл. 2.3, в обох групах обстежених хворих з вперше виявленим ЦД2 порівняно з групами здорових нормоглікемічних людей зафіксовано вірогідне підвищення ІМТ, показників глікозильованого гемоглобіну, ліпідограми та систолічного артеріального тиску. Показники в межах груп хворих з дебютом ЦД2 в до- та постковідний періоди та в межах груп нормоглікемічних людей в постковідний період і без COVID-19 в анамнезі вірогідно не відрізнялись за всіма досліджуваними параметрами. Різниця в досліджуваних параметрах між групами хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в до- та постковідний періоди й здоровими нормоглікемічними людьми з різним ІМТ в доковідний період та після перенесеного коронавірусного захворювання була вірогідною.

На початку дослідження середній рівень HbA1c у 190 обстежених пацієнтів становив $6,67 \pm 0,06$ % ($M \pm m$).

Після первинного обстеження в якості цукрознижувальної терапії було призначено метформін терміном на 3 місяці, після цього було проведено повторне обстеження з оцінкою ефективності призначеної терапії. Під час візиту було проведено обстеження за всіма досліджуваними показниками (рис. 2.3).



Рис. 2.3. Дизайн дослідження.

2.3. Методи досліджень

У проведеному дослідженні були використані загальноклінічні, антропометричні, біохімічні, інструментальні, імуноферментні методи, методи

проточної цитометрії із застосуванням лазерного цитофлуориметра FACStar plus (“Becton Dickinson”, США), статистичні.

Загальноклінічні методи дослідження

Загальноклінічні методи дослідження є важливою частиною медичних досліджень, оскільки вони дозволяють оцінити загальний стан здоров'я пацієнта, виявити основні клінічні ознаки захворювання та оцінити ефективність лікування.

Вони включають: збір анамнезу (інформація про підтверджений ЦД2, перенесений COVID-19, сімейну схильність до ЦД2, вік хворих, оцінку наявності супутньої патології та ступінь компенсованості), фізикальне обстеження хворих (огляд, пальпація, перкусія, аускультация). Систолічний та діастолічний артеріальний тиск (САТ та ДАТ) вимірювали на автоматичному тонометрі UA778 (Японія), згідно з рекомендаціями Американської Кардіологічної Асоціації (ACC/АНА). Після збору даних вирішували питання щодо відбору груп пацієнтів, заповнення опитувальників і підписання інформаційної згоди на проведення дослідження.

Антропометричні методи досліджень

У обстежених пацієнтів визначали антропометричні параметри: зріст, вагу та обчислювали ІМТ (за формулою Кетле: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$)). Для оцінки отриманих результатів і прийняття рішення щодо включення/невключення хворих до дослідження використовували класифікаційні критерії ВООЗ (1997): нормальна вага: ІМТ 18,5–24,9 кг/м², надмірна вага: ІМТ 25,0–29,9 кг/м², ожиріння: ІМТ = 30,0 і більше.

Лабораторні та біохімічні методи дослідження

Всі лабораторні дослідження були проведені на базі клініко-діагностичної лабораторії ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», норми визначали згідно з рекомендаціями виробників діагностичних тест-систем.

Стандартне обстеження включало дослідження загального аналізу крові, а саме: кількості лейкоцитів, лейкоцитарного складу крові (за допомогою гематологічного аналізатору) та підрахунки індексу ВНЛ (шляхом поділу абсолютної кількості нейтрофілів на кількість лімфоцитів).

Загальну кількість лейкоцитів у ПК визначали за допомогою гематологічного аналізатора, а лейкоцитарний склад – як за допомогою аналізатора, так і в мазках крові, забарвлених за Паппенгеймом з використанням якодилатного буфера (Ph 6,85) на 200 клітин, що ідентифікуються. Крім підрахунку кількості різних видів лейкоцитів також детально вивчали цитологічні особливості їхньої структури під імерсією світлооптичного мікроскопа.

Дослідження вуглеводного обміну включали: глікозильований гемоглобін (HbA1c, %), глюкозу натще (ммоль/л) та глікемічний профіль у крові.

Глікемію натще визначали глюкозооксидазним методом за допомогою автоматичного аналізатора АГКМ-01 (Україна). Нормою для здорових людей є рівень 4,1–6,0 ммоль/л. Також досліджували глікемічний профіль аналогічно за допомогою вимірювання концентрації глюкози у крові декілька разів на день: 8:00, 10:00, 12:00, 14:00, 16:00.

У крові, зібраній натще, визначали рівень глікованого гемоглобіну за допомогою імунотурбодиметричного методу, застосовуючи аналізатор Cobas 6000 (Roche Diagnostics, Швейцарія) в сертифікованих лабораторіях, де кожному зразку надавали унікальний лабораторний номер. Нормальний рівень HbA1c для здорових осіб становить 4,8–5,9 % від загального рівня гемоглобіну в крові. За таких обставин рівень глікованого гемоглобіну може не залежати від концентрації вільного гемоглобіну в крові.

Систолічний та діастолічний артеріальний тиск вимірювали за допомогою автоматичного тонометра UA778 (Японія), згідно з рекомендаціями Американської Кардіологічної Асоціації.

Показники ліпідного обміну

Концентрації ліпідних фракції в сироватці крові пацієнтів оцінювали за допомогою методу гомогенної ензиматичної колориметрії. Визначали рівні загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС-ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС-ЛПДНЩ).

Межі норми вказані згідно з даними сертифікованих лабораторій, в яких проводили аналіз:

- ЗХС (норма $< 5,2$ ммоль/л)
- ТГ (норма $< 1,7$ ммоль/л)
- ХС-ЛПНЩ (середній нормальний рівень < 3 ммоль/л; для хворих на ЦД2 $< 2,5$ ммоль/л)
- ХС-ЛПВЩ (норма $> 1,2$ ммоль/л)
- ХС-ЛПДНЩ (норма $0,26\text{--}1,04$ ммоль/л)

Індекс атерогенності розраховували за формулою завдяки отриманим даним: $IA = (\text{загальний ХС} - \text{ЛПВЩ}) / \text{ЛПВЩ}$ (референтне значення – $\leq 3,0$).

Визначення імунофенотипу лімфоцитів у периферичній крові CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+

Визначення імунофенотипу лімфоцитів у периферичній крові проводили за допомогою проточної цитофлуориметрії з використанням лазерного цитофлуориметра FACStar plus (“Becton Dickinson”, США), за методом двокольорової проточної цитометрії із застосуванням моноклональних антитіл (МКА) фірм “Becton Dickinson”, США або “Dako” (Данія). Лімфоцитарні субпопуляції аналізували з використанням проточного цитометра FACSstar за допомогою комп'ютерних програм SimulSET. Для цього периферичну кров брали з ліктьової вени в кількості 5 мл у флакони з етілендіамінтетрацетатом натрію (ЕДТА) в концентрації 10 мМ. Лімфоцити виділяли в градієнті щільності Фіколл-Уротраста, ($d=1,077$) – на 3 мл розчину Фіколл-Уротраста, нашаровували 6 мл розбавленої фізіологічним розчином крові в співвідношенні 1:1. Центрифугували

30 хв з прискоренням 300 об. при кімнатній температурі. Після закінчення центрифугування з інтерфази збирали лімфоцитарне "кільце", лімфоцити тричі промивали фізіологічним розчином при 1500 об./хв та ресуспендували в 1 мл фізіологічного розчину. Поверхневі антигени лімфоцитів мітили моноклональними антитілами, які для візуалізації були кон'юговані із FITC або PE. Використовували моноклональні антитіла фірми "Becton Dickinson" (США) і "Dako" (Данія) для ідентифікації поверхневих антигенів: CD3 (всі Т-лімфоцити); CD4 (Т-індуктори/хелпери); CD8 (Т-супресори/кілери); CD20 (В-лімфоцити) і CD56 (ПКК). Для визначення лімфоцитарного вікна дискримінації зразки крові, що досліджували, інкубували з МКА LeucoGate для виключення з аналізу присутніх у крові моноцитів, гранулоцитів, фрагментів клітин і нелізованих еритроцитів. За допомогою цитофлуориметра аналізували по 25000 клітин у кожній пробі.

Визначення концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α) у сироватці ПК імуноферментним методом ELISA

Концентрацію різних видів цитокінів у ПК визначали імуноферментним методом ELISA з використанням спектрофотометра Star fax-3200, фірми "Star" (США) та набору реактивів фірми "Diacclone" (Франція). Всі ці тест-системи побудовані за одним принципом, особливість якого полягає у застосуванні двох специфічних моноклональних антитіл до кожного з досліджуваних цитокінів. Ці антитіла, одне з яких фіксоване на твердій фазі (полістироловому планшеті), а друге – мічене біотином, зв'язуються з цитокіном, що знаходиться в сироватці крові. В подальшому утворений комплекс реагує із спорідненим до біотину стрептавідином, міченим пероксидазою хрому. Після промивання планшету для видалення незв'язаних компонентів додавали розчин субстрату, який реагує з пероксидазою хрому, в результаті чого відбувається кольорова реакція. Інтенсивність забарвлення прямо пропорційна концентрації цитокіна в досліджуваному зразку. Кількісний вміст цитокінів визначали за калібрувальною

кривою. Абсорбцію вимірювали при подвійному випромінюванні на довжині хвилі 450 та 620 нм за допомогою імуноферментного аналізатора ELISA.

2.3. Статистична обробка даних. Описова статистика

Для загальної характеристики досліджуваних параметрів пацієнтів застосовували методи варіаційної статистики. Якісні параметри були представлені через аналіз частотних розподілів з наданням результатів у вигляді абсолютних значень (кількість пацієнтів) та відсоткових значень. Для кількісних показників обчислювали середні значення та оцінювали їхню варіабельність за допомогою таких показників як: середнє арифметичне (M) та середня похибка середнього (m).

Для порівняння двох груп за кількісними нормально розподіленими ознаками застосовували t -критерій Стюдента. Достовірними вважали відмінності з рівнем достовірності $<0,05$. Всі статистичні розрахунки виконували при рівні значущості 95 % ($P=0,05$). Для аналізу даних, отриманих впродовж дослідження, використовували також статистичні функції комп'ютерної програми «Excel».

Первинна електронна база сформована в MS Excel. Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики за допомогою стандартного пакета статичного розрахунку за програмою Libre Office Calc.

РОЗДІЛ 3

ЛЕЙКОЦИТАРНИЙ СКЛАД КРОВІ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД

Результати дослідження лейкоцитарного складу крові продемонстрували, що хворим з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в доковідний період, притаманний статистично достовірний лейкоцитоз порівняно з групою нормоглікемічних людей, досліджування яких виконували в аналогічний період ($7,32 \pm 0,16 \times 10^9/\text{л}$ проти $6,09 \pm 0,27 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), що узгоджується з результатами інших авторів [319].

При дослідженні групи хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в трьох місячний термін після перенесеного COVID-19, порівняно з нормоглікемічними людьми та аналогічним ІМТ і перенесеним COVID-19 в анамнезі, було отримано більш значуще достовірне підвищення рівня загальної кількості лейкоцитів ($10,16 \pm 0,34 \times 10^9/\text{л}$ проти $8,36 \pm 0,13 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$), що також співзвучне з результатами чисельних досліджень [320]. Максимальне підвищення рівня лейкоцитів спостерігали у групі хворих з дебютом ЦД2 в постковідний період порівняно з групою хворих з вперше виявленим ЦД2 в доковідний період, що також узгоджується з даними літератури [321].

Таблиця 3.1

Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад та індекс ВНЛ у хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ у до- та постковідний періоди й здорових нормоглікемічних людей з різним ІМТ в доковідний період та після перенесеного коронавірусного захворювання

Лейкоцитарний склад	Нормоглікемічні особи		Хворі з дебютом ЦД2	
	Після COVID-19 n=48	Без COVID-19 n=45	Після COVID-19 n=49	Без COVID-19 n=48
Лейкоцити, $10^9/\text{л}$	$8,36 \pm 0,13$	$6,16 \pm 0,27^*$	$10,16 \pm 0,34\alpha$	$7,32 \pm 0,16\# \beta$
Нейтрофіли, %	$66,33 \pm 1,02$	$58,37 \pm 1,12^*$	$70,82 \pm 0,79\alpha$	$62,44 \pm 1,35\#\beta$
Нейтрофіли, $10^9/\text{л}$	$5,54 \pm 0,17$	$3,56 \pm 0,16^*$	$7,20 \pm 0,12 \alpha$	$4,20 \pm 0,16\# \beta$
Еозинофіли, %	$1,06 \pm 0,13$	$2,01 \pm 0,25^*$	$1,46 \pm 0,16 \alpha$	$1,75 \pm 0,12\#$
Еозинофіли, $10^9/\text{л}$	$0,34 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01^*$	$0,15 \pm 0,03 \alpha$	$0,17 \pm 0,01\#$
Базофіли, %	$0,18 \pm 0,05$	$0,29 \pm 0,03^*$	$0,32 \pm 0,09 \alpha$	$0,43 \pm 0,09\# \beta$
Базофіли, $10^9/\text{л}$	$0,01 \pm 0,00$	$0,02 \pm 0,01$	$0,03 \pm 0,01 \alpha$	$0,03 \pm 0,01 \beta$
Моноцити, %	$9,27 \pm 0,18$	$7,36 \pm 0,39^*$	$10,70 \pm 0,28 \alpha$	$9,26 \pm 0,21\# \beta$
Моноцити, $10^9/\text{л}$	$0,77 \pm 0,03$	$0,45 \pm 0,05^*$	$1,06 \pm 0,02 \alpha$	$0,68 \pm 0,02\# \beta$
Лімфоцити, %	$21,89 \pm 1,17$	$31,09 \pm 1,13^*$	$16,70 \pm 0,64 \alpha$	$26,78 \pm 0,63\# \beta$
Лімфоцити, $10^9/\text{л}$	$1,83 \pm 0,03$	$1,92 \pm 0,09$	$1,69 \pm 0,08 \alpha$	$1,94 \pm 0,06\# \beta$
Індекс ВНЛ	$3,03 \pm 0,15$	$1,85 \pm 0,12^*$	$4,42 \pm 0,17 \alpha$	$2,33 \pm 0,10\# \beta$

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між групами нормоглікемічних людей в пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 в пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 в доковідний період.

Отримані в нашому дослідженні результати, демонструють, що лейкоцитоз у двох групах хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей з нормальною та надлишковою масою тіла був обумовлений, як видно на рис. 3.1, значущим збільшенням кількості нейтрофілів у постковідний період – як відносної ($70,82 \pm 0,79$ % проти $66,33 \pm 1,02$, $p < 0,05$), так і абсолютної кількості нейтрофілів ($7,20 \pm 0,12 \times 10^9/\text{л}$ проти $5,54 \pm 0,17 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$) та в доковідний період менш значущим підвищенням кількості нейтрофілів як відносної ($62,44 \pm 1,35$ % проти

58,37±1,12, $p<0,05$), так і абсолютної кількості нейтрофілів ($4,20\pm0,16\times10^9/\text{л}$ проти $3,56\pm0,16\times10^9/\text{л}$, $p<0,001$). При порівнянні рівня нейтрофіліозу в межах двох груп хворих з дебютом ЦД2 в пост- та в доковідний періоди, було визначено, як видно з рис. 3.1, збільшення кількості нейтрофілів у постковідний період – як відносної ($70,82\pm0,79\%$ проти $62,44\pm1,35$, $p<0,05$), так і абсолютної кількості нейтрофілів ($7,20\pm0,12\times10^9/\text{л}$ проти $4,20\pm0,16\times10^9/\text{л}$, $p<0,001$) (табл. 3.1). Тобто, дебюти ЦД2 з різним ІМТ в постковідному періоді супроводжуються значущим достовірним нейтрофіліозом. Подібні зміни спостерігали у хворих двох груп з дебютами ЦД2 і з боку моноцитів, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей. Моноцитоз був обумовлений, як видно з рис. 3.1, значущим збільшенням кількості моноцитів у постковідний період – як відносної ($10,70\pm0,28\%$, проти $9,27\pm0,18\%$, $p<0,05$), так і абсолютної кількості моноцитів ($1,06\pm0,02\times10^9/\text{л}$ проти $0,77\pm0,03\times10^9/\text{л}$, $p<0,001$) та в передковідний період менш значущим підвищенням як відносної ($9,27\pm0,18$ проти $7,36\pm0,39\%$, $p<0,05$), так і абсолютної кількості моноцитів ($0,77\pm0,03\times10^9/\text{л}$ проти $0,45\pm0,05\times10^9/\text{л}$, $p<0,001$). Підвищення моноцитів спостерігали і в межах груп обстежених нормоглікемічних людей в пост- та доковідному періодах як відносної ($8,62\pm0,28\%$ проти $6,92\pm0,38\%$, $p<0,001$), так і абсолютної кількості ($4,20\pm0,16\times10^9/\text{л}$ проти $3,46\pm0,16\times10^9/\text{л}$, $p<0,001$). При порівнянні рівня моноцитозу в межах двох груп хворих з дебютом ЦД2 в пост- та довідний періоди спостерігали, як видно з рис. 3.1, збільшення кількості моноцитів у постковідний період – як відносної ($10,70\pm0,28\%$ проти $9,26\pm0,21\%$, $p<0,001$), так і абсолютної кількості моноцитів ($1,06\pm0,02\times10^9/\text{л}$ проти $0,68\pm0,02\times10^9/\text{л}$, $p<0,001$). Таким чином, було встановлено, що дебюти ЦД2 у хворих з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді супроводжуються значущим підвищення рівня моноцитів.

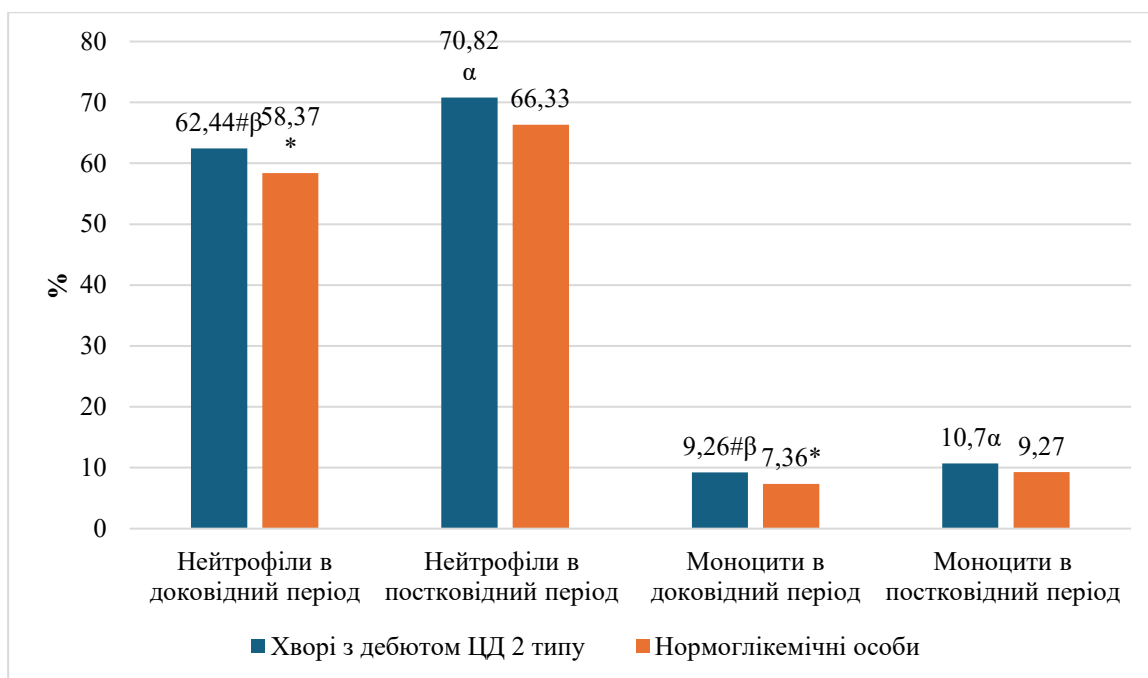


Рис. 3.1. Рівень нейтрофілів та моноцитів у хворих з дебютом ЦД 2-го типу та нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між групами нормоглікемічних людей в пост- та доковідний періоди); # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 в пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 в доковідний період.

При прицільному аналізі рівня моноцитів і нейтрофілів у абсолютних показниках (рис. 3.2) видно, що в доковідний період рівень нейтрофілів і моноцитів у хворих з вперше виявленим ЦД2 був статистично значущим, порівняно з нормоглікемічними особами. У постковідний період рівень моноцитів і нейтрофілів збільшився більш виражено в хворих з вперше виявленим ЦД2, порівняно з нормоглікемічними пацієнтами, що свідчить про активацію вродженого імунітету та наявність системного запалення, особливо при поєднанні захворювань ЦД2 і COVID-19. Це підтверджує наявні дані про участь запалення в патогенезі ЦД, а також наявний імунний дисбаланс, який пов'язаний з перенесеною вірусною інфекцією.

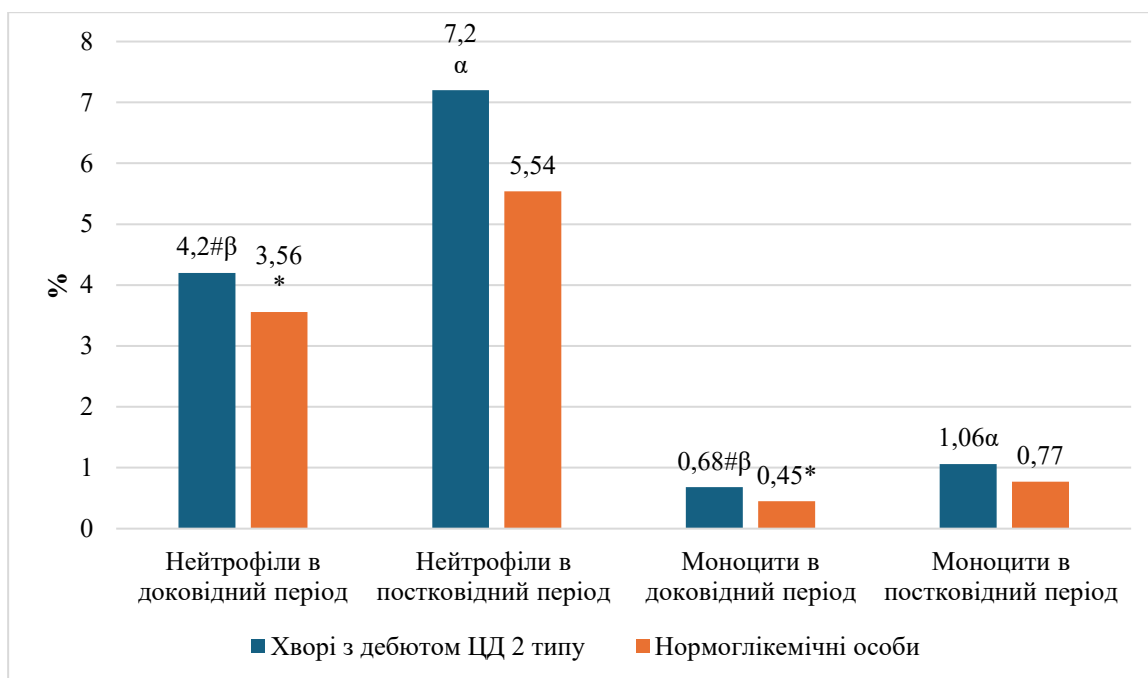


Рис. 3.2. Рівень нейтрофілів і моноцитів у абсолютних показниках у хворих з дебютом ЦД 2-го типу та нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між групами нормоглікемічних людей в пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 в пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 в постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 в доковідний період.

При дослідженні рівня лімфоцитів у двох групах хворих з дебютом ЦД2, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей, було виявлено значуще зменшення кількості лімфоцитів в у постковідний період – як відносної (рис 3.3) ($16,70 \pm 0,64$ % проти $22,99 \pm 1,17$ %, $p < 0,05$), так і абсолютної кількості (рис 3.4) лімфоцитів ($1,69 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ проти $1,92 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$) та в доковідний період менш значуще зниження відносної кількості ($26,78 \pm 0,63$ проти $31,09 \pm 1,13$, $p < 0,001$).

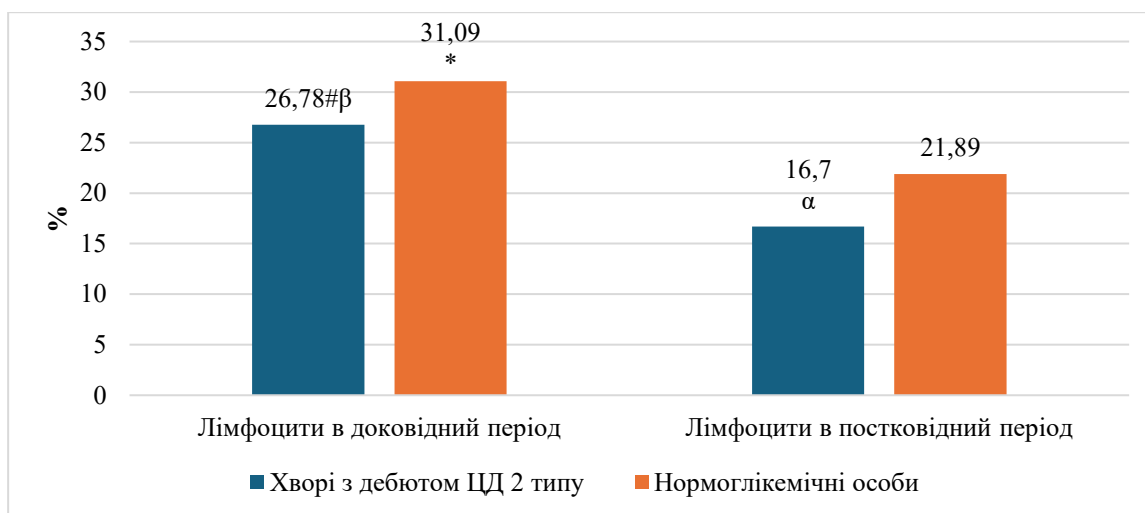


Рис. 3.3. Рівень лімфоцитів у відносних показниках у хворих з дебютом ЦД 2-го типу та нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між групами нормоглікемічних людей в пост- та доковідний періоди; # - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 в пост- та доковідний періоди; α - $P_3 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P_4 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При порівнянні рівня лімфоцитопенії в межах двох груп хворих з дебютом ЦД2 у пост- і доковідний періоди, було виявлено, максимальне зменшення кількості лімфоцитів у постковідний період – як відносної ($16,70 \pm 0,64$ % проти $26,78 \pm 0,63$, $p < 0,001$), так і абсолютної їхньої кількості (рис. 3.4) ($1,69 \pm 0,08 \times 10^9/\text{л}$ проти $1,94 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$, $p < 0,05$).

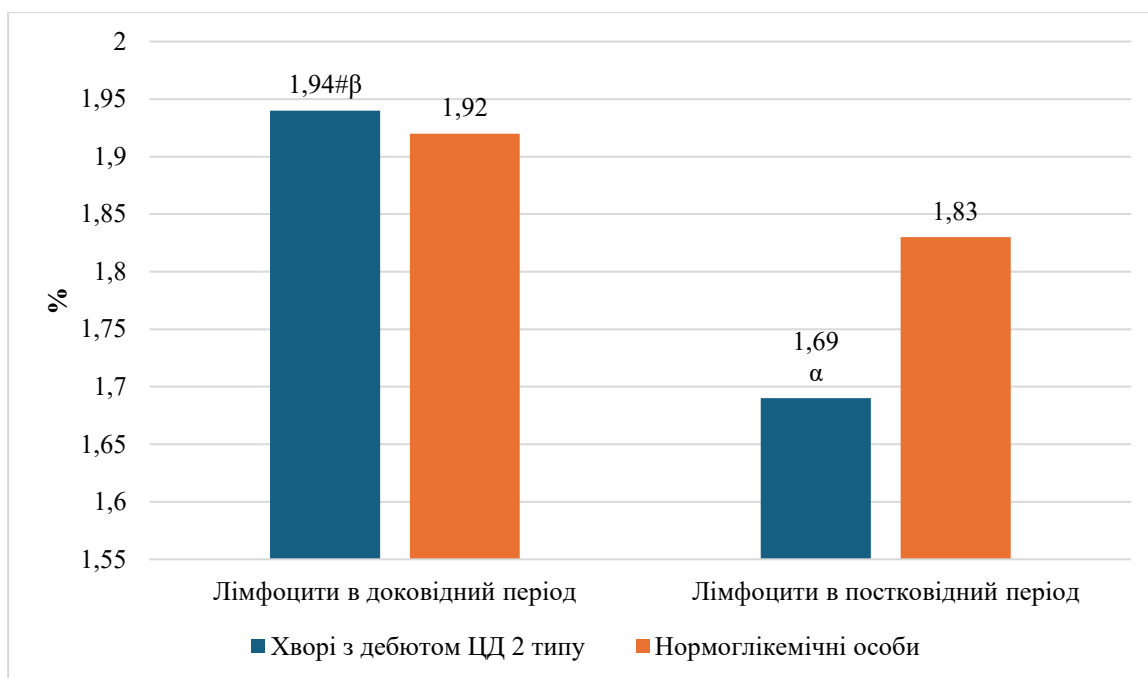


Рис. 3.4. Рівень лімфоцитів у абсолютних показниках у хворих з дебютом ЦД 2-го типу та нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між групами нормоглікемічних людей в пост- та доковідний періоди); # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 в пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Враховуючи отримані в нашому дослідженні дані, дебюти ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді супроводжуються значною лімфоцитопенією, що зумовлена одночасним імуносупресивним двобічним впливом як COVID-19, з одного боку, так і дебютом ЦД2 з іншого, на відміну від хворих з дебютами ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в доковідний період, в яких має місце тільки вплив запалення низького ступеня, що є характерним для всього класичного загалу дебютів ЦД2.

Відносна та абсолютна кількість базофілів та еозинофілів у хворих на ЦД2, як видно із табл. 3.1, наближена до значень, притаманних здоровим нормоглікемічним людям.

При дослідженні показника системного запалення ВНЛ, що є базовою характеристикою низькоінтенсивного хронічного запалення, яке є тлом ЦД2, встановлено збільшення індексу ВНЛ у двох групах хворих з дебютом ЦД2 і

нормальною та надлишковою масою тіла, порівняно з такими у двох групах нормоглікемічних людей з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період – $4,42 \pm 0,17$ проти $2,88 \pm 0,15$, $p < 0,001$) та в доковідний період і менш значущим підвищенням значення ВНЛ – $2,33 \pm 0,09$ проти $1,94 \pm 0,12$, $p < 0,05$), що характеризує підвищення індексу запалення, яке відбувається у хворих з дебютами ЦД2 на тлі системних запальних змін у постковідний період (рис. 3.2). При порівнянні значень показника ВНЛ у межах двох груп хворих з дебютом ЦД2 в пост- та доковідний періоди, було зафіксовано, як видно з рис. 3.5, майже дворазове збільшення показника ВНЛ в постковідний період – $4,42 \pm 0,17$ проти $2,33 \pm 0,09$, $p < 0,001$. Тобто, дебюти ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді супроводжувалися значущим підвищення показника ВНЛ, що характеризує максимальне підвищення рівня системного запалення у хворих з дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання, що знаходить солідарний зворотній зв'язок з результатами останніх досліджень [321].

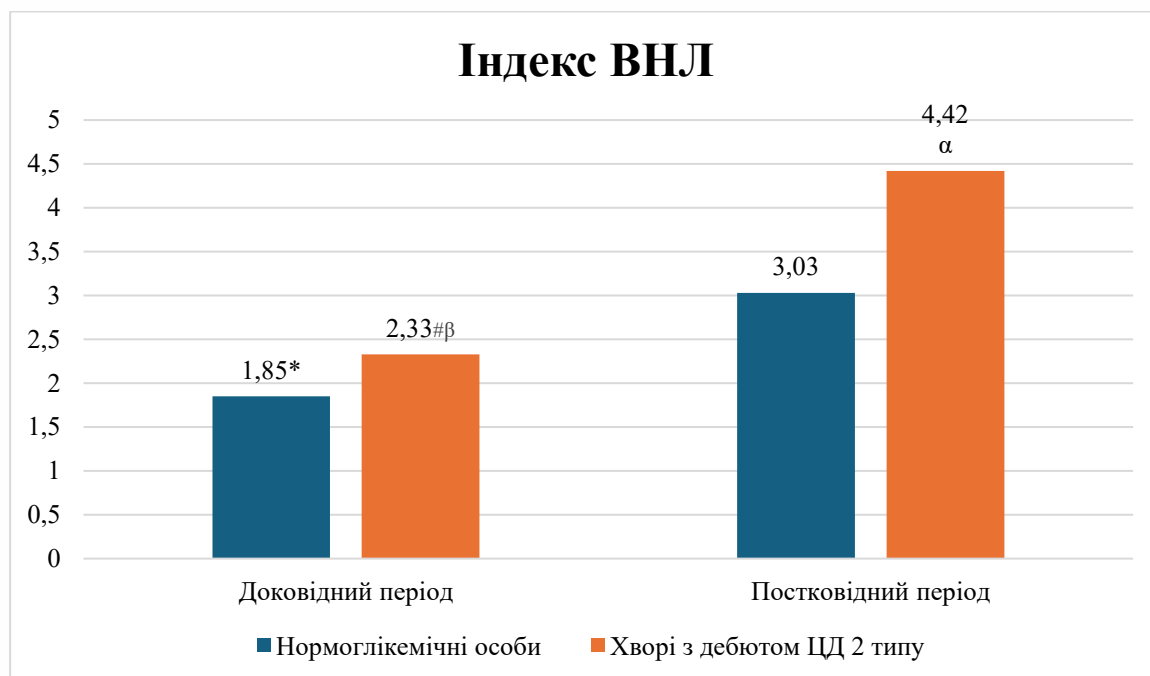


Рис. 3.5. Рівень індексу ВНЛ у пост- та доковідний періоди у людей з дебютом цукрового діабету 2-го типу та нормоглікемічних осіб.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між групами нормоглікемічних людей в пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період); β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми і хворими з дебютом ЦД2 в у доковідний період.

Таким чином, у результаті виконаних досліджень встановлено, що для хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в постковідний період порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в доковідний період характерні вірогідні значущий лейкоцитоз (підвищення загальної кількості лейкоцитів майже в 1,5 рази, $p < 0,001$), нейтрофіліоз (підвищення абсолютної кількості нейтрофілів майже в 2 рази, $p < 0,001$), моноцитоз (підвищення абсолютної кількості моноцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$), лімфоцитопенія (зменшення відносної кількості лімфоцитів майже в 2 рази, $p < 0,001$) та підвищення індексу запалення ВНЛ більше ніж в 2 рази ($p < 0,001$), що свідчить про сумарне підвищення рівня системного запалення у хворих з дебютами ЦД2 після перенесеного коронавірусного захворювання.

При виконанні подальшого дослідження серед двох груп хворих з дебютами ЦД2 та двох груп нормоглікемічних людей в до- та постковідний періоди з наступним розподілом на підгрупи: з нормальною масою тіла – ІМТ – 18,5-24,9 $\text{кг}/\text{м}^2$ та надлишковою масою тіла – ІМТ – 25,0 -29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$, були виявлені ще більш значущі зміни в показниках лейкоцитозу, нейтрофіліозу та моноцитозу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад ПК та індекс запалення ВНЛ у хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ (ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та ІМТ 25-29,9 кг/м²) та у нормоглікемічних людей з різним ІМТ (ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² і 25-29,9 кг/м²) до та після COVID-19 (M \pm m)

Лейкоцитарний склад	Нормоглікемічні люди та хворі з дебютом ЦД2 і різним ІМТ при COVID-19				Нормоглікемічні люди та хворі з дебютом ЦД2 і різним ІМТ у постковідний період			
	Нормоглікемічні люди з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ²	Нормоглікемічні люди з ІМТ 25,0-29,9 кг/м ²	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ²	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ 25,0 -29,9кг/м ²	Нормоглікемічні люди з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ²	Нормоглікемічні люди з ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м ²	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ²	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ 25,0-29,9 кг/м ²
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,25 \pm 0,34 δ	6,94 \pm 0,15* χ X	5,98 \pm 0,12 α	7,76 \pm 0,27# β γ	7,99 \pm 0,25	8,73 \pm 0,39**	9,50 \pm 0,16 λ	10,71 \pm 0,12## σ
Нейтрофіли, %	57,69 \pm 1,1 6 δ	59,08 \pm 1,13 * χ X	60,86 \pm 1,1 2 α	62,98 \pm 0,15 # β γ	63,82 \pm 1,1 2	68,84 \pm 1,15* *	69,04 \pm 1,1 3 λ	71,50 \pm 1,34## σ

Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	3,03±0,16 δ	4,10±0,25* χ Ξ	3,64±0,12 α	4,51±0,18# β γ	5,10±0,15	6,01±0,09**	7,01±0,10 λ	8,21±0,19## σ
Еозинофіли, %	3,43±0,67 δ	2,73±0,21* χ Ξ	1,71±0,17 α	2,93±0,19# β γ	2,20±0,56	2,06±0,35	2,11±0,34	1,07±0,19##
Еозинофіли, 10 ⁹ /л	0,18±0,01	0,19±0,03 Ξ	0,11±0,01	0,21±0,02#	0,17 ±0,05	0,18±0,03**	0,21±0,03 λ	0,12±0,02
Базофіли, %	0,18±0,07 δ	0,29±0,07* Ξ	0,62±0,23 α	0,80±0,07 β γ	0,21±0,07	0,12±0,07**	0,95±0,23 λ	0,30±0,07##σ
Базофіли, 10 ⁹ /л	0,01±0	0,02±0,01	0,04±0,02	0,06±0,01	0,01±0,01	0,01±0,01	0,06±0,02 λ	0,02±0,01##
Моноцити, %	6,81±0,12 δ	7,91±0,15* χ Ξ	8,86±0,10 α	9,35±0,15# β γ	8,98±0,12	9,55±0,61**	9,37±0,13 λ	10,98±0,33## σ
Моноцити, 10 ⁹ /л	0,37±0,03 δ	0,54±0,06* χ Ξ	0,57±0,04 α	0,67±0,03# β γ	0,71±0,04	0,92±0,06**	0,67±0,05 λ	0,71±0,03##σ
Лімфоцити, %	32,12±1,4 3 δ	29,24±1,35 * χ Ξ	27±0,13 α	24,30±0,51 # β γ	24,87±1,5 3	21,19±1,34* *	19,36±0,3 1 λ	14,61±0,63## σ

Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,70±0,12	1,96±0,16* χ X	1,63±0,01 α	1,74±0,03# β	1,88±0,12	1,85±0,16	1,84±0,05 λ	1,64±0,07##σ
Індекс ВНЛ	1,78±0,13 δ	2,04±0,21* χ X	2,23±0,14 α	2,36±0,16# β γ	2,71±0,13	3,30±0,08**	3,94±0,14 λ	5,01±0,10##σ

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період; α - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ та нормоглікемічними людьми з ІМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період; ** - $P5 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період; ## - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період; λ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період; σ - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період; χ - $P9 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ в пост- та доковідний періоди; γ - $P10 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди; δ - $P11 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ в пост- та доковідний періоди; X - $P12 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $25-29,9 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди.

Результати дослідження продемонстрували, що хворим з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ 24,9 - 29,9 кг/м² у доковідний період притаманний більш значущий лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, підвищення індексу ВНЛ порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² в доковідний період, що узгоджується з даними інших авторів [134].

Ще вищі рівні лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу ВНЛ та суттєве зниження рівня лімфоцитів встановлені в групі хворих з дебютом ЦД2 та ІМТ $>25,0$ кг/м² після перенесеного COVID-19, порівняно із хворими з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² у постковідний період, що також співзвучне з результатами, отриманими в деяких дослідженнях [139]. Менш значущі рівні лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу ВНЛ та менш суттєве зниження рівня лімфоцитів, що були виявлені в межах груп нормоглікемічних людей з ІМТ $25,0 \geq$ кг/м² та $\leq 24,9$ кг/м² після перенесеного COVID-19 і між групами нормоглікемічних людей з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та з ІМТ $<24,9$ кг/м² після перенесеного COVID-19 порівняно з аналогічною групою нормоглікемічних людей в доковідний період. Максимально високі лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, значення індексу ВНЛ та значуща лімфоцитопенія відзначалися у групі хворих з дебютом ЦД2 та ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в постковідний період порівняно з групою хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ $>25,0$ кг/м² в доковідний період, що також узгоджується з даними, отриманими в чисельних публікаціях [322]. Тобто у хворих з дебютом ЦД2 та ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² у постковідний період найяскравіше відбиваються зміни в лейкоцитарному складі залежно від значень ІМТ, які є результатом сумарного впливу системних порушень, що відбуваються при COVID-19 і зберігаються в постковідний період та нашаруванні низькоінтенсивного хронічного запалення при дебюті ЦД2 – у постковідний період. Подібна залежність лейкоцитарного складу ПК від значень ІМТ була виявлена і у нормоглікемічних людей, проте вона була менш значущою (рис. 3.6). За результатами дослідження, що представлені в табл. 3.2, у нормоглікемічних людей з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м² в постковідний період відзначали найбільш значуще вірогідне підвищення загальної кількості лейкоцитів за рахунок вірогідного

збільшення абсолютної кількості нейтрофілів, моноцитів та індексу ВНЛ порівняно як з нормоглікемічними людьми з $IMT \leq 24,9$ кг/м² в постковідний період, так і з нормоглікемічними людьми з $IMT \leq 24,9$ кг/м² та $\geq 25,0$ кг/м² у доковідний період, що свідчить про системний запальний вплив надлишкової маси тіла в постковідному періоді.

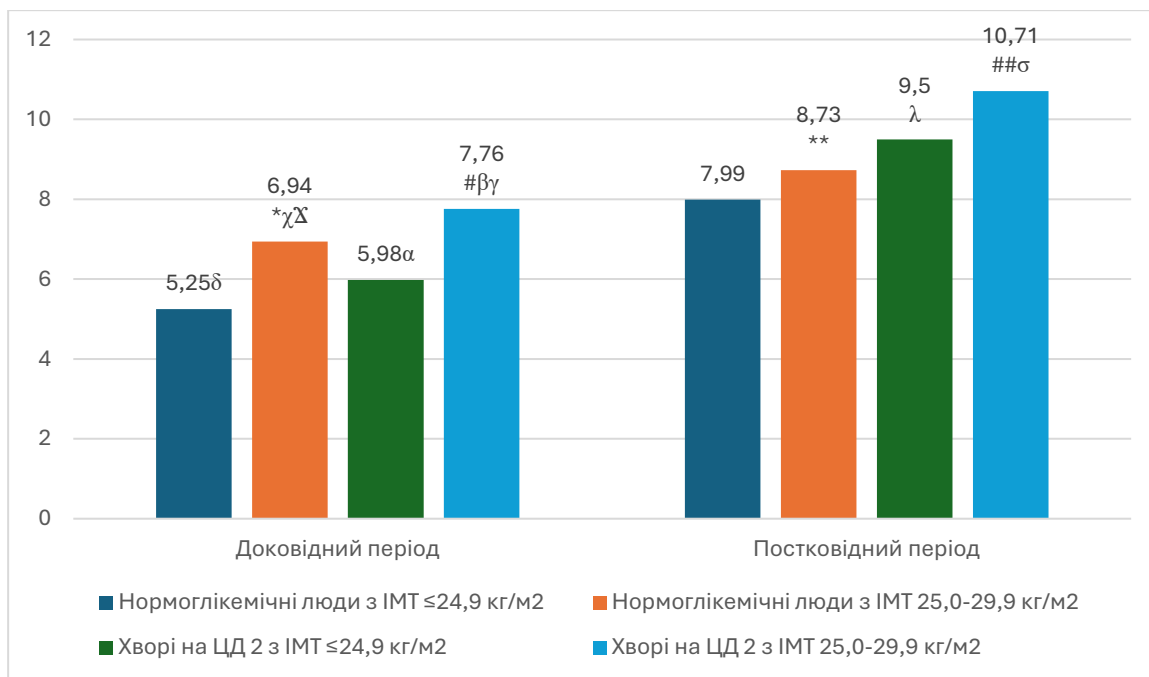


Рис. 3.6. Рівень лейкоцитів у людей з різним ІМТ в пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з $IMT < 25$ кг/м² та 25-29,9 кг/м² у доковідний період; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 25$ кг/м² і 25-29,9 кг/м² у доковідний період; α - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 25$ кг/м² і нормоглікемічними людьми з $IMT < 25$ кг/м² у доковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25-29,9$ кг/м² і нормоглікемічними людьми з $IMT 25-29,9$ кг/м² у доковідний період; ** - $P5 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з $IMT < 25$ кг/м² та 25-29,9 кг/м² у постковідний період; ## - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 25$ кг/м² і 25-29,9 кг/м² у постковідний період; λ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 25$ кг/м² і нормоглікемічними людьми з $IMT < 25$ кг/м² у постковідний період; σ - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25-29,9$ кг/м² і нормоглікемічними людьми з $IMT 25-29,9$ кг/м² у постковідний період; χ - $P9 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з $IMT < 25$ кг/м² та 25-29,9 кг/м² в пост- і доковідний періоди; γ - $P10 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 25$ кг/м² і 25-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; δ - $P11 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 і $IMT < 25$ кг/м² та нормоглікемічними людьми з $IMT < 25$ кг/м² у пост- і доковідний періоди; X - $P12 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25-29,9$

кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25-29,9 кг/м² у пост- і доковідний періоди.

При детальнішому аналізі рівня нейтрофілів у відносних показниках у хворих з вперше виявленим ЦД2 та нормоглікемічних осіб з нормальною та надлишковою масою тіла у до- та постковідний періоди встановлено, що рівень нейтрофілів був вищим у групах осіб з надлишковою масою тіла як у пост-, так і в доковідному періодах. Серед хворих з ЦД2 рівні нейтрофілів перевищували значення порівняно з нормоглікемічними особами як у тих, які мали в анамнезі коронавірусну хворобу, так і у тих, які її не мали. За таких обставин як у хворих з ЦД2, так і у нормоглікемічних осіб у постковідному періоді, показники були ще вищими, порівняно з особами в доковідному періоді (рис. 3.7).

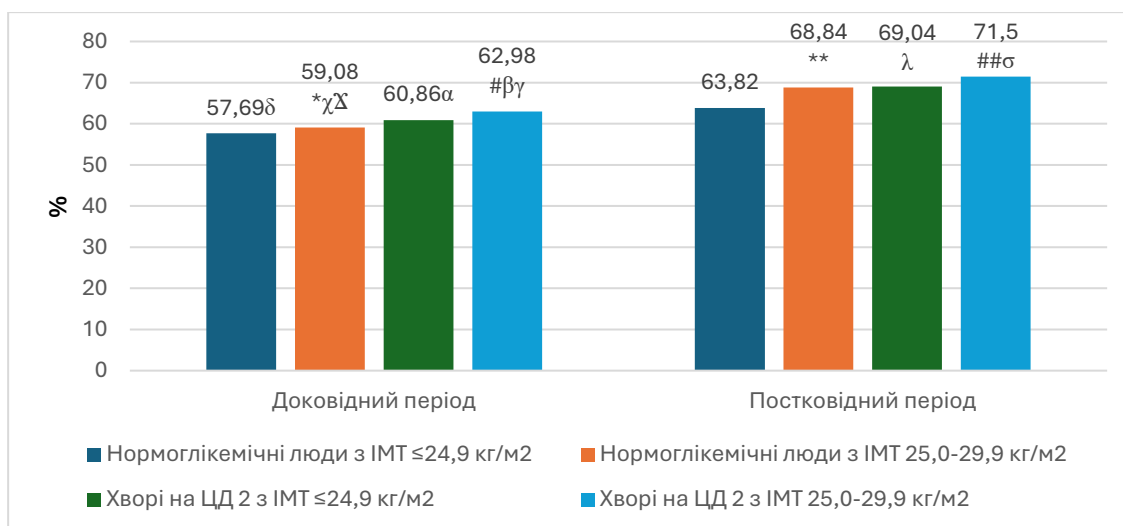


Рис. 3.7. Рівень нейтрофілів у відносних показниках у людей з різним ІМТ в пост- і доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; α - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у доковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ 25-29,9 кг/м² у доковідний період; ** - $P5 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; ## - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; λ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у постковідний період; σ - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9

кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; χ - $P_9 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; γ - $P_{10} < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; δ - $P_{11} < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у пост- та доковідний періоди; \mathcal{X} - $P_{12} < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди.

За аналогією, при аналізі рівня нейтрофілів у абсолютних показниках, у доковідному періоді найнижчий рівень нейтрофілів спостерігали у нормоглікемічних осіб з нормальною масою тіла. У нормоглікемічних осіб з надлишковою масою тіла дані показники були дещо вищими. Значне підвищення рівня абсолютного рівня нейтрофілів було відзначено у пацієнтів з ЦД2 як з нормальною, так і надлишковою масою тіла, водночас для пацієнтів з надлишковою масою тіла даний показник був найвищим серед усіх зазначених. У постковідний період відбулось достовірно значуще підвищення абсолютної кількості нейтрофілів. Найбільшим підвищення було серед хворих з вперше виявленим ЦД2 і надлишковою масою тіла, що говорить про наявність системної запальної відповіді після перенесеної коронавірусної інфекції. Також важливим є те, що навіть у нормоглікемічних осіб з нормальною масою тіла даний показник перевищував аналогічні показники доковідного періоду (рис. 3.8).

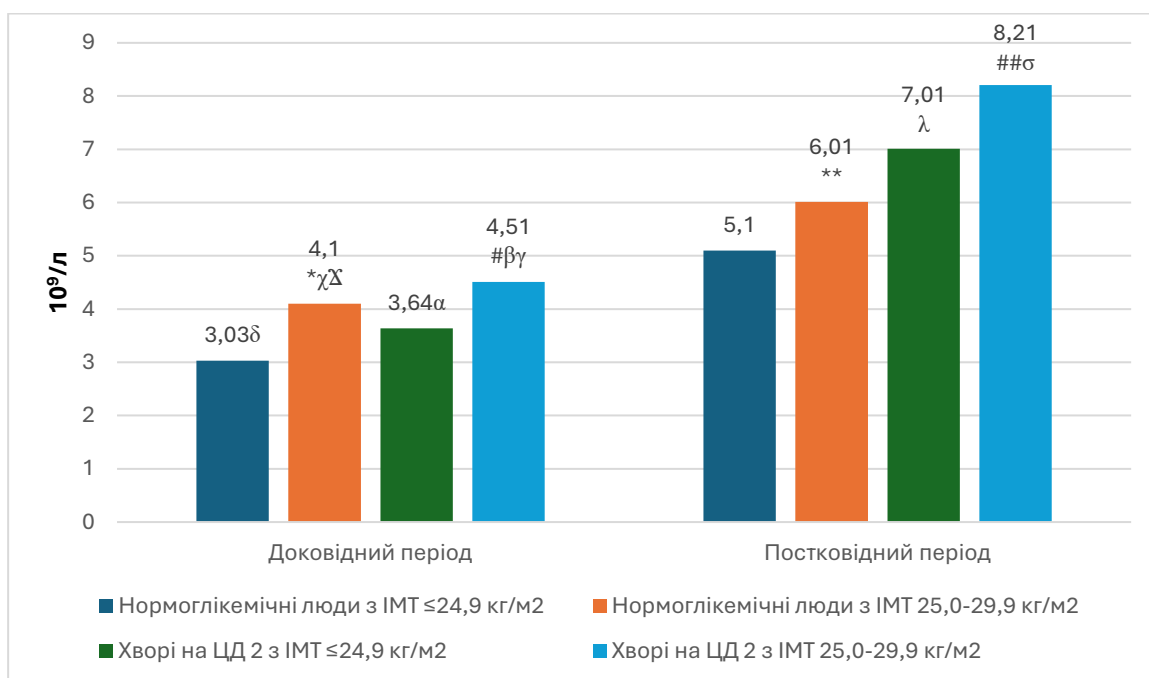


Рис. 3.8. Рівень нейтрофілів в абсолютних показниках у людей з різним ІМТ у пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; α - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ та нормоглікемічними людьми з ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; ** - $P5 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період; ## - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ постковідний період; λ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період; σ - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ та нормоглікемічними людьми з ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період; χ - $P9 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди); γ - $P10 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди; δ - $P11 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди; \mathcal{X} - $P12 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ та нормоглікемічними людьми з ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди.

При аналізі рівня моноцитів у відносних показниках відзначають найнижчі показники у нормоглікемічних осіб з нормальною масою тіла в доковідному періоді. За таких умов у нормоглікемічних осіб з надлишковою масою тіла в доковідному періоді рівень моноцитів був вищим. Ще більш вираженим був показник моноцитів у хворих на вперше виявлений ЦД2 з нормальною та надлишковою масою тіла відповідно у доковідному періоді. Також, в доковідному періоді показник рівня моноцитів був вищим ніж в усіх групах нормоглікемічних осіб з нормальною масою тіла. Максимальними були значення у групі хворих з вперше виявленим ЦД2 і надлишковою масою тіла. Враховуючи, що навіть у нормоглікемічних осіб, які перенесли COVID-19 з нормальною масою тіла, показники моноцитів перевищують доковідний період, це свідчить про затяжну активацію імунної системи після перенесеної вірусної інфекції (рис. 3.9).

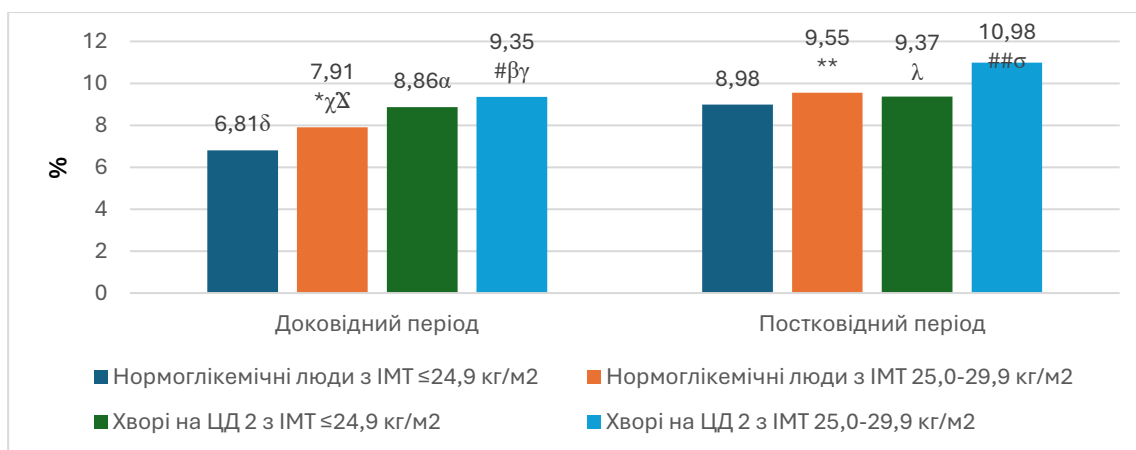


Рис. 3.9. Рівень моноцитів у відносних показниках у людей з різним ІМТ в пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; α - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у доковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; ** - $P5 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; ## - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; λ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у постковідний період; σ - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; χ - $P9 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; γ - $P10 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; δ - $P11 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у пост- та доковідний періоди; X - $P12 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди.

При аналізі рівня моноцитів у абсолютних показниках серед груп як нормоглікемічних осіб, так і хворих з вперше виявленим ЦД2 у доковідному періоді, відзначають подібну динаміку, як і при відносних показниках рівня моноцитів. За таких умов, у постковідному періоді найбільшим було підвищення у нормоглікемічних осіб з надлишковою масою тіла, що може свідчити про затяжне запалення після перенесеного COVID-19, навіть за відсутності цукрового

діабету. Отримані дані підтверджують наявні про вплив як ЦД2, так і перенесеної коронавірусної інфекції на формування хронічного низькоградієнтного запалення (рис. 3.10).

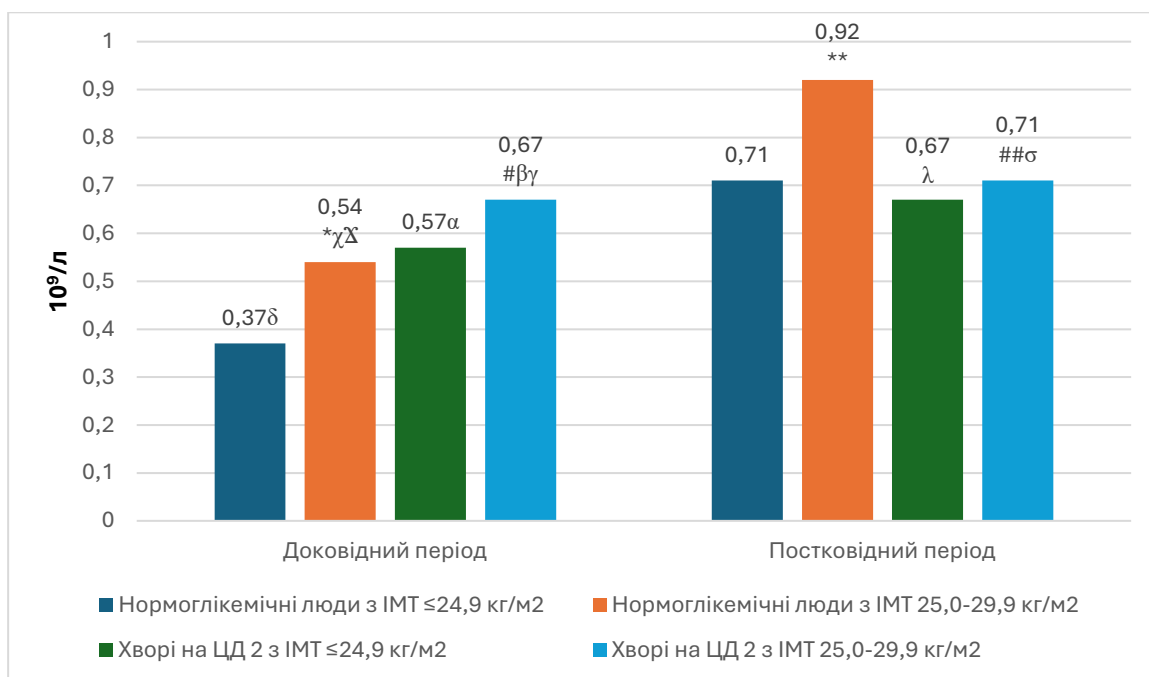


Рис. 3.10. Рівень моноцитів в абсолютних показниках у людей з різним ІМТ в пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; α - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у доковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; ** - $P5 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; ## - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; λ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у постковідний період; σ - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; χ - $P9 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; γ - $P10 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; δ - $P11 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у пост- та доковідний періоди; X - $P12 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди.

Згідно з отриманими даними (рис. 3.10), у рівнях лімфоцитів щодо відносних показників спостерігають динаміку змін серед осіб з нормальною та надлишковою масою тіла як у нормоглікемічних, так і у хворих на вперше виявлений ЦД2. В доковідному періоді найвищий вміст відносного рівня лімфоцитів спостерігали у нормоглікемічних осіб з нормальною масою тіла, водночас у нормоглікемічних осіб з надлишковою масою тіла значення рівня лімфоцитів у відносних показниках було нижчим. Ще нижчими були показники у хворих на вперше виявлений ЦД2 у тих, які мали надлишкову масу тіла, що говорить про пригнічення лімфоцитарної ланки імунної відповіді при цукровому діабеті, що посилюється зі збільшенням рівня ІМТ. В постковідному періоді рівень лімфоцитів знизився в усіх групах. Особливо помітним зниження вмісту лімфоцитів у відносних показниках було серед хворих з вперше виявленим ЦД2 з надлишковою масою тіла. Відповідно до цього, відзначають достовірне зниження рівня лімфоцитів у відносних показниках як при ЦД2, так і у нормоглікемічних осіб з найбільш вираженими змінами у пацієнтів з поєднаною патологією – вперше виявленим ЦД2 та коронавірусною хворобою в анамнезі.

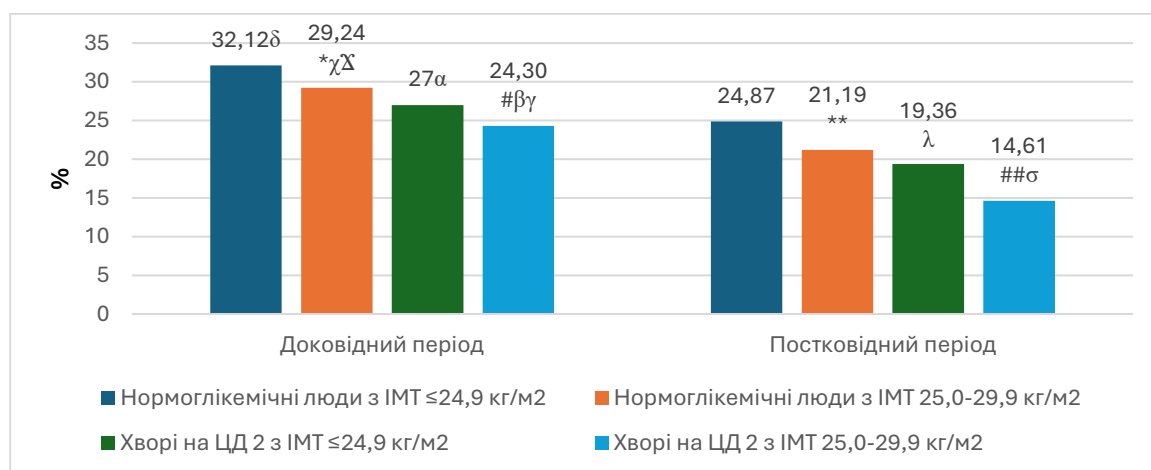


Рис. 3.11. Рівень лімфоцитів у відносних показниках у людей з різним ІМТ в пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; α - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у доковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9

кг/м² та нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у доковідний період; ** - $P5 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; ## - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; λ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у постковідний період; σ - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у постковідний період; χ - $P9 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² та 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; γ - $P10 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди; δ - $P11 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 25 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ < 25 кг/м² у пост- та доковідний періоди; \mathcal{X} - $P12 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0-29,9 кг/м² і нормоглікемічними людьми з ІМТ 25,0-29,9 кг/м² у пост- та доковідний періоди.

Одним з найцікавіших і найважливіших показників для аналізу був маркер системного запалення ВНЛ у до- та постковідному періодах в осіб з вперше виявленим ЦД2 і в нормоглікемічних пацієнтів з різним ІМТ. В доковідному періоді найнижчі значення індексу ВНЛ мали нормоглікемічні особи з нормальною масою тіла, що говорить про збалансований імунний профіль таких пацієнтів. Найвищі значення у доковідний період мали пацієнти з вперше виявленим ЦД2 і надлишковою масою тіла, що також підтверджує попередньо отримані дані про збільшення нейтрофільного запалення та зниження лімфоцитарної ланки імунітету. При аналізі було виявлено, що у постковідний період рівень ВНЛ достовірно був збільшеним в усіх групах. Особливо різке підвищення було серед пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і надлишковою масою тіла. Це свідчить про системне виражене запалення, що посилилось на тлі перенесеного COVID-19, а також зниження адаптивного імунітету у таких пацієнтів. Індекс ВНЛ є важливим маркером запалення, який зростає зі збільшенням ІМТ, наявності вперше виявленого ЦД2, та значно погіршується на фоні коронавірусної хвороби в анамнезі. Водночас, індекс ВНЛ може вказувати на високий рівень ускладнень і несприятливий прогноз у пацієнтів, які мають патологічне поєднання ЦД2 та COVID-19 (рис. 3.12).

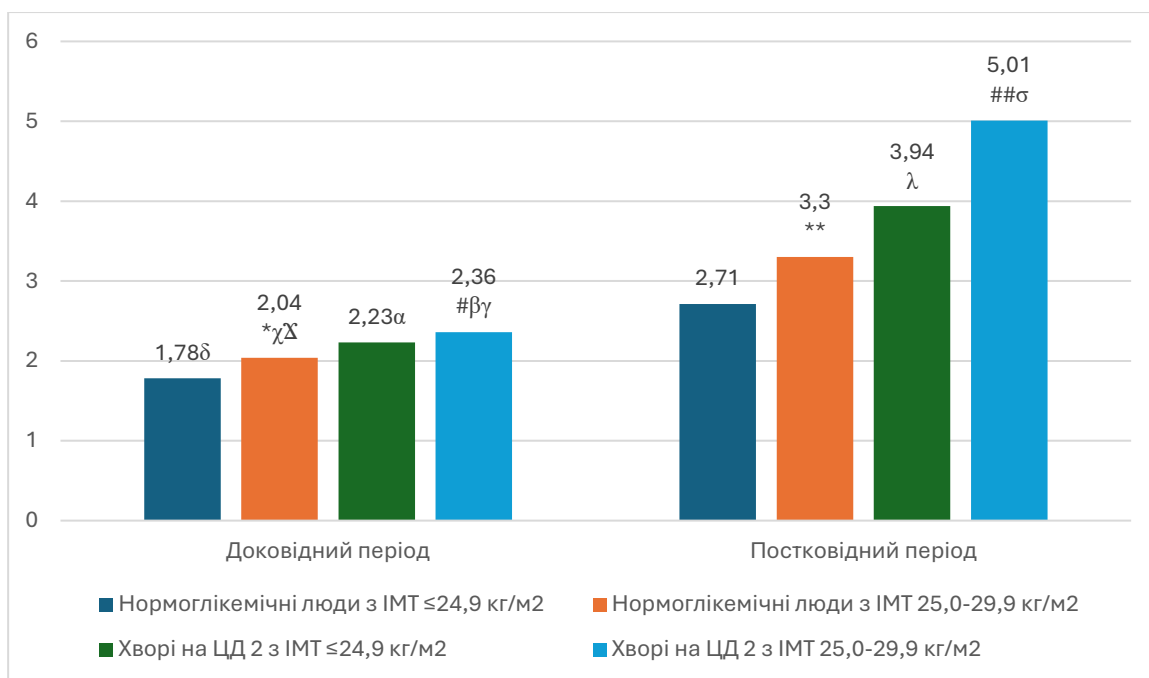


Рис. 3.12. Рівень індексу ВНІ у людей з різним ІМТ в пост- та доковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; α - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; ** - $P5 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період; ## - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період; λ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період; σ - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період; χ - $P9 < 0,05$ – між нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ та $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ в пост- та доковідний періоди; γ - $P10 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди; δ - $P11 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $< 25 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди; X - $P12 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ і нормоглікемічними людьми з ІМТ $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ у пост- та доковідний періоди.

Для виконання наступного етапу досліджень з метою точнішого з'ясування впливу значень показників ІМТ у хворих з дебютом ЦД2 і різним ІМТ у постковідний період на зміни у лейкоцитарному складі крові, групи хворих з

дебютом ЦД2 у до- та постковідний періоди були поділені на дві підгрупи: 1) з нормальним ІМТ ($\leq 24,9$ кг/м²); 2) ІМТ від 25,0 до 29,9 кг/м². На підставі отриманих результатів дослідження (табл. 3.3), встановлено, що прогресуючі, залежно від значень ІМТ, лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, лімфоцитопенія та підвищення індексу ВНЛ були характерні для всієї когорти хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період порівняно з хворими з вперше виявленим ЦД2 у доковідний період, в яких лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз та підвищення індексу ВНЛ спостерігали лише у хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ 24,9-29,9 кг/м².

Подібні зміни лейкоцитарного складу, що були виявлені у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період, але менш значущі, спостерігали і у нормоглікемічних людей з нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період і були зовсім відсутні у нормоглікемічних людей з нормальною та надлишковою масою тіла у доковідний період, що свідчить про ключове значення зміненого стану імунітету у постковідний період в патогенезі дебюту ЦД2 у хворих з нормальною та надлишковою масою тіла після перенесеного коронавірусного захворювання, що співзвучно з концептуальними даними останніх досліджень [320].

Таблиця 3.3

Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад ПК та індекс запалення ВНЛ у хворих з вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ до та після COVID-19 ($M \pm m$)

Лейкоцитарний склад	Хворі з дебютом ЦД2 в доковідний період з різним ІМТ		Хворі з дебютом ЦД2 в постковідний період з різним ІМТ	
	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ²	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м ² $\leq 29,9$ кг/м ²	Хворі з дебютом ЦД2 з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м ²	Хворі з ЦД2 з ІМТ $\geq 25,0$ кг/м ² $\leq 29,9$ кг/м ²
Лейкоцити, 10^9 /л	5,98 \pm 0,16	6,34 \pm 0,18*	9,50 \pm 0,16 α	10,15 \pm 0,10# β
Нейтрофіли, %	60,86 \pm 1,09	59,77 \pm 1,13	69,04 \pm 1,12 α	69,71 \pm 0,70 β
Нейтрофіли, 10^9 /л	3,64 \pm 0,12	3,79 \pm 0,15	7,01 \pm 0,10 α	7,25 \pm 0,12# β
Еозинофіли, %	1,83 \pm 0,17	2,52 \pm 0,12*	2,11 \pm 0,34	1,52 \pm 0,31 β
Еозинофіли, 10^9 /л	0,11 \pm 0,01	0,16 \pm 0,02	0,21 \pm 0,05	0,16 \pm 0,03#
Базофіли, %	0,62 \pm 0,23	0,41 \pm 0,12	0,63 \pm 0,23	0,55 \pm 0,12
Базофіли, 10^9 /л	0,04 \pm 0,02	0,03 \pm 0,01	0,01 \pm 0,01	0,02 \pm 0,01
Моноцити, %	8,86 \pm 0,10	8,99 \pm 0,44	9,37 \pm 0,34 α	9,98 \pm 0,14
Моноцити, 10^9 /л	0,57 \pm 0,04	0,62 \pm 0,03	0,89 \pm 0,05 α	1,01 \pm 0,03# β
Лімфоцити, %	27,25 \pm 0,13	28,54 \pm 1,35	19,36 \pm 0,31 α	17,57 \pm 1,35# β

Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,63±0,07	1,81±0,1	1,84±0,05	1,73±0,10
Індекс ВНЛ	2,23±0,14	2,09±0,15	3,94±0,08 α	4,08±0,05# β

Примітки: * - P1 <0,05 – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від ≥ 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² у доковідний період; # - P2 <0,05 – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від ≥ 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² у постковідний період; α - P3 <0,05 – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² у доковідний період; β - P4 <0,05 – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² у постковідний період та хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від 25,0 кг/м² до ≤29,9 кг/м² у доковідний період.

Зміни в лейкоцитарному складі, а саме рівень лейкоцитозу, нейтрофілозу, моноцитозу, лімфоцитопенії та значень індексу ВНЛ у хворих з дебютом ЦД2 залежать не тільки від значень ІМТ, але й зумовлені системним запальним станом постковідного тла, що підсилює хронічне запалення низького ступеня, яке є патогенезним базисом дебюту ЦД2. Виявлені нами зміни в лейкоцитарному складі у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла в постковідному періоді пояснюють двосторонній зв'язок між ЦД2 і коронавірусним захворюванням і зумовлюють стратегічний вибір подальшої патогенетичної терапії цієї категорії хворих.

Представлений матеріал опублікований у статті:

Попова В, Гетьман Н, Лабанець Я, Куліковська Г, Фурманова О. Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду. *Ендокринологія*. 2024; 29(3): 269-82. <https://doi.org/10.31793/1680-1466.2024.29-3.269>.

РОЗДІЛ 4

ВМІСТ ЛІМФОЦИТІВ РІЗНОГО ІМУНОФЕНОТИПУ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД

Дані, які ми отримали при проведенні проточно-цитометричного дослідження стану імунофенотипу лімфоцитів крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD20 і CD56+ Т-клітини), показали, що для групи хворих з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період характерне вірогідне зниження більшості субпопуляцій лімфоцитів порівняно з хворими із вперше виявленим ЦД2 та аналогічним ІМТ у доковідний період і, відповідно, групами нормоглікемічних осіб у доковідний та постковідний періоди, що наразі вкладається в концепцію патогенетичного розвитку ЦД2 у постковідний період, при якому найвразливішим є ланцюг природнього імунітету, який найбільш ушкоджений при дебюті ЦД2 на тлі перенесеного коронавірусного захворювання (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Відносна та абсолютна кількість лімфоцитів різного імунофенотипу у хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ у пост- та доковідному періодах і здорових нормоглікемічних осіб з різним ІМТ після COVID-19 та без перенесеного коронавірусного захворювання ($M \pm m$)

Імунофенотип лімфоцитів CD	Нормоглікемічні особи в доковідний період	Хворі на ЦД2 в доковідний період	Нормоглікемічні особи в пост- ковідний період	Хворі на ЦД2 у постковідний період
CD3+ Т- клітини, %	$56,91 \pm 0,41$	$58,69 \pm 0,57$ β	$55,12 \pm 0,21^*$	$54,02 \pm 0,16^\#$ α

CD3+ T-клітини, $10^9/\text{л}$	$1,07 \pm 0,01$	$1,13 \pm 0,03$ β	$1,01 \pm 0,02$	$0,86 \pm 0,03$ # α
CD4+ T-клітини, %	$36,49 \pm 0,41$	$39,94 \pm 0,58$ β	$35,27 \pm 0,31^*$	$31,37 \pm 0,18$ # α
CD4+ T-клітини, $10^9/\text{л}$	$0,69 \pm 0,01$	$0,88 \pm 0,02$ β	$0,64 \pm 0,01^*$	$0,59 \pm 0,03$ # α
CD8+ T-клітини, %	$22,08 \pm 0,41$	$23,79 \pm 0,53$ β	$21,03 \pm 0,12^*$	$19,31 \pm 0,53$ # α
CD8+ T-клітини, $10^9/\text{л}$	$0,41 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,02$ β	$0,39 \pm 0,01^*$	$0,36 \pm 0,01$ # α
CD20+ T-клітини, %	$10,51 \pm 0,25$	$11,55 \pm 0,23$ β	$9,12 \pm 0,21^*$	$8,15 \pm 0,31$ # α
CD20+ T-клітини, $10^9/\text{л}$	$0,20 \pm 0,02$	$0,22 \pm 0,01$	$0,18 \pm 0,01$	$0,15 \pm 0,01$ # α
CD56+ T-клітини, %	$10,21 \pm 0,21$	$11,34 \pm 0,28$ β	$9,10 \pm 0,13^*$	$8,02 \pm 0,10$ # α
CD56+ T-клітини, $10^9/\text{л}$	$0,20 \pm 0,03$	$0,25 \pm 0,01$ β	$0,17 \pm 0,01^*$	$0,14 \pm 0,01$ # α

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При аналізі відносного рівня вмісту CD3+ Т-клітин – загальної популяції Т-лімфоцитів, у доковідний період рівень CD3+ Т-клітин у групі пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 та у нормоглікемічних осіб був відносно сталим, із незначними змінами у хворих на ЦД2. Це відображає активацію адаптивного імунітету у відповідь на хронічне низькоінтенсивне запалення, яке характерне навіть для ранніх стадій цукрового діабету. В постковідному періоді в обох групах як

нормоглікемічних осіб, так і хворих на вперше виявлений ЦД2 відзначають зниження CD3+ Т-клітин, що говорить про пригнічення імунної відповіді на перенесену інфекцію. Проте, враховуючи більше пригнічення у хворих на ЦД2, можна зробити висновок, що ця категорія пацієнтів є вразливішою до імуносупресії, викликаной COVID-19. Це може бути пов'язано як з ЦД2, так і зі змінами, які відбуваються після коронавірусної хвороби та призводити до підвищеного ризику вторинних інфекцій, повільного відновлення імунної системи та ускладненого перебігу вперше виявленого ЦД2 (рис. 4.1).

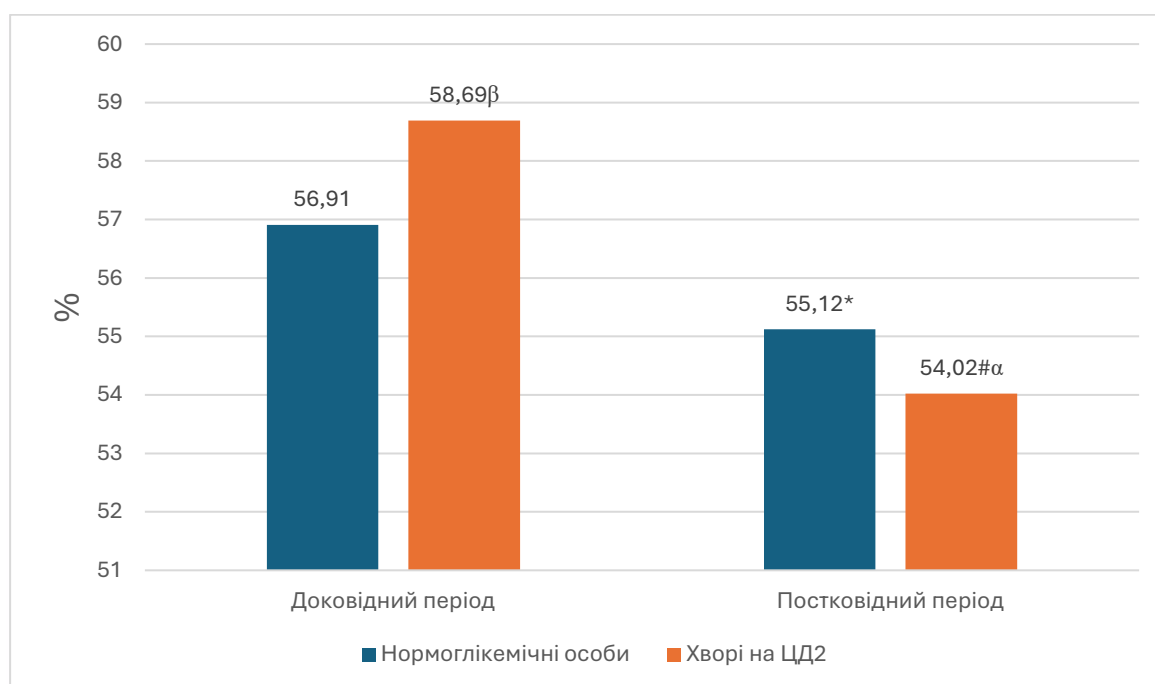


Рис. 4.1. Рівень CD3+ Т-клітин у відносних числах у пост- та доковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та у нормоглікемічних людей.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P_3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P_4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Ідентичні зміни спостерігають і у рівні CD3+ Т-клітин в абсолютних показниках (рис. 4.2), що також свідчить про глибоке порушення клітинної ланки імунної системи при патологічному поєднанні цукрового діабету та

коронавірусної хвороби, яке потенційно підвищує ризик інфекційних ускладнень у таких хворих або більш тривалого перебігу постковідного періоду. Відповідно до цього, група пацієнтів з ЦД2 має перебувати під більш детальним і ретельним імунним моніторингом, особливо в постковідному періоді.

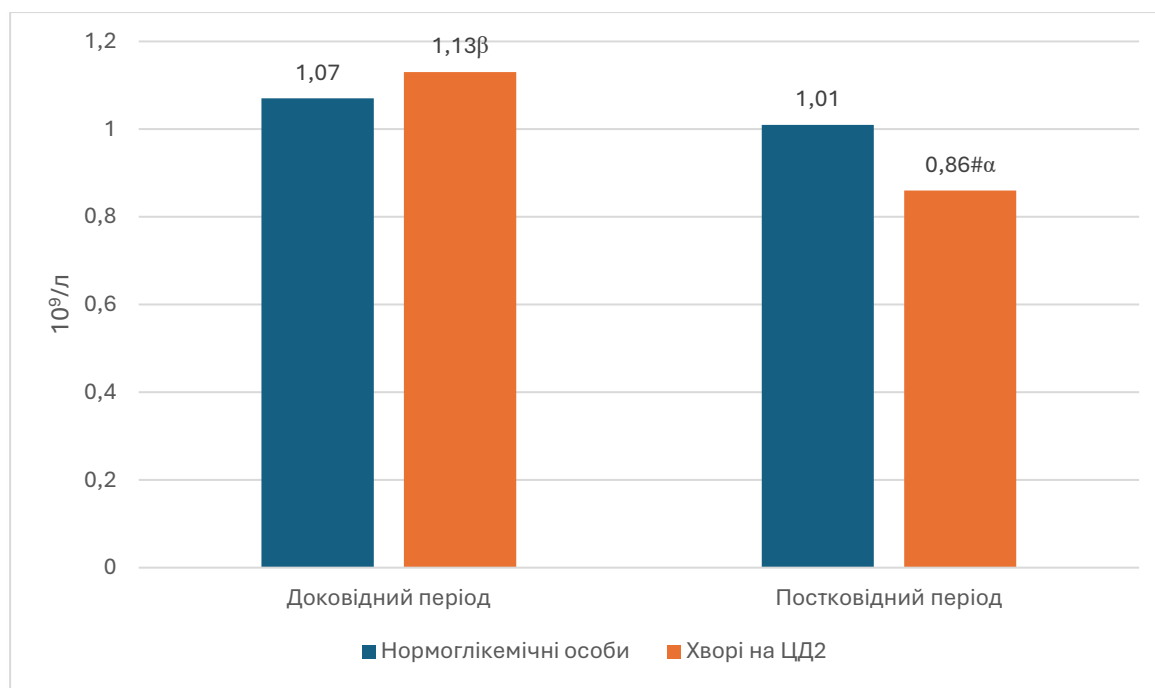


Рис. 4.2. Рівень CD3+ Т-клітин у абсолютних числах у пост- та доковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та у нормоглікемічних людей.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При аналізі рівня CD4+ Т-клітин у відносних показниках – популяції Т-хелперів, що відіграють ключову роль у координації імунної відповіді, було виявлено, що в доковідному періоді показник був дещо вищим у хворих з ЦД2 порівняно з нормоглікемічними особами, що може бути значуще зниженим у частці CD4+ Т-клітин у всіх групах. Водночас наявне виражене зниження у пацієнтів з ЦД2, де рівень CD4+ Т-клітин є суттєво нижчим не лише порівняно з обома групами хворих у доковідний період, а і з показниками нормоглікемічних осіб у постковідний період. Це підтверджує наявну імуносупресію внаслідок

перенесеного COVID-19, яка більш виражено проявляється у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період (рис. 4.3).

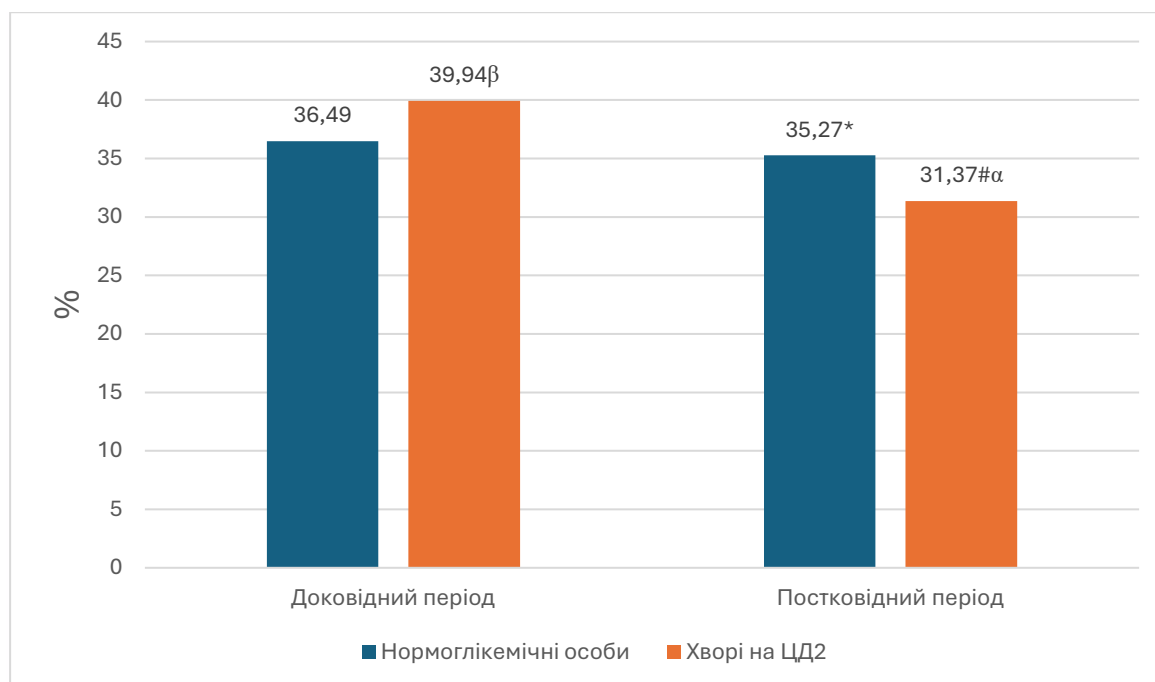


Рис. 4.3. Рівень CD4⁺ Т-клітин у відносних числах у пост- та доковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та у нормоглікемічних людей.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Подібно до відносного рівня CD4⁺ Т-клітин, є і рівень CD4⁺ Т-клітин в абсолютних показниках (рис. 4.4), який також підтверджує, що у пацієнтів з дебютом ЦД2 у постковідному періоді спостерігають виражене зменшення кількості CD4⁺ Т-лімфоцитів, що говорить про пригнічення адаптивного імунітету. Цей ефект менш виражений у нормоглікемічних пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою, що підтверджує підвищену імунну вразливість пацієнтів з ЦД2.

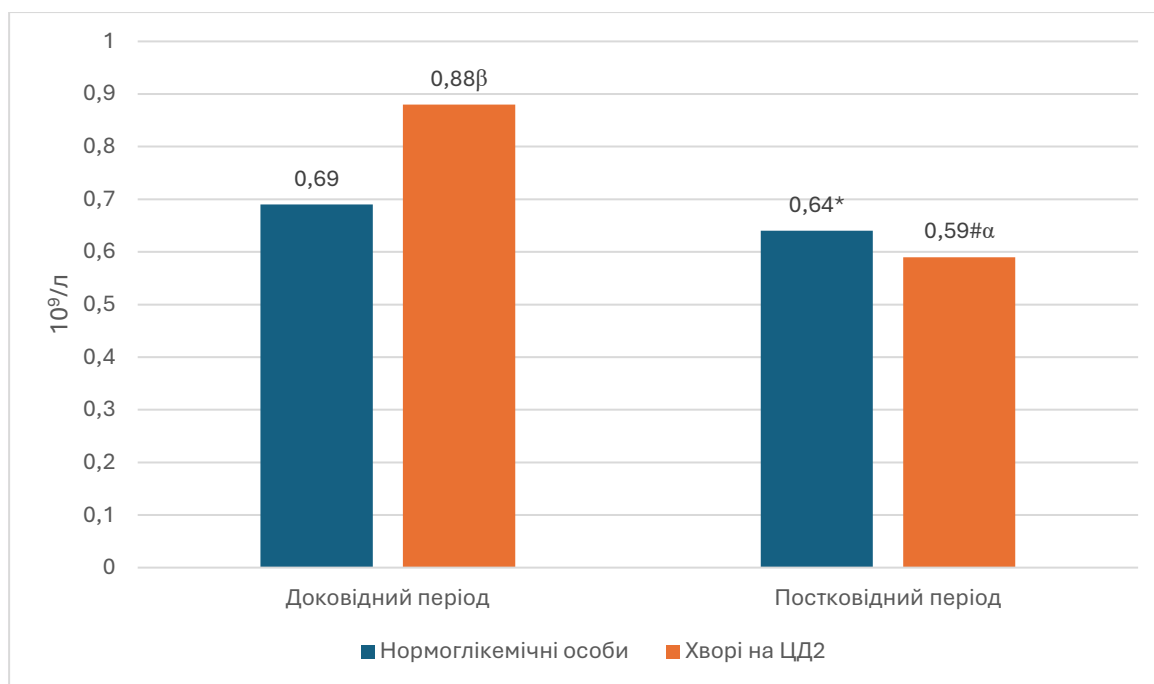


Рис. 4.4. Рівень CD4+ Т-клітин у абсолютних числах у пост- та доковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та у нормоглікемічних людей.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P_3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P_4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При аналізі вмісту відносних показників CD8+ Т-лімфоцитів, які відіграють ключову роль у знищенні вірус-інфікованих клітин, показано, що в доковідному періоді рівень CD8+ Т-клітин був вищим у хворих з вперше виявленим ЦД2, який відображає компенсаторну активацію імунної відповіді на хронічне низькоградієнтне запалення, характерне для ЦД2. Однак у постковідному періоді як у групі нормоглікемічних осіб, так і в групі хворих з вперше виявленим ЦД2, спостерігають значуще зниження частки CD8+ Т-клітин. Таке зниження є більш вираженим у хворих з вперше виявленим ЦД2. Це може свідчити про серйозні порушення імунної відповіді у таких пацієнтів та підтверджує необхідність подальшого імунного моніторингу в постковідному періоді (рис. 4.5).

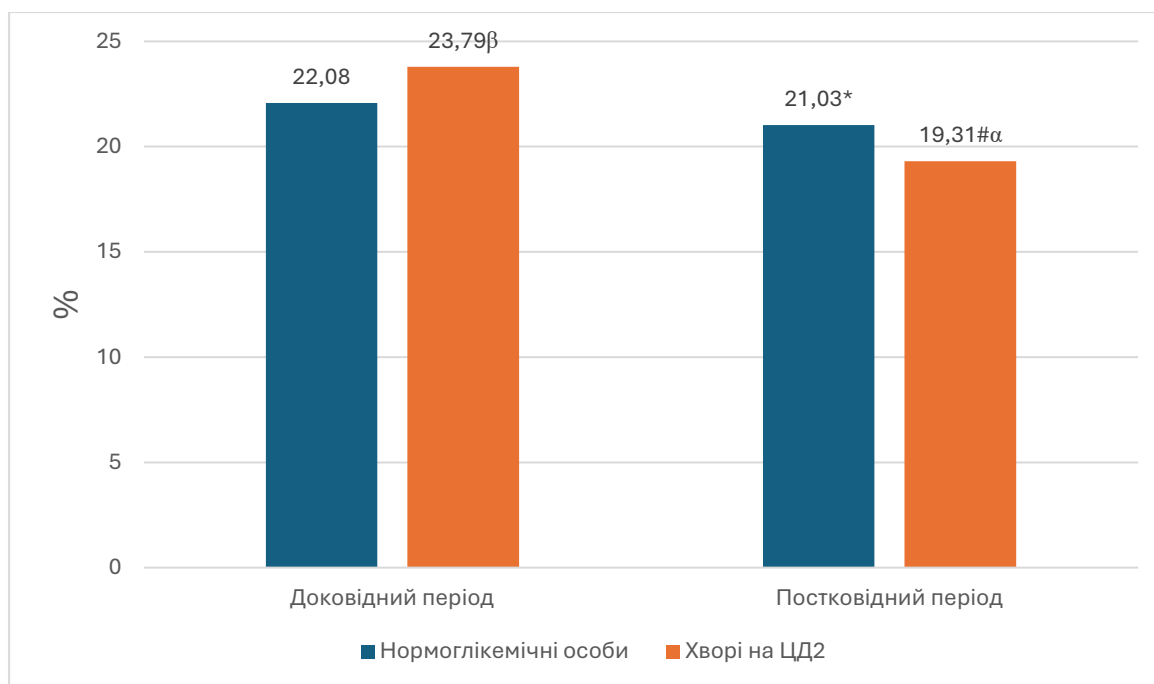


Рис. 4.5. Рівень CD8+ Т-клітин у відносних у пост- та доковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та у нормоглікемічних людей.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P_3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P_4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Згідно з отриманими даними щодо рівня CD8+ Т-клітин в абсолютних показниках, динаміка є схожою з відносними показниками, а саме після перенесеного COVID-19 як у хворих з вперше виявленим ЦД2, так і у нормоглікемічних осіб спостерігають зменшення рівня цього показника, однак найбільш значущим зниження відбувається у хворих на ЦД2. Це свідчить про ослаблення функції імунної системи на тлі метаболічного порушення, що підтверджує попередні дані про необхідність тривалого ретельного спостереження за такими хворими у постковідний період (рис. 4.6).

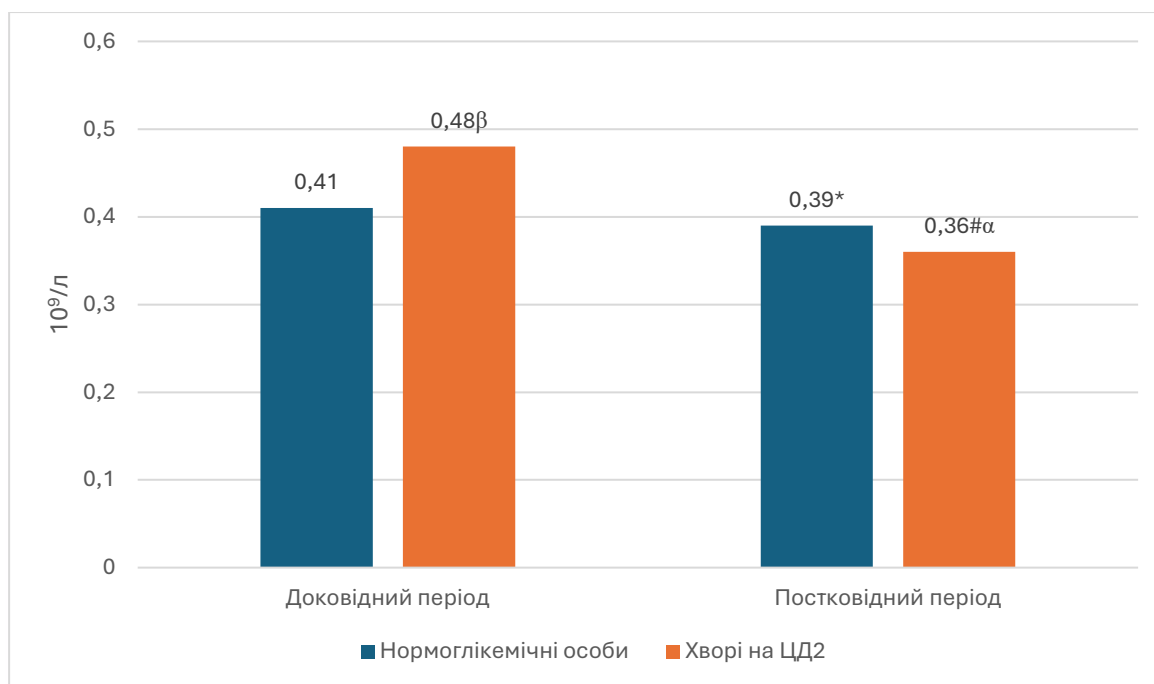


Рис. 4.6. Рівень CD8⁺ Т-клітин у абсолютних числах у пост- та доковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та у нормоглікемічних людей.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P_3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P_4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При аналізі рівня CD56⁺ Т-клітин у відносних числах було підтверджено достовірно виражене зниження цього показника у постковідному періоді, особливо у пацієнтів з дебютом ЦД2, що свідчить про більш виражений імунний дисбаланс у цієї категорії пацієнтів. У нормоглікемічних осіб у постковідному періоді зміни були менш вираженими, що говорить про кращу імунну резистентність після перенесеного COVID-19. При аналізі у доковідному періоді встановлено, що рівень CD56⁺ Т-клітин був дещо вищим у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, порівняно з нормоглікемічними особами, що говорить про адаптивну реакцію імунної системи на наявне хронічне низькоградієнтне запалення, яке є характерним для ЦД (рис. 4.7).

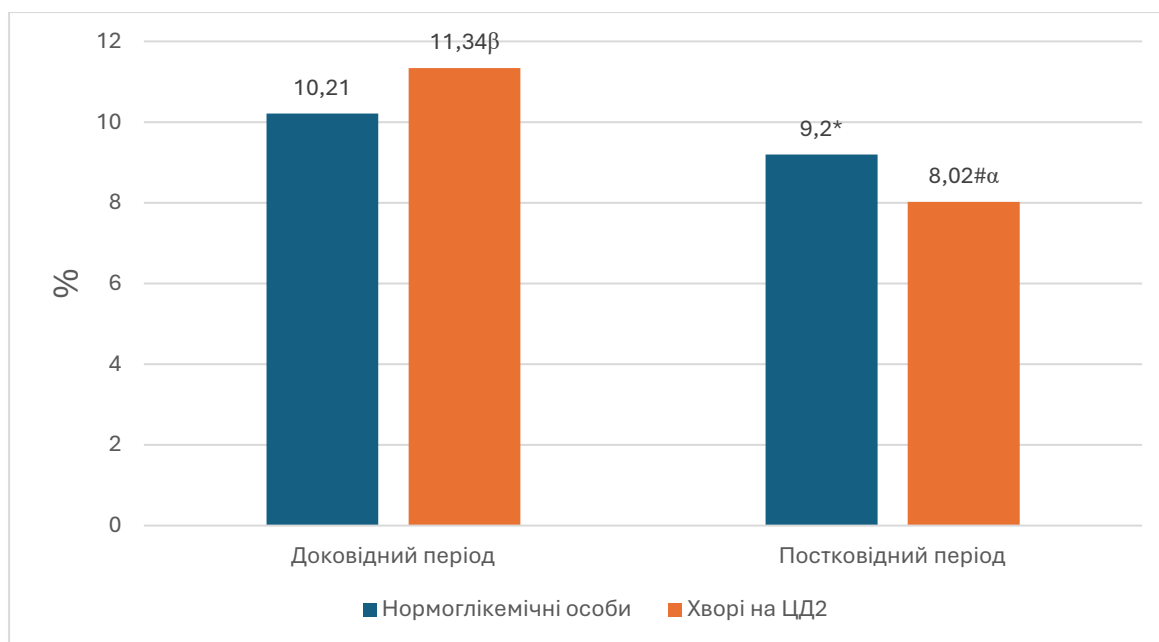


Рис. 4.7. Рівень CD56+ Т-клітин у відносних у пост- та доковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та у нормоглікемічних людей.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Дані, що отримані в нашій роботі, збігаються з результатами досліджень щодо цього питання інших авторів [323]. При розподілі всієї обстежуваної когорти хворих з вперше виявленим ЦД2 як у доковідний період, так і на тлі постковіду на дві підгрупи залежно від ІМТ: $< 25,0$ та $25,0-29,9$ кг/м² були отримані більш структуровані та чітко окреслені дані про зміну кількості субпопуляцій CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+ Т-лімфоцитів. Інформація представлена в табл. 4.2.

Таблиця 4.2

**Відносна та абсолютна кількість лімфоцитів різних імунофенотипів (CD) у
ПК хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у до- та
постковідний періоди залежно від ІМТ**

Імунофенотип лімфоцитів CD	ІМТ у хворих з вперше виявленим ЦД2			
	Доковідний період		Постковідний період	
	<25,0 кг/м ²	25,0–29,9 кг/м ²	<25,0 кг/м ²	25,0–29,9 кг/м ²
CD3+ Т-клітини, %	56,99 ± 0,34	57,97 ± 0,42*	55,01 ± 0,12α	54,03 ± 0,01**β
CD3+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	1,06 ± 0,01	1,12 ± 0,01	1,00 ± 0,03α	0,91 ± 0,01** β
CD4+ Т-клітини, %	36,37 ± 0,15	37,52 ± 0,12*	35,15 ± 0,14α	34,05 ± 0,25** β
CD4+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	0,73 ± 0,03	0,82 ± 0,01*	0,67 ± 0,01α	0,61 ± 0,03** β
CD8+ Т-клітини, %	23,01 ± 0,12	23,42 ± 0,10*	21,04 ± 0,15α	20,01 ± 0,21** β
CD8+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	0,44 ± 0,01	0,46 ± 0,01*	0,41 ± 0,01α	0,38 ± 0,01** β
CD20+ Т-клітини, %	10,03 ± 0,15	11,01 ± 0,21*	9,78 ± 0,10α	8,71 ± 0,32** β
CD20+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	0,22 ± 0,01	0,21 ± 0,03	0,17 ± 0,02α	0,15 ± 0,01β
CD56+ Т-клітини, %	10,25 ± 0,25	10,98 ± 0,12*	9,01 ± 0,12α	8,51 ± 0,27** β
CD56+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	0,23 ± 0,01	0,24 ± 0,01*	0,19 ± 0,01α	0,16 ± 0,01** β

Примітки: * – $P1 < 0,05$ – різниця між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідному періоді; ** – $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідному періоді; α – $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідному періоді та хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідному періоді; β – $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідному періоді і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідному періоді.

Виконані дослідження, як видно із табл. 4.2, продемонстрували, що у хворих з дебютом ЦД2 у доковідний період з нормальною та надлишковою масою тіла показники всіх досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів були різко збільшені. Максимальні зміни в субпопуляційному складі відзначали у хворих з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$. Проте у хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період з нормальною та надлишковою масою тіла відзначають абсолютно протилежну залежність – показники всіх досліджуваних субпопуляцій Т-лімфоцитів різко знижені порівняно як з нормоглікемічними особами в пост- і доковідний періоди, так і з хворими на вперше виявлений ЦД2 у доковідний період з нормальною та надлишковою масою тіла, крім того, ступінь цього зниження вірогідно корелював з прогресуючим підвищенням ІМТ (табл. 4.2).

Результати виконаного дослідження демонструють, що при дебюті ЦД2 у доковідний період виявляють підвищення майже всіх субпопуляцій лімфоцитів, за винятком CD20+.

Отримані результати збігаються як з попередніми нашими даними, так і з даними інших авторів, які також виявили у цієї когорти пацієнтів підвищені показники лейкоцитозу, нейтрофілозу, моноцитозу та збільшення індексу запалення ВНЛ, що в сукупності є маркерами системного низькоградієнтного запалення [324, 325]. У когорті хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний

період з нормальною та надлишковою масою тіла, навпаки, було виявлено, за даними нашої роботи, прогресуюче зниження всіх субпопуляцій лімфоцитів на тлі різко збільшених показників лейкоцитозу, нейтрофіліозу, моноцитозу, індексу запалення ВНЛ та лімфоцитопенії. Таким чином, отримані нами дані можуть пояснювати надвисокий рівень запалення в поєднанні зі зниженням імунофенотипу лімфоцитів у хворих з дебютом ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла у постковідний період. Поясненням цих процесів може бути те, що у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період відбувається нашарування запальних процесів на вже наявне системне низькоградієнтне запалення з приєднанням імуносупресивного стану, що притаманне COVID-19 як показують наші дані [324, 325] та дані інших авторів [170, 326]. Саме це поєднання гіперзапалення та імуносупресії може пояснювати більш ускладнений перебіг COVID-19, що спостерігали саме у хворих на ЦД2 [327]. Отримані нами дані повністю підтверджують існуючу на сьогодні концепцію про те, що вперше виявлений ЦД2 у хворих з нормальною та надлишковою масою тіла – це захворювання, в основі якого лежить низькоградієнтне запалення, яке є підґрунтям як для ЦД2, так і для надлишкової маси тіла. У хворих з дебютом ЦД2 і різним ІМТ у постковідний період відбувається нашарування запальних процесів у поєднанні з імуносупресією, що призводить до збільшення дисбалансу між прозапальними та антизапальними субпопуляціями Т-лімфоцитів, а це призводить до подальшого посилення патологічно порушеного імунного статусу, зокрема, різкого зменшення вмісту CD4⁺ Т-клітин, яке зумовлює тяжкий клінічний перебіг захворювання й підвищує ризик розвитку коморбідних ускладнень.

Для хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період характерне зниження вмісту в периферичній крові більшості субпопуляцій лімфоцитів, яке максимально виражене при супутній надлишковій масі тіла, що свідчить про імуносупресивний вплив коронавірусного захворювання на стан імунної системи у хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період з нормальною та надлишковою масою тіла. Таким чином, на підставі аналізу отриманих результатів власних

досліджень і даних літератури можна дійти висновку, що зміни в стані імунологічного фенотипу, які виявляють у хворих з дебютом ЦД2 у доковідному періоді з нормальною та надлишковою масою тіла, зумовлені поєднанням ЦД2 та надлишкової маси тіла/ожиріння, а у хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період до цього класичного поєднання приєднується ще й імуносупресивний стан клітинного імунітету [328]. Зважаючи на це, на сьогодні найефективнішими препаратами для терапії хворих з дебютом ЦД2 у постковідний період і різним ІМТ, як демонструють дані нашого дослідження, варто вважати ті, які поряд з цукрознижувальною дією справляють ще й потужний імуномодуючий вплив на стан імунофенотипу лімфоцитів крові.

Представлений матеріал опублікований у статті:

Попова ВВ, Гетьман **НВ**, Лабанець ЯІ, Куліковська ГВ, Лавріненко ОЕ, Фурманова ОВ, Ковзун ОІ, Тронько МД. Стан імунофенотипу лімфоцитів крові у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у постковідному періоді. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2025;21(1): 43–9. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.21.1.2025.1490>. (Особистий внесок – аналіз літературних джерел, написання та оформлення статті).

РОЗДІЛ 5

ВМІСТ ЦИТОКИНІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЗДОРОВИХ ОСІБ І ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД

Дані концентрацій про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНПа) у сироватці ПК, отримані в дослідженні за допомогою імуноферментного методу ELISA, показали, що для пацієнтів у постковідний період з вперше виявленим ЦД2 характерне підвищення вмісту прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α порівняно з групою пацієнтів у доковідний період з вперше виявленим ЦД2, а також групами нормоглікемічних осіб у до- та постковідний періоди, що є свідченням маніфестації запальної складової в імунологічному статусі у хворих на ЦД2 у постковідний період. За цих обставин концентрації протизапальних цитокінів були нижчими у групі хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період, порівняно з групою пацієнтів у доковідний період, а також групами нормоглікемічних осіб у до- та постковідний періоди. Дані отримані в нашій роботі, збігаються з даними інших авторів, які досліджували цю проблему [329, 330]. Рівні концентрацій про- та протизапальних цитокінів відображені у табл. 5.1.

Таблиця 5.1

Концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α) у сироватці ПК хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу і різним ІМТ у пост- та доковідний періоди та здорових нормоглікемічних осіб з різним ІМТ після COVID-19 та без перенесеного коронавірусного захворювання (Ме)

Цитокіни	Нормоглікемічні особи в доковідний період	Хворі на ЦД2 в доковідний період	Нормоглікемічні особи в пост-ковідний період	Хворі на ЦД2 у постковідний період
ІЛ-6	0,84 (0,00-2,01)	3,16 β (0,00-6,31)	1,90* (0,00-4,15)	17,05# α (0,00-21,90)
ФНП α	0,00 (0,00-0,00)	2,64 β (0,00-6,70)	1,75 (0,00-4,12)	12,90# α (0,00-17,30)
ІЛ-1 β	0,00 (0,00-0,00)	1,50 β (0,00-3,15)	0,85* (0,00-2,05)	7,75# α (0,00-13,30)
ІЛ-17	0,00 (0,00-0,00)	0,50 β (0,00-3,40)	0,64 \pm 0,01 *(0,00-4,50)	3,70# α (0,00-5,80)
ІЛ-2	2,0 (0,00-4,90)	0,07 β (0,00-0,00)	1,12* (0,00-3,85)	0,00# α (0,00-0,00)
ІЛ-10	0,05 (0,00-3,20)	0,04 β (0,00-5,30)	0,03* (0,00-2,80)	0,01# α (0,00-1,85)

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P_3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P_4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При дослідженні вмісту цитокінів було проаналізовано рівень ІЛ-6 в нормоглікемічних осіб та у пацієнтів із дебютом ЦД2 в до- та постковідний періоди. У доковідний період пацієнти з вперше виявленим ЦД2 мали вищі показники ІЛ-6 порівняно з особами без ЦД2, що свідчить про активацію системної відповіді низькоградієнтного запалення, яка притаманна дебюту ЦД2. Після перенесеного COVID-19 рівень ІЛ-6 зростав як серед групи нормоглікемічних осіб, так і серед групи з вперше виявленим ЦД2, однак особливо виражене підвищення спостерігали серед пацієнтів з дебютом ЦД2. Це вказує на тривале збереження прозапальної активності, що пов'язана як із порушеннями вуглеводного обміну, так і з наслідками вірусного ураження (рис. 5.1).

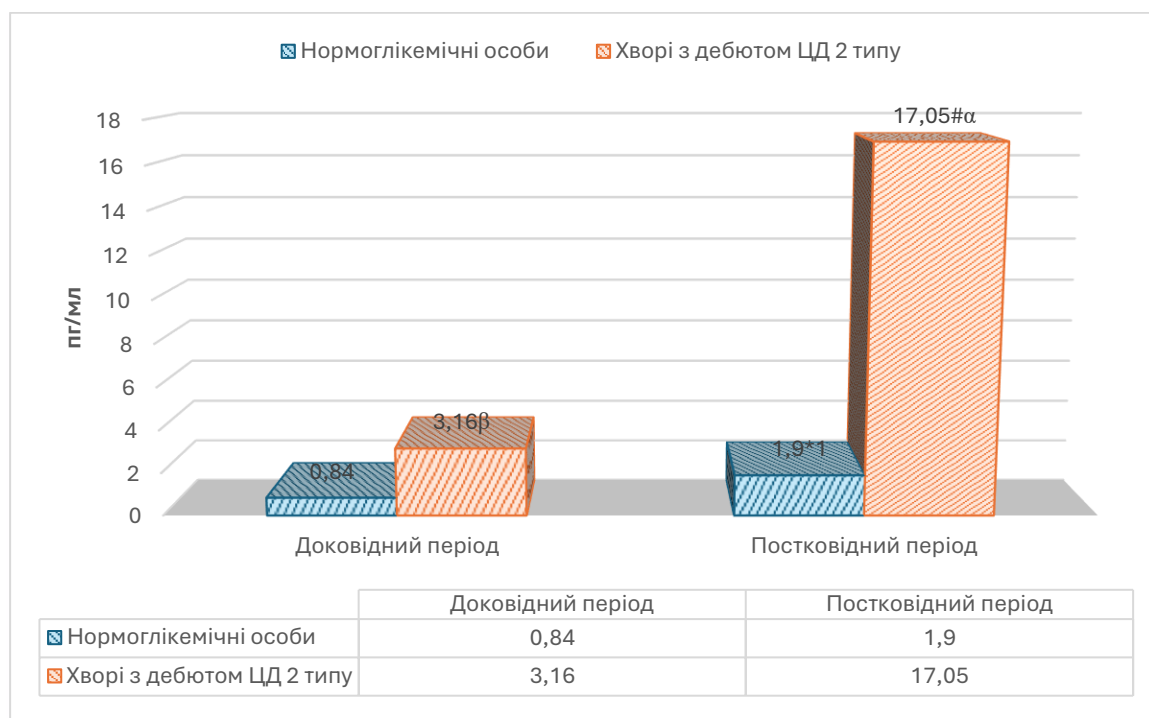


Рис. 5.1. Рівень ІЛ-6 у до- та постковідний періоди у людей з дебютом цукрового діабету 2-го типу та нормоглікемічних осіб.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними

особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При аналізі рівня ФНП- α у сироватці крові встановлено значущі відмінності між нормоглікемічними особами та пацієнтами з вперше виявленим ЦД2 як у доковідний, так і в постковідний періоди.

У доковідному періоді рівень ФНП- α був підвищеним виключно у хворих на ЦД2, тоді як у нормоглікемічних осіб його підвищення не відбувалось. Це може свідчити про активацію прозапальних цитокінових механізмів, притаманних раннім етапам розвитку хронічного низькоградієнтного запалення при ЦД2. Для пацієнтів, які перенесли COVID-19 в анамнезі відзначено підвищення рівня ФНП- α в осіб обох груп, однак серед осіб з дебютом цукрового діабету зростання було значно більш вираженим. Отримані дані вказують на посилення прозапального фону після перенесеної коронавірусної хвороби (рис. 5.2).

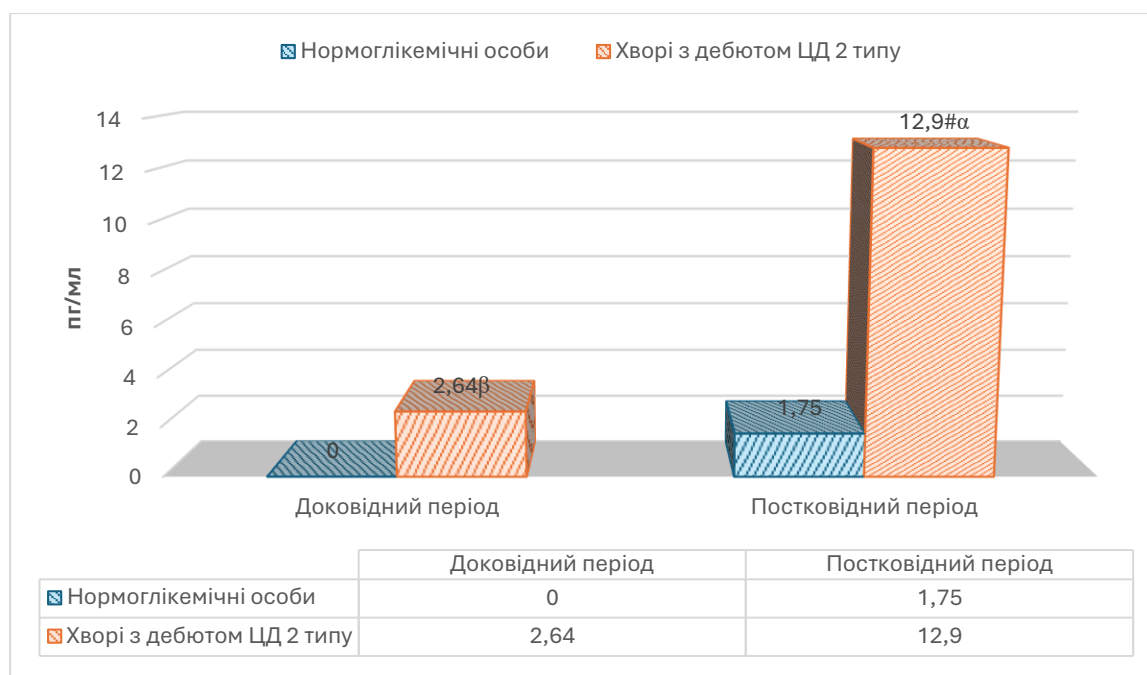


Рис. 5.2. Рівень ФНП- α у до- та постковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та нормоглікемічних осіб.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При подальшому дослідженні в межах проведеного аналізу рівня ІЛ-1 β встановлено наявність запальних змін, характерних для пацієнтів із дебютом ЦД2 як у доковідний, так і особливо виражений у постковідний період. У нормоглікемічних осіб у доковідний період ІЛ-1 β не визначався, що свідчить про відсутність запального процесу у здорової людини, яка не має жодних порушень. У пацієнтів із дебютом ЦД2 в доковідний період спостерігають підвищений рівень ІЛ-1 β , що свідчить про активацію прозапального каскаду при дебюті ЦД2. У постковідний період рівень ІЛ-1 β був підвищеним в обох досліджуваних групах пацієнтів, однак значно більш виражене підвищення спостерігали серед осіб із вперше виявленим ЦД2. Це вказує на посилення прозапальної відповіді імунної системи організму внаслідок перенесеної COVID-19 в анамнезі та супутнього ЦД2, що призводить до потужного підсилення наявного хронічного низькоградієнтного запалення у пацієнтів (рис. 5.3).

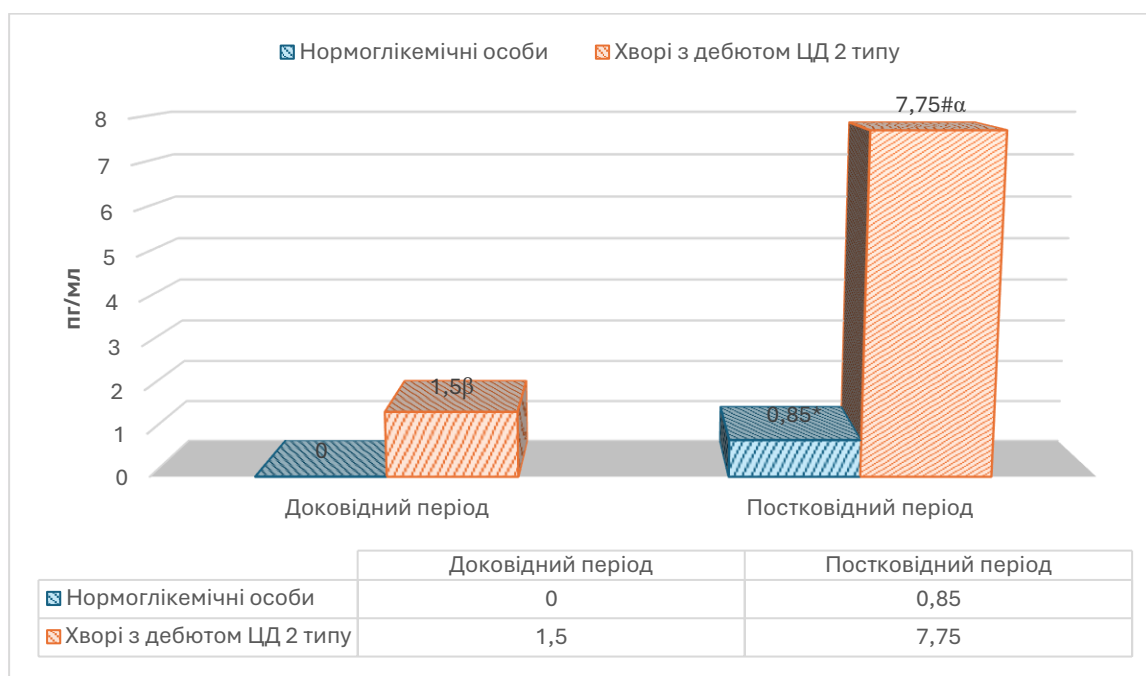


Рис. 5.3. Рівень ІЛ-1 β у до- та постковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та нормоглікемічних осіб.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост-

та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

У нашому дослідженні ми також оцінювали рівень ІЛ-17 у нормоглікемічних осіб і пацієнтів із дебютом ЦД2 до та після перенесеної COVID-19. У доковідний період у нормоглікемічній групі ІЛ-17 не виявлявся, тоді як у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 його рівень був підвищеним. Після перенесеної коронавірусної хвороби рівень ІЛ-17 підвищився в обох групах як у нормоглікемічних осіб, так і у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, однак у пацієнтів з дебютом цукрового діабету спостерігали більш значуще зростання. Це свідчить про нагаравання та посилення прозапальної відповіді на наявну коронавірусну хворобу, що є своєю чергою несприятливим патогенетичним чинником дебюту ЦД2 у постковідному періоді. Результати дослідження рівня ІЛ-17 у групах нормоглікемічних осіб і хворих на вперше виявлений ЦД2 у до- та постковідний періоди відображено на рис. 5.4.

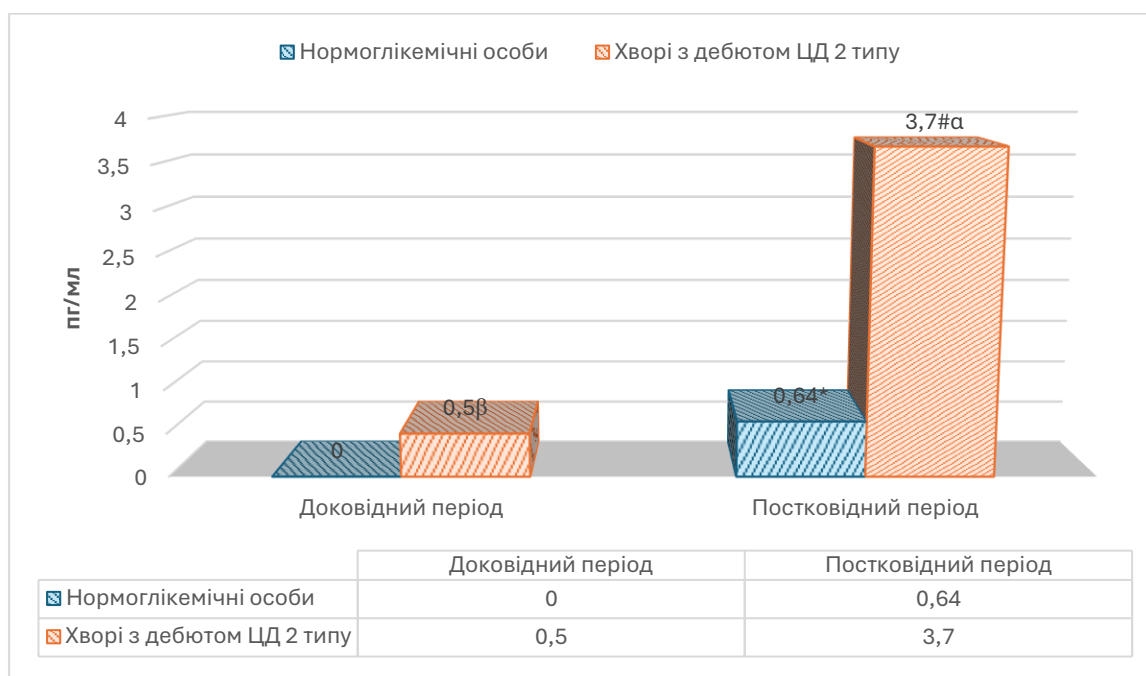


Рис. 5.4. Рівень ІЛ-17 у до- та постковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та нормоглікемічних осіб.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- та доковідний періоди; # - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост-

та доковідний періоди; α - $P3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Також у дослідженні були проаналізовані рівні протизапальних цитокінів, а саме ІЛ-2 у нормоглікемічних осіб та у пацієнтів з дебютом ЦД2 в до- та постковідний періоди. У доковідному періоді рівень ІЛ-2 був вищим у нормоглікемічних осіб, що свідчить про адекватну ресурсну протекторну здатність імунної відповіді профілакувати запальні зміни. Натомість у пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 в доковідному періоді виявлено значуще зниження ІЛ-2, що відображає дисфункцію клітинного імунітету, а саме знижений рівень $CD4^+$ Т- та $CD8^+$ Т-клітин, що є патогномонічним для цього патологічного стану. У постковідному періоді відзначали зниження рівня ІЛ-2 у нормоглікемічній групі, що пов'язане з імуносупресивними наслідками перенесеної коронавірусної хвороби. У пацієнтів із дебютом ЦД2 у постковідному періоді рівень ІЛ-2 залишався зниженим, що свідчить про стійке імуносупресивне порушення імунної відповіді організму (рис. 5.5).

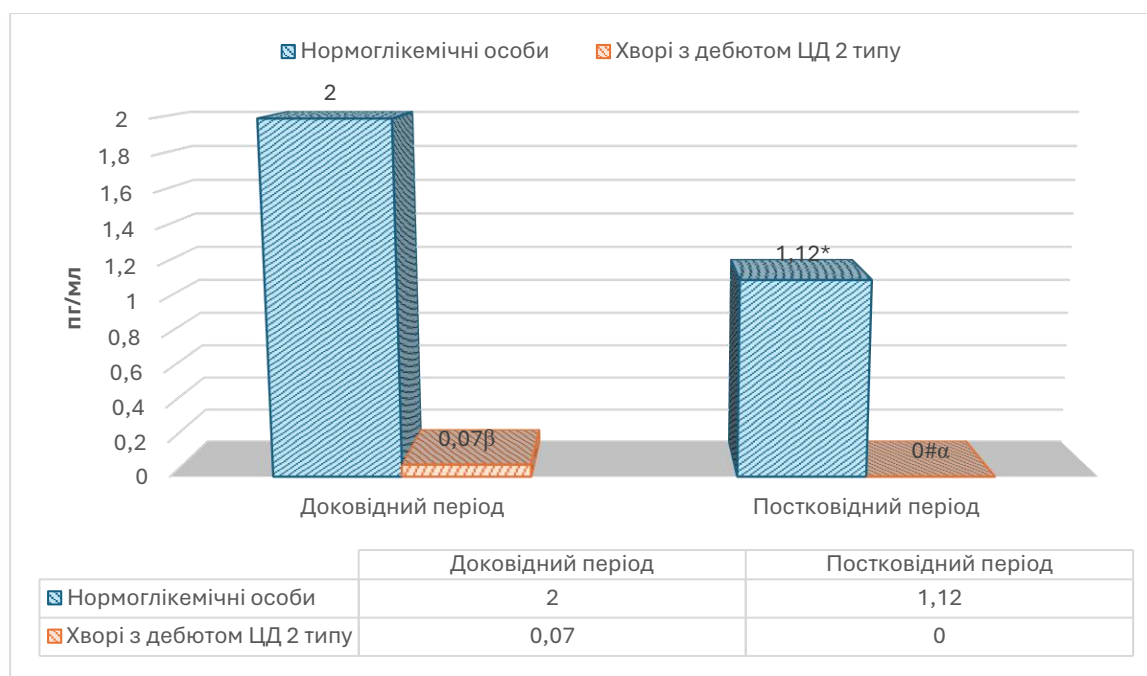


Рис. 5.5. Рівень ІЛ-2 в до- та постковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та нормоглікемічних осіб.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у

пост- та доковідний періоди; # - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- та доковідний періоди; α - $P_3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P_4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

При аналізі вмісту ІЛ-10, який також є одним із ключових протизапальних цитокінів, продемонстровано, що в доковідний період спостерігали дещо більший рівень ІЛ-10 серед нормоглікемічних пацієнтів, порівняно з хворими на вперше виявлений ЦД2, що свідчить про ефективніше функціонування протизапальних механізмів у осіб без ЦД2 та наявне хронічне запалення у хворих на ЦД2. У постковідний період рівень ІЛ-10 знизився в обох групах, водночас у хворих з дебютом ЦД2 відзначали більш суттєве зниження. Це вказує на більш значуще зниження протизапальної імунної функції у таких хворих, що сприяє довшій активації прозапальних цитокінів, особливо у хворих з вперше виявленим ЦД2 (рис. 5.6).

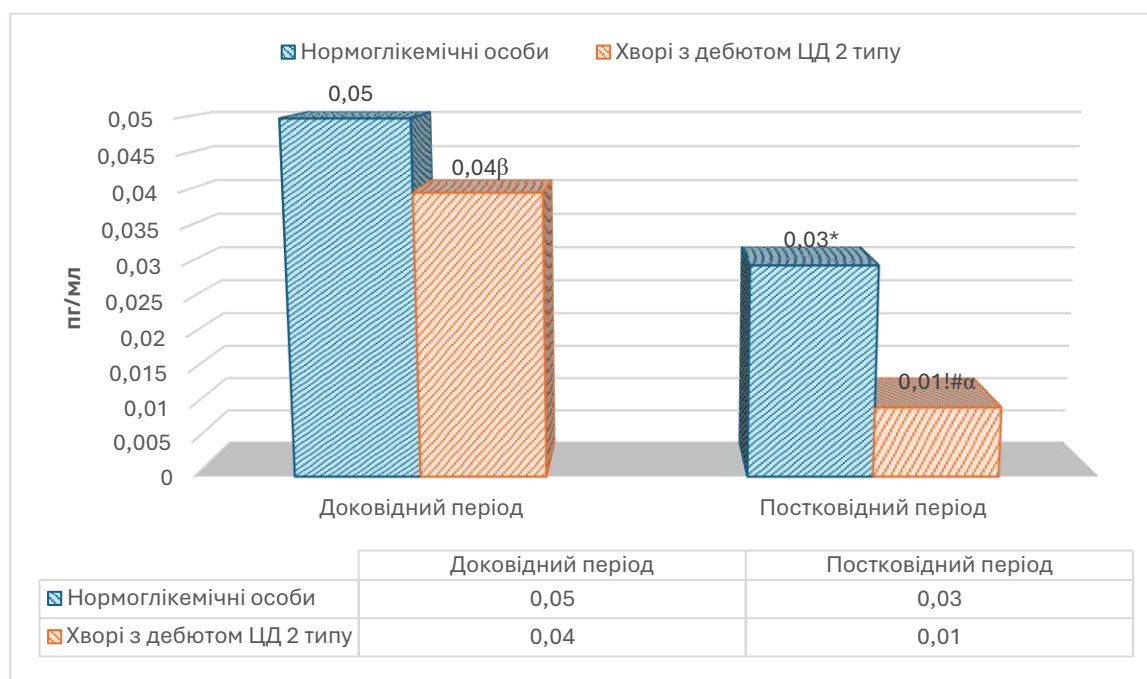


Рис. 5.6. Рівень ІЛ-10 у до- та постковідний періодах у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу та нормоглікемічних осіб.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – різниця між групами нормоглікемічних осіб у пост- і доковідний періоди; # - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 у пост- і доковідний періоди; α - $P_3 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у постковідний період; β - $P_4 < 0,05$ – між нормоглікемічними особами і хворими з дебютом ЦД2 у доковідний період.

Для проведення наступних етапів дослідження та отримання детальніших даних щодо концентрацій про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α) у сироватці ПК, групи обстежуваних хворих з вперше виявленим ЦД2 у до- та постковідний періоди були поділені на 2 підгрупи залежно від ІМТ < 25,0 кг/м² та 25,0–29,9 кг/м². Завдяки цьому було отримано детальнішу інформацію щодо концентрацій цитокінів у сироватці ПК.

Таблиця 5.2

Концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α) у сироватці ПК хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у до- та постковідний періоди залежно від ІМТ < 25,0 кг/м² та 25,0–29,9 кг/м² (Ме)

Цитокіни	ІМТ у хворих з вперше виявленим ЦД2			
	Доковідний період		Постковідний період	
	<24,9 кг/м ²	25,0–29,9 кг/м ²	<24,9 кг/м ²	25,0–29,9 кг/м ²
ІЛ-6	2,30 (0,00-4,25)	4,80* (0,00-8,50)	9,90# (0,00-18,10)	24,20** (0,00-36,30)
ФНП α	1,50 (0,00-3,40)	3,90* (0,00-6,70)	6,30# (0,00-17,36)	19,50*** (0,00-25,30)
ІЛ-1 β	0,70 (0,00-2,10)	2,50* (0,00-4,10)	2,95# (0,00-5,70)	12,55*** (0,0035-15,70)
ІЛ-17	0,30 (0,00-2,20)	0,75* (0,00-4,10)	1,35# (0,00-2,20)	5,40*** (0,00-10,30)
ІЛ-2	0,04 (0,00-0,00)	0,03 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)
ІЛ-10	0,05 (0,00-4,30)	0,03* (0,00-3,10)	0,02# (0,00-2,10)	0,00*** (0,00-0,00)

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та IMT від $\geq 25,0$ $кг/м^2$ до $\leq 29,9$ $кг/м^2$ у доковідний період; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та IMT від $\geq 25,0$ $кг/м^2$ до $\leq 29,9$ $кг/м^2$ у постковідний період; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ у доковідний період; ##- $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та IMT від $25,0$ $кг/м^2$ до $\leq 29,9$ $кг/м^2$ у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та IMT від $25,0$ $кг/м^2$ до $\leq 29,9$ $кг/м^2$ у доковідний період.

Результати подальшого дослідження продемонстрували, що рівні прозапальних цитокінів різко збільшені у хворих з вперше виявленим ЦД2 у групі в постковідний період з вищим IMT , а саме $25,0-29,9$ $кг/м^2$, що співвідноситься з попередньо отриманими даними, а також аналізом світової літератури, водночас ступінь цього збільшення корелює з IMT . У групі хворих у доковідний період, виходячи з отриманих даних, показники прозапальних цитокінів були нижчими, особливо за $IMT \leq 24,9$ $кг/м^2$. Якщо аналізувати показники протизапальних цитокінів, згідно з отриманими даними, показники були значно нижчими в групі з вищим IMT у постковідний період і навпаки у хворих у доковідний період з нижчим IMT вони були вищими.

Отримані дані взагалі свідчать про те, що хворі з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період, мають значно вищі рівні прозапальних цитокінів, що може свідчити про перенесений «цитокіновий шторм» під час самого захворювання COVID-19, так і посилену потужну активацію системного низькоградієнтного запалення, притаманну дебюту ЦД2 у постковідний період. Подібна інформація є у літературних джерелах інших авторів [156, 331].

При вивченні рівня ІЛ-6 у хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним $IMT \leq 24,9$ $кг/м^2$ та $25,0-29,9$ $кг/м^2$, встановили, що у доковідний період у хворих із $IMT 25,0-29,9$ $кг/м^2$, рівень ІЛ-6 був вищим, ніж у пацієнтів із $IMT \leq 24,9$ $кг/м^2$, що свідчить про наявність хронічного низькоградієнтного запалення, яке є характерним для пацієнтів з надлишковою масою тіла. У постковідному періоді в обох групах відзначено зростання рівня ІЛ-6, однак більш виражене спостерігали

в осіб з надлишковою масою тіла. Це також підтверджує посилення запалення у таких хворих. В осіб з нормальною масою тіла рівень ІЛ-6 також зріс, однак менш виражено, що може свідчити про відносно кращий контроль запалення, який відображено на рис. 5.7.

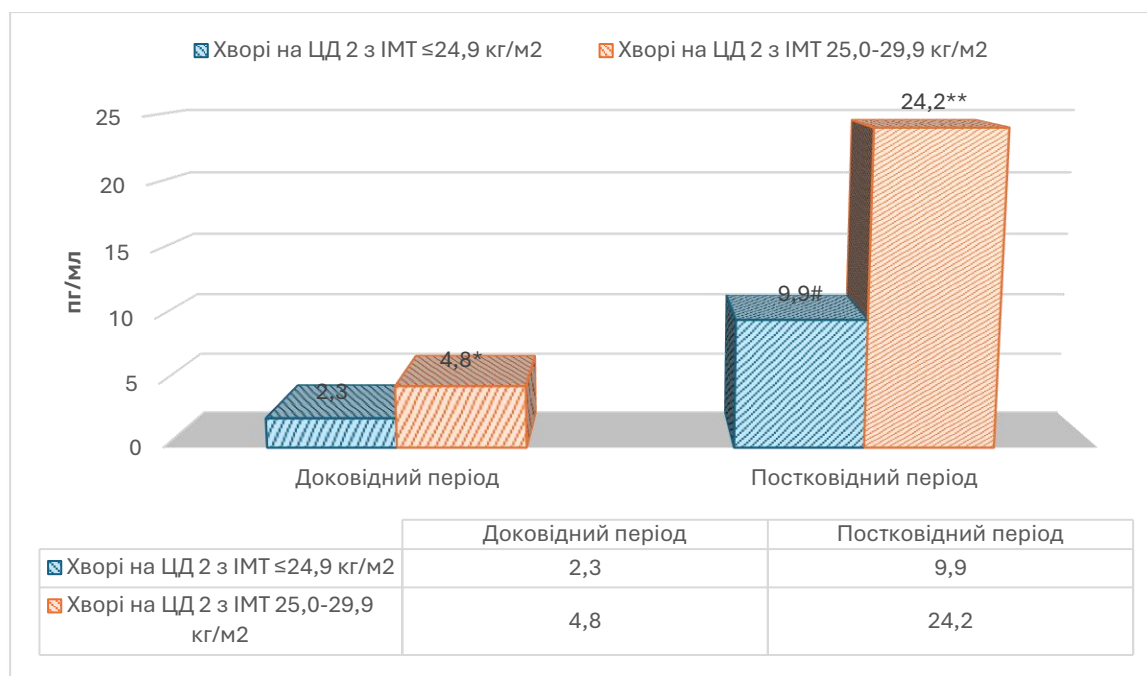


Рис. 5.7. Рівень ІЛ-6 у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу з різним ІМТ в до- та постковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $\geq 25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у доковідний період; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $\geq 25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у постковідний період; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² у доковідний період; ##- $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у доковідний період.

Також було проаналізовано рівень ФНП-α у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з урахуванням ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та $25,0-29,9$ кг/м² у до- та постковідний періоди, що відображено на рис. 5.8. У доковідному періоді рівень ФНП-α був вищим у хворих з ІМТ $25,0-29,9$ кг/м², порівняно з пацієнтами з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ $\leq 24,9$ кг/м². Це підтверджує, що надлишкова жирова

тканина є одним із джерел хронічного запалення, яке може спровокувати дебют ЦД2. У постковідний період спостерігали суттєве підвищення рівня ФНП-α в обох групах, однак особливо виражене було зафіксовано в пацієнтів із надлишковою масою тіла. Така динаміка може свідчити про більш виражену активацію запального каскаду у цієї категорії хворих у відповідь на коморбідний стан пацієнта з перенесеним COVID-19 та дебютом ЦД2.

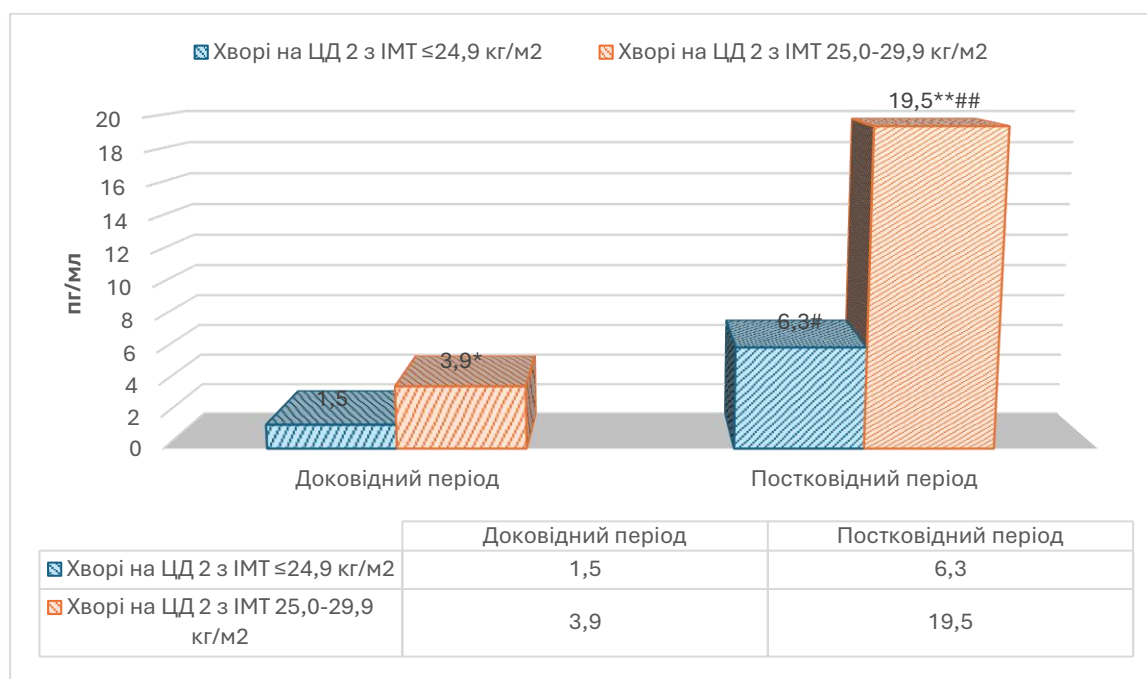


Рис. 5.8. Рівень ФНП-α у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу з різним ІМТ в до- та постковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $\geq 25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у доковідний період; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $\geq 25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у постковідний період; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² у доковідний період; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від 25,0 кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від 25,0 кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у доковідний період.

Також у межах проведеного дослідження оцінювали рівень ІЛ-1β у пацієнтів із вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м² у

до- та постковідний періоди. У доковідному періоді виявлено підвищений рівень ІЛ-1 β у пацієнтів з ІМТ 25,0–29,9 кг/м², порівняно з особами з ІМТ \leq 24,9 кг/м². Це підтверджує наявність хронічного запалення у хворих з вперше виявленим ЦД2 та надлишковою масою тіла. У постковідний період рівень ІЛ-1 β підвищився в обох групах, проте більш вагоме збільшення відзначали серед пацієнтів з ІМТ 25,0–29,9 кг/м². Це узгоджується з гіпотезою про наявне хронічне низькоінтенсивне запалення у хворих з вуглеводним порушенням, а також підсилення запалення у пацієнтів з перенесеною коронавірусною хворобою в анамнезі. Рівні ІЛ-1 β у до- та постковідний періоди у хворих з вперше виявленим ЦД2 надано на рис. 5.9.

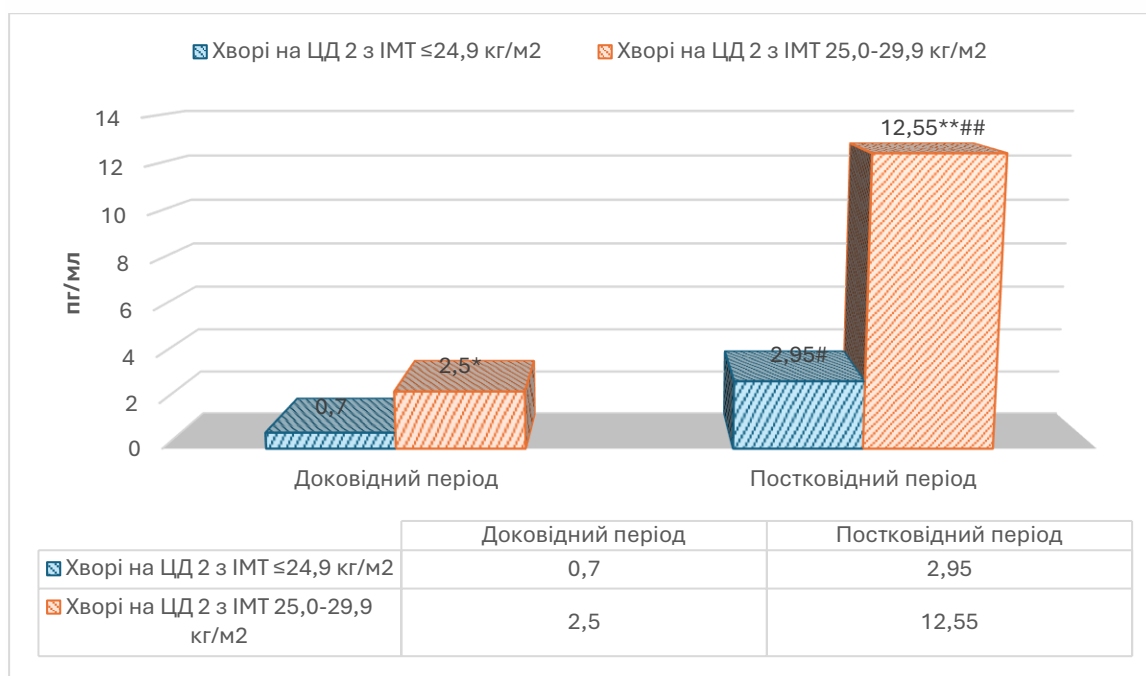


Рис. 5.9. Рівень ІЛ-1 β у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу з різним ІМТ в до- та постковідний періоди.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $\geq 25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у доковідний період; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $\geq 25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у постковідний період; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² у доковідний період; ##- $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від 25,0 кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від 25,0 кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у доковідний період.

У дослідженні проаналізовано динаміку рівня ІЛ-17 у хворих з вперше виявленим ЦД2 та різним ІМТ, що відображено на рис. 5.10, і встановлено, що у доковідний період в обох групах спостерігали низький рівень ІЛ-17, однак у пацієнтів із ІМТ 25,0–29,9 кг/м² він був незначуще вищим порівняно з особами з ІМТ ≤ 24,9 кг/м². У постковідному періоді рівень ІЛ-17 підвищився в обох групах, але у групі хворих з ІМТ 25,0–29,9 кг/м² спостерігали більш виражене зростання. Це свідчить про те, що пацієнти з надлишковою масою тіла мають більш активний прозапальний фон, який посилюється у відповідь на перенесену COVID-19. В осіб з ІМТ ≤ 24,9 кг/м² у постковідний період також фіксували зростання, проте воно було менш інтенсивним.

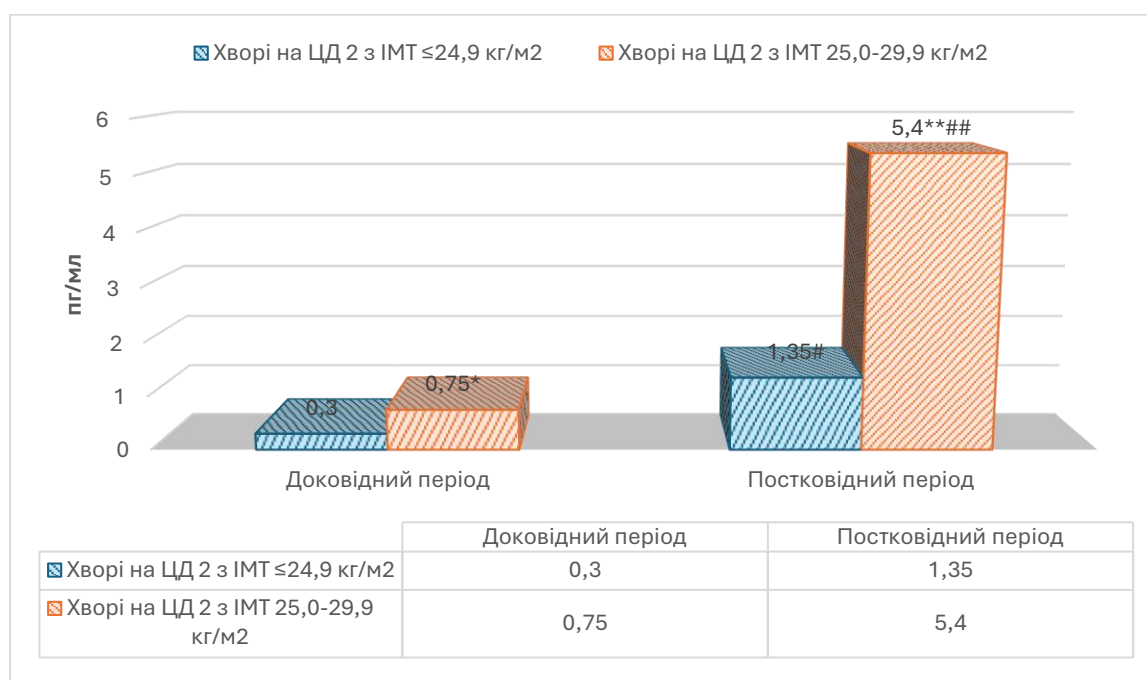


Рис. 5.10. Рівень ІЛ-17 у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу з різним ІМТ в до- та постковідний періоди.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від ≥ 25,0 кг/м² до ≤ 29,9 кг/м² у доковідний період; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від ≥ 25,0 кг/м² до ≤ 29,9 кг/м² у постковідний період; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² у доковідний період; ## - $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від 25,0 кг/м² до ≤ 29,9 кг/м² у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від 25,0 кг/м² до ≤ 29,9 кг/м² у доковідний період.

При оцінці рівня ІЛ-10, як одного з протизапальних цитокінів, було встановлено, що в доковідному періоді вищі значення ІЛ-10 були характерні для пацієнтів з нормальною масою тіла, що свідчить про збережену здатність до продукції протизапальних медіаторів у таких хворих та відсутність джерела хронічного запалення, яким є надлишкова вага. У пацієнтів із надмірною масою тіла спостерігали нижчий рівень ІЛ-10, що свідчить про порушення протизапального контролю, типового для хронічного низькоградієнтного запалення, яке виражене при вперше виявленому ЦД2. У постковідному періоді рівень ІЛ-10 був зниженим в обох групах з різним ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м², водночас у пацієнтів з ІМТ 25,0–29,9 кг/м² показник ІЛ-10 був найнижчим або не визначався зовсім. Це вказує на відсутність протизапальної відповіді в умовах хронічного низькоградієнтного запалення, що посилюється після перенесеного COVID-19. Рівні ІЛ-10 відображено на рис. 5.11.

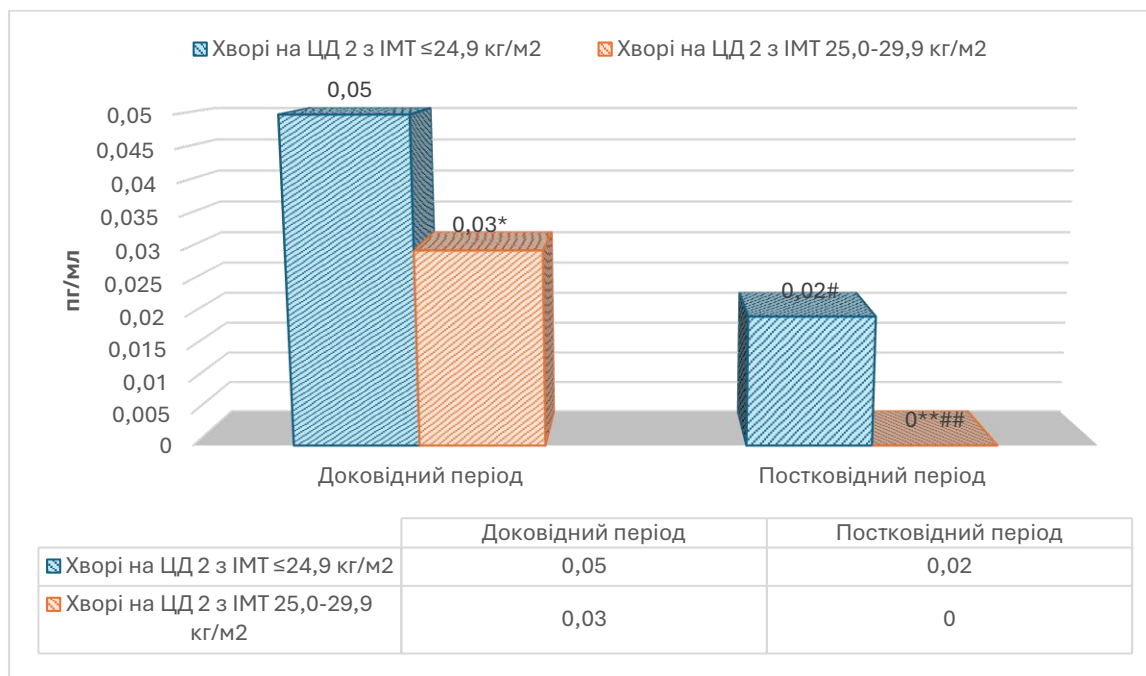


Рис. 5.11. Рівень ІЛ-10 у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу з різним ІМТ в до- та постковідний періоди.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ від $\geq 25,0$ кг/м² до $\leq 29,9$ кг/м² у доковідний

період; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та IMT від $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$ до $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; ##- $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та IMT від $25,0 \text{ кг/м}^2$ до $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та IMT від $25,0 \text{ кг/м}^2$ до $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період.

При аналізі результатів щодо рівнів ІЛ-2, встановлено, що в доковідний період спостерігали незначно вищий рівень ІЛ-2 у пацієнтів з $IMT \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$, порівняно з пацієнтами з $IMT 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$. Це може свідчити про мінімальну наявність захисних протекторних ресурсів у хворих з вперше виявленим ЦД2 та нормальною масою тіла, які зменшувалися у хворих з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$. В постковідний період рівень ІЛ-2 був відсутнім в обох групах з різним $IMT \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ та $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$, що вказує на повну виснаженість захисних протекторних антидіабетичних можливостей за рівнем ІЛ-2 у хворих з дебютом ЦД2 і різним $IMT \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ та $25,0\text{--}29,9 \text{ кг/м}^2$ на тлі перенесеного COVID-19. Тобто, відсутність продукції ІЛ-2 у постковідний період додатково підкреслює імуносупресію після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 та сприяє посиленню дисфункціонального імунного дисбалансу в бік прозапальної імунної складової (рис. 5.12).

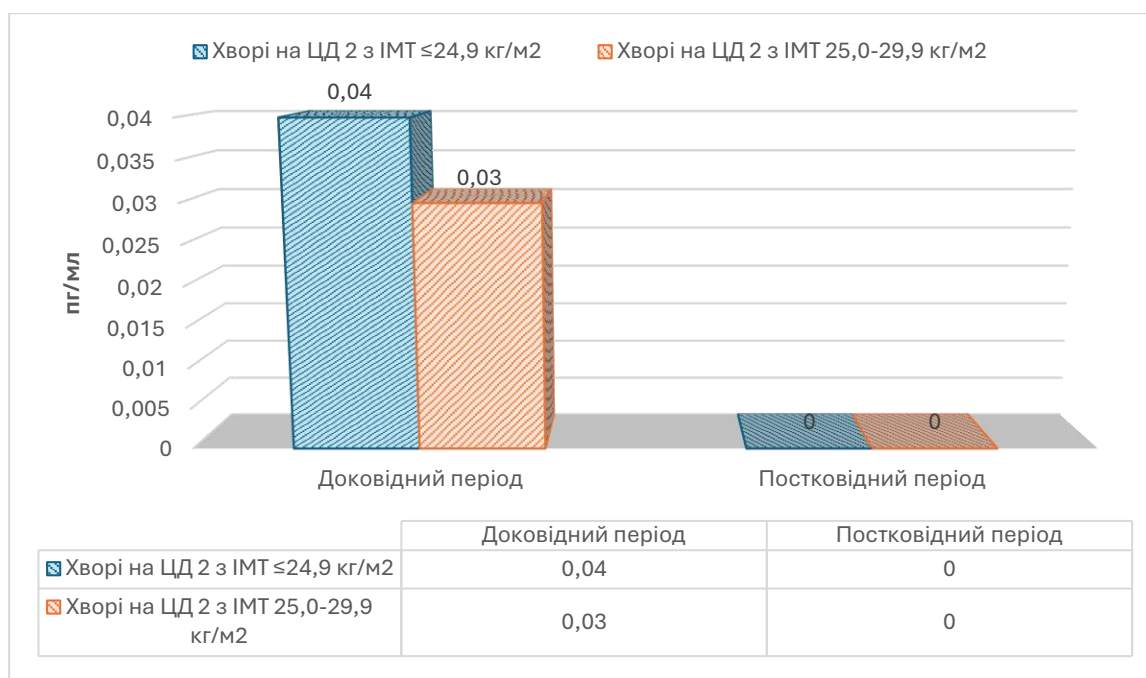


Рис. 5.12. Рівень ІЛ-2 у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу з різним ІМТ в до- та постковідний періоди.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ$ від $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$ до $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ$ від $\geq 25,0 \text{ кг/м}^2$ до $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період; ##- $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ$ від $25,0 \text{ кг/м}^2$ до $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ у постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ$ від $25,0 \text{ кг/м}^2$ до $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ у доковідний період.

Це дослідження дозволяє детальніше та глибше вивчити складні імунологічні механізми та зв'язок між ЦД2 та COVID-19, особливостями перебігу, особливо у хворих з різним ІМТ.

Представлений матеріал опублікований у статті:

Тронько МД, Ковзун ОІ, Соколова ЛК, Пушкарьов ВМ, Левчук НІ, Попова ВВ, **Гетьман НВ**, Пушкарьов ВВ. Ліпідний профіль та рівні С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 у хворих на цукровий діабет у пізньому постковідному періоді. Ендокринологія. 2024;29(4):310-316.DOI: 10.31793/1680-1466.2024.29-4.310.

РОЗДІЛ 6

ВПЛИВ МЕТФОРМІНУ НА ЛЕЙКОЦИТАРНИЙ СКЛАД КРОВІ, ВМІСТ ЛІМФОЦИТІВ РІЗНОГО ФЕНОТИПУ ТА ВМІСТ ЦИТОКІНІВ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ВПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ ТА НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА В ПОСТКОВІДНИЙ ПЕРІОД

6.1. Вплив метформіну на лейкоцитарний склад крові у периферичній крові у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період

Перед початком лікування метформіном і через 3 місяці після в усіх пацієнтів визначали: антропометричні показники – зріст, масу тіла, індекс маси тіла; САТ; характеристики вуглеводного обміну; показники ліпідного обміну. Хворі були розподілені на підгрупи залежно від ІМТ < 25,0 кг/м² та 25,0–29,9 кг/м². Усім пацієнтам вимірювали артеріальний тиск (АТ) згідно із загальноприйнятими правилами. Результати обстежень надані в табл. 6.1.

Таблиця 6.1

Клініко-лабораторні показники загальної кількості хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ до 25 кг/м² та 25-29,9 кг/м² в до- та постковідний періоди перед та після лікування метформіном

Показники	Хворі на ЦД2 у доковідний період				Хворі на ЦД2 у постковідний період			
	До метформіну		Після метформіну		До метформіну		Після метформіну	
	ІМТ <25,0	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ <25,0	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ <25,0	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ <25,0	ІМТ 25,0–29,9
Вік, роки	51 (41-70)	52 (44-71)	51 (41-70)	52 (44-71)	52 (43-73)	53 (44-73)	52 (43-73)	53 (44-73)
ІМТ, кг/м ²	24,75±0,15	28,20±0,20*	23,70±0,10#	27,10±0,20γ	24,90±0,10α	28,85±0,20**β	23,10±0,15##χ	26,50±0,10γγδ
НbA1c, %	7,10±0,05	7,90±0,03*	6,15±0,01#	6,35±0,05γ	8,25±0,09	9,34±0,10**β	6,55±0,01##χ	6,90±0,05γγδ
САТ, мм рт.ст.	140,15±1,25	145,10±2,15*	136,20±1,10#	140,15±2,10γ	146,10±2,35α	155,10±2,20*β	142,15±2,20#χ	145,10±2,50γγδ
Холестерин,	5,10 (4,25-	5,30 (4,15-	4,50 (4,10-	4,80 (4,05-	5,60 (4,10-	6,35 (4,40-	5,10 (4,20-	5,55(4,60-

ммоль/л	5,70)	5,95)*	5,50)#	5,80)γ	5,70)α	6,70)**β	5,90)##χ	5,95)γγδ
Тригліцериди, ммоль/л	2,15 (1,12-3,30)	2,35 (1,15-3,30)*	1,80 (1,10-3,10)#	2,00 (1,10-3,20)γ	2,45 (1,25-3,30)α	2,70 (1,35-3,90)**β	2,30 (1,25-3,20)##χ	2,50 (1,40-3,35)γγδ
Липопротейди НЩ, ммоль/л	2,85 (0,95-3,20)	3,00 (0,80-3,30)*	2,55 (0,80-3,10)#	2,75 (0,85-3,20)γ	3,10 (0,80-3,40)α	3,50 (0,85-3,90)**β	2,95 (0,90-3,30)##χ	3,15 (0,95-3,50)γγδ
Липопротейди ВЩ, ммоль/л	1,35 (0,85-1,55)	1,25 (0,85-1,45)	1,45(0,80-1,70)	1,60 (0,80-1,75)	1,10 (0,80-1,50)α	0,90 (0,80-1,35)β	1,35 (0,85-1,55)χ	1,10 (0,80-1,40)

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² та хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідний період та хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0–29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; γ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; β - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном з ІМТ 25,0 кг/м² – $\leq 29,9$ кг/м² в постковідний період та

хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ $25,0 \text{ кг/м}^2 - \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період; $\gamma - P9 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ $25,0 \text{ кг/м}^2 - \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період до застосування метформіну і хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ від $25,0 \text{ кг/м}^2$ до $\leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період після прийому метформіну.

Згідно з отриманими результатами після терапії метформіном показник ІМТ в групах після лікування, порівняно з групами до лікування як у доковідному, так і постковідному періодах достовірно знизився, як серед пацієнтів з ІМТ < 25,0 кг/м², так і серед пацієнтів з ІМТ 25,0–29,9 кг/м², що може свідчити про те, що прийом метформіну допомагає покращити стан метаболічного обміну в організмі, що відбувається за рахунок зменшення всмоктування вуглеводів в кишківнику та, як наслідок, зменшення інсулінорезистентності [251]. Дані щодо зниження ІМТ після прийому метформіну відображені на рис. 6.1.

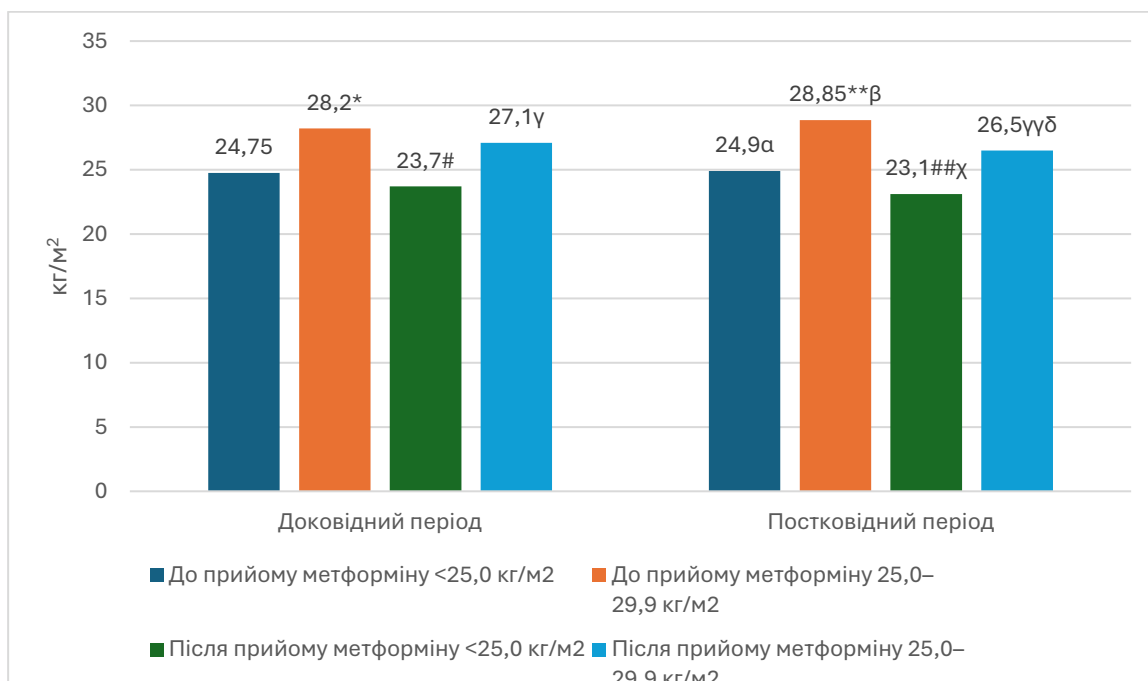


Рис. 6.1. Рівень ІМТ у хворих з дебютом цукрового діабету 2-го типу до та після прийому метформіну з різним ІМТ.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P_5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом

ЦД2 та ІМТ 25 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ -Р6 < 0,05 – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\gamma\delta$ - Р7 < 0,05 – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; β - Р8 < 0,05 – між хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном з ІМТ 25,0 кг/м² – ≤ 29,9 кг/м² в постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ 25,0 кг/м² – ≤ 29,9 кг/м² в доковідний період; γ - Р9 < 0,05 – між хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ 25,0 кг/м² – ≤ 29,9 кг/м² в доковідний період до прийому метформіну і хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ від 25,0 кг/м² до ≤ 29,9 кг/м² в доковідний період після прийому метформіну.

Окрім цього, після прийому метформіну достовірно знизився для всіх підгруп, як у доковідному, так і постковідному періодах показник глікованого гемоглобіну з різним ІМТ як ≤ 24,9 кг/м², так і 25,0-29,9 кг/м², що видно на рис. 6.2, де рівень глікемії знижується внаслідок терапії метформіном, враховуючи, що метформін є препаратом першої лінії для лікування ЦД2 [207]. За таких умов, до початку терапії метформіном для груп з різним ІМТ як ≤ 24,9 кг/м², так і 25,0-29,9 кг/м², в доковідному періоді показник глікованого гемоглобіну був більш значуще нижчим, порівняно з такими ж групами з різним ІМТ в постковідному періоді.

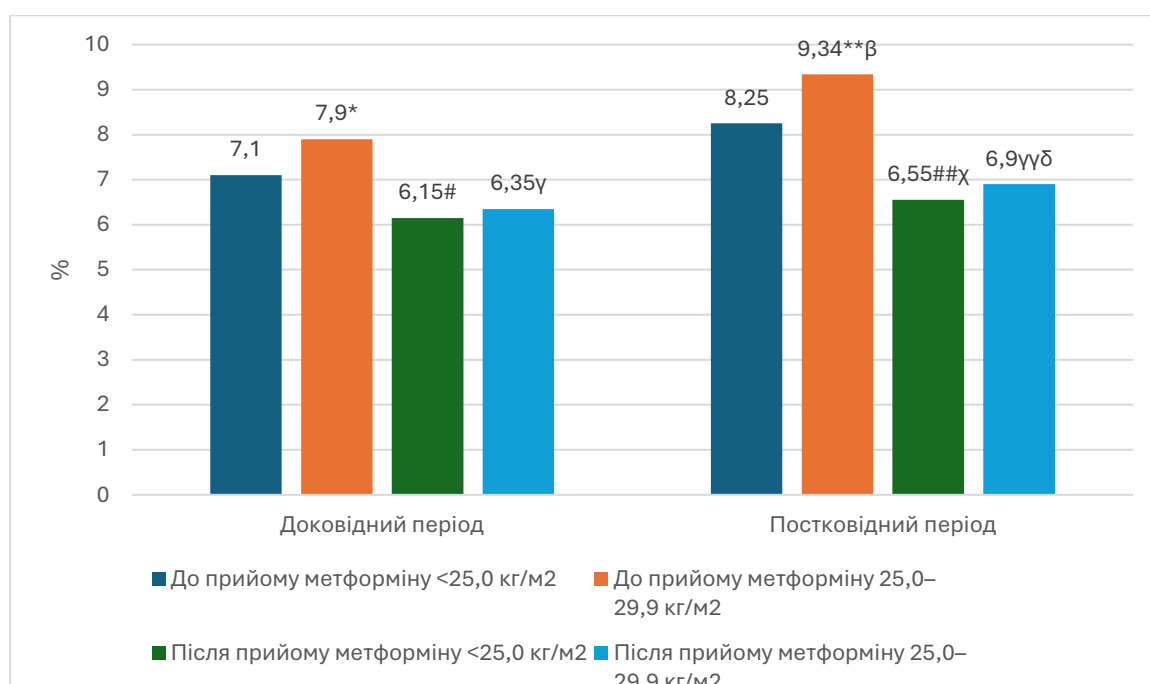


Рис. 6.2. Рівень глікованого гемоглобіну у хворих з дебютом цукрового діабету 2-го типу до та після прийому метформіну з різним ІМТ.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді після прийому метформіну; γδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ та хворими з дебютом ЦД2 з $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді після прийому метформіну; β - $P8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та $ІМТ 25,0 \text{ кг/м}^2 - \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та $ІМТ 25,0 \text{ кг/м}^2 - \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період; γ - $P9 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та $ІМТ 25,0 \text{ кг/м}^2 - \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період до прийому метформіну і хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та $ІМТ 25,0 \text{ кг/м}^2 - \leq 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період після прийому метформіну.

Також покращились показники САТ серед груп з різним ІМТ, а саме $\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ та $25-29,9 \text{ кг/м}^2$, у до- та постковідному періодах, перед та після прийому метформіну, що патогенетично пов'язано, зі зниженням маси тіла внаслідок прийому метформіну. Показники ліпідного профілю, а саме рівень холестерину, ЛПНЩ та ЛПВЩ, знизились внаслідок прийому метформіну серед груп у до- та постковідному періодах з $ІМТ \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ та $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$, що ще раз підтверджує позитивний ефект метформіну для лікування хронічного низькоградієнтного запалення завдяки покращенню метаболічних параметрів, в тому числі ліпідограми [332]. Рівень загального холестерину відображено на рис. 6.3.

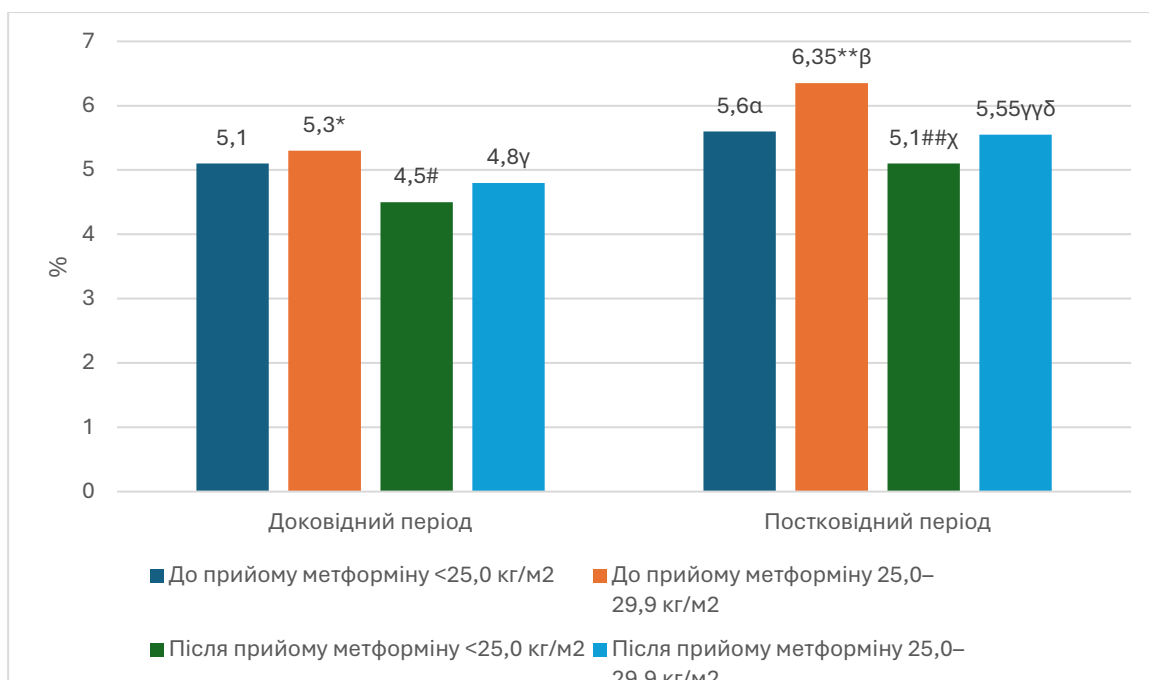


Рис. 6.3. Рівень загального холестерину у хворих з дебютом цукрового діабету 2-го типу до та після прийому метформіну з різним ІМТ.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідному періоді перед прийомом метформіну; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2а з ІМТ <24,9 кг/м² в постковідний період перед прийомом метформіну; ## - $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P_5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P_6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P_7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; β - $P_8 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ 25,0 кг/м² – ≤29,9 кг/м² в постковідний період і хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ 25,0 кг/м² – ≤29,9 кг/м² в доковідний період; γ - $P_9 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ 25,0 кг/м² – ≤29,9 кг/м² в доковідний період до прийому метформіну і хворими з дебютом ЦД2 до терапії метформіном та ІМТ 25,0 кг/м² – ≤29,9 кг/м² в доковідний період після прийому метформіну.

Також було визначено лейкоцитарний склад крові, а саме лейкоцити, нейтрофіли в абсолютних та відносних показниках, еозинофіли, базофіли, моноцити, лімфоцити та індекс ВНЛ у хворих з вперше виявленим ЦД2 після лікування метформіном, у доковідний та постковідний періоди в хворих з різним ІМТ, а саме $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0-29,9 кг/м². Результати надані в табл. 6.2.

Таблиця 6.2

Загальна кількість лейкоцитів, лейкоцитарний склад та індекс ВНЛ у хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ < 25,0 кг/м² та 25,0–29,9 кг/м² в до- та постковідний періоди з різним ІМТ перед і після лікування метформіном

Лейкоцитарний склад	Хворі на ЦД2 у доковідний період				Хворі на ЦД2 у постковідний період			
	До метформіну		Після метформіну		До метформіну		Після метформіну	
	ІМТ < 25,0	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ < 25,0	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ < 25,0	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ < 25,0	ІМТ 25,0–29,9
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	5,98±0,16	6,34±0,18*	5,45±0,10α	5,92±0,15α	9,50±0,16#	10,15±0,10**##	7,95±0,10##χ	8,79±0,15γγδ
Нейтрофіли, %	60,86±1,09	59,77±1,13	58,72±0,01#α	57,04±0,01α	69,04±0,12#	69,71±0,07**##	63,07±0,01##χ	67,03±0,09γγδ
Нейтрофіли, 10 ⁹ /л	3,64±0,12	3,79±0,15*	3,13±0,01α	3,45±0,03α	7,01±0,10#	7,25±0,12**##	5,12±0,12##χ	6,10±0,09γγδ
Еозинофіли, %	1,83±0,17	2,52±0,12*	3,13±0,30#α	2,93±0,15α	2,11±0,34#	1,52±0,31**##	2,75±0,10##χ	2,50±0,30γγδ

Еозинофіли, 10 ⁹ /л	0,11±0,01	0,16±0,02 *	0,18±0,01#α	0,19±0,03α	0,21 ±0,05#	0,16±0,03**# #	0,17 ±0,05##χ	0,18±0,03γγδ
Базофіли, %	0,62±0,23	0,41±0,12 *	0,21±0,04#α	0,27±0,09α	0,63±0,23#	0,55±0,12**# #	0,25±0,09##χ	0,15±0,04γγδ
Базофіли, 10 ⁹ /л	0,04±0,02	0,03±0,01	0,01±0,01#α	0,02±0,01α	0,01±0,01#	0,02±0,01**# #	0,01±0,01	0,01±0,01
Моноцити, %	8,86±0,10	8,99±0,44	6,88±0,10	7,90±0,15α	9,37±0,34#	9,98±0,14**# #	8,89±0,10	9,10±0,20
Моноцити, 10 ⁹ /л	0,57±0,04	0,62±0,03	0,34±0,01#	0,54±0,04α	0,89±0,05#	1,01±0,03**# #	0,70±0,03##χ	0,91±0,06γγδ
Лімфоцити,%	27,25±0,1 3	28,54±1,3 5	32,10±1,43#	29,20±0,12 α	19,36±0,31 #	17,57±1,35** ##	24,85±1,45## χ	21,25±1,05γγ δ
Лімфоцити, 10 ⁹ /л	1,63±0,07	1,81±0,10 *	1,75±0,10	1,97±0,15α	1,84±0,05#	1,73±0,02**# #	1,98±0,12	1,85±0,16
Індекс ВНЛ	2,23±0,14	2,09±0,15	1,78±0,13	2,01±0,05α	3,94±0,08#	4,08±0,05**# #	2,70±0,10	3,31±0,07

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25 - 29,9 кг/м² в доковідному періоді перед прийомом метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Під впливом метформіну відбувалося покращення показників лейкоцитарного складу, а саме рівень лейкоцитів після 3-місячного застосування препаратів метформіну покращився як у до-, так і в постковідному періодах, в усіх групах пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0-29,9 кг/м². Відповідно до цього, знизився і запальний процес, який відбувається внаслідок наявного ЦД2, а коронавірусна хвороба посилює запалення в організмі пацієнта. Рівень лейкоцитів відображено на рис. 6.4 у до- та постковідний періоди.

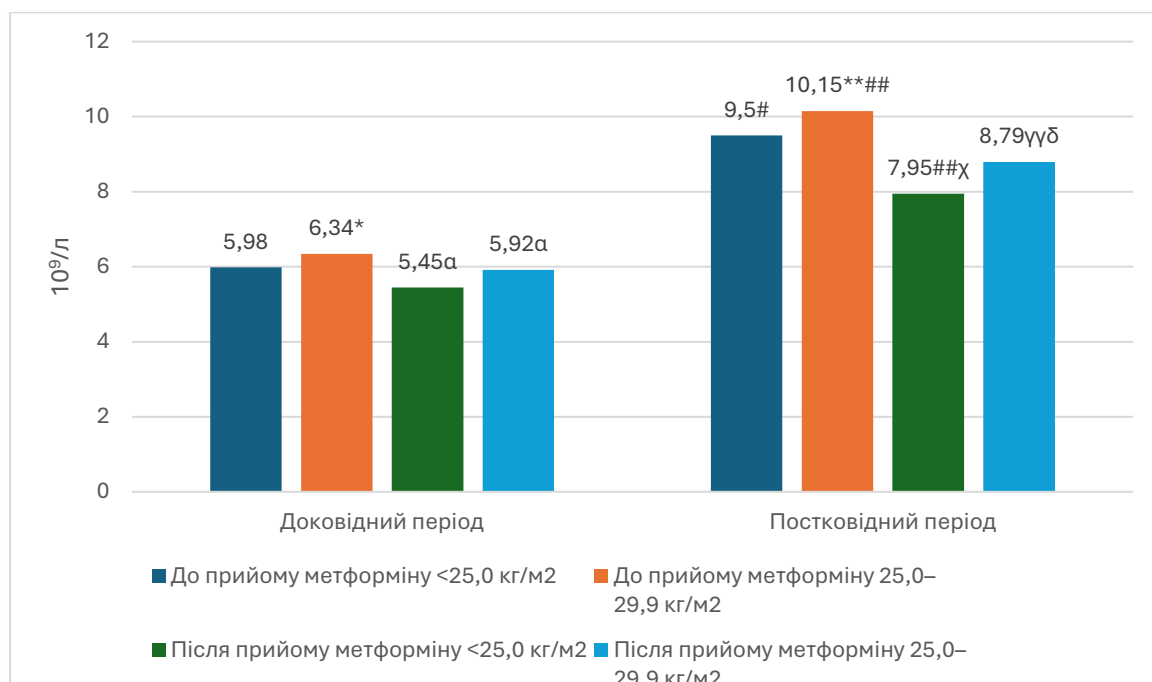


Рис. 6.4. Рівень лейкоцитів в пост- та доковідний періоди у людей з дебютом цукрового діабету 2-го типу перед та після прийому метформіну з різним ІМТ.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 - 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α -

$P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ^2 - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\gamma\delta$ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Також, відповідно до отриманих даних за результатами обстеження пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 як у до-, так і в постковідному періодах перед прийомом метформіну рівень нейтрофілів був значно вищим як в абсолютних, так і у відносних числах, а внаслідок 3-місячного прийому метформіну даний показник покращився, що ще раз підтверджує протизапальні властивості метформіну і його вплив на покращення стану імунної системи пацієнтів. Результати групи з різним ІМТ надано на рис. 6.4, 6.5.

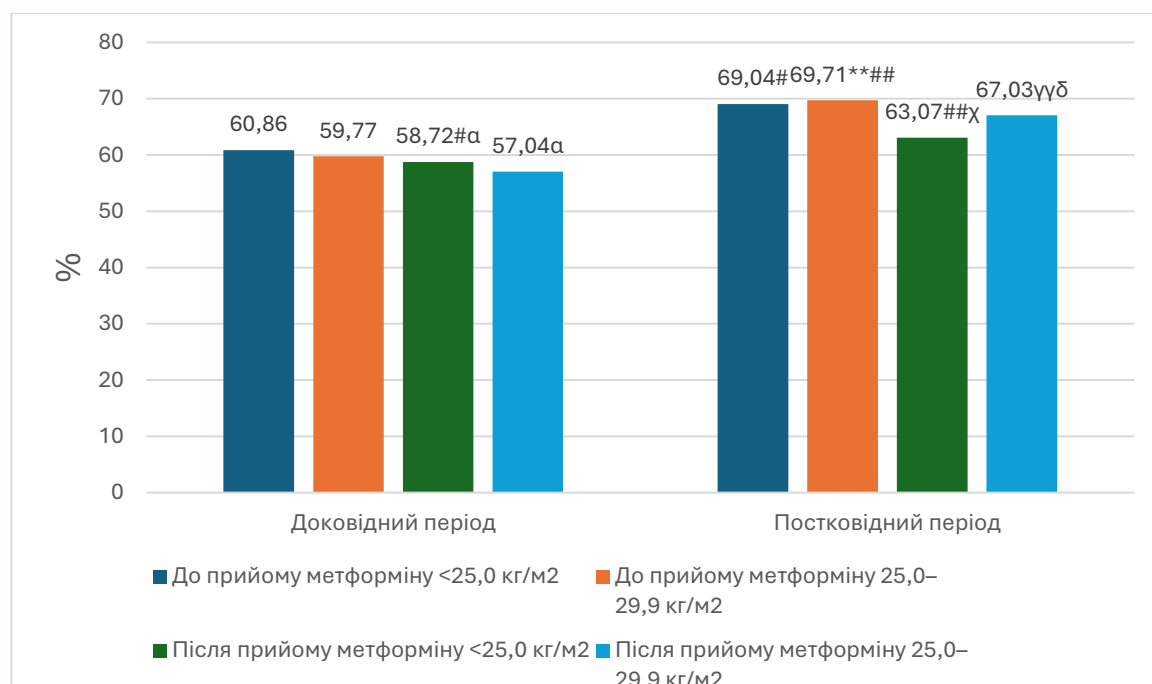


Рис. 6.5. Рівень нейтрофілів у відносних числах в пост- і доковідному періодах у людей з дебютом цукрового діабету 2-го типу й різним ІМТ перед та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в доковідному періоді до

прийому метформіну; **- $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ- $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ- $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Згідно з отриманими результатами, встановлено, що внаслідок доєднання COVID-19 до ЦД2, рівень нейтрофілів в абсолютних та відносних числах став вищим у всіх групах з різним ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та $25,0 - 29,9$ кг/м², що свідчить що таке поєднання двох захворювань посилює рівень запалення в організмі, а сам запальний процес погіршує загальний стан хворого та його прогностичні наслідки.

Достовірно підтверджено, що рівень нейтрофілів є вищим у хворих із дебютом ЦД2 в постковідний період у хворих із вперше виявленим ЦД2 й надлишковою масою тіла та у хворих із дебютом ЦД2 без надлишкової маси тіла.

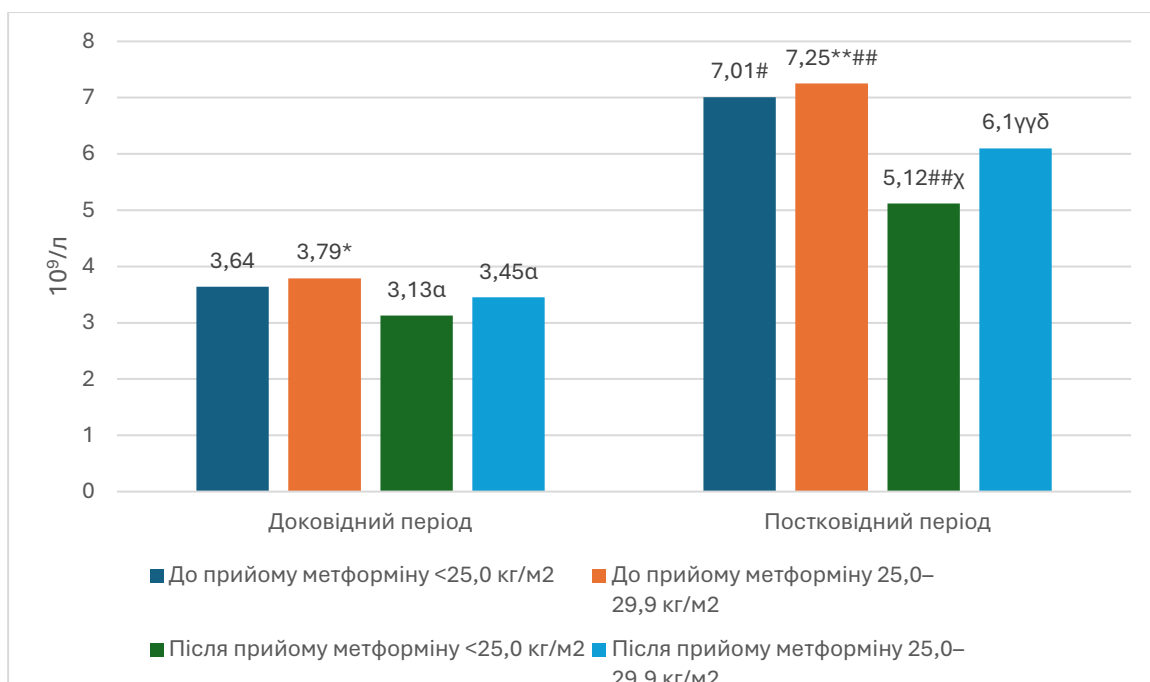


Рис. 6.6. Рівень нейтрофілів у абсолютних числах в пост- та доковідний періоди у людей з дебютом цукрового діабету 2-го типу й різним ІМТ до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; $\#$ - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; $\#$ $\#$ - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\gamma\delta$ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $<24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Окрім цього, згідно з отриманими результатами також значних змін зазнає і рівень еозинофілів як в абсолютних, так і відносних показниках внаслідок прийому метформіну. Водночас, відзначається, що як у хворих без перенесеного, так і у хворих з перенесеним COVID-19 в анамнезі спостерігають підвищення

рівня еозинофілів після прийому метформіну, у пацієнтів з різним ІМТ, що видно з рис. 6.6, 6.7.

Цікавим є те, що в постковідному періоді рівні еозинофілів є нижчими у хворих до прийому метформіну, порівняно з хворими в доковідному періоді, але після 3-місячного прийому метформіну показники еозинофілів також досягають вищих значень. Це підтверджує теорію про імуномодулюючий ефект метформіну та реакцію організму на запалення, особливо у пацієнтів з ІМТ 25,0–29,9 кг/м².

Згідно з отриманими результатами, еозинофіли в абсолютних числах теж змінені як у до-, так і в постковідному періодах, а також рівень еозинофілів збільшився у всіх підгрупах як у до-, так і постковідному періодах у хворих з різним ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м², що також підтверджує позитивний вплив метформіну у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2. Найбільш вираженим є зростання у групах хворих з вперше виявленим ЦД2 та ІМТ 25,0–29,9 кг/м² в доковідному періоді. Серед хворих з вперше виявленим ЦД2 після перенесеного COVID-19 в анамнезі показники рівня еозинофілів були вищими, порівняно з тими, які не мали в анамнезі коронавірусної хвороби, що може свідчити про вплив так званого постковідного синдрому.

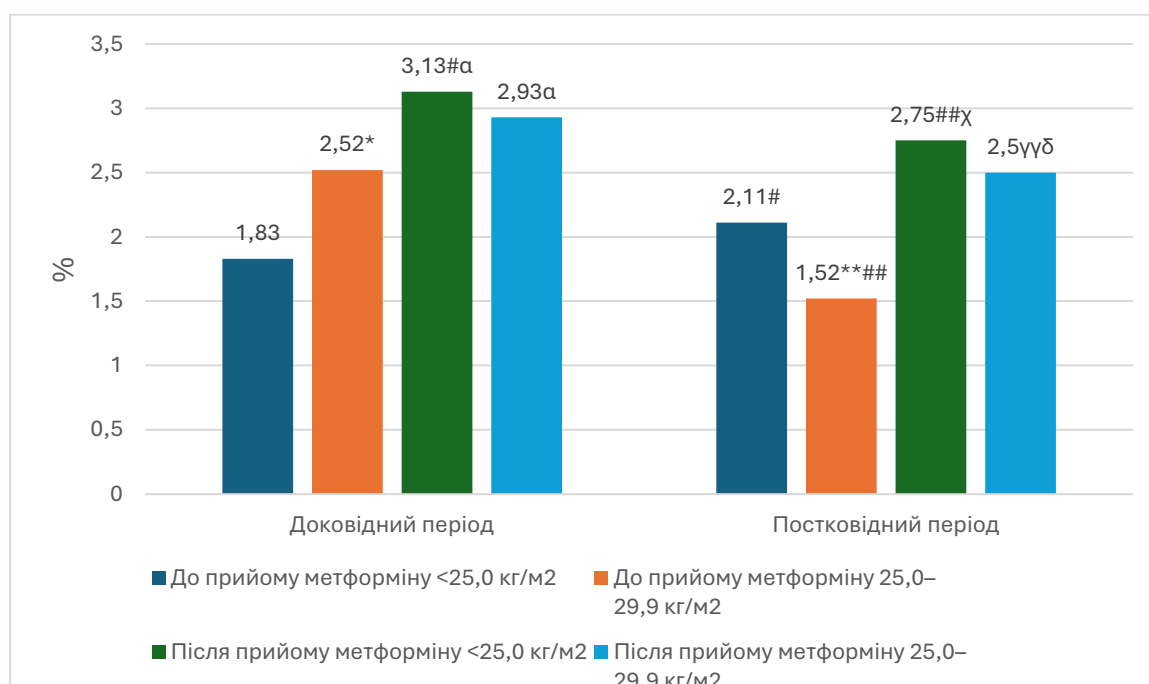


Рис. 6.7. Рівень еозинофілів у відносних числах в пост- і доковідний періоди у людей з дебютом цукрового діабету 2-го типу до та після прийому метформіну з різним ІМТ.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді після прийому метформіну.

Також, ми отримали результати після 3-місячного прийому метформіну серед хворих на вперше виявлений ЦД2 як у доповідному, так і в постковідному періодах, та, згідно з отриманими результатами встановлено позитивний вплив на рівень моноцитів для хворих з різним $ІМТ < 25 \text{ кг/м}^2$ та $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$. Відповідно до цих результатів, що відображені на рис. 6.8, показники рівня моноцитів у відносних числах у постковідному періоді, були вищими, порівняно з показниками рівня моноцитів у відносних числах у доковідному періоді, що також свідчить, що COVID-19 може посилювати запалення в організмі хворої людини та в поєднанні з ЦД2 мати більший вплив на імунну ланку пацієнта. При цьому, після прийому метформіну рівень моноцитів у відносних числах став нижчим у всіх підгруп пацієнтів як у доковідному, так і в постковідному періодах з різним $ІМТ$ як $< 25 \text{ кг/м}^2$, так і $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$.

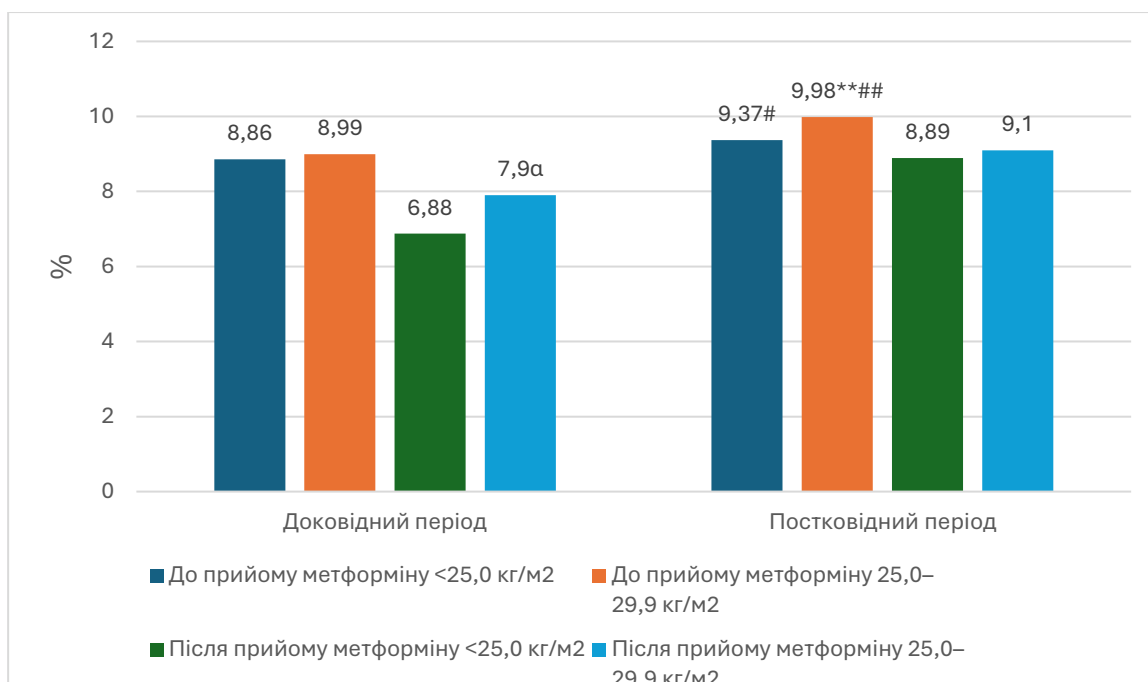


Рис. 6.8. Рівень моноцитів у відносних числах в пост- та доковідний періоди у людей з дебютом цукрового діабету 2-го типу й різним ІМТ до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0–29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Водночас рівень моноцитів в абсолютних числах, що видно з рис. 6.9, був також вищим у всіх підгрупах пацієнтів з різним ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м² як серед хворих з перенесеним COVID-19 в анамнезі, так і без, а після

прийому метформіну рівень моноцитів знизився також і в абсолютних числах, що ще раз підтверджує імуномодулюючу дію метформіну на організм пацієнта. Також, рівень моноцитів був вищим до прийому метформіну у хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідному періоді, та $IMT \leq 24,9$ $кг/м^2$ і $25,0-29,9$ $кг/м^2$, порівняно з хворими в доковідний період з $IMT \leq 24,9$ $кг/м^2$ та $25,0-29,9$ $кг/м^2$, що також говорить про те, що коронавірусна хвороба в анамнезі підсилює запалення в організмі людини, особливо у хворих з вперше виявленим ЦД2.

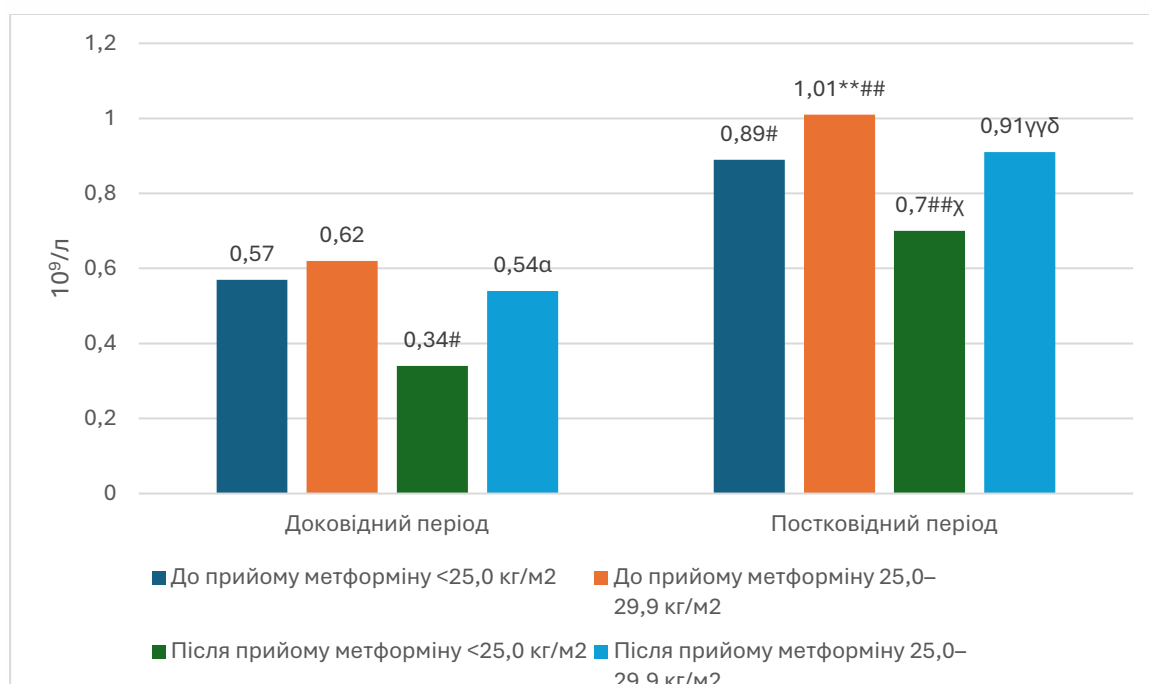


Рис. 6.9. Рівень моноцитів у абсолютних числах в пост- і доковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу й різним ІМТ до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0-29,9$ $кг/м^2$ в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0-29,9$ $кг/м^2$ в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0-29,9$ $кг/м^2$ в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0-29,9$ $кг/м^2$ в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0-29,9$ $кг/м^2$ в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ $кг/м^2$ і хворими з дебютом

ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\delta$ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Відповідно до отриманих даних лейкоцитарного складу крові, рівень лімфоцитів як у відносних, так і в абсолютних числах, також зазнав змін до та після прийому метформіну у хворих з вперше виявленим ЦД2, що відображено на рис. 6.10.

Згідно з отриманими результатами, рівень лімфоцитів після прийому метформіну збільшився, порівняно з групами, які були обстежені до прийому метформіну як у до-, так і постковідний періодах серед пацієнтів з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м². Важливим у патогенетичному сенсі є те, що в постковідний період у відносних показниках, рівень лімфоцитів був нижчим, порівняно з групами обстежених хворих на вперше виявлений ЦД2 у доковідному періоді, що також свідчить про серйозніше та тяжче запалення в організмі хворої людини, яка перенесла в анамнезі COVID-19, тобто наявність імуносупресивного стану імунітету за показниками вмісту лімфоцитів. Після прийому метформіну як в групах пацієнтів у доповідний, так і групах пацієнтів у постковідний періоди є позитивна динаміка щодо рівня лімфоцитів, а саме його підвищення.

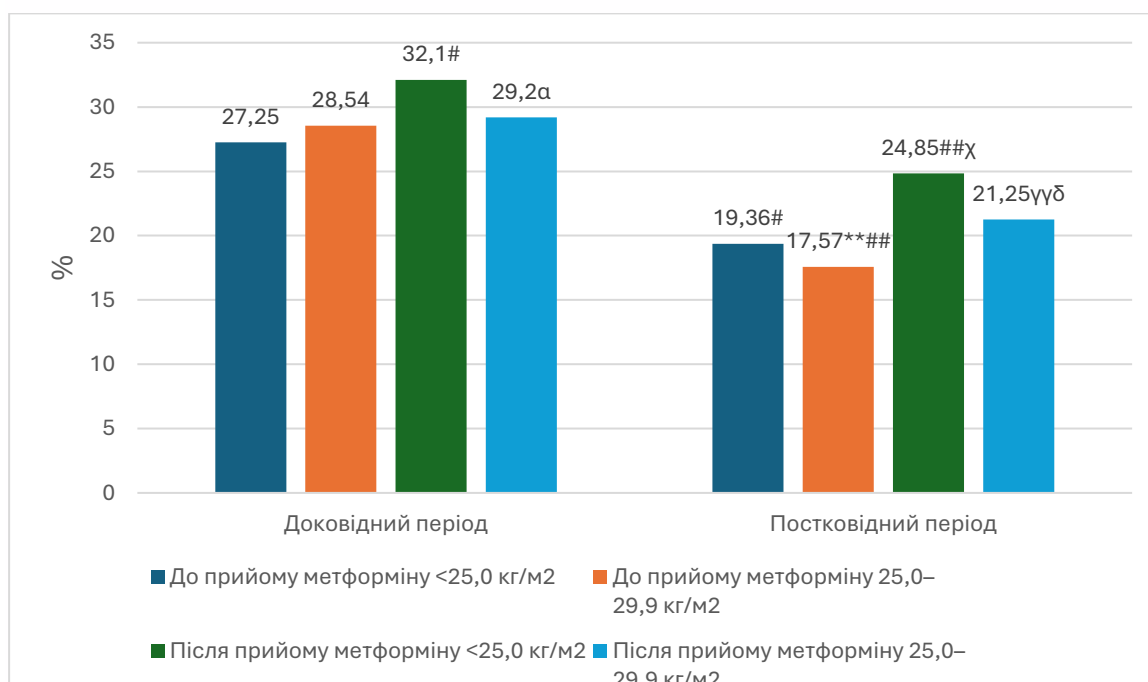


Рис. 6.10. Рівень лімфоцитів у відносних числах в до- та постковідний періоди у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу й різним ІМТ до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідний період та хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\delta$ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ < 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та $ІМТ 25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді після прийому метформіну.

Останнім показником лейкоцитарного складу, який був нами досліджений та проаналізований, став індекс ВНЛ, у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 як для пацієнтів, які отримували протягом трьох місяців метформін як в до-, так і в постковідному періодах з різним $ІМТ \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ та $25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$, що відображено на рис. 6.11.

Беручи до уваги попередньо отримані дані, можна зробити висновок, що COVID-19 підсилює запалення в організмі в поєднанні з вперше виявленим ЦД2, відповідно до цього, рівень індексу ВНЛ був вищим у підгрупах пацієнтів як з $ІМТ \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$, так і з $ІМТ 25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді, порівняно з аналогічними підгрупами в доковідному періоді. Водночас у постковідний період індекс ВНЛ у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 та $ІМТ 25,0-29,9 \text{ кг/м}^2$ був значно вищим, порівняно з пацієнтами з $ІМТ \leq 24,9 \text{ кг/м}^2$, що свідчить про те, що надлишкова маса тіла вірогідно може підсилювати запалення в організмі хворої людини. Після прийому протягом трьох місяців метформіну, у хворих з вперше

виявленим ЦД2, рівень ВНЛ знизився, що також підтверджує теорію про важливий імуномодулюючий та протизапальний вплив метформіну у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у всіх підгрупах пацієнтів з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м² як у до-, так і постковідному періодах.

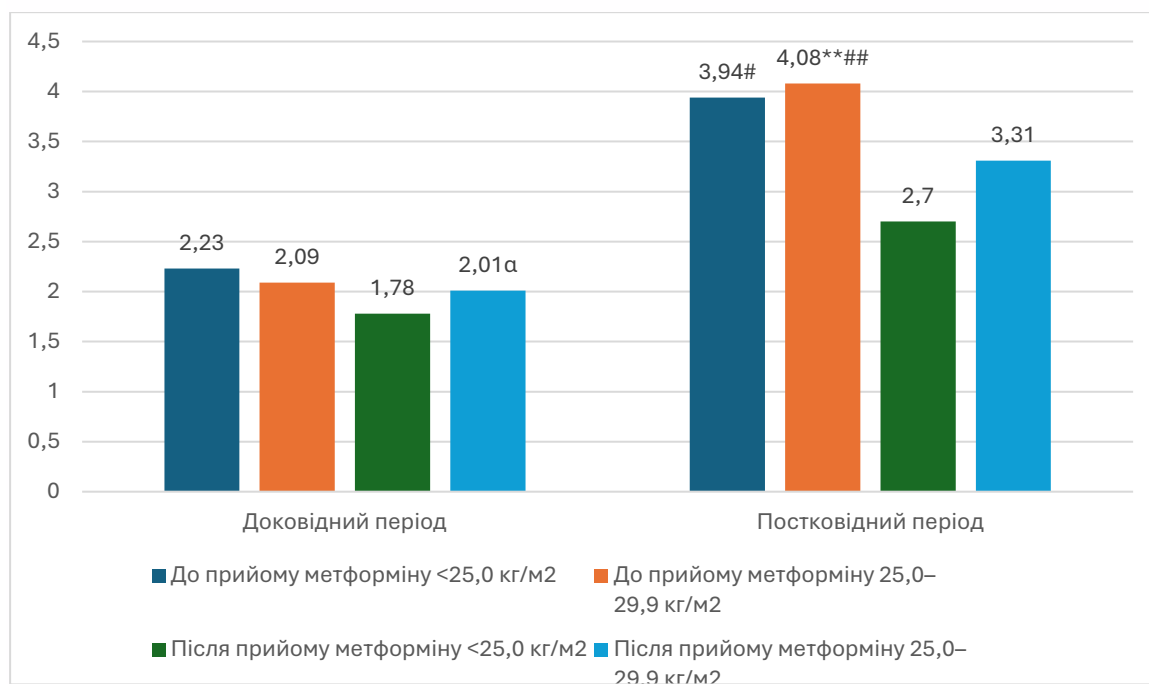


Рис. 6.11. Рівень індексу ВНЛ у абсолютних числах в до- та постковідному періодах у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу й різним ІМТ до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\gamma\delta$ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з

дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Таким чином, в дослідженні встановлено, що дія метформіну має протизапальні та імуномодулюючі властивості і позитивний вплив на лейкоцитарний склад у хворих на вперше виявлений ЦД2 як у до- так і у постковідному періодах. Подібні результати були опубліковані в дослідженні інших вчених [333], але в публікаціях інших дослідників ці дані дискутуються [334].

6.2. Вплив метформіну на вміст лімфоцитів різних імунофенотипів у периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла у постковідний період

При проведенні проточно-цитометричного дослідження стану імунофенотипу лімфоцитів крові (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітини) було досліджено, що після трьох місяців лікування метформіном у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, показники субпопуляцій лімфоцитів збільшились, порівняно з показниками субпопуляцій лімфоцитів перед початком терапії метформіном, до рівня показників субпопуляцій лімфоцитів у нормоглікемічних осіб з аналогічним ІМТ в постковідному періоді, що свідчать про стабілізацію роботи систем вродженого й адаптивного імунітету у хворих з вперше виявленим ЦД2 та різними значеннями ІМТ у постковідному періоді після застосування терапії метформіном.

Результати дослідження показників субпопуляцій лімфоцитів для хворих з вперше виявленим ЦД2 у до- та постковідний періоди до та після лікування метформіном представлені в табл. 6.3.

Таблиця 6.3

Відносна та абсолютна кількість лімфоцитів різних імунофенотипів (CD) у ПК хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу у до- та постковідний періоди залежно від ІМТ

Імунофено-тип лімфоцитів CD	Хворі на ЦД2 у доковідний період				Хворі на ЦД2 у постковідний період			
	До метформіну		Після метформіну		До метформіну		Після метформіну	
	ІМТ $\leq 24,9$	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ $\leq 24,9$	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ $\leq 24,9$	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ $\leq 24,9$	ІМТ 25,0–29,9
CD3+ Т-клітини, %	56,99 \pm 0,24	57,97 \pm 0,42*	56,35 \pm 0,10#	57,12 \pm 0,15 γ	55,01 \pm 0,12 α	54,03 \pm 0,01** β	56,05 \pm 0,10## χ	54,99 \pm 0,17 $\gamma\gamma\delta$
CD3+ Т-клітини, 10 ⁹ /л	1,09 \pm 0,01	1,12 \pm 0,01	1,06 \pm 0,01#	1,08 \pm 0,02 γ	1,00 \pm 0,03 α	0,91 \pm 0,01** β	1,05 \pm 0,01## χ	0,99 \pm 0,05 $\gamma\gamma\delta$
CD4+ Т-клітини, %	36,97 \pm 0,15	37,52 \pm 0,12*	36,42 \pm 0,10#	36,80 \pm 0,12 γ	35,15 \pm 0,14 α	34,05 \pm 0,25** β	35,91 \pm 0,08## χ	35,88 \pm 0,10 $\gamma\gamma\delta$

CD4+ T- клітини, 10 ⁹ /л	0,71±0,03	0,82±0,01*	0,70±0,01#	0,73±0,01γ	0,67±0,01α	0,61±0,03**β	0,69±0,01##χ	0,67±0,02γγδ
CD8+ T- клітини, %	23,01±0,12	23,42±0,10*	22,90±0,05#	22,63±0,12γ	20,90±0,10α	20,01±0,21**β	21,14±0,03##χ	20,85±0,05γγδ
CD8+ T- клітини, 10 ⁹ /л	0,44±0,01	0,46±0,01*	0,40±0,01#	0,43±0,01γ	0,39±0,01α	0,37±0,01**β	0,42±0,01##χ	0,41±0,01γγδ
CD20+ T- клітини, %	10,80±0,10	11,10±0,10*	10,31±0,20#	10,75±0,15γ	9,78 ±0,10α	8,71±0,32**β	10,30±0,25##χ	9,26±0,10γγδ
CD20+ T- клітини, 10 ⁹ /л	0,22±0,01	0,21±0,03	0,20±0,01	0,19±0,02γ	0,17±0,02α	0,15±0,01β	0,20±0,01χ	0,18±0,01δ
CD56+ T- клітини, %	10,25±0,25	10,98±0,12*	9,89±0,10#	10,35±0,25γ	9,01±0,12α	8,51±0,27**β	10,55±0,10##χ	10,25±0,15γγδ

CD56+ T- клітини, 10 ⁹ /л	0,21±0,01	0,24±0,01*	0,19±0,01#	0,21±0,02γ	0,19±0,01α	0,16±0,01**β	0,25±0,01##χ	0,23±0,01γγδ
--	-----------	------------	------------	------------	------------	--------------	--------------	--------------

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; γ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

При аналізі рівня CD3+ Т-клітин як у відносних, так і в абсолютних числах, ми побачили, що показники у доковідний період були вищими, порівняно з показниками у постковідний період, при чому у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 до COVID-19 з ІМТ 25,0–29,9 кг/м² перед лікуванням метформіном показник був найвищим серед аналогічних груп, що підтверджує імуносупресію в організмі людини внаслідок COVID-19. Графічне відображення рівнів CD-3+ Т-лімфоцитів надано на рис. 6.12, 6.13.

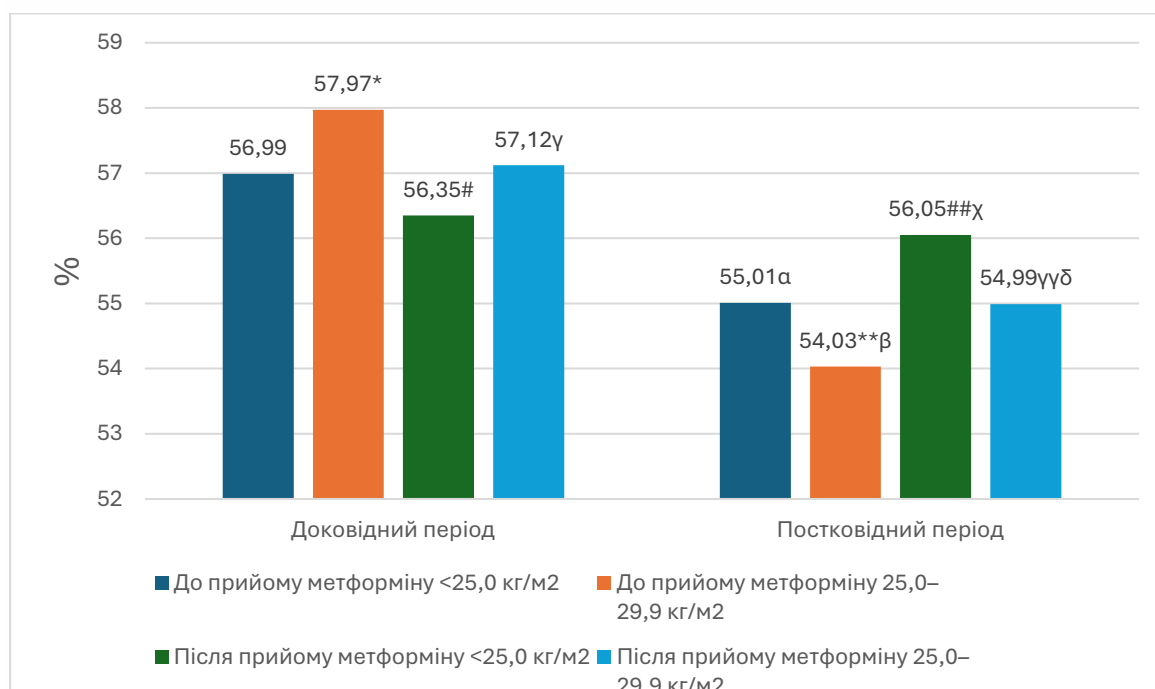


Рис. 6.12. Рівень CD3+ Т-клітин у відносних числах в пост- та доковідний періоди у людей з дебютом цукрового діабету 2-го типу й різним ІМТ до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P_5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом

ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P_6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\delta$ - $P_7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Після 3-місячного призначення метформіну рівень CD3+ Т-клітин серед хворих у доковідному періоді з ЦД2 та різним ІМТ зменшився, а для пацієнтів у постковідному періоді з ЦД2 та різним ІМТ, навпаки, збільшився, що доводить, що метформін сприяє відновленню зниженої кількості субпопуляцій лімфоцитів і свідчить про імунокоригуючий ефект у хворих з ЦД2 та перенесеною коронавірусною хворобою в анамнезі.

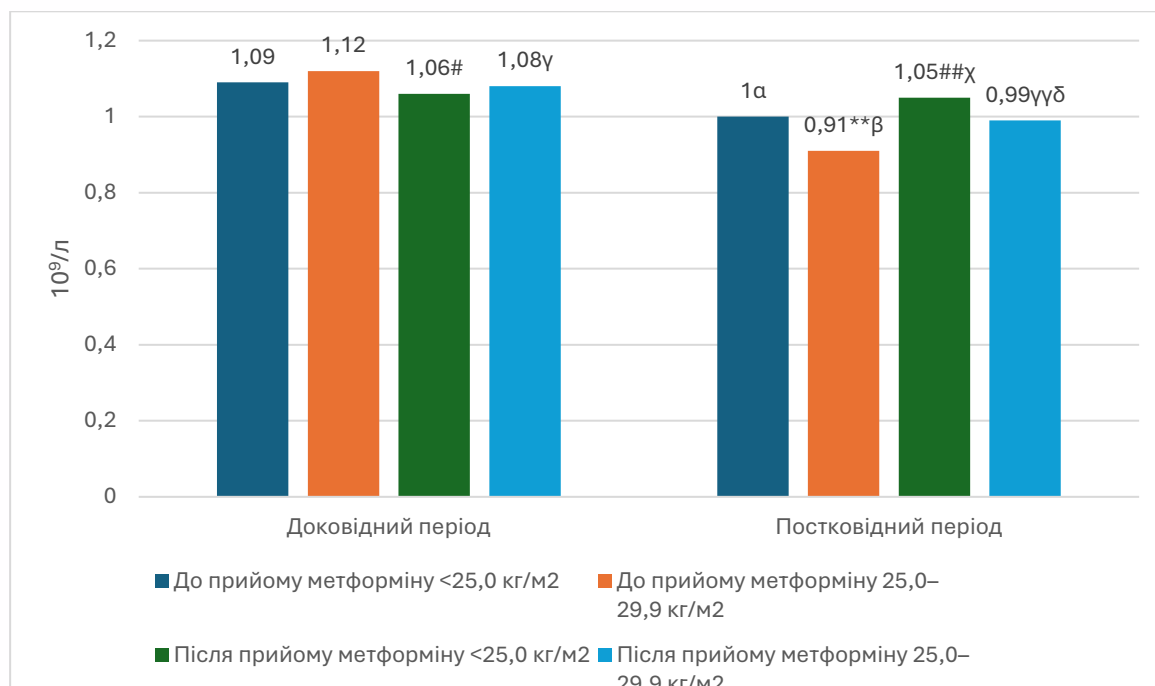


Рис. 6.13. Рівень CD3+ Т-клітин у абсолютних числах в пост- та доковідному періодах у пацієнтів з дебютом цукрового діабету 2-го типу й різним ІМТ до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9

кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P_5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P_6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P_7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Аналогічно CD3+ Т-клітинам змінюються і всі інші субпопуляції лімфоцитів, а саме CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітини, серед пацієнтів у доковідному періоді рівні цих субпопуляцій були вищими у пацієнтів з різним ІМТ ≤ 24,9 кг/м² та 25-29,9 кг/м². Серед пацієнтів, які були обстежені після COVID-19, рівні цих субпопуляцій були різко знижені внаслідок наявного коронавірусного захворювання та збільшились після 3-місячного застосування метформіну, що ще раз підтверджує його позитивний вплив на імунну ланку організму хворого на вперше виявлений ЦД2.

6.3. Вплив метформіну на вміст цитокінів у периферичній крові хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу та надлишковою масою тіла в постковідний період

Після 3-місячного лікування метформіном також було досліджено вміст цитокінів у хворих з вперше виявленим ЦД2 та різним ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0 – 29,9 кг/м² в до- та постковідний періоди. Відповідно до цього, результати обстеження наших пацієнтів з розподілом за підгрупами відображено в табл. 6.4.

Було проаналізовано динаміку як прозапальних (ІЛ-6, ФПН- α , ІЛ-1 β , ІЛ-17), так і протизапальних (ІЛ-2, ІЛ-10) цитокінів. Відповідно до отриманих результатів, у хворих з вперше виявленим ЦД2 спостерігається виражений дисбаланс у системі цитокінів, як у до-, так і постковідний періоди, при чому ступінь змін вірогідно асоційовано залежить від показника ІМТ. Перед початком лікування метформіном у пацієнтів як до-, так і постковідного періодів рівні прозапальних цитокінів були значно вищими у пацієнтів з надлишковою масою тіла (ІМТ 25,0–29,9кг/м²), порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла (ІМТ $\leq 24,9$ кг/м²), що підтверджує наявність хронічного низькоградієнтного запалення, яке притаманне хворим з вперше виявленим ЦД2. Водночас рівні протизапальних цитокінів були значно нижчими у хворих з надлишковою масою тіла, що свідчить про зниження протизапальної протекторної ланки імунітету та порушення регуляторного імунного контролю.

Після курсу лікування метформіном спостерігали достовірне зниження концентрацій прозапальних цитокінів (ІЛ-6, ФПН- α , ІЛ-1 β , ІЛ-17) в обох групах, водночас більш виражені зміни були серед осіб з нормальною масою тіла як у до-, так і постковідному періодах. Це вказує на імуномодулюючі властивості метформіну та його здатність пригнічувати прозапальну відповідь. За таких умов відзначалось у всіх груп пацієнтів збільшення рівнів протизапальних цитокінів, що свідчить про активацію їхніх механізмів та потенційне відновлення імунної функції.

Таблиця 6.4

Концентрації про- та протизапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α) у сироватці ПК хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ у пост- та доковідному періодах з різним ІМТ ($M \pm m$)

CD	Хворі на ЦД2 у доковідний період				Хворі на ЦД2 у постковідний період			
	До метформіну		Після метформіну		До метформіну		Після метформіну	
	ІМТ \leq 24,9	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ \leq 24,9	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ \leq 24,9	ІМТ 25,0–29,9	ІМТ \leq 24,9	ІМТ 25,0–29,9
ІЛ-6	2,30 (0,00-4,25)	4,80* (0,00-8,50)	1,70# (0,00-3,50)	2,85 γ (0,00-5,85)	9,90# (0,00-18,10)	24,20** (0,00-36,30)	7,90 ## χ (0,00-15,25)	14,80 $\gamma\gamma\delta$ (0,00-25,75)
ФНП- α	1,50 (0,00-3,40)	3,90* (0,00-6,70)	0,40# (0,00-0,95)	0,90 γ (0,00-2,50)	6,30 (0,00-17,36)	19,50 (0,00-25,30)	4,50## χ (0,00-9,50)	9,70 $\gamma\gamma\delta$ (0,00-19,60)

ІЛ-1β	0,70 (0,00-2,10)	2,50* (0,00-4,10)	0,03# (0,00-0,10)	0,09γ (0,00-2,10)	2,95 (0,00-5,70)	12,55 (0,0035-15,70)	2,10##χ (0,00-3,50)	10,20γγδ (0,00-13,00)
ІЛ-17	0,30 (0,00-2,20)	0,75* (0,00-4,10)	0,04# (0,00-1,60)	0,07γ (0,00-2,15)	1,35 (0,00-2,20)	5,40 (0,00-10,30)	1,15##χ (0,00-3,50)	3,50γγδ (0,00-7,25)
ІЛ-2	0,03 (0,00-0,07)	0,04* (0,00-0,09)	1,60# (0,00-3,25)	1,35γ (0,00-2,80)	0,01 (0,00-0,03)	0,00 (0,00-0,00)	0,70##χ (0,00-1,50)	0,50γγδ (0,00-1,20)
ІЛ-10	0,05 (0,00-4,30)	0,03* (0,00-3,10)	1,75# (0,00-3,70)	1,50γ (0,00-3,20)	0,02 (0,00-2,10)	0,00 (0,00-0,00)	0,50##χ (0,00-1,30)	0,30γγδ (0,00-0,90)

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 з 25,0–29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 з 25 - 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; #- $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0–29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Відповідно до отриманих результатів дослідження виявлено, що рівень ІЛ-6, як прозапального цитокіну, серед хворих у постковідному періоді в обох підгрупах пацієнтів з різним ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м², був значно вищим, що ще раз може підтвердити дані про те, наскільки сильно коронавірусна хвороба підсилює запалення в організмі, особливо в поєднанні з вперше виявленим ЦД2. Особливо вираженим підвищення рівня ІЛ-6 було серед підгрупи пацієнтів у постковідному періоді з ІМТ 25,0–29,9 кг/м². Необхідно підкреслити, що і в доковідному періоді, у групі пацієнтів з надлишковою масою тіла рівень ІЛ-6, також був вищим. При цьому після 3-місячного прийому метформіну, рівень ІЛ-6 значно знизився, як в до-, так і постковідному періодах, особливо у пацієнтів з ІМТ 25,0–29,9 кг/м² у постковідному періоді, що також говорить про потужний поєднаний імуномодулюючий та протизапальний вплив метформіну.

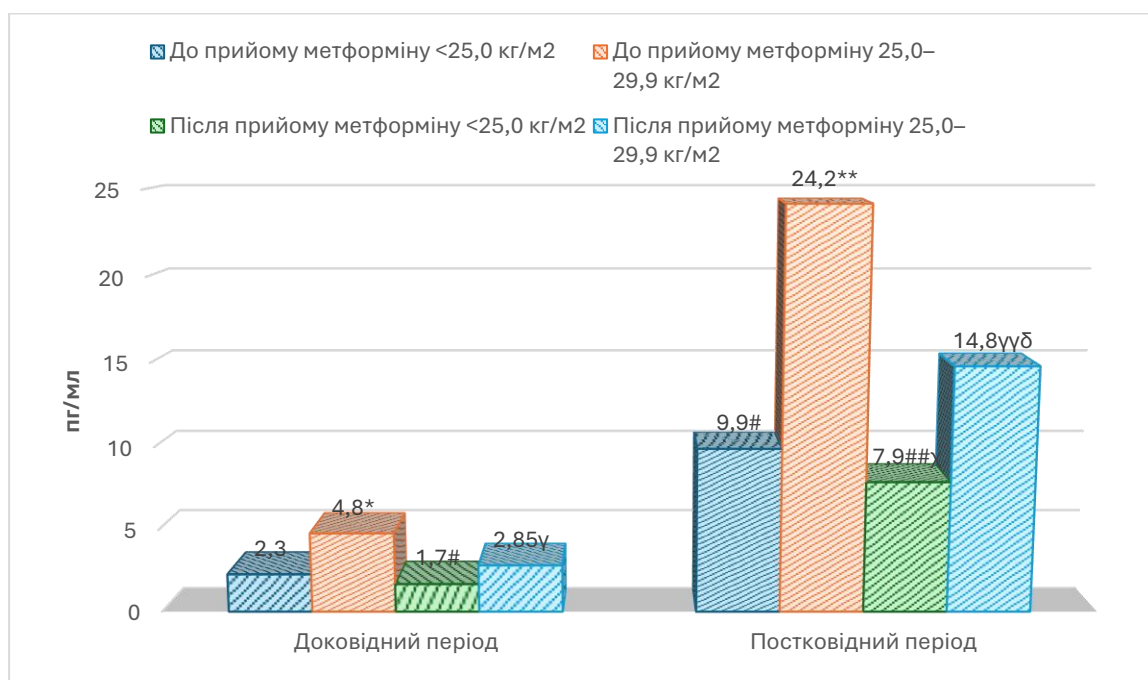


Рис. 6.14. Рівень ІЛ-6 в до- та постковідний періоди у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до

прийому метформіну; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в доковідний період та хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P_5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P_6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γδ - $P_7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Рівень ФПН-α також був значно вищим серед пацієнтів з ІМТ $25,0 - 29,9$ кг/м² у постковідному періоді, порівняно з іншими підгрупами пацієнтів, за таких обставин у пацієнтів з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² ФПН-α у постковідному періоді також був вищим, порівняно з аналогічними групами пацієнтів у доковідному періоду як з ІМТ $\leq 24,9$ кг/м², так і з $25,0 - 29,9$ кг/м². Отримані результати відображені на рис. 6.15.

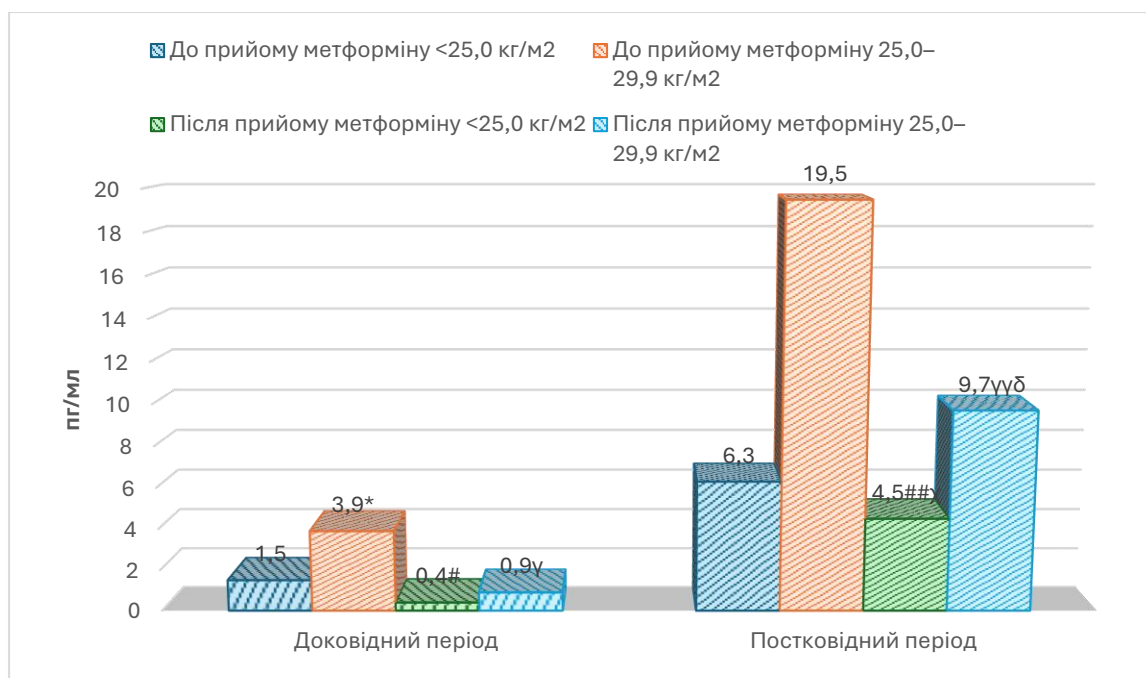


Рис. 6.15. Рівень ФНП-α в до- та постковідний періоди у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; γ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Після прийому метформіну ФНП-α значно знизився в усіх групах пацієнтів з різним ІМТ $\leq 24,9$ кг/м² та 25–29,9 кг/м² як в до-, так і в постковідний періоди, водночас у пацієнтів, які мали COVID-19 в анамнезі цей показник лишився вищим, порівняно з аналогічними групами пацієнтів у доковідному періоді.

Рівень ІЛ-1 β також вищий у хворих в постковідному періоді, особливо з ІМТ 25,0–29,9 кг/м², порівняно з аналогічними підгрупами пацієнтів у доковідному періоді, що підтверджує, що COVID-19 має серйозний вплив на стан імунітету хворої людини, особливо з вперше виявленим ЦД2. За цих обставин, після 3-місячного лікування метформіном цей показник став значно нижчим у пацієнтів в обох групах як з COVID-19, так і без, залишаючись значно вищим у постковідному, порівняно з доковідним періодом, що може свідчити, що коронавірусна хвороба має досить довготривалий вплив на організм людини та запалення в організмі. Дані відображені на рис. 6.16.

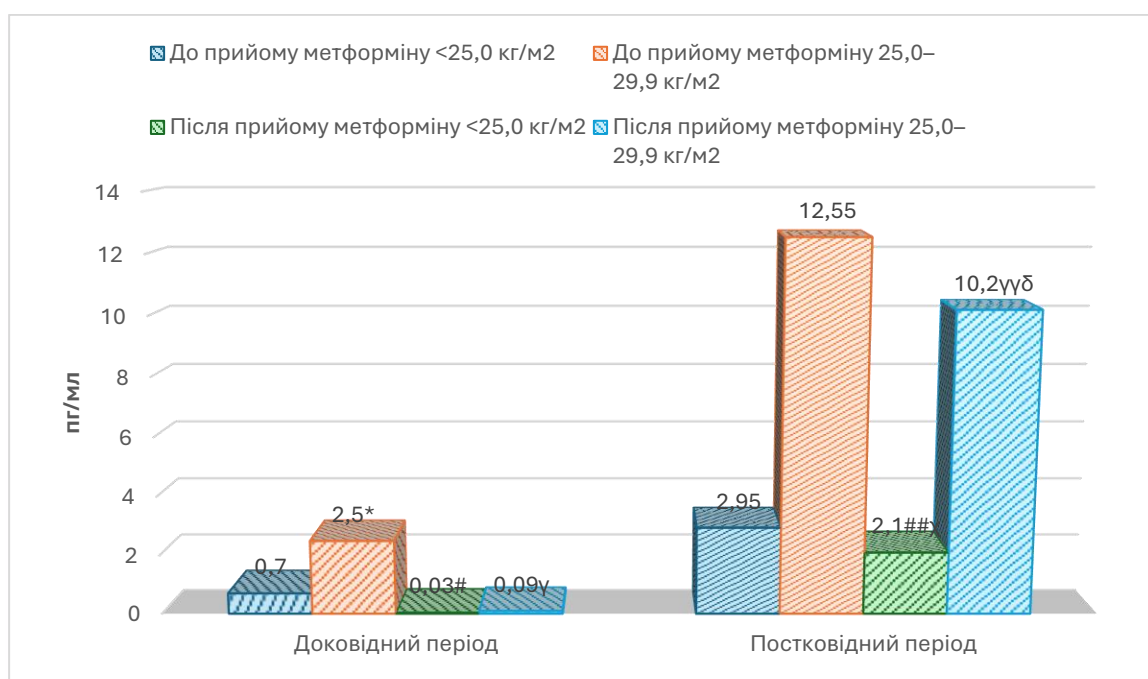


Рис. 6.16. Рівень ІЛ-1 β в до- та постковідний періоди у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P_1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P_2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P_3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P_4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P_5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ -

$P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\gamma\delta$ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Згідно з отриманими результатами, рівень ІЛ-17 є значно вищим у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, які мали COVID-19 в анамнезі, порівняно з тими, хто не переніс коронавірусне захворювання. Після прийому метформіну показники у хворих як у до-, так і постковідному періодах з різним $IMT \leq 24,9$ кг/м² та $25,0 - 29,9$ кг/м² покращились, проте залишились вищими в підгрупі пацієнтів з $IMT 25,0 - 29,9$ кг/м² у постковідному періоді, що представлено на рис. 6.17.

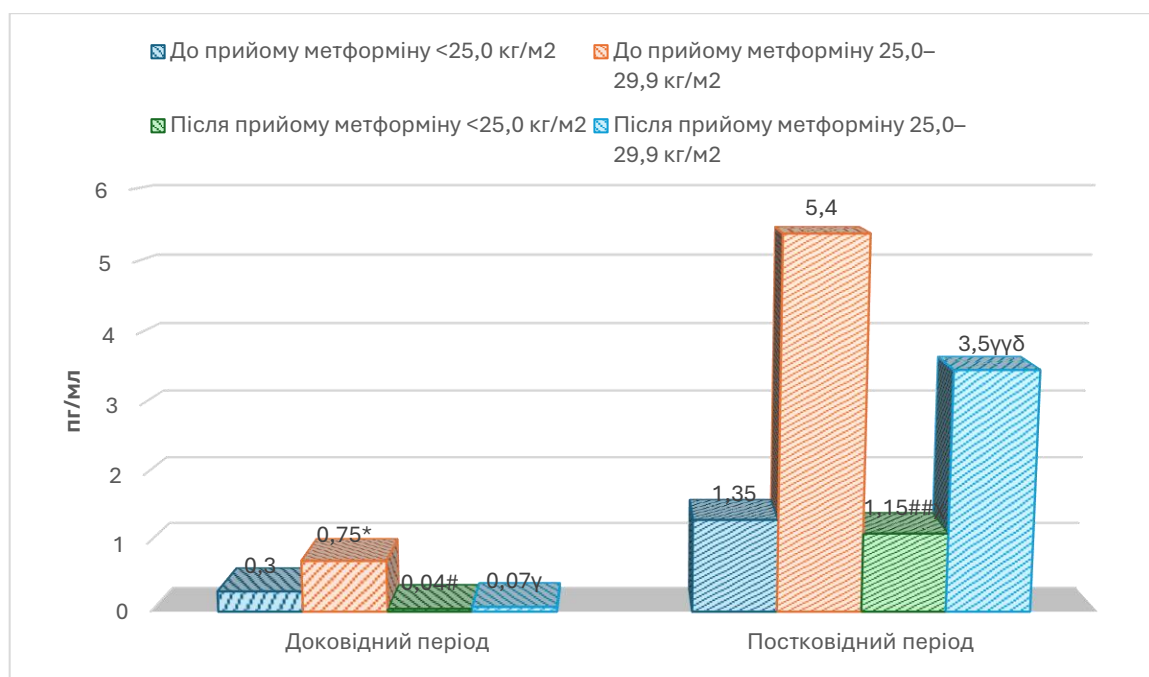


Рис. 6.17. Рівень ІЛ-17 в до- та постковідний періоди у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу до та після прийому метформіну.

Примітка: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0 - 29,9$ кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0 - 29,9$ кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та $IMT < 24,9$ кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та $IMT 25,0 - 29,9$ кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом

ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді після прийому метформіну; $\gamma\delta$ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $< 24,9 \text{ кг/м}^2$ і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$ в постковідному періоді після прийому метформіну.

Беручи до уваги отримані результати дослідження рівня протизапальних цитокінів, було встановлено, що рівень ІЛ-2 у хворих в постковідному періоді в обох підгрупах пацієнтів з різним ІМТ $\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ та $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$, до прийому метформіну був майже на рівні нуля, а для хворих у доковідний період був незначно вищим ніж нуль, проте недостатньо високим для забезпечення протекторної імунної дії, що також може свідчити, що вперше виявлений ЦД2 має серйозний вплив на імунну ланку організму хворої людини, за таких обставин коронавірусна хвороба досить вагомо підсилює ці патогенетичні дисрегуляційні зміни і, як наслідок, протекторна протизапальна ланка імунітету стає майже відсутньою внаслідок дії цього патологічного процесу. Після прийому метформіну, рівень ІЛ-2 став вищим, водночас для пацієнтів у доковідному періоді з вперше виявленим ЦД2, його рівень став значно вищим у хворих з різним ІМТ $\leq 24,9 \text{ кг/м}^2$ та $25,0 - 29,9 \text{ кг/м}^2$, порівняно з аналогічними підгрупами пацієнтів у постковідному періоді, що підтверджує теорію про імуномодулюючу дію метформіну (рис. 6.18).

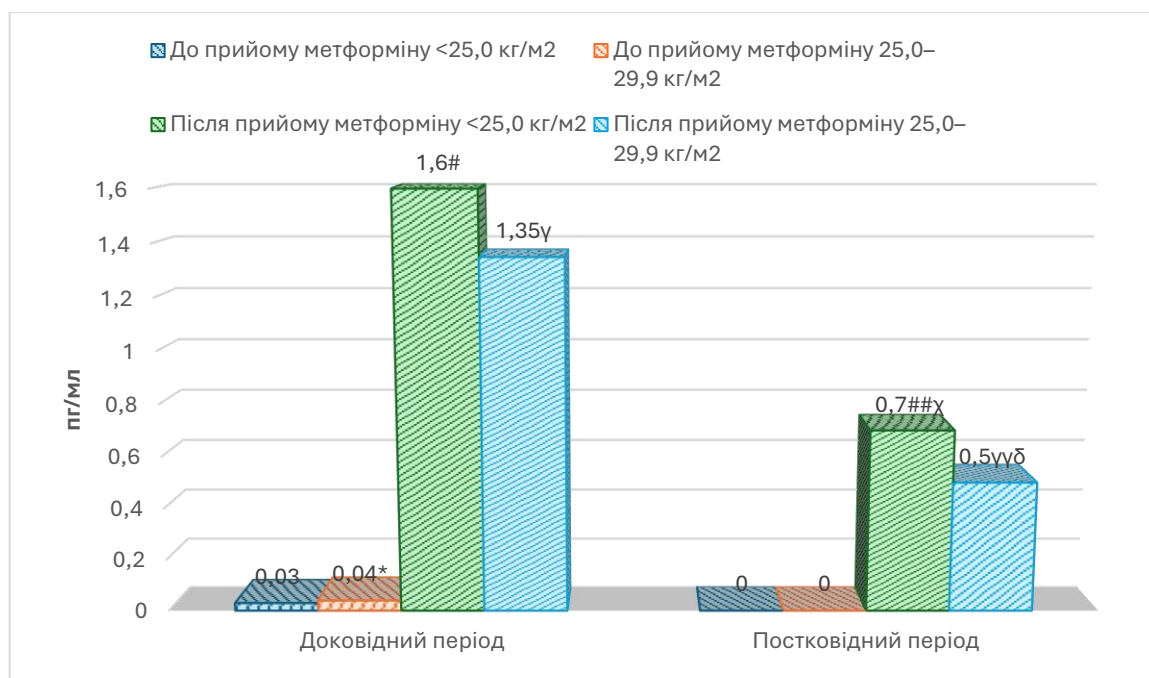


Рис. 6.18. Рівень ІЛ-2 в до- та постковідний періоди у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ <24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Рівень ІЛ-10 також був значно зниженим у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 як у до-, так і в постковідному періодах, з різним ІМТ, але у хворих з ІМТ 25,0–29,9 кг/м², які мали в анамнезі COVID-19 рівень ІЛ-10 дорівнював нулю, що свідчить про наявність потужного запалення та пригнічення протизапальних цитокінів у цих хворих (рис. 6.19). Водночас, після 3-місячного лікування

метформіном рівень ІЛ-10 збільшився, що говорить про покращення стану імунної ланки організму як серед тих, хто мав в анамнезі коронавірусну хворобу, так і серед тих, хто її не переніс.

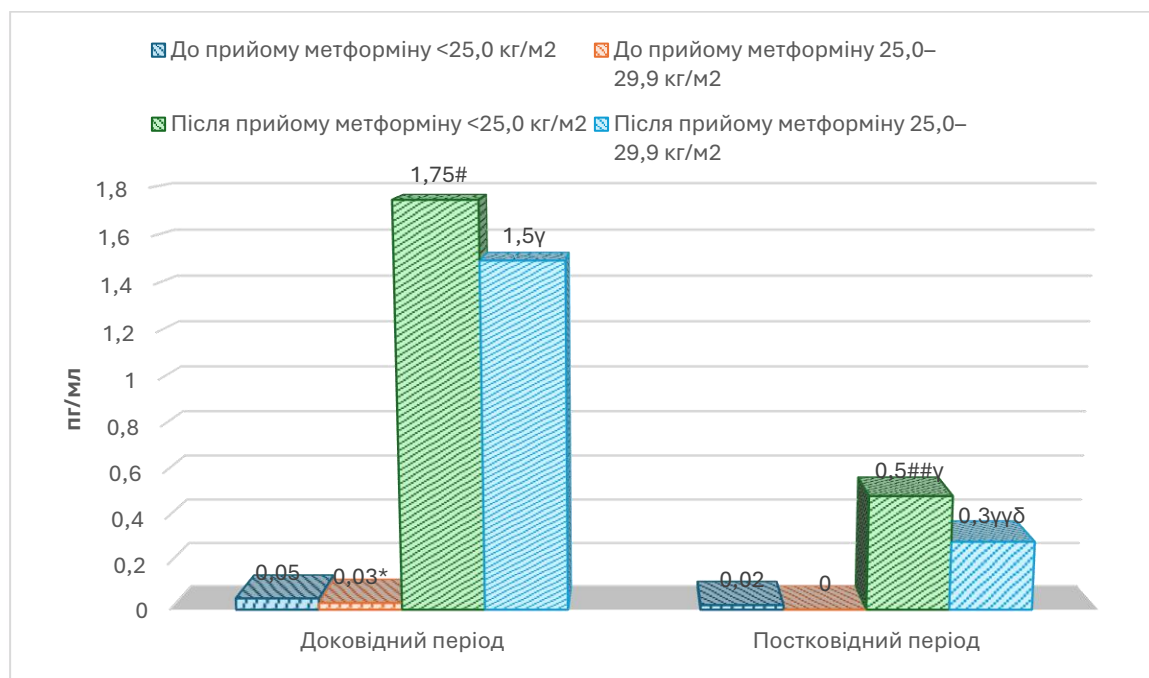


Рис. 6.19. Рівень ІЛ-10 в до- та постковідному періодах у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу до та після прийому метформіну.

Примітки: * - $P1 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді до прийому метформіну; ** - $P2 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді до прийому метформіну; # - $P3 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; ## - $P4 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 з ІМТ 25,0–29,9 кг/м² в доковідний період і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідний період до прийому метформіну; α - $P5 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в доковідному періоді після прийому метформіну; χ - $P6 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну; γγδ - $P7 < 0,05$ – між хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ < 24,9 кг/м² і хворими з дебютом ЦД2 та ІМТ 25,0 – 29,9 кг/м² в постковідному періоді після прийому метформіну.

Згідно з отриманими даними, концентрації прозапальних цитокінів зменшуються після терапії метформіном, що прогностично знижує наслідки перебігу COVID-19, тобто постковідного синдрому за рахунок зменшення запальної реакції організму. Подібні результати досліджень наявні і в інших дослідників [335].

Виходячи з проведених досліджень, встановлено, що метформін має протизапальний та імуномодулюючий ефекти, що є найважливішими щодо його користі у пацієнтів, які мають COVID-19 в анамнезі.

Таким чином, виявлені в дослідженні позитивні зміни показників лейкоцитарного складу, імунофенотипу лімфоцитів і рівня концентрацій цитокінів у периферичній крові пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 після перенесеного COVID-19 при застосуванні метформіну у хворих на ЦД2 в постковідний період підтверджуються даними інших досліджень [217, 311], які також демонструють протизапальний та імуномодулюючий ефекти метформіну у хворих на ЦД2.

Незважаючи на те, що протягом останніх років арсенал лікарських засобів для лікування ЦД2 поповнився великою кількістю нових засобів, метформін залишається препаратом першої лінії згідно з усіма світовими рекомендаціями. Це пояснюється його ефективністю, безпекою й економічною доступністю.

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Пандемія COVID-19 стала викликом для сучасного суспільства протягом декількох років. Серед пацієнтів, які мали коронавірусну хворобу, дуже зросла летальність. Особливо це стосувалось тих когорт населення, які мали супутню патологію, в тому числі ЦД2. Згідно з отриманими даними багатьох науковців, було чимало інформації з приводу високої смертності [66, 162, 336]. Подібні дані були отримані і в Україні [337].

Не менш важливим було і питання щодо ризиків дебюту ЦД2 протягом коротких термінів після перенесеного COVID-19 в анамнезі. В літературі дане явище описують як постковідний синдром. Дослідження показують, що COVID-19 може збільшити ризик розвитку ЦД2 в пацієнтів протягом декількох місяців після перенесеного захворювання [338].

Проте, наразі ще недостатньо вивчені патогенетичні та клінічні аспекти поєднання ЦД2 та коронавірусної хвороби, а також призначення терапії метформіном, як препарату першої лінії для лікування ЦД2, враховуючи його вплив на імунологічний стан хворих на COVID-19 в анамнезі. Станом на час виконання дослідження у науковій літературі були представлені лише поодинокі публікації, у яких висвітлювали гіпотезу щодо наявності в метформіну багатогранних плейотропних властивостей, зокрема його імуномодулюючого, противірусного та протизапального потенціалу, що, вірогідно, може мати вплив на клінічний перебіг патологічного процесу в пацієнтів із ЦД у постковідному періоді.

Виконана наукова робота з дослідження клініко-імунологічних показників у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла до та після застосування метформіну в постковідний період, метою якої є визначення клініко-імунологічних показників у хворих з дебютом ЦД2 в постковідному

періоді та встановлення терапевтичного впливу метформіну на дані параметри у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і нормальною та надлишковою масою тіла на тлі перенесеного коронавірусного захворювання. Дизайн дослідження був схвалений Комісією з питань біоетики ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», протокол № 40-КЕ від 7.12.2021 року.

До цього дослідження було залучено 190 пацієнтів, з них 49 осіб з вперше виявленим ЦД2 після перенесеного COVID-19 з різним ІМТ та 48 осіб з дебютом ЦД2 і різним ІМТ та маніфестацією захворювання в передпандемічний період. Дослідження складалось з декількох етапів.

Першим етапом підготовки до проведення дослідження було вивчення світової літератури для аналізу проблеми, написання аналітичного огляду літератури, а також визначення мети та завдань дослідження, об'єкта й предмета дослідження, створення бази пацієнтів і результатів їхніх обстежень на момент залучення до дослідження та через 3 місяці після лікування метформіном, аргументація вибору методів дослідження, розробка критеріїв включення та виключення пацієнтів, розподіл хворих за групами.

Основні етапи дослідження полягали в тому, що групи хворих з вперше виявленим ЦД2 були обстежені до початку лікування та віднесені до певної групи, залежно від наявності в анамнезі перенесеної коронавірусної хвороби, а також залежно від ІМТ до 24,9 кг/м² та 25,0–29,9 кг/м². Окремими групами стали також нормоглікемічні особи з перенесеним COVID-19 та без нього. В групі з вперше виявленим ЦД2 порівняно з групами нормоглікемічних осіб, ІМТ був значно вищим. Також вищими були показники глікозильованого гемоглобіну, ліпідограми та показники систолічного й діастолічного артеріального тиску. Водночас, показники майже не відрізнялись між собою порівняно з групами з дебютом ЦД2 до пандемії COVID-19 та після, а також при порівнянні аналогічних груп нормоглікемічних осіб у до- та постпандемічний періоди. Різниця за досліджуваними показниками між групами осіб з вперше виявленим ЦД2 та нормоглікемічними особами з різним ІМТ була значущою. Подібні результати

були отримані й іншими дослідниками, також в літературі описана важливість і значущість урахування того, що наявність COVID-19 в анамнезі є одним із важливих чинників ризику розвитку різних захворювань, в тому числі дебюту ЦД2 [339].

Згідно із завданням дослідження, був проведений аналіз лейкоцитарного складу крові у хворих з вперше виявленим ЦД2 в до- та постпандемічний періоди, а також лейкоцитарний склад крові нормоглікемічних осіб за аналогією до коронавірусної хвороби та після неї. Вірогідно було встановлено, що серед групи хворих у доковідний період з вперше виявленим ЦД2 був виявлений вірогідно значущий лейкоцитоз, порівняно з нормоглікемічними особами, обстеженими в передпандемічний період ($7,32 \pm 0,16 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $6,09 \pm 0,27 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$). При обстеженні хворих з вперше виявленим ЦД2 протягом 3 місяців після перенесеного COVID-19, порівняно з групою нормоглікемічних пацієнтів, які так само мали коронавірусну хворобу в анамнезі, у хворих з вперше виявленим ЦД2, ми отримали достовірно значуще вищі показники лейкоцитозу ($10,16 \pm 0,34 \cdot 10^9/\text{л}$ проти $8,36 \pm 0,13 \cdot 10^9/\text{л}$, $p < 0,001$).

Подібні результати дослідження лейкоцитарного складу у хворих на ЦД2 та COVID-19 в анамнезі описують й інші дослідники, коли у хворих з наявним ЦД2 показники лейкоцитів і нейтрофілів є вищими, а показники лімфоцитів є нижчими [340].

За таких обставин більшими показники були у хворих з вищим ІМТ ($25,0$ – $29,9 \text{ кг/м}^2$) в групі хворих з вперше виявленим ЦД2 порівняно з іншими групами обстежених хворих.

Також, на підставі отриманих нами даних, встановлено, що лейкоцитоз в обох групах у до- та постковідному періоди, порівняно з групами нормоглікемічних осіб, був зумовлений нейтрофіліозом, особливо в постпандемічний період спостерігали збільшення нейтрофілів як абсолютної, так і відносної кількості. Встановлено, що при порівнянні груп хворих на вперше виявлений ЦД2 в до- та постковідний періоди, нейтрофіліоз був більш вираженим серед хворих у постковідному періоді як абсолютної, так і відносної кількості

нейтрофілів. Виходячи з цього, можна зазначити, що пацієнти, яким був встановлений діагноз вперше виявленого ЦД2 в постковідний період мають вірогідно значимий нейтрофіліоз, обумовлений наслідками COVID-19.

Подібні зміни були зазначені і серед груп з вперше виявленим ЦД2, порівняно з групами нормоглікемічних осіб, і в кількості моноцитів, за таких умов у постковідному періоді було вірогідно значуще підвищення абсолютної та відносної кількості моноцитів, а в доковідному періоді мало місце менш значуще збільшення абсолютної та відносної кількості моноцитів. Підвищення моноцитів було встановлено і в межах груп нормоглікемічних осіб в до- та постковідний періоди, а також у групах порівняння пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 як в до-, так і постковідному періодах. Таким чином, було вірогідно встановлено, що моноцитоз є вираженим, тобто значно вищим у пацієнтів з дебютом ЦД2 з різним ІМТ. Згідно інформації, яка наявна в світовій літературі подібні результати були отримані й іншими дослідниками, за даними яких значення кількості моноцитів були значуще вищими серед хворих на ЦД2 з різними термінами захворювання, порівняно з нормоглікемічними особами, та наявним COVID-19 в анамнезі, що свідчить про тяжкий перебіг запального процесу та потенційний можливий цитокіновий шторм у цих хворих [341]. Поряд з тим, в іншому дослідженні вказують, що у хворих на ЦД2 з перенесеним COVID-19 зустрічається, навпаки, моноцитопенія. Дослідники описують даний чинник, як специфічний для хворих на ЦД2, тобто, як маркер ЦД2 з різними термінами тривалості захворювання [342].

При вивченні кількості вмісту лімфоцитів було встановлено, що в групах хворих на вперше виявлений ЦД2 порівняно з групами нормоглікемічних осіб, наявна лімфоцитопенія – як у відносній, так і в абсолютній кількостях. При дослідженні окремих груп хворих з вперше виявленим ЦД2 в до- та постковідний періоди, була виявлена наявна максимальна лімфоцитопенія після перенесеного COVID-19. Виходячи з отриманих даних, можна сказати, що в постковідний період має місце імуносупресивний стан, який зумовлений з одного боку наявністю ЦД2, а з іншого – коронавірусної хвороби в анамнезі. За таких

обставин у хворих у допандемічний період має вплив лише ЦД2 на імунну ланку організму у вигляді хронічного низькоградієнтного запалення, що співвідноситься з класичним патогенезом дебюту ЦД2 [321]

Отримані в дослідженні дані про те, що вміст лімфоцитів є значуще нижчим серед пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 в постковідний період, підтверджуються і публікаціями інших дослідників, що свідчить про більш інтенсивне запалення та значнішу імуносупресію у цих хворих та має більш негативні наслідки для них щодо прогнозу після перенесеного COVID-19 [343].

Також ми проаналізували індекс системного запалення ВНЛ, який вважається найголовнішим маркером низькоградієнтного запалення, що по суті характеризує патогенетичний механізм ЦД2. Було встановлено, що індекс ВНЛ був вищим у групах пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ порівняно з групами нормоглікемічних осіб з різним ІМТ, при порівнянні пацієнтів у постковідний період відмінність була більш вираженою, порівняно з доковідним періодом, яка відображає активацію хронічного низькоінтенсивного запального процесу, що є спільною ланкою патогенезу для ЦД2 та COVID-19. При порівнянні груп з вперше виявленим ЦД2 до пандемії COVID-19 та після, видно, що індекс ВНЛ є в 2 рази вищим у пацієнтів, які в анамнезі мали коронавірусну хворобу. Таким чином, в нашому дослідженні, це підтверджує теорію про наявне максимальне системне запалення серед пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 в постковідному періоді. Подібні результати були отримані при виконанні досліджень патологічного поєднання COVID-19 та ЦД2 в анамнезі й іншими дослідниками, які наголошують, що пацієнти, які мали ЦД2 та захворіли на коронавірусну хворобу, мали вищий показник індексу ВНЛ, що підтверджує теорію гіперзапалення при цих захворюваннях [344].

Ми порівняли також групи пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 та групи нормоглікемічних осіб з різним ІМТ: до 24,9 кг/м² та 25,0–29,9 кг/м². Максимально значуща відмінність, при цьому була, в групі пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 та перенесеним COVID-19 в анамнезі порівняно з групою нормоглікемічних осіб у доковідному періоді. Максимально високими були

лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз і значення індексу ВНЛ, що є результатом системних поєднаних порушень імунної ланки організму при COVID-19 в постковідному періоді, а також хронічного низькоградієнтного запалення при дебюті ЦД2. Також, враховуючи результати дослідження, а саме те, що при вищому ІМТ відбуваються вагоміші зміни лейкоцитарного складу, можна зробити висновок про наявний системний запальний вплив надлишкової маси тіла в після пандемічний період.

Наступний розділ роботи був присвячений вивченню вмісту лімфоцитів різного імунофенотипу у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 в до- та постковідний періоди, порівняно з групами нормоглікемічних осіб. Згідно з даними результатів, отриманих за допомогою проточно-цитометричного дослідження стану імунофенотипу лімфоцитів крові, а саме CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітин, було виявлено, що в групі пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 після перенесеного COVID-19 відбувалось більш значуще зниження субпопуляцій лімфоцитів, порівняно з групою хворих на вперше виявленим ЦД2, які були обстежені до пандемії коронавірусної хвороби, а також порівняно з групами нормоглікемічних осіб у до- та постковідний періоди, що пояснює вразливість природного імунітету при вперше виявленому ЦД з перенесеною коронавірусною хворобою в анамнезі. Дані, які були отримані в світовій літературі свідчать про наявну порушену кількість клітин CD4+ та CD8+, що може демонструвати, що інфекція SARS-CoV-2 викликає апоптоз у цих клітинах і призводить до лімфоцитопенії одночасно з наявністю значно підвищених рівнів прозапальних цитокінів, до прикладу ІЛ-6 [115].

За аналогією з попереднім розділом, всі групи обстежуваних хворих були розподілені залежно від ІМТ на підгрупи: до 24,9 кг/м² та 25,0–29,9 кг/м². Водночас, при аналізі отриманих результатів, було зазначено, що максимально вагомі зміни в складі субпопуляцій лімфоцитів відзначали у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у доковідний період, при цьому чим вищим був ІМТ, тим вищими були показники. Встановлено, що у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 після пандемічного періоду відзначали різке зниження всіх субпопуляцій лімфоцитів,

порівняно як з нормоглікемічними особами всіх періодів, так і з пацієнтами з вперше виявленим ЦД2 допандемічного періоду. Особливо значуще зниження субпопуляцій лімфоцитів було відзначено у пацієнтів з вищим ІМТ, а саме 25,0–29,9 кг/м², що свідчить про наявність порушення імунного статусу, що може призводити як до більш тяжкого декомпенсованого перебігу дебюту ЦД2, так і підвищеного ризику розвитку ускладнень у цієї категорії хворих.

Отримані результати обстеження субпопуляцій лімфоцитів підтверджують наявні в літературі дані, що в організмі людини відбувається потужне запалення в поєднанні з імуносупресивним станом клітинного імунітету у пацієнтів з дебютом ЦД2 після перенесеного COVID-19 в анамнезі. Це також пояснює тяжкий перебіг коронавірусної хвороби у хворих на ЦД2. При проведенні подібних до нашого досліджень, авторами були отримані співзвучні результати, які свідчать про неадекватну дисрегуляторну дезактивацію таких субпопуляцій лімфоцитів, як CD4⁺ CD8⁺ та, як наслідок, неадекватну імунну відповідь при поєднанні таких захворювань, як ЦД2 і COVID-19, в одного пацієнта [345].

Наступним етапом нашої роботи був аналіз вмісту цитокінів у периферичній крові нормоглікемічних осіб і пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 в до- та постковідний періоди. Ми досліджували про- та протизапальні цитокіни, а саме ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ-10, ІЛ-17, ФНП- α , ІФН- γ за допомогою імуноферментного методу ELISA, який показав, що у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з перенесеним COVID-19 в анамнезі характерне підвищене вироблення прозапальних цитокінів, порівняно з групою хворих на ЦД2, а також групами нормоглікемічних осіб доковідного та постковідного періодів, що підтверджує концепцію про наявність низькоградієнтного хронічного запалення в організмі людини, а також гіпотезу про те, що наявність коронавірусної хвороби в анамнезі робить запалення в організмі хворої людини більш стійким та тривалим [328].

Також, у світовій літературі зустрічається інформація про підвищені показники ІЛ-17, що свідчить про гостре запалення та можливий затяжний перебіг коронавірусної хвороби, й узгоджується з результатами, які були отримані

при виконанні нашого дослідження [346]. Згідно, з даними літератури, ІЛ-6 вважають достовірним предиктором запалення, що призводить до більш затяжного перебігу коронавірусної хвороби з ГРДС [172]. Відповідно, до результатів, які надані в роботах інших дослідників, високий рівень ІЛ-6 має вплив на органи-мішені, які вражаються при коронавірусній хворобі [347].

В дослідженні також встановлено, що концентрації протизапальних цитокінів були більш зниженими у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, особливо в постпандемічному періоді, порівняно з групами пацієнтів з ЦД2 у допандемічному періоді, а також групами нормоглікемічних осіб обох періодів.

В подальшому групи обстежених пацієнтів були також розподілені на підгрупи за $IMT \leq 24,9$ та $25,0-29,9$ $кг/м^2$. Завдяки цьому розподілу були отримані результати, що рівень прозапальних цитокінів був значуще збільшений у групі пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з перенесеним COVID-19 в анамнезі та $IMT 25,0-29,9$ $кг/м^2$, що показує ступінь взаємозв'язку між наявним запаленням в організмі людини та високим показником ІМТ. Також це підтверджує, що наявність коронавірусної хвороби в анамнезі значно погіршує імунний стан організму людини, і, як наслідок, ускладнює перебіг ЦД2.

Варто зазначити, що рівні протизапальних цитокінів, при аналізі отриманих результатів, були значуще нижчими у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 після коронавірусного захворювання, порівняно з групою хворих на ЦД2 без коронавірусного захворювання в анамнезі, а також порівняно з групами нормоглікемічних осіб. Всі ці отримані дані підтверджують теорію про перенесений «цитокіновий шторм», який описують у пацієнтів з перенесеним COVID-19 [158, 331].

Останнім етапом нашої роботи стало вивчення впливу метформіну на лейкоцитарний склад крові та вміст цитокінів у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ в до- та постковідний періоди. Пацієнти були розподілені за групами, залежно від того, чи мали вони в наявності COVID-19. Перед початком лікування та через 3 місяці після було виконано обстеження таких показників:

зріст, маса тіла, ІМТ, показники вуглеводного та ліпідного обмінів, загальний аналіз крові, лейкоцитарний склад крові, рівні цитокінів.

При аналізі клініко-лабораторних показників, встановлено, що ІМТ зменшився у всіх групах, як у до-, так і постковідний періоди, хоча з найбільш значними змінами були пацієнти підгрупи з ІМТ 25,0–29,9 кг/м² у постковідному періоді, що підтверджує відому інформацію про те, що основною дією метформіну є зниження всмоктування вуглеводів у кишківнику та зменшення інсулінорезистентності, а також зниження гормонів лептину та греліну [351].

Також серед досліджених показників у всіх групах пацієнтів покращились показники глікованого гемоглобіну як в до-, так і в постковідний періоди. Водночас вихідні показники до початку терапії метформіном були вищими саме в постковідному періоді у всіх групах пацієнтів як з нормальною масою тіла, так і з надлишковою, при цьому відповідь на прийом протягом 3 місяців метформіну була позитивною в сенсі покращення рівня досліджуваних параметрів. Враховуючи інформацію зі світових джерел та отримані результати, можна констатувати, що метформін дійсно є препаратом першої лінії для вагової цукрознижувальної дії за рахунок відносно низької вартості, порівняно з іншими препаратами [207].

Згідно з отриманими результатами показники ІМТ, глікованого гемоглобіну після прийому метформіну покращились як у групі пацієнтів у доковідний, так і в групі пацієнтів у постковідний періоди.

Також після застосування метформіну покращились показники САТ загального холестерину та його фракцій, що підтверджує, що протизапальна дія метформіну полягає у покращенні метаболічних показників пацієнтів, а саме зниженні гіперглікемії, інсулінорезистентності та пригнічення атерогенної дисліпідемії. Отримані дані знаходять підтвердження і в публікаціях інших дослідників [332]

При подальшому дослідженні було вивчено лейкоцитарний склад крові у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, які були поділені на групи, хто мав COVID-19

в анамнезі і хто не мав, а також кожна з цих груп була поділена на підгрупи, в залежності від ІМТ: $\leq 24,9$ кг/м² та 25,0–29,9 кг/м².

При вивченні рівня лейкоцитів було достовірно підтверджено, що серед пацієнтів у постковідний період рівень лейкоцитів був значимо вищим, при чому у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з надлишковою масою тіла він був вищим, порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла. У відповідь на прийом метформіну встановлено, що рівень лейкоцитів знизився у всіх групах пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, як до-, так і постковідний періоди з нормальною та надлишковою масою тіла. Це підтверджує концептуальне положення про те, що метформін має вплив на рівень лейкоцитів у крові людини хворої на ЦД2 в поєднанні з коронавірусною хворобою та має протизапальну та імуномодулюючу дію, про що також свідчать дані літератури [348].

Також було проаналізовано рівень нейтрофілів, еозинофілів, базофілів, моноцитів у абсолютних та відносних числах, а також індекс ВНЛ.

При аналізі рівня нейтрофілів, показано що їхній рівень як у абсолютних, так і відносних числах був вищим у підгруп у постковідному періоді, порівняно з підгрупами у доковідний період з різним ІМТ $\leq 24,9$ та 25,0–29,9 кг/м² до початку прийому метформіну, що підтверджує теорію про те, що наявна коронавірусна хвороба має серйозний вплив на лейкоцитарний склад крові, а саме показники нейтрофілів, про що пишуть і в інших роботах [55]. Водночас, після прийому метформіну, рівень нейтрофілів значно знизився як в до-, так і в постковідний періоди, що може свідчити про пригнічення низькоградієнтного хронічного запалення, яке спостерігають серед пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, а також, що підсилюється у пацієнтів з перенесеним COVID-19 в анамнезі [105].

Відповідно до цього, при аналізі показників еозинофілів, а також базофілів в абсолютних та відносних числах, можна сказати, що вплив запалення в постковідному періоді у підгрупах пацієнтів з різним ІМТ був більш вагомим, порівняно з групами в доковідний період, а після прийому метформіну показники покращились, і рівень запалення знизився в організмі хворих з вперше виявленим ЦД2.

Моноцити також є одним з ключових показників, які оцінюють у патологічному поєднанні коронавірусної хвороби та вперше виявленого ЦД2, і відповідно до отриманих результатів, в постковідному періоді цей показник є в порівняно з доковідним періодів у обох групах пацієнтів, як з нормальною, так і надлишковою масою тіла. Після 3-місячного застосування метформіну показник моноцитів став кращим і знизився, що говорить про імуномодулюючий ефект метформіну, який також підтверджений у публікаціях інших авторів [349].

Як відомо, зі світових джерел, SARS-CoV-2 посилює апоптоз лімфоцитів, що призводить до лімфоцитопенії [350].

Індекс ВНЛ є найголовнішим маркером при оцінці лейкоцитарного складу крові та рівня запалення, яке наявне у організмі хворих з вперше виявленим ЦД2, та посилене за рахунок коронавірусної хвороби, що була перенесена в анамнезі цими хворими. За допомогою визначення індексу ВНЛ була встановлена протизапальна та імуномодулююча дія метформіну і перспективність його визначення для лікування пацієнтів з цим патологічним поєднанням ЦД2 та COVID-19. За рахунок серйозного, більш вираженого запалення, індекс ВНЛ був вищим у хворих у постковідний період з різним ІМТ до 25 кг/м² та 25,0 – 29,9 кг/м², при цьому рівень індексу ВНЛ був вищим у хворих з надлишковою масою тіла серед усіх досліджуваних груп, в тому числі й у доковідний період, що підтверджує дані про те, що ЦД2 є захворюванням, в основні якого лежить хронічне низькоградієнтне запалення і для нього характерне підвищення маркерів запалення, особливо індексу ВНЛ [1].

Після прийому метформіну хворими на вперше виявлений ЦД2 протягом 3 місяців, ми встановили, що рівень індексу ВНЛ значуще знизився, що свідчить про те, що запалення у хворих з дебютом ЦД2 зменшилось, що підтверджують дані публікацій інших авторів [288].

В дослідженні проаналізовано вміст стану імунофенотипу лімфоцитів крові, а саме CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітини у хворих з вперше виявленим ЦД2 у доковідному періоді та різним ІМТ до 24,9 кг/м² і 25,0–29,9 кг/м², а також у хворих з вперше виявленим ЦД2 у постковідному періоді та

різним ІМТ до 24,9 кг/м² та 25,0–29,9 кг/м² до та після прийому метформіну. Вірогідно встановлено, що рівні всіх субпопуляцій лімфоцитів серед пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, які не мали в анамнезі перенесений COVID-19, є вищими до лікування метформіном, порівняно з групами пацієнтів з вперше виявленим ЦД2, які перехворіли на COVID-19. Відповідно до отриманих результатів після лікування метформіном протягом 3 місяців, рівні всіх субпопуляцій лімфоцитів як в абсолютних, так і в відносних показниках збільшились у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 у постковідний період, що підтверджує вплив метформіну на вроджену та адаптивну ланку імунітету серед хворих, які перехворіли на коронавірусну хворобу. Подібні результати, отримані й іншими дослідниками, що вміст субпопуляцій лімфоцитів підвищується у хворих на ЦД2 з коронавірусною хворобою в анамнезі та різним ІМТ [351]. Також збільшення вмісту лімфоцитів свідчить про посилення імунної ланки в постковідний період, чому присвячені роботи багатьох науковців [352]. Встановлено, що спостерігається статистично значущий прямий асоціативний зв'язок між збільшенням кількісного складу окремих субпопуляцій лімфоцитів у периферичній крові та збільшенням ІМТ, що підтверджує участь імунної системи в патофізіологічних процесах, пов'язаних з надмірною масою тіла [136]

В дослідженні були проаналізовані рівні про- та протизапальних цитокінів у хворих з вперше виявленим ЦД2 з різним ІМТ у доковідному та постковідному періодах з різним ІМТ до 24,9 кг/м² та 25–29,9 кг/м². Відповідно до отриманих результатів рівні прозапальних цитокінів були значуще вищими у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 та коронавірусною хворобою в анамнезі, особливо різким було підвищення саме у групі пацієнтів у постковідний період з ІМТ 25–29,9 кг/м². У публікаціях інших авторів показано, що вищі рівні цитокінів були у хворих з патологічним поєднанням надлишкової маси тіла та ЦД2, а також перенесеного COVID-19 в анамнезі. Тобто, чим важчим була перенесена коронавірусна хвороба, тим вищими будуть показники прозапальних цитокінів, та більш тривалий час вони будуть зберігатись у крові пацієнтів [145].

Після отриманого лікування метформіном протягом 3 місяців рівні прозапальних цитокінів знижувались. Цей факт підтверджує протизапальну дію метформіну, що співпадає з даними інших дослідників, які проводили подібні дослідження з приводу протизапальної дії метформіну. До прикладу, в літературних джерелах вказано, що зниження ФПН- α може бути частиною протидіабетичного механізму, проте ІЛ-6 пригнічується метформіном та як наслідок, пригнічує запальну реакцію, викликану ІЛ-6, що відображено і в нашому дослідженні у групу пацієнтів з надлишковою масою тіла у постковідний період [353].

За таких обставин, рівні протизапальних цитокінів, навпаки були різко знижені до початку терапії метформіном, особливо у хворих, які мали коронавірусну хворобу в анамнезі, як з нормальною, так і надлишковою масою тіла, що також підтверджує патологічний вплив COVID-19 та пригнічення імунної ланки у хворих з дебютом ЦД2. Водночас, після терапії метформіном, показники протизапальних цитокінів були збільшені в усіх підгрупах пацієнтів, як у до-, так і постковідний періоди з нормальною та надлишковою масою тіла, що підтверджує імуномодулюючий вплив метформіну на хронічне низькоградієнтне запалення хворих з дебютом ЦД2. Подібні результати були отримані та описані й іншими дослідниками [354].

Отримані результати в цьому дослідженні дозволяють сформулювати наступні висновки та практичні рекомендації.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на підставі проведеного клініко-імунологічного дослідження хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу та різним ІМТ в постковідний період, здійснено теоретичне узагальнення і вирішення актуального питання клінічної ендокринології, а саме: встановлено, що дебют ЦД2 у пацієнтів з ІМТ до 30 кг/м² відбувається як сумарна системна реакція зміненого стану вродженого та адаптованого імунітету в постковідному періоді і хронічного низькоінтенсивного запалення, що є підґрунтям ЦД2. Вірогідно доведено імуномодулюючий вплив цукрознижувального препарату метформін на імунологічні та запальні механізми, які є фундаментом розвитку ЦД2 в постковідному періоді. Отримані в дисертаційній роботі результати вирішують науково-практичне завдання клінічної діабетології – патогенетично обґрунтований вибір цілеспрямованої терапії метформіном хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу та різним ІМТ в постковідному періоді.

1. Встановлено, що для хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу в постковідному періоді характерні зміни в лейкоцитарному складі, а саме виражений лейкоцитоз, нейтрофіліоз, моноцитоз, наявність лімфоцитопенії та збільшення індексу ВНЛ, порівняно з пацієнтами з дебютом ЦД2 в доковідному періоді, що залежать не тільки від значень ІМТ, але й зумовлені системними змінами імунологічного стану на підґрунті постковідного періоду, що потенціює хронічне низькоінтенсивне запалення, яке слугує патофізіологічним фундаментом дебюту ЦД2.

2. Подібні зміни лейкоцитарного складу, що були виявлені у хворих з дебютом ЦД2 та різним ІМТ в постковідному періоді, але менш значущі, виявлені і у нормоглікемічних осіб з аналогічним ІМТ в постковідному періоді та були зовсім відсутні у нормоглікемічних людей з різним ІМТ в доковідному періоді, що свідчить про ключове значення зміненого постковідного стану імунітету в патогенезі дебюту ЦД2 у хворих з різним ІМТ після перенесеного коронавірусного захворювання.

3. Для пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 з ІМТ $< 24,9$ кг/м² та з ІМТ $24,9-29,9$ кг/м² в постковідному періоді характерне прогресуюче, асоційоване з ІМТ, зниження вмісту в периферичній крові всіх субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітин) порівняно з пацієнтами із ЦД2 в доковідному періоді, у яких спостерігалось зростаюче збільшення абсолютної кількості всіх субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітин), що свідчить про імуносупресивний вплив коронавірусного захворювання на стан імунної системи у хворих з дебютом ЦД2 і різним ІМТ в постковідному періоді.

4. Встановлено, що для хворих на ЦД2 з різним ІМТ в постковідний період характерним є значуще підвищений вміст прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α , що асоційоване зі збільшенням ІМТ, та значуще знижений вміст протизапальних антидіабетичних цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-10 порівняно з пацієнтами з ЦД2 з аналогічним ІМТ в доковідному періоді, що свідчить про прогресуюче порушення балансу про- та протизапальних цитокінів у пацієнтів з дебютом ЦД2 та різним ІМТ в постковідному періоді.

5. Доведено, що монотерапія метформіном призводить до значущого зниження підвищеної кількості лейкоцитів, нейтрофілів, моноцитів, ВНЛ, асоційованого з ІМТ у хворих з вперше виявленим ЦД2 в постковідному періоді порівняно з хворими на ЦД2 в доковідному періоді з аналогічним ІМТ, у яких відбувається нормалізація лейкоцитарного складу крові та індексу запалення ВНЛ. Отримані результати свідчать, що терапевтична дія метформіну здійснюється завдяки його впливу на імунну систему та її регуляторні механізми, що призводить до послаблення максимально напруженого низькоградієнтного хронічного запалення в постковідному періоді.

6. Показано, що в результаті терапії метформіном відбувалось підвищення вмісту в периферичній крові всіх знижених субпопуляцій лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+ і CD56+ Т-клітин) до рівня показників імунофенотипу лімфоцитів у нормоглікемічних осіб з аналогічним ІМТ в постковідному періоді, що вказує на нормалізацію стану вродженого та адаптивного імунітету у хворих з

вперше виявленим ЦД2 та різним ІМТ в постковідному періоді після терапії метформіном.

7. Виявлено, що монотерапія метформіном у пацієнтів з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в постковідному періоді призводить до асоційованого зі значеннями ІМТ зниження рівня прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17 та ФНП- α , та підвищення рівня протизапальних цитокінів ІЛ-2 та ІЛ-10, тобто до нормалізації балансу про- та протизапальних цитокінів, і як наслідок, зниження системного хронічного низькоградієнтного запалення та нормалізації стану вродженого та адаптивного імунітету в постковідному періоді, що підтверджує імуномодулюючий ефект цукрознижувального препарату метформін у хворих з дебютом ЦД2 в постковідному періоді.

8. Встановлено, що у хворих з вперше виявленим ЦД2 і різним ІМТ в постковідному періоді на тлі монотерапії цукрознижувальним препаратом метформін відбувається зменшення ІМТ та відсотка глікованого гемоглобіну, що супроводжується зниженням показників лейкоцитарного складу крові та ВНЛ, нормалізацією кількості субпопуляцій лімфоцитів і досягнення балансу про- та протизапальних цитокінів та зниженням рівня системного низькоградієнтного запалення в постковідному періоді, як прояв імуномодулюючого впливу метформіну.

9. Виявлено зміни стану вродженого та адаптивного імунітету у хворих з дебютом ЦД2, що залежать не тільки від значень ІМТ, але й зумовлені системним запальним станом постковідного тла, що підсилює хронічне запалення низького ступеня, яке становить патогенетичний базис дебюту ЦД2 в постковідному періоді і пояснюють двосторонній зв'язок між ЦД2 і коронавірусним захворюванням та зумовлюють стратегічний вибір подальшої патогенетичної терапії цієї категорії хворих.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2 типу в постковідному періоді доцільно проводити поглиблене дослідження лейкоцитарного складу крові та імунофенотипу лімфоцитів (CD3+, CD4+, CD8+, CD20+, CD56+) для виявлення ознак порушення імунного статусу й хронічного низькоградієнтного запалення.
2. У клінічній практиці лікарів доцільно визначати рівні прозапальних (ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α) та протизапальних (ІЛ-2, ІЛ-10) цитокінів у хворих на вперше виявлений цукровий діабет 2-го типу в постковідний період з метою виявлення порушень імунного балансу, який відіграє ключову роль у патогенезу хвороби.
3. З урахуванням імуномодуючої дії метформіну, даний препарат показаний як препарат першої лінії терапії при лікуванні цукрового діабету 2-го типу у постковідному періоді, незалежно від рівня ІМТ, враховуючи його здатність не тільки нормалізувати глікемічний рівень, а і нормалізувати імунну функцію організму, зменшуючи запалення.
4. Зниження ІМТ на фоні терапії метформіном супроводжується нормалізацією показників імунологічного статусу пацієнта у хворих з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу, тому важливою складовою є модифікація маси тіла в складі комплексного лікування пацієнтів постковідного періоду.
5. Нормоглікемічним особам з підвищеним ІМТ та змінами в лейкоцитарному складі крові та імунному статусі рекомендовано рутинне спостереження з метою раннього виявлення дебюту цукрового діабету 2-го типу в постковідному періоді.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Зак КП, Тронько НД, Попова ВВ, Бутенко АК. Сахарный диабет. Иммунология. Цитокины. Київ: Книга плюс, 2015. 485 с.
2. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Supplement_1):S27-S49. doi: 10.2337/dc25-S002.
3. Magliano DJ, Boyko EJ; IDF Diabetes Atlas 10th edition scientific committee. IDF Diabetes Atlas [Internet]. 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021. PMID: 35914061.
4. Kumar A, Gangwar R, Zargar AA, Kumar R, Sharma A. Prevalence of diabetes in India: A review of IDF Diabetes Atlas 10th Edition. *Curr Diabetes Rev*. 2024;20(1):e130423215752. doi: 10.2174/1573399819666230413094200.
5. Lin WY, Liu YL, Yang AC, Tsai SJ, Kuo PH. Active cigarette smoking is associated with an exacerbation of genetic susceptibility to diabetes. *Diabetes*. 2020 Dec;69(12):2819-29. doi: 10.2337/db20-0156.
6. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 8. Obesity and Weight Management for the Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2025. *Diabetes Care*. 2025 Jan 1;48(Suppl 1):S167-80. doi: 10.2337/dc25-S008.
7. Zhang TY, Wang XN, Kuang HY, Zhang ZM, Xu CY, Zhao KQ, et al. Association between all-cause mortality and vascular complications in U.S. adults with newly diagnosed type 2 diabetes (NHANES 1999-2018). *Acta Diabetol*. 2025 Jan;62(1):113-121. doi: 10.1007/s00592-024-02342-w.
8. Zhou T, Hu Z, Yang S, Sun L, Yu Z, Wang G. Role of adaptive and innate immunity in type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Res*. 2018 Nov 8;2018:7457269. doi: 10.1155/2018/7457269.
9. Sette A, Crotty S. Adaptive immunity to SARS-CoV-2 and COVID-19. *Cell*. 2021 Feb 18;184(4):861-80. doi: 10.1016/j.cell.2021.01.007.

10. Bramante CT, Buse JB, Liebovitz DM, Nicklas JM, Puskarich MA, Cohen K, et al. Outpatient treatment of COVID-19 and incidence of post-COVID-19 condition over 10 months (COVID-OUT): a multicentre, randomised, quadruple-blind, parallel-group, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis.* 2023 Oct;23(10):1119-29. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00299-2. Erratum in: *Lancet Infect Dis.* 2023 Oct;23(10):e400. doi: 10.1016/S1473-3099(23)00562-5.
11. Lin H, Ao H, Guo G, Liu M. The role and mechanism of metformin in inflammatory diseases. *J Inflamm Res.* 2023 Nov 23;16:5545-64. doi: 10.2147/JIR.S436147.
12. Sun H, Saeedi P, Karuranga S, Pinkepank M, Ogurtsova K, Duncan BB, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res Clin Pract.* 2022 Jan;183:109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119. Erratum in: *Diabetes Res Clin Pract.* 2023 Oct;204:110945. doi: 10.1016/j.diabres.2023.10945.
13. Młynarska E, Czarnik W, Dzieża N, Jędraszak W, Majchrowicz G, Prusinowski F, et al. Type 2 diabetes mellitus: New pathogenetic mechanisms, treatment and the most important complications. *Int J Mol Sci.* 2025 Jan 27;26(3):1094. doi: 10.3390/ijms26031094.
14. Singh A, Shadangi S, Gupta PK, Rana S. Type 2 diabetes mellitus: A comprehensive review of pathophysiology, comorbidities, and emerging therapies. *Compr Physiol.* 2025 Feb;15(1):e70003. doi: 10.1002/cph4.70003.
15. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition, 2021. <https://diabetesatlas.org/>.
16. Parker ED, Lin J, Mahoney T, Ume N, Yang G, Gabbay RA, et al. Economic cost of diabetes in the U.S. in 2022. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(1):26-43. doi: 10.2337/dci23-0085.
17. Mohammadi A, Goharimehr M, Darvishi A, Heshmat R, Esfahani EN, Shafiee G, et al. Economic burden of type 2 diabetes in Iran in 2022. *BMC Public Health.* 2025 Jan 4;25(1):35. doi: 10.1186/s12889-024-21247-5.

- 18.Voeltz D, Vetterer M, Seidel-Jacobs E, Brinks R, Tönnies T, Hoyer A. Projecting the economic burden of type 1 and type 2 diabetes mellitus in Germany from 2010 until 2040. *Popul Health Metr.* 2024 Jul 18;22(1):17. doi: 10.1186/s12963-024-00337-x.
- 19.Liu X, Zhang L, Chen W. Trends in economic burden of type 2 diabetes in China: Based on longitudinal claim data. *Front Public Health.* 2023 Apr 18;11:1062903. doi: 10.3389/fpubh.2023.1062903.
- 20.Phrommintikul A, Dilokthornsakul P, Permsuwan U. Economic burdens for treatment of patients with type 2 diabetes in North Thailand: A hospital-based observational study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 May 16;13:824545. doi: 10.3389/fendo.2022.82454.
- 21.Tinajero MG, Malik VS. An update on the epidemiology of type 2 diabetes: A global perspective. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2021 Sep;50(3):337-55. doi: 10.1016/j.ecl.2021.05.013.
- 22.Li X, Zhao D, Wang H. Association between weight-adjusted waist index and risk of diabetes mellitus type 2 in United States adults and the predictive value of obesity indicators. *BMC Public Health.* 2024 Jul 29;24(1):2025. doi: 10.1186/s12889-024-19576-6.
- 23.Ng CD, Weiss J. What your genes can (and can't) tell you about BMI and diabetes. *Biodemography Soc Biol.* 2020 Jan-Mar;66(1):40-9. doi: 10.1080/19485565.2020.1806032.
- 24.Potter AW, Chin GC, Looney DP, Friedl KE. Defining overweight and obesity by percent body fat instead of body mass index. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024 May 15:dgae341. doi: 10.1210/clinem/dgae341.
- 25.Tang H, Wang J, Deng P, Li Y, Cao Y, Yi B, et al. Transcriptome-wide association study-derived genes as potential visceral adipose tissue-specific targets for type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2023 Nov;66(11):2087-100. doi: 10.1007/s00125-023-05978-5.
- 26.Bonnefond A, Florez JC, Loos RJF, Froguel P. Dissection of type 2 diabetes: a genetic perspective. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2025 Feb;13(2):149-64. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00339-5.

- 27.Mittal R, Camick N, Lemos JRN, Hirani K. Gene-environment interaction in the pathophysiology of type 1 diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024 Jan 26;15:1335435. doi: 10.3389/fendo.2024.1335435.
- 28.Looker HC, Chang DC, Baier LJ, Hanson RL, Nelson RG. Diagnostic criteria and etiopathogenesis of type 2 diabetes and its complications: Lessons from the Pima Indians. *Presse Med*. 2023 Mar;52(1):104176. doi: 10.1016/j.lpm.2023.104176.
- 29.Li S, Yang D, Zhou X, Chen L, Liu L, Lin R, et al. Neurological and metabolic related pathophysiologies and treatment of comorbid diabetes with depression. *CNS Neurosci Ther*. 2024 Apr;30(4):e14497. doi: 10.1111/cns.14497.
- 30.Tudpor K, Saisawai C, Kaewpho S, Jitseeda A. Psychological stress is a risk factor for type 2 diabetes mellitus in college students. *Stud Health Technol Inform*. 2021 Oct 27;285:296-9. doi: 10.3233/SHTI210619.
- 31.Chilunga FP, Schwerzel PS, Meeks KAC, Beune E, Bahendeka S, Mockenhaupt F, et al. Associations of psychosocial stress with type 2 diabetes and glycaemic control among Ghanaians: The RODAM study. *Diabet Med*. 2023 Jan;40(1):e15006. doi: 10.1111/dme.15006.
- 32.Chilunga FP, Schwerzel PS, Meeks KAC, Beune E, Bahendeka S, Mockenhaupt F, et al. Associations of psychosocial stress with type 2 diabetes and glycaemic control among Ghanaians: The RODAM study. *Diabet Med*. 2023 Jan;40(1):e15006. doi: 10.1111/dme.15006. Sung K, Lee SH. Social determinants of health and type 2 diabetes in Asia. *J Diabetes Investig*. 2025 Mar 18. doi: 10.1111/jdi.70024.
- 33.Sung K, Lee SH. Social determinants of health and type 2 diabetes in Asia. *J Diabetes Investig*. 2025 Mar 18. doi: 10.1111/jdi.70024.
- 34.Chen Y, Deng Y, Wu M, Ma P, Pan W, Chen W, et al. Impact of pesticides exposure and type 2 diabetes risk: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2025 Feb;87(2):448-58. doi: 10.1007/s12020-024-04067-w
- 35.Farrugia F, Aquilina A, Vassallo J, Pace NP. Bisphenol A and type 2 diabetes mellitus: A review of epidemiologic, functional, and early life factors. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan 15;18(2):716. doi: 10.3390/ijerph18020716.

36. Yang Z, Liu H, Wei J, Liu R, Zhang J, Sun M, et al. Bisphenol mixtures, metal mixtures and type 2 diabetes mellitus: Insights from metabolite profiling. *Environ Int.* 2024 Aug;190:108921. doi: 10.1016/j.envint.2024.108921.
37. Seltenrich N. Bisphenol exposure and type 2 diabetes: New evidence for a potential risk factor. *Environ Health Perspect.* 2020 Jul;128(7):74006. doi: 10.1289/EHP6637.
38. Ologundudu OT, Msagati TAM, Popoola OE, Edokpayi JN. Bisphenol A in Selected South African Water Sources: A Critical Review. *ACS Omega.* 2025 Feb 16;10(7):6279-93. doi: 10.1021/acsomega.4c01686.
39. Monika, Arora P, Kumar V, Popli P. Conceptual overview of prevalence of prediabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2025;21(5):e030424228558. doi: 10.2174/0115733998285294240307052909.
40. Ендокринологія : підручник для студ. вищих мед. навч. закладів [П. М. Боднар, Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин та ін.] ; за ред. Ю. І. Комісаренко, Г. П. Михальчишин. 5-те вид, оновл. та доповн. Вінниця : Нова Книга, 2020. 536 с.
41. Тронько МД, Большова ОВ, Соколова ЛК, Бельчіна ЮБ. Цукровий діабет 2-го типу: етіологія, патогенез, клініка, діагностика та лікування. *Практикуючий лікар.* 2021; 10(4):35-44. http://nbuv.gov.ua/UJRN/PraktLik_2021_10_4_5.
42. The Lancet Diabetes Endocrinology. Undiagnosed type 2 diabetes: *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2024 Apr;12(4):215. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00072-X.
43. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care.* 2024 Jan 1;47(Suppl 1):S20-S42. doi: 10.2337/dc24-S002.
44. Harreiter J, Roden M. Diabetes mellitus – Definition, Klassifikation, Diagnose, Screening und Prävention (Update 2023) [Diabetes mellitus: definition, classification, diagnosis, screening and prevention (Update 2023)]. *Wien Klin Wochenschr.* 2023 Jan;135(Suppl 1):7-17. German. doi: 10.1007/s00508-022-02122-y.
45. Bergman M, Manco M, Satman I, Chan J, Schmidt MI, Sesti G, et al. International Diabetes Federation Position Statement on the 1-hour post-load plasma glucose for

- the diagnosis of intermediate hyperglycaemia and type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Mar;209:111589. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111589.
- 46.Kabeza CB, Ntabadde K, DuBose CW, Ha J, Sherman AS, Sumner AE. Determining the 1-hour post-load glucose which identifies diabetes in Africans: Insight from the Africans in America study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2024 Aug;214:111792. doi: 10.1016/j.diabres.2024.111792.
 - 47.Liu Y, Li J, Wu Y, Zhang H, Lv Q, Zhang Y, et al. Evidence from a systematic review and meta-analysis: Classical impaired glucose tolerance should be divided into subgroups of isolated impaired glucose tolerance and impaired glucose tolerance combined with impaired fasting glucose, according to the risk of progression to diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Feb 18;13:835460. doi: 10.3389/fendo.2022.835460.
 - 48.Ratnasingam J, Lim QH, Chan SP. Type 2 diabetes: a contemporary view from the Asian lens. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2025 Feb 1;32(1):20-5. doi: 10.1097/MED.0000000000000895.
 - 49.Prillaman M. Why BMI is flawed – and how to redefine obesity. *Nature.* 2023 Oct;622(7982):232-3. doi: 10.1038/d41586-023-03143-x.
 - 50.Monika, Arora P, Kumar V, Popli P. Conceptual overview of prevalence of prediabetes. *Curr Diabetes Rev.* 2025;21(5):e030424228558. doi: 10.2174/0115733998285294240307052909.
 - 51.Mansoori A, Nosrati M, Dorchin M, Mohammadyari F, Derakhshan-Nezhad E, Ferns G, et al. A novel index for diagnosis of type 2 diabetes mellitus: cholesterol, high density lipoprotein, and glucose (CHG) index. *J Diabetes Investig.* 2025 Feb;16(2):309-14. doi: 10.1111/jdi.14343.
 - 52.Ortiz-Martínez M, González-González M, Martagón AJ, Hlavinka V, Willson RC, Rito-Palomares M. Recent developments in biomarkers for diagnosis and screening of type 2 diabetes mellitus. *Curr Diab Rep.* 2022 Mar;22(3):95-115. doi: 10.1007/s11892-022-01453-4.
 - 53.Caixeta DC, Aguiar EMG, Cardoso-Sousa L, Coelho LMD, Oliveira SW, Espindola FS, et al. Salivary molecular spectroscopy: A sustainable, rapid and non-invasive

- monitoring tool for diabetes mellitus during insulin treatment. *PLoS One*. 2020 Mar 17;15(3):e0223461. doi: 10.1371/journal.pone.0223461.
- 54.Cui Y, Zhang H, Zhu J, Liao Z, Wang S, Liu W. Correlations of salivary and blood glucose levels among six saliva collection methods. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Mar 30;19(7):4122. doi: 10.3390/ijerph19074122.
 - 55.Цимбалюк ВІ, Тронько МД, Попова ВВ, Ковзун ОІ, Орленко ВЛ, Пушкарьов ВМ, та інші. COVID-19 та ендокринна система: монографія. Біла Церква: Час Змін Інформ. 2023. 556 с.
 - 56.Yan J, Hong J. COVID-19 associated myocarditis: Prevalence, pathophysiology, diagnosis, and management. *Cardiol Rev*. 2025 Jan-Feb 01;33(1):77-81. doi: 10.1097/CRD.0000000000000597.
 - 57.Rizzi M, Sainaghi PP. COVID-19: Lessons learned from molecular and clinical research. *Int J Mol Sci*. 2025 Jan 13;26(2):616. doi: 10.3390/ijms26020616.
 - 58.Singhal T. A review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *Indian J Pediatr*. 2020 Apr;87(4):281-6. doi: 10.1007/s12098-020-03263-6.
 - 59.Lauer SA, Grantz KH, Bi Q, Jones FK, Zheng Q, Meredith HR, et al. The incubation period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: Estimation and application. *Ann Intern Med*. 2020 May 5;172(9):577-82. doi: 10.7326/M20-0504.
 - 60.Ghahramani S, Tabrizi R, Lankarani KB, Kashani SMA, Rezaei S, Zeidi N, et al. Laboratory features of severe vs. non-severe COVID-19 patients in Asian populations: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2020 Aug 3;25(1):30. doi: 10.1186/s40001-020-00432-3.
 - 61.Abodunrin OR, Olagunju MT, Huang X, Wang J, Hu Z, Shen C. Regional risk factors associated with adverse outcomes of COVID-19 infection among the older adult: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*. 2025 Feb;18(2):102632. doi: 10.1016/j.jiph.2024.102632.
 - 62.Parohan M, Yaghoubi S, Seraji A, Javanbakht MH, Sarraf P, Djalali M. Risk factors for mortality in patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection: a

- systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging Male*. 2020 Dec;23(5):1416-24. doi: 10.1080/13685538.2020.1774748.
63. Wang G, Wu C, Zhang Q, Yu B, Lü J, Zhang S, et al. Clinical characteristics and the risk factors for severe events of elderly coronavirus disease 2019 patients. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020 May 28;45(5):542-8. English, Chinese. doi: 10.11817/j.issn.1672-7347.2020.200292.
64. Petrakis D, Margină D, Tsarouhas K, Tekos F, Stan M, Nikitovic D, et al. Obesity – a risk factor for increased COVID-19 prevalence, severity and lethality (Review). *Mol Med Rep*. 2020 Jul;22(1):9-19. doi: 10.3892/mmr.2020.11127.
65. Tadic M, Cuspidi C, Mancia G, Dell'Oro R, Grassi G. COVID-19, hypertension and cardiovascular diseases: Should we change the therapy? *Pharmacol Res*. 2020 Aug;158:104906. doi: 10.1016/j.phrs.2020.104906.
66. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054–62 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
67. Halushko O, Saienko Y, Mankovsky B. Development of hypoglycemia in patients with COVID-19: coincidence or the result of treatment? *Ageing and Longevity*. 2024; 5(1), 29-38. <http://aging-longevity.org.ua/journal-description/article/view/119>.
68. Mankovsky B, Halushko O. COVID-19 in diabetes patients in Ukraine: lessons for doctors and patients. *Georgian Med News*. 2020 Apr; (301): 105-12. PMID: 32535573. 2.
69. Kosinski C, Zanchi A, Wojtusciszyn A. Diabetes and COVID-19 infection. *Rev Med Suisse*. 2020 May 6;16(692):939-43.
70. Alsafi RT. Lessons from SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 infections: What we know so far. *Can J Infect Dis Med Microbiol*. 2022 Aug 12;2022:1156273. doi: 10.1155/2022/1156273.
71. Ceccarelli M, Berretta M, Venanzi Rullo E, Nunnari G, Cacopardo B. Differences and similarities between Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-CoronaVirus

- (CoV) and SARS-CoV-2. Would a rose by another name smell as sweet? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Mar;24(5):2781-3. doi: 10.26355/eurrev_202003_20551.
72. Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, Thrusting Coronaviruses into the Spotlight. *Viruses*. 2019 Jan 14;11(1):59. doi:10.3390/v11010059.
73. Rabi FA, Al Zoubi MS, Kasasbeh GA, Salameh DM, Al-Nasser AD. SARS-CoV-2 and coronavirus disease 2019: What we know so far. *Pathogens*. 2020;9:231. doi: 10.3390/pathogens9030231.
74. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. 2020 Apr 7;323(13):1239-42. doi: 10.1001/jama.2020.2648.
75. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020 Feb 15;395(10223):497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
76. Sharma A, Tiwari S, Deb MK, Marty JL. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2): A global pandemic and treatment strategies. *Int. J. Antimicrob. Agents*. 2020;56:106054. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.106054.
77. Sen R, Garbati M, Bryant K, Lu Y. Epigenetic mechanisms influencing COVID-19. *Genome*. 2021 Apr;64(4):372-85. doi: 10.1139/gen-2020-0135.
78. Wasim R, Sumaiya, Ahmad A. Across-the-board review on Omicron SARS-CoV-2 variant. *Inflammopharmacology*. 2025 Jan;33(1):1-10. doi: 10.1007/s10787-024-01627-4.
79. Anzalone AJ, Beasley WH, Murray K, Hillegass WB, Schissel M, Vest MT, et al. Associations between COVID-19 therapies and outcomes in rural and urban America: A multisite, temporal analysis from the Alpha to Omicron SARS-CoV-2 variants. *J Rural Health*. 2025 Jan;41(1):e12857. doi: 10.1111/jrh.12857.
80. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected. 2020 [internet publication].

- 81.Cucinotta D, Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a pandemic. *Acta Biomed.* 2020 Mar 19;91(1):157-60. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
- 82.Lee A, Seo J, Park S, Cho Y, Kim G, Li J, et al. Type 2 diabetes and its genetic susceptibility are associated with increased severity and mortality of COVID-19 in UK Biobank. *Commun Biol.* 2024 Jan 24;7(1):122. doi: 10.1038/s42003-024-05799-1.
- 83.Xie R, Tan D, Liu B, Xiao G, Gong F, Zhang Q, Qi L, Zheng S, Yuan Y, Yang Z, Chen Y, Fei J, Xu D. Acute respiratory distress syndrome (ARDS): from mechanistic insights to therapeutic strategies. *MedComm* (2020). 2025 Jan 26;6(2):e70074. doi: 10.1002/mco2.70074.
- 84.Swenson KE, Swenson ER. Pathophysiology of Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19 lung injury. *Crit Care Clin.* 2021 Oct;37(4):749-76. doi: 10.1016/j.ccc.2021.05.003.
- 85.Mehraeen E, Salehi MA, Behnezhad F, Moghaddam HR, Seyed Alinaghi S. Transmission modes of COVID-19: A systematic review. *Infect Disord Drug Targets.* 2021;21(6):e170721187995. doi: 10.2174/1871526520666201116095934.
- 86.Hussain A, Kaler J, Tabrez E, Tabrez S, Tabrez SSM. Novel COVID-19: A comprehensive review of transmission, manifestation, and pathogenesis. *Cureus.* 2020 May 18;12(5):e8184. doi: 10.7759/cureus.8184.
- 87.Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak - an update on the status. *Mil Med Res.* 2020 Mar 13;7(1):11. doi: 10.1186/s40779-020-00240-0.
- 88.Bai Y, Yao L, Wei T, Tian F, Jin DY, Chen L, Wang M. Presumed asymptomatic carrier transmission of COVID-19. *JAMA.* 2020 Apr 14;323(14):1406-7. doi: 10.1001/jama.2020.2565.
- 89.Peng X, Xu X, Li Y, Cheng L, Zhou X, Ren B. Transmission routes of 2019-nCoV and controls in dental practice. *Int J Oral Sci.* 2020 Mar 3;12(1):9. doi: 10.1038/s41368-020-0075-9.

90. Ubillos Landa S, Puente Martínez A, Gracia-Leiva M, González-Castro JL. Positive humor/affection and age advantages in affective responses during the COVID-19 pandemic. A Three-Wave Longitudinal Study. *J Psychol.* 2025;159(4):266-88. doi: 10.1080/00223980.2024.2404940.
91. Malireddi RKS, Sharma BR, Kanneganti TD. Innate immunity in protection and pathogenesis during Coronavirus infections and COVID-19. *Annu Rev Immunol.* 2024 Jun;42(1):615-45. doi: 10.1146/annurev-immunol-083122-043545.
92. Stoian AP, Banerjee Y, Rizvi AA, Rizzo M. Diabetes and the COVID-19 pandemic: How insights from recent experience might guide future management. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020 May;18(4):173-5. doi: 10.1089/met.2020.0037.
93. Corrao S, Pinelli K, Vacca M, Raspanti M, Argano C. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021 Mar 31;12:609470. doi: 10.3389/fendo.2021.609470.
94. Holt RIG, Cockram CS, Ma RCW, Luk AOY. Diabetes and infection: review of the epidemiology, mechanisms and principles of treatment. *Diabetologia.* 2024 Jul;67(7):1168-80. doi: 10.1007/s00125-024-06102-x.
95. Shrestha DB, Budhathoki P, Raut S, Adhikari S, Ghimire P, Thapaliya S, Rabaan AA, Karki BJ. New-onset diabetes in COVID-19 and clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *World J Virol.* 2021 Sep 25;10(5):275-287. doi: 10.5501/wjv.v10.i5.275.
96. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med.* 2020 Jun 25;58(7):1131-4. doi: 10.1515/cclm-2020-0198.
97. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract.* 2020 Apr;162:108125. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108125.
98. Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2020 May 1;318(5):E736-41. doi: 10.1152/ajpendo.00124.2020.
99. Zhang J, Dong J, Martin M, He M, Gongol B, Marin TL, et al. AMP-activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in

- endothelium mitigates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):509–20. doi:10.1164/rccm.201712-2570OC11.
100. Chen Y, Gong X, Guo J. Effects of hypertension, diabetes and coronary heart disease on COVID-19 diseases severity: a systematic review and meta-analysis. 2020. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.20043133v1>.
 101. Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R, Crowe J, Booth R, et al. Glycemic characteristics and clinical outcomes of COVID-19 patients hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol*. 2020. <https://doi.org/10.1177/1932296820924469>.
 102. Sakat SS, Kuvar V, Kharche A, Sagar M, Pandey PK, Bagade O, et al. Diabetes mellitus manifestation and challenges in post-COVID-19 syndrome: a critical review. *J Appl Pharm Sci*. 2024 July; 14(7):22-8. doi: 10.7324/JAPS.2024.167104.
 103. Hodgson K, Morris J, Bridson T, Govan B, Rush C, Ketheesan N. Immunological mechanisms contributing to the double burden of diabetes and intracellular bacterial infections. *Immunology*. 2015 Feb;144(2):171-85. doi: 10.1111/imm.12394.
 104. Yang J, Zheng Y, Gou X, Pu K, Chen Z, Guo Q, et al. Prevalence of comorbidities in the novel Wuhan coronavirus (COVID-19) infection: asystematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis*. 2020. pii: S1201-9712(20)30136-3. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.03.017>.
 105. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: A bidirectional relationship. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):151-7. English, Spanish. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
 106. Cao H, Baranova A, Wei X, Wang C, Zhang F. Bidirectional causal associations between type 2 diabetes and COVID-19. *J Med Virol*. 2023 Jan;95(1):e28100. doi: 10.1002/jmv.28100.
 107. Alkhemeiri A, El-Khatib Z, Alameri AH, AlKaabi AA, Lakshmanan J, Awofeso N. Risk factors associated with Post-COVID-19 conditions among diabetes patients in the United Arab Emirates. *J Epidemiol Glob Health*. 2025 Jan 20;15(1):6. doi: 10.1007/s44197-025-00346-5.

108. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature*. 2020; 581:215–20. doi: 10.1038/s41586-020-2180-5.
109. Sommerstein R, Gräni C. Rapid response: re: preventing a covid-19 pandemic: ACE inhibitors as a potential risk factor for fatal Covid-1. *BMJ*. 2020. <https://www.bmj.com/content/368/bmj.m810/rr-2>.
110. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020 May 8;126(10):1456-74. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317015.
111. Kruglikov IL, Scherer PE. The role of adipocytes and adipocyte-like cells in the severity of COVID-19 infections. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Jul;28(7):1187-90. doi: 10.1002/oby.22856.
112. Letko M, Marzi A, Munster V. Functional assessment of cell entry and receptor usage for SARS-CoV-2 and other lineage B betacoronaviruses. *Nat Microbiol*. 2020 Apr;5(4):562-9. doi: 10.1038/s41564-020-0688-y.
113. Bakharev SD, Baulo EV, Bykova SV, Dbar SR, Parfenov AI. [COVID-19 and the small intestine]. *Ter Arkh*. 2021 Mar 15;93(3):343-347. Russian. doi: 10.26442/00403660.2021.03.200662.
114. Xiao L, Sakagami H, Miwa N. ACE2: The key molecule for understanding the pathophysiology of severe and critical conditions of COVID-19: demon or angel? *Viruses*. 2020 Apr 28;12(5):491. doi: 10.3390/v12050491.
115. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, Xu S, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with Coronavirus Disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):934-43. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.0994. Erratum in: *JAMA Intern Med*. 2020 Jul 1;180(7):1031. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.1429.

116. Pan K, Ohnuma K, Morimoto C, Dang NH. CD26/dipeptidyl peptidase IV and Its multiple biological functions. *Cureus*. 2021 Feb 22;13(2):e13495. doi: 10.7759/cureus.13495.
117. Kasina SVSK, Baradhi KM. Dipeptidyl Peptidase IV (DPP IV) inhibitors. 2023 May 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. PMID: 31194471.
118. Wang G, Fu J, Li X, Wang J, Zhai J, Du B. Comparative efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in adults with type 2 diabetes mellitus: A network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2025 Mar;27(3):1217-25. doi: 10.1111/dom.16114.
119. Hua E, Xu D, Chen H, Zhang S, Feng J, Xu L. Development of the dipeptidyl peptidase 4 family and its association with lung diseases: a narrative review. *J Thorac Dis*. 2023 Dec 30;15(12):7024-34. doi: 10.21037/jtd-23-1158.
120. Nieto-Fontarigo JJ, González-Barcala FJ, San José E, Arias P, Nogueira M, Salgado FJ. CD26 and asthma: a comprehensive review. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019 Apr;56(2):139-60. doi: 10.1007/s12016-016-8578-z.
121. Nádasdi Á, Sinkovits G, Bobek I, Lakatos B, Förhécz Z, Prohászka ZZ, et al. Decreased circulating dipeptidyl peptidase-4 enzyme activity is prognostic for severe outcomes in COVID-19 inpatients. *Biomark Med*. 2022 Apr;16(5):317-30. doi: 10.2217/bmm-2021-0717.
122. Solerte SB, Di Sabatino A, Galli M, Fiorina P. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP4) inhibition in COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020 Jul;57(7):779-83. doi: 10.1007/s00592-020-01539-z.
123. Martínez-Colón GJ, Ratnasiri K, Chen H, Jiang S, Zanley E, Rustagi A, et al. SARS-CoV-2 infection drives an inflammatory response in human adipose tissue through infection of adipocytes and macrophages. *Sci Transl Med*. 2022 Dec 7;14(674):eabm9151. doi: 10.1126/scitranslmed.abm9151.
124. Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021 Jun 1;72(11):384-96. English, Spanish. doi: 10.33588/rn.7211.2021230.

125. Chen Y, Zhang YN, Yan R, Wang G, Zhang Y, Zhang ZR, et al. ACE2-targeting monoclonal antibody as potent and broad-spectrum coronavirus blocker. *Signal Transduct Target Ther*. 2021 Aug 25;6(1):315. doi: 10.1038/s41392-021-00740-y.
126. Gao Q, Zhang W, Li T, Yang G, Zhu W, Chen N, Jin H. Interrelationship between 2019-nCov receptor DPP4 and diabetes mellitus targets based on protein interaction network. *Sci Rep*. 2022 Jan 7;12(1):188. doi: 10.1038/s41598-021-03912-6.
127. Khunti K, Del Prato S, Mathieu C, Kahn SE, Gabbay RA, Buse JB. COVID-19, Hyperglycemia, and new-onset diabetes. *Diabetes Care*. 2021 Dec;44(12):2645-55. doi: 10.2337/dc21-1318.
128. Shitole SG, Biggs ML, Reiner AP, Mukamal KJ, Djoussé L, Ix JH, et al. Soluble CD14 and CD14 variants, other inflammatory markers, and glucose dysregulation in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Diabetes Care*. 2019 Nov;42(11):2075-82. doi: 10.2337/dc19-0723.
129. Rey-Reñones C, Martinez-Torres S, Martín-Luján FM, Pericas C, Redondo A, Vilaplana-Carnerero C, et al. Type 2 diabetes mellitus and COVID-19: A narrative review. *Biomedicines*. 2022 Aug 26;10(9):2089. doi: 10.3390/biomedicines10092089.
130. Chan AS, Rout A. Use of neutrophil-to-lymphocyte and platelet to-lymphocyte ratios in COVID-19. *J Clin Med Res*. 2020 Jul;12(7):448-53. doi: 10.14740/jocmr4240.
131. Luo P, Huang Y, Xu T, Ji Y, Yu N, He L. Relationship between hyperuricemia and neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetes mellitus, *Int J Clin Exp Pathol* 2016;9(10):10833-8.
132. Marques-Vidal P, Schmid R, Bochud M, Bastardot F, von Känel R, Paccaud F, et al. Adipocytokines, hepatic and inflammatory biomarkers and incidence of type 2 diabetes the CoLaus study. *PLoS One*. 2012;7(12):e51768. doi: 10.1371/journal.pone.0051768.
133. Berliner S, Rogowski O, Rotstein R, Fusman R, Shapira I, Bornstein NM, et al. Activated polymorphonuclear leukocytes and monocytes in the peripheral blood of

- patients with ischemic heart and brain conditions correspond to the presence of multiple risk factors for atherothrombosis. *Cardiology*. 2000;94(1):19-25. doi: 10.1159/000007041.
134. Furmanova O, Zak K, Popova V, Tronko M. Blood leukocyte composition and neutrophil to lymphocyte ratio in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus depending on the degree of overweight/obesity. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2010;16(7):526–33. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.16.7.2020.219006>.
 135. Lee YH, Kim SR, Han DH, Yu HT, Han YD, Kim JH, et al. Senescent T cells predict the development of hyperglycemia in humans. *Diabetes*. 2019 Jan;68(1):156-62. doi: 10.2337/db17-1218.
 136. Yi H-S, Lee Y, Ku B. Metabolic reprogramming of CD8+T cells regulates systemic glucose metabolism. *Diabetologia*. 2018;61(Suppl 1):S3. doi:10.1007/s00125-018-4693-0.
 137. Tay MZ, Poh CM, R?nia L, MacAry PA, Ng LFP. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention. *Nat Rev Immunol*. 2020 Jun;20(6):363-74. doi: 10.1038/s41577-020-0311-8.
 138. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395:1033–4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
 139. Jasti N, Mn LR, Pothireddy NK, Sankepalli MR, Jagathkar GM, Pratap Singh U. Changes and rate of change in neutrophil-lymphocyte ratio (Δ NLR) as an early prognostic marker for the severity of outcomes in patients with COVID-19 and its applicability in other viral and bacterial diseases. *Cureus*. 2023 Jul 12;15(7):e41774. doi: 10.7759/cureus.41774.
 140. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020 Apr 30;382(18):1708-20. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
 141. Bailin SS, McGinnis KA, McDonnell WJ, So-Armah K, Wellons M, Tracy RP, et al. T lymphocyte subsets associated with prevalent diabetes in veterans with and

- without human immunodeficiency virus. *J Infect Dis.* 2020 Jun 29;222(2):252–62. doi: 10.1093/infdis/jiaa069.
142. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* (2020) 130:2620–9. doi: 10.1172/JCI1372.
 143. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol.* 2020; 11:827–7. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
 144. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.* 2017; 39:529–39. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x/
 145. Vaninov N. In the eye of the COVID-19 cytokine storm. *Nat Rev Immunol.* 2020;20:277–7. doi: 10.1038/s41577-020-0305-6 14.
 146. Zeng Z, Yu H, Chen H, Qi W, Chen L, Chen G, et al. Longitudinal changes of inflammatory parameters and their correlation with disease severity and outcomes in patients with COVID-19 from Wuhan, China. *Crit Care (London England).* 2020; 24:525. doi: 10.1186/s13054-020-03255-0.
 147. Lagunas-Rangel FA, Chávez-Valencia V. High IL-6/IFN- γ ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020; 92:1789–90. doi: 10.1002/jmv.25900.
 148. Hou H, Zhang B, Huang H, Luo Y, Wu S, Tang G, et al. Using IL-2R/lymphocytes for predicting the clinical progression of patients with COVID-19. *Clin Exp Immunol.* 2020; 201:76–84. doi: 10.1111/cei.13450.
 149. Xu B, Fan C-Y, Wang A-L, Zou Y-L, Yu Y-H, He C, et al. Suppressed T cell-mediated immunity in patients with COVID-19: A clinical retrospective study in Wuhan, China. *J Infect.* 2020;81(1):e51–e60 doi: 10.1016/j.jinf.2020.04.012 19.
 150. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020; 395(10229):1054–62 doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.

151. Bloomgarden ZT. Diabetes and COVID-19. *J Diabetes*. 2020; 12:347–8. doi: 10.1111/1753-0407.13027 21.
152. Hussain A, Bhowmik B, do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108142. doi:10.1016/j.diabres.2020.108142 22.
153. Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; e3319. doi: 10.1002/dmrr.3319.
154. Wong R, Lam E, Bramante CT, Johnson SG, Reusch J, Wilkins KJ, Yeh HC. Does COVID-19 infection increase the risk of diabetes? Current evidence. *Curr Diab Rep*. 2023 Aug;23(8):207-16. doi: 10.1007/s11892-023-01515-1.
155. Namie H, Takazono T, Kawasaki R, Yano H, Ito Y, Nakada N, et al. Analysis of risk factors for long COVID after mild COVID-19 during the Omicron wave in Japan. *Respir Investig*. 2025 Mar 5;63(3):303-10. doi: 10.1016/j.resinv.2025.02.008.
156. Han M, Ma K, Wang X, Yan W, Wang H, You J, et al. Immunological characteristics in type 2 diabetes mellitus among COVID-19 patients. *Front. Endocrinol*. 2021; 12:596518. doi: 10.3389/fendo.2021.596518.
157. Pearson-Stuttard J, Blundell S, Harris T, Cook DG, Critchley J. Diabetes and infection: assessing the association with glycaemic control in population based studies. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016; 4:148–58. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00379-4.
158. Gupta R, Ghosh A, Singh AK, Misra A. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic. *Diabetes Metab Syndrome*. 2020; 14:211–2. doi: 10.1016/j.dsx.2020.03.002.
159. Marhl M, Grubelnik V, Magdic M, Markovic R. Diabetes and metabolic syndrome as risk factors for COVID-19. *Diabetes Metab Syndrome*. 2020; 14:671–7. doi: 10.1016/j.dsx.2020.05.01.
160. The Lancet Diabetes E. COVID-19 and diabetes: a co-conspiracy? *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8:801. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30315-6.

161. Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndrome*. 2020; 14:395–403. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018.
162. Barron E, Bakhai C, Kar P, Weaver A, Bradley D, Ismail H, et al. Associations of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020; 8:813–22. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30272-2.
163. Cariou B, Hadjadj S. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. 2020; 63:1500–15. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x.
164. Mahlangu T, Dlodla PV, Nyambuya TM, Mxinwa V, Mazibuko-Mbeje SE, Cirilli I, et al. A systematic review on the functional role of Th1/Th2 cytokines in type 2 diabetes and related metabolic complications. *Cytokine*. 2020; 126:154892. doi: 10.1016/j.cyto.2019.154892.
165. Ruscitti P, Berardicurti O, Iagnocco A, Giacomelli R. Cytokine storm syndrome in severe COVID-19. *Autoimmun Rev*. 2020; 19(7):102562–2. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102562.
166. Lagunas-Rangel FA, Chavez-Valencia V. High IL-6/IFN-gamma ratio could be associated with severe disease in COVID-19 patients. *J Med Virol* (2020). 92(10):1789–90. doi: 10.1002/jmv.25900.
167. Liu R, Wang Y, Li J, Han H, Xia Z, Liu F, et al. Decreased T cell populations contribute to the increased severity of COVID-19. *Clin Chim Acta; Int J Clin Chem*. 2020; 508:110–4. doi: 10.1016/j.cca.2020.05.019.
168. Petrie JR, Guzik TJ, Touyz RM. Diabetes, hypertension, and cardiovascular disease: Clinical insights and vascular mechanisms. *Can J Cardiol*. 2018; 34:575–84. doi: 10.1016/j.cjca.2017.12.005.
169. Maddaloni E, Buzzetti R. Covid-19 and diabetes mellitus: unveiling the interaction of two pandemics. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e33213321.doi: 10.1002/dmrr.3321.

170. Zhao R, Sun Y, Zhang Y, Wang W, Wang S, Wang C, et al. Distinguishable immunologic characteristics of COVID-19 patients with comorbid type 2 diabetes compared with nondiabetic individuals. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020:6914878. doi: 10.1155/2020/6914878.
171. Guo L, Wei D, Zhang X, Wu Y, Li Q, Zhou M, et al. Clinical features predicting mortality risk in patients with viral pneumonia: The MuLBSTA Score. *Front Microbiol.* 2019; 10:2752. doi: 10.3389/fmicb.2019.02752.
172. Xu Z, Shi L, Wang Y, Zhang J, Huang L, Zhang C, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med.* 2020; 8(4):420–2. doi: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X. 55.
173. Song JW, Zhang C, Fan X. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19. *Nat Commun.* 2020; 11:3410. doi: 10.1038/s41467-020-17240-2.
174. Chu H, Zhou J, Wong BH, Li C, Chan JF, Cheng ZS, et al. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus efficiently infects human primary T lymphocytes and activates the extrinsic and intrinsic apoptosis pathways. *J Infect Dis.* 2016; 213:904–14. doi: 10.1093/infdis/jiv380.
175. Erener S. Diabetes, infection risk and COVID-19. *Mol Metab.* 2020; 39:101044. doi: 10.1016/j.molmet.2020.101044.
176. Joseph JJ, Golden SH. Cortisol dysregulation: the bidirectional link between stress, depression, and type 2 diabetes mellitus. *Ann New Y Acad Sci.* 2017; 1391:20–34. doi: 10.1111/nyas.13217.
177. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023 Mar;21(3):133-46. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2.
178. Al-Aly Z, Davis H, McCorkell L, Soares L, Wulf-Hanson S, Iwasaki A, Topol EJ. Long COVID science, research and policy. *Nat Med.* 2024 Aug;30(8):2148-64. doi: 10.1038/s41591-024-03173-6.
179. Jamwal J, Chhabra A, Qadir A, Ganie MA, Qadri SM, Lone A, Shah NN. New onset diabetes after COVID 19 (NODAC) is predominantly due to exacerbated

- Insulin Resistance (IR) rather than beta cell dysfunction: Lessons from tertiary care hospital data during confluence of two epidemics. *Endocrine*. 2025 Jan;87(1):126-35. doi: 10.1007/s12020-024-04006-9.
180. Hawley HB. Long COVID: Clinical findings, pathology, and endothelial molecular mechanisms. *Am J Med*. 2025 Jan;138(1):91-7. doi: 10.1016/j.amjmed.2023.08.008.
 181. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
 182. Chen C, Haupt SR, Zimmermann L, Shi X, Fritsche LG, Mukherjee B. Global prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis*. 2022 Nov 1;226(9):1593-607. doi: 10.1093/infdis/jiac136.
 183. Seang S, Itani O, Monsel G, Abdi B, Marcelin AG, Valantin MA, et al. Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up. *Infect Dis Now*. 2022 May;52(3):165-9. doi: 10.1016/j.idnow.2022.02.005.
 184. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-5. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
 185. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869e75. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.
 186. Ely EW, Brown LM, Fineberg HV; National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine Committee on Examining the Working Definition for Long Covid. Long Covid defined. *N Engl J Med*. 2024 Nov 7;391(18):1746-53. doi: 10.1056/NEJMs2408466.
 187. Tsampasian V, Elghazaly H, Chattopadhyay R, Debski M, Naing TKP, Garg P, Clark A, et al. Risk factors associated with Post-COVID-19 condition: A systematic

- review and meta-analysis. *JAMA Intern Med.* 2023 Jun 1;183(6):566-80. doi: 10.1001/jamainternmed.2023.0750.
188. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):601-15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
 189. Schultheiß C, Willscher E, Paschold L, Gottschick C, Klee B, Henkes SS, et al. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19. *Cell Rep Med.* 2022 Jun 21;3(6):100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.
 190. Munblit D, Nicholson TR, Needham DM, Seylanova N, Parr C, Chen J, et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development. *BMC Med.* 2022 Feb 4;20(1):50. doi: 10.1186/s12916-021-02222-y.
 191. Yin JX, Agbana YL, Sun ZS, Fei SW, Zhao HQ, Zhou XN, et al. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Infect Dis Poverty.* 2023 Apr 24;12(1):43. doi: 10.1186/s40249-023-01086-z.
 192. Williams ES, Martins TB, Shah KS, Hill HR, Coiras M, Spivak AM, Planelles V. Cytokine deficiencies in patients with Long-COVID. *J Clin Cell Immunol.* 2022;13(6):672.
 193. Michelen M, Manoharan L, Elkheir N, Cheng V, Dagens A, Hastie C, et al. Characterising long COVID: a living systematic review. *BMJ Glob Health.* 2021 Sep;6(9):e005427. doi: 10.1136/bmjgh-2021-005427.
 194. Ssentongo P, Zhang Y, Witmer L, Chinchilli VM, Ba DM. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2022 Nov 23;12(1):20191. doi: 10.1038/s41598-022-24185-7.
 195. Sathish T, Kapoor N, Cao Y, Tapp RJ, Zimmet P. Proportion of newly diagnosed diabetes in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes. Metab.* 2021;23(3):870–4. doi: 10.1111/dom.14269.

196. Gao M, Piernas C, Astbury NM, Hippisley-Cox J, O'Rahilly S, Aveyard P, Jebb SA. Associations between body-mass index and COVID-19 severity in 6·9 million people in England: a prospective, community-based, cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021 Jun;9(6):350-9. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00089-9.
197. Mamtani M, Athavale AM, Abraham M, Vernik J, Amarah AR, Ruiz JP, et al. Association of hyperglycaemia with hospital mortality in nondiabetic COVID-19 patients: A cohort study. *Diabetes Metab*. 2021 May;47(3):101254. doi: 10.1016/j.diabet.2021.101254.
198. Farrugia Y, Mangion J, Fava MC, Vella C, Gruppetta M. Inpatient hyperglycaemia, and impact on morbidity, mortality and re-hospitalisation rates. *Clin Med (Lond)*. 2022 Jul;22(4):325-31. doi: 10.7861/clinmed.2022-0112.
199. Wang Z, Qu YQ, Zhang Y, Zhu XY, Gong XW, Chen HY. Efficacy of glucocorticoids and glucocorticoid-induced hyperglycaemia in renal disease: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Comput Math Methods Med*. 2022 Mar 7;2022:2484626. doi: 10.1155/2022/2484626.
200. Cho JH, Suh S. Glucocorticoid-Induced hyperglycemia: A Neglected Problem. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2024 Apr;39(2):222-38. doi: 10.3803/EnM.2024.1951.
201. Abumayyaleh M, Núñez Gil IJ, Viana-LLamas MC, Raposeiras Roubin S, Romero R, Alfonso-Rodríguez E, et al. Post-COVID-19 syndrome and diabetes mellitus: a propensity-matched analysis of the International HOPE-II COVID-19 Registry. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023 May 16;14:1167087. doi: 10.3389/fendo.2023.1167087.
202. Dennis A, Wamil M, Alberts J, Oben J, Cuthbertson DJ, Wootton D, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
203. Jimeno-Almazan A, Pallares JG, Buendía-Romero A, Martínez-Cava A, Franco-Lopez F, Sanchez-Alcaraz Martínez BJ, et al. Post-COVID-19 syndrome and the potential benefits of exercise. *Int J Environ Res Publ Health* 2021 May 17;18(10):5329. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>. PMID:34067776.

204. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, Graham MS, Penfold RS, Bowyer RC, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):626-631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Erratum in: *Nat Med*. 2021 Jun;27(6):1116. doi: 10.1038/s41591-021-01361-2.
205. Gupta A, Karki R, Dandu HR, Dhama K, Bhatt ML, Saxena SK. COVID-19: benefits and risks of passive immunotherapeutics. *Hum Vaccin Immunother*. 2020 Dec 1;16(12):2963-72. doi: 10.1080/21645515.2020.1808410.
206. Hashemi P, Pezeshki S. Repurposing metformin for COVID-19 complications in patients with type 2 diabetes and insulin resistance. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2021 Jun;43(3):265-70. doi: 10.1080/08923973.2021.1925294.
207. LaMoia TE, Shulman GI. Cellular and molecular mechanisms of metformin action. *Endocr Rev*. 2021 Jan 28;42(1):77-96. doi: 10.1210/endrev/bnaa023.
208. Ahmad E, Sargeant JA, Zaccardi F, Khunti K, Webb DR, Davies MJ. Where does metformin stand in modern day management of type 2 diabetes? *Pharmaceuticals (Basel)*. 2020 Nov 27;13(12):427. doi: 10.3390/ph13120427.
209. Plowman TJ, Christensen H, Aiges M, Fernandez E, Shah MH, Ramana KV. Anti-inflammatory potential of the anti-diabetic drug metformin in the prevention of inflammatory complications and infectious diseases including COVID-19: A narrative review. *Int J Mol Sci*. 2024 May 10;25(10):5190. doi: 10.3390/ijms25105190.
210. Ahmad R, Haque M. Metformin: Beyond type 2 diabetes mellitus. *Cureus*. 2024 Oct 17;16(10):e71730. doi: 10.7759/cureus.71730.
211. Corcoran C, Jacobs TF. Metformin. 2023 Aug 17. In: *StatPearls [Internet]*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan–. PMID: 30085525
212. Sterne J. Du nouveau dans les antidiabétiques. La NN diméthylamino guanyl guanidine (NNDG). *Maroc Med*. 1957; 36 : 1295–6.
213. Bailey CJ. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017, 60:1566-76. doi: 10.1007/s00125-017-4318-z.

214. Bao Y, Zhang Q, Zhu H, Pei Y, Zhao Y, Li Y, et al. Metformin blocks BIK1-mediated CPK28 phosphorylation and enhances plant immunity. *J Adv Res.* 2025 Feb;68:31-41. doi: 10.1016/j.jare.2024.02.025.
215. Chaudhary S, Kulkarni A. Metformin: Past, present, and future. *Curr Diab Rep.* 2024 Jun;24(6):119-30. doi: 10.1007/s11892-024-01539-1.
216. Naseri A, Sanaie S, Hamzehzadeh S, Seyedi-Sahebari S, Hosseini MS, Gholipour-Khalili E, et al. Metformin: new applications for an old drug. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022 Dec 7;34(2):151-60. doi: 10.1515/jbcpp-2022-0252.
217. Foretz M, Guigas B, Viollet B. Metformin: update on mechanisms of action and repurposing potential. *Nat Rev Endocrinol.* 2023 Aug;19(8):460-76. doi: 10.1038/s41574-023-00833-4.
218. Lewandowski Ł, Bronowicka-Szydełko A, Rabczyński M, Bednarska-Chabowska D, Adamiec-Mroczek J, Doroszko A, et al. Insulin and metformin administration: Unravelling the multifaceted association with mortality across various clinical settings considering type 2 diabetes mellitus and COVID-19. *Biomedicines.* 2024 Mar 7;12(3):605. doi: 10.3390/biomedicines12030605.
219. Huang W, Zhao R. Clinical outcomes in type 2 diabetes patients with chronic heart failure treated with metformin: a meta-analysis. *Endocrine.* 2025 Feb;87(2):436-47. doi: 10.1007/s12020-024-04025-6.
220. Liu J, Huang Z, Luo F, Guo Y, Li Y, Wen J, Zhu J. Effect of metformin on the clinical outcomes of stroke in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open.* 2025 Jan 15;15(1):e092214. doi: 10.1136/bmjopen-2024-092214.
221. Varghese E, Samuel SM, Liskova A, Kubatka P, Büsselberg D. Diabetes and coronavirus (SARS-CoV-2): Molecular mechanism of metformin intervention and the scientific basis of drug repurposing. *PLoS Pathog.* 2021 Jun 22;17(6):e1009634. doi: 10.1371/journal.ppat.1009634.
222. Kamyshnyi O, Matskevych V, Lenchuk T, Strilbytska O, Storey K, Lushchak O. Metformin to decrease COVID-19 severity and mortality: Molecular mechanisms

- and therapeutic potential. *Biomed Pharmacother.* 2021 Dec;144:112230. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112230
223. Chao R, Nishida M, Yamashita N, Tokumasu M, Zhao W, Kudo I, Udonon H. Nutrient condition in the microenvironment determines essential metabolisms of CD8⁺ T cells for enhanced IFN γ production by metformin. *Front Immunol.* 2022 Jun 29;13:864225. doi: 10.3389/fimmu.2022.864225.
 224. Johanns M, Hue L, Rider MH. AMPK inhibits liver gluconeogenesis: fact or fiction? *Biochem J.* 2023 Jan 13;480(1):105-25. doi: 10.1042/BCJ20220582.
 225. Jorsal T, Rhee NA, Pedersen J, Wahlgren CD, Mortensen B, Jepsen SL, et al. Enteroendocrine K and L cells in healthy and type 2 diabetic individuals. *Diabetologia.* 2018 Feb;61(2):284-94. doi: 10.1007/s00125-017-4450-9.
 226. Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Pfeiffer AFH. The evolving story of incretins (GIP and GLP-1) in metabolic and cardiovascular disease: A pathophysiological update. *Diabetes Obes Metab.* 2021 Sep;23 Suppl 3:5-29. doi: 10.1111/dom.14496.
 227. Oteng AB, Liu L, Cui Y, Gavrilova O, Lu H, Chen M, et al. Activation of Gs signaling in mouse enteroendocrine K cells greatly improves obesity- and diabetes-related metabolic deficits. *J Clin Invest.* 2024 Oct 22;134(24):e182325. doi: 10.1172/JCI182325.
 228. Xie C, Iroga P, Bound MJ, Grivell J, Huang W, Jones KL, et al. Impact of the timing of metformin administration on glycaemic and glucagon-like peptide-1 responses to intraduodenal glucose infusion in type 2 diabetes: a double-blind, randomised, placebo-controlled, crossover study. *Diabetologia.* 2024 Jul;67(7):1260-70. doi: 10.1007/s00125-024-06131-6.
 229. He L. Metformin and systemic metabolism. *Trends Pharmacol Sci.* 2020 Nov;41(11):868-81. doi: 10.1016/j.tips.2020.09.001.
 230. Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: A review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Des Devel Ther.* 2023 Jun 26;17:1907-32. doi: 10.2147/DDDT.S409373.

231. Agius L, Ford BE, Chachra SS. The Metformin mechanism on gluconeogenesis and AMPK activation: The metabolite perspective. *Int J Mol Sci.* 2020 May 3;21(9):3240. doi: 10.3390/ijms21093240.
232. Jiang S, Young JL, Wang K, Qian Y, Cai L. Diabetic-induced alterations in hepatic glucose and lipid metabolism: The role of type 1 and type 2 diabetes mellitus (Review). *Mol Med Rep.* 2020 Aug;22(2):603-11. doi: 10.3892/mmr.2020.11175.
233. Barroso E, Montori-Grau M, Wahli W, Palomer X, Vázquez-Carrera M. Striking a gut-liver balance for the antidiabetic effects of metformin. *Trends Pharmacol Sci.* 2023 Jul;44(7):457-73. doi: 10.1016/j.tips.2023.04.004.
234. Melenovský V, Hošková E, Velebová K, Veleba J, Borlaug BA, Benes J, et al. Metformin improves glycemic control and postprandial metabolism and enhances postprandial glucagon-like peptide 1 secretion in patients with type 2 diabetes and heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Diabetes.* 2024 Sep 9;43(1):23-32. doi: 10.2337/cd24-0003.
235. Cheng M, Ren L, Jia X, Wang J, Cong B. Understanding the action mechanisms of metformin in the gastrointestinal tract. *Front Pharmacol.* 2024 Mar 28;15:1347047. doi: 10.3389/fphar.2024.1347047.
236. Radziuk J, Zhang Z, Wiernsperger N, Pye S. Effects of metformin on lactate uptake and gluconeogenesis in the perfused rat liver. *Diabetes.* 1997 Sep;46(9):1406-13. doi: 10.2337/diab.46.9.1406.
237. Tong W, Hannou SA, Sargsyan A, Zhang GF, Grimsrud PA, Astapova I, Herman MA. Metformin impairs intestinal fructose metabolism. *bioRxiv [Preprint].* 2023 May 15:2023.04.17.537251. doi: 10.1101/2023.04.17.537251.
238. Palacios T, Vitetta L, Coulson S, Madigan CD, Lam YY, Manuel R, et al. Targeting the intestinal microbiota to prevent type 2 diabetes and enhance the effect of metformin on glycaemia: A Randomised Controlled Pilot Study. *Nutrients.* 2020 Jul 9;12(7):2041. doi: 10.3390/nu12072041.
239. Melenovský V, Hošková E, Velebová K, Veleba J, Borlaug BA, Benes J, et al. Metformin improves glycemic control and postprandial metabolism and enhances postprandial glucagon-like peptide 1 secretion in patients with type 2 diabetes and

- heart failure: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Diabetes*. 2024 Sep 9;43(1):23-32. doi: 10.2337/cd24-0003.
240. Guarente L, Sinclair DA, Kroemer G. Human trials exploring anti-aging medicines. *Cell Metab*. 2024 Feb 6;36(2):354-76. doi: 10.1016/j.cmet.2023.12.007.
 241. RADE Study Research Group; Nathan DM, Lachin JM, Balasubramanyam A, Burch HB, Buse JB, Butera NM, et al. Glycemia reduction in type 2 diabetes – glycemic outcomes. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1063-74. doi: 10.1056/NEJMoa2200433
 242. Hansen LS, Gasbjerg LS, Brønden A, Dalsgaard NB, Bahne E, Stensen S, et al. The role of glucagon-like peptide 1 in the postprandial effects of metformin in type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Eur J Endocrinol*. 2024 Aug 5;191(2):192-203. doi: 10.1093/ejendo/lvae095.
 243. Whelan AR, Ayala NK, Werner EF. Postpartum use of weight loss and metformin for the prevention of type 2 diabetes mellitus: a review of the evidence. *Curr Diab Rep*. 2021 Sep 8;21(10):37. doi: 10.1007/s11892-021-01410-7.
 244. Coll AP, Chen M, Taskar P, Rimmington D, Patel S, Tadross JA, et al. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature*. 2020 Feb;578(7795):444-8. doi: 10.1038/s41586-019-1911-y. Erratum in: *Nature*. 2020 Feb;578(7796):E24. doi: 10.1038/s41586-020-2031-4.
 245. Eslami Z, Roshandel G, Mirghani SJ. Aerobic exercise and metformin: A dual approach to enhancing glycemic maintenance in type 2 diabetes mellitus. *Chonnam Med J*. 2025 Jan;61(1):9-18. doi: 10.4068/cmj.2025.61.1.9.
 246. Ponce MB, Shields BE. Dermatologic implications of glycemic control medications for patients with type 2 diabetes mellitus. *Cutis*. 2025 Jan;115(1):7-13. doi: 10.12788/cutis.1148.
 247. Lee CB, Chae SU, Jo SJ, Jerng UM, Bae SK. The Relationship between the gut microbiome and metformin as a Key for Treating Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2021 Mar 30;22(7):3566. doi: 10.3390/ijms22073566.

248. Szymczak-Pajor I, Drzewoski J, Kozłowska M, Krekora J, Śliwińska A. The gut microbiota-related antihyperglycemic effect of metformin. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025 Jan 6;18(1):55. doi: 10.3390/ph18010055.
249. Zhang SY, Lam TKT. Metabolic regulation by the intestinal metformin-AMPK axis. *Nat Commun*. 2022 May 23;13(1):2851. doi: 10.1038/s41467-022-30477-3.
250. Shu Y, Li W, Hu Q, Xiong D. Bibliometrics and visual analysis of metformin and gut microbiota from 2012 to 2022: A systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2023 Dec 15;102(50):e36478. doi: 10.1097/MD.00000000000036478.
251. Alfaqih MA, Aljanabi M, Ababneh E, Khanfar M, Alqudah M, Sater M. Leptin and the rs2167270 polymorphism are associated with glycemic control in type two diabetes mellitus patients on metformin therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2023 May 22;59(5):997. doi: 10.3390/medicina59050997.
252. Zhang J, Dong J, Martin M, He M, Gongol B, Marin TL, et al. AMP-activated Protein Kinase Phosphorylation of Angiotensin-Converting Enzyme 2 in endothelium mitigates pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(4):509–20. doi:10.1164/rccm.201712-2570OC11.
253. Hu M, Gou T, Chen Y, Xu M, Chen R, Zhou T, et al. A novel drug delivery system: Hyodeoxycholic acid-modified metformin liposomes for type 2 diabetes treatment. *Molecules*. 2023 Mar 8;28(6):2471. doi: 10.3390/molecules28062471.
254. Ghany R, Palacio A, Dawkins E, Chen G, McCarter D, Forbes E, Chung B, Tamariz L. Metformin is associated with lower hospitalizations, mortality and severe coronavirus infection among elderly medicare minority patients in 8 states in USA. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Mar-Apr;15(2):513-8. doi: 10.1016/j.dsx.2021.02.022.
255. Dutta S, Shah RB, Singhal S, Dutta SB, Bansal S, Sinha S, Haque M. Metformin: A review of potential mechanism and therapeutic utility beyond diabetes. *Drug Des Devel Ther*. 2023 Jun 26;17:1907-32. doi: 10.2147/DDDT.S409373.
256. Sakouhi M, Matmour D, Belakhdar K, Kraroubi A. Étude Transversale sur les Effets Indésirables de la Chlorhydrate de Métformine chez 130 Patients Diabétiques Type 2 Admis au Centre Médical et à la Maison du Diabète de Sidi Bel-Abbès [Cross-Sectional Study on adverse effects of metformin hydrochloride on 130

- patients type 2 diabetic admitted to Medical Center and Diabetes Home of Sidi Bel-Abbès]. *Ann Pharm Fr.* 2023 Jun;81(4):684-95. French. doi: 10.1016/j.pharma.2022.11.013.
257. Ashraf S, Upreti P, Karki S, Khan M, Nasr R: Metformin-associated lactic acidosis: a case report and review. *Cureus.* 2022, 14:e24220. 10.7759/cureus.24220.
258. Gao Y, Liu T, Zhong W, Liu R, Zhou H, Huang W, Zhang W. Risk of metformin in patients with type 2 diabetes with COVID-19: A Preliminary Retrospective Report. *Clin Transl Sci.* 2020 Nov;13(6):1055-9. doi: 10.1111/cts.12897.
259. Orioli L, Hermans MP, Thissen JP, Maiter D, Vandeleene B, Yombi JC. COVID-19 in diabetic patients: related risks and specifics of management. *Ann Endocrinol (Paris).* 2020, May 12. pii: S0003-4266(20)30068-8. doi: 10.1016/j.ando.2020.05.001.
260. Diakité S, Mathurin M, Lhote F, Ngo S, Pasqualoni E, Versini E. Acidose lactique liée à la metformine : expérience du centre hospitalier de Saint-Denis [Lactic acidosis associated with metformin: A case series from the Saint-Denis hospital]. *Rev Med Interne.* 2025 Feb;46(2):68-73. French. doi: 10.1016/j.revmed.2024.11.014.
261. Halabitska I, Petakh P, Lushchak O, Kamyshna I, Oksenysh V, Kamyshnyi O. Metformin in antiviral therapy: Evidence and perspectives. *Viruses.* 2024 Dec 18;16(12):1938. doi: 10.3390/v16121938.
262. Sharif S, Van der Graaf Y, Cramer MJ, Kapelle LJ, de Borst GJ, Visseren FLJ, et al. Low-grade inflammation as a risk factor for cardiovascular events and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes. *Cardiovascular Diabetology.* 2021; 20(1):220. 10.1186/s12933-021-01409-0.
263. Winiarska A, Knysak M, Nabrdalik K, Gumprecht J, Stompor T. Inflammation and oxidative stress in diabetic kidney disease: The targets for SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(19):10822. 10.3390/ijms221910822.
264. Kristófi R, Eriksson JW. Metformin as an anti-inflammatory agent: a short review. *J Endocrinol.* 2021 Sep 28;251(2):R11-R22. doi: 10.1530/JOE-21-0194.

265. Feng YY, Wang Z, Pang H. Role of metformin in inflammation. *Mol Biol Rep*. 2023 Jan;50(1):789-98. doi: 10.1007/s11033-022-07954-5.
266. Sakata N. The anti-inflammatory effect of metformin: The molecular targets. *Genes Cells*. 2024 Mar;29(3):18391. doi: 10.1111/gtc.13098.
267. Li Y, Guo X, Ge J, Li Q, Chen X, Zhu Y, et al. Sex differences in associations of metabolic inflammation and insulin resistance with incident type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort of adults with annual health examinations. *Lipids Health Dis*. 2025 Feb 14;24(1):50. doi: 10.1186/s12944-025-02473-1.
268. Herman R, Kravos NA, Jensterle M, Janež A, Dolžan V. Metformin and insulin resistance: A Review of the underlying mechanisms behind changes in GLUT4-mediated glucose transport. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 23;23(3):1264. doi: 10.3390/ijms23031264.
269. Rohm TV, Meier DT, Olefsky JM, Donath MY. Inflammation in obesity, diabetes, and related disorders. *Immunity*. 2022;55(1), 31–55. doi: 10.1016/j.immuni.2021.12.013.
270. Alzokaky AA, Al-Karmalawy AA, Saleh MA, Abdo W, Farage AE, Belal A, et al. Metformin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity targeting HMGB1/TLR4/NLRP3 signaling pathway in mice. *Life Sci*. 2023 Mar 1;316:121390. doi: 10.1016/j.lfs.2023.121390.
271. Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin resistance. *Nat Med*. 2011 Feb;17(2):179-88. doi: 10.1038/nm.2279.
272. Nam BY, Jhee JH, Park J, Kim S, Kim G, Park JT, et al. PGC-1 α inhibits the NLRP3 inflammasome via preserving mitochondrial viability to protect kidney fibrosis. *Cell Death Dis*. 2022 Jan 10;13(1):31. doi: 10.1038/s41419-021-04480-3.
273. Al-Qahtani AA, Alhamlan FS, Al-Qahtani AA. Pro-inflammatory and anti-inflammatory interleukins in infectious diseases: A comprehensive review. *Trop Med Infect Dis*. 2024 Jan 4;9(1):13. doi: 10.3390/tropicalmed9010013.
274. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine storm. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2255-73. doi: 10.1056/NEJMra2026131.

275. Propper DJ, Balkwill FR. Harnessing cytokines and chemokines for cancer therapy. *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2022; 19(4), 237–53. doi:10.1038/s41571-021-00588-9.
276. Wu Q, Zeng Y, Geng K, Guo M, Teng FY, Yan PJ, et al. The role of IL-1 family cytokines in diabetic cardiomyopathy. *Metabolism*. 2025 Feb;163:156083. doi:10.1016/j.metabol.2024.156083.
277. Rose-John S, Jones SA. More and more pleiotropy within the IL-6 family of cytokines. *FEBS J*. 2025 Feb;292(3):519-22. doi: 10.1111/febs.17355.
278. Chen XC, Wu D, Wu HL, Li HY, Yang C, Su HY, et al. Metformin improves renal injury of MRL/lpr lupus-prone mice via the AMPK/STAT3 pathway. *Lupus Sci Med*. 2022 Apr;9(1):e000611. doi: 10.1136/lupus-2021-000611.
279. Wang HH, Lin SH, Hung SY, Chiou YY, Hsu WC, Chang CM, et al. Renal protective effect of metformin in type 2 diabetes patients. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Jul 11:dgae477. doi: 10.1210/clinem/dgae477.
280. Moller DE. Potential role of TNF-alpha in the pathogenesis of insulin resistance and type 2 diabetes. *Trends Endocrinol Metab*. 2000 Aug;11(6):212-7. doi: 10.1016/s1043-2760(00)00272-1.
281. Montgomery A, Tam F, Gursche C, Cheneval C, Besler K, Enns W, et al. Overlapping and distinct biological effects of IL-6 classic and trans-signaling in vascular endothelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2021 Apr 1;320(4):C554-65. doi: 10.1152/ajpcell.00323.2020.
282. Gulhar R, Ashraf MA, Jialal I. Physiology, acute phase reactants. 2023 Apr 24. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan—. PMID: 30137854.
283. Hirano T. IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer. *Int Immunol*. 2021 Mar 1;33(3):127-48. doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
284. Tombulturk FK, Todurga-Seven ZG, Huseyinbas O, Ozyazgan S, Ulutin T, Kanigur-Sultuybek G. Topical application of metformin accelerates cutaneous wound healing in streptozotocin-induced diabetic rats. *Mol Biol Rep*. 2022 Jan;49(1):73-83. doi: 10.1007/s11033-021-06843-7.

285. Garcia MH, Dionísio TJ, Cestari TM, Parisi VA, Torres EA, Santos CF. The role of AT-1 antagonist on wound healing in rats with hypertension and diabetes. *J Mol Histol.* 2025 Feb 8;56(2):84. doi: 10.1007/s10735-025-10357-y.
286. Pan Q, Ai W, Guo S. TGF- β 1 signaling impairs metformin action on glycemic control. *Int J Mol Sci.* 2024 Feb 19;25(4):2424. doi: 10.3390/ijms25042424.
287. Chung JY, Chan MK, Li JS, Chan AS, Tang PC, Leung KT, et al. TGF- β signaling: From tissue fibrosis to tumor microenvironment. *Int J Mol Sci.* 2021; 22(14), 7575. 10.3390/ijms22147575.
288. Ba W, Xu Y, Yin G, Yang J, Wang R, Chi S, et al. Metformin inhibits pro-inflammatory responses via targeting nuclear factor- κ B in HaCaT cells. *Cell Biochem Funct.* 2019 Jan;37(1):4-10. doi: 10.1002/cbf.3367.
289. Williams LM, Gilmore TD. Looking down on NF- κ B. *Mol Cell Biol.* 2020 Jul 14;40(15):e00104-20. doi: 10.1128/MCB.00104-20.
290. Xue J, Suarez JS, Minaai M, Li S, Gaudino G, Pass HI, et al. HMGB1 as a therapeutic target in disease. *J Cell Physiol.* 2021 May;236(5):3406-3419. doi: 10.1002/jcp.30125.
291. Wang S, Zhang Y. HMGB1 in inflammation and cancer. *J Hematol Oncol.* 2020 Aug 24;13(1):116. doi: 10.1186/s13045-020-00950-x.
292. Frelich M, Bebej M, Pavlíček J, Burša F, Vodička V, Švagera Z, et al. HMGB-1 as a predictor of major bleeding requiring activation of a massive transfusion protocol in severe trauma. *Sci Rep.* 2025 Feb 7;15(1):4651. doi: 10.1038/s41598-025-89139-1.
293. Gerber-Tichet E, Blanchet FP, Majzoub K, Kremer EJ. Toll-like receptor 4 – a multifunctional virus recognition receptor. *Trends Microbiol.* 2025 Jan;33(1):34-47. doi: 10.1016/j.tim.2024.07.001.
294. Li Y, Zhou W, Yang L, You R. Physiological and pathological regulation of ACE2, the SARS-CoV-2 receptor. *Pharmacol Res.* 2020;157:104833.
295. Wiernsperger N, Al-Salameh A, Cariou B, Lalau JD. Protection by metformin against severe Covid-19: An in-depth mechanistic analysis. *Diabetes Metab.* 2022 Jul;48(4):101359. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101359.

296. Siedner MJ, Sax PE. Repurposing revisited: Exploring the role of metformin for treatment of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug 16;79(2):292-4. doi: 10.1093/cid/ciae154. Erratum in: *Clin Infect Dis*. 2024 Jul 19;79(1):285. doi: 10.1093/cid/ciae257.
297. Liang Y, Quan X, Gu R, Meng Z, Gan H, Wu Z, et al. Repurposing existing drugs for the treatment of COVID-19/SARS-CoV-2: A review of pharmacological effects and mechanism of action. *Heliyon*. 2024 Aug 11;10(16):e35988. doi: 10.1016/j.heliyon.2024.e35988.
298. Akhter MS, Uppal P. Toxicity of metformin and hypoglycemic therapies. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2020 Jan;27(1):18-30. doi: 10.1053/j.ackd.2019.08.004.
299. Harmon DC, Levene JA, Rutlen CL, White ES, Freeman IR, Lapidus JA. Preadmission metformin use is associated with reduced mortality in patients with diabetes mellitus hospitalized with COVID-19. *J Gen Intern Med*. 2024 Dec;39(16):3253-60. doi: 10.1007/s11606-024-08864-x.
300. Petrelli F, Grappasonni I, Nguyen CTT, Tesauro M, Pantanetti P, Xhafa S, Cangelosi G. Metformin and Covid-19: a systematic review of systematic reviews with meta-analysis. *Acta Biomed*. 2023 Aug 30;94(S3):e2023138. doi: 10.23750/abm.v94iS3.14405.
301. Benfathallah B, Cherkani Hassani A, El Hilali S, Abouqal R, Benchekroun L. Does the consumption of metformin correlate with a reduction in mortality among patients with type 2 diabetes and COVID-19 in Morocco? *Cureus*. 2025 Jan 11;17(1):e77288. doi: 10.7759/cureus.77288
302. Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021 Jan 13;11:600439. doi: 10.3389/fendo.2020.600439.
303. Singh AK, Singh R, Saboo B, Misra A. Non-insulin anti-diabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: A critical appraisal of literature. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jan-Feb;15(1):159-67. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.026.

304. Samuel SM, Varghese E, Büsselberg D. Therapeutic potential of metformin in COVID-19: reasoning for its protective role. *Trends Microbiol.* 2021;29(10):894–907. doi: 10.1016/j.tim.2021.03.004.
305. Somasundaram M, Mathew SK, Paul S, Kurian SJ, Kunhikatta V, Karanth S, et al. Metformin use and its association with various outcomes in COVID-19 patients with diabetes mellitus: a retrospective cohort study in a tertiary care facility. *Ann Med.* 2024 Dec;56(1):2425829. doi: 10.1080/07853890.2024.2425829.
306. Xiong N, Gong Y. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021 Mar;173:108619. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108619.
307. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *Jama.* 2020; 323(20):2052–9. doi: 10.1001/jama.2020.67752.
308. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. *Metabol: Clin Experiment.* 2020; 108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262.
309. Saygili ES, Karakiliç E, Mert E, Şener A, Mirci A. Preadmission usage of metformin and mortality in COVID-19 patients including the post-discharge period. *Ir J Med Sci.* 2022 Apr;191(2):569-75. doi: 10.1007/s11845-021-02823-9.
310. Scheen AJ. Metformin and COVID-19: From cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020 Nov;46(6):423-6. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.006.
311. Guo Z, Gao Y, Xie E, Ye Z, Li Y, Zhao X, et al. Effects of metformin on COVID-19 patients with type 2 diabetes: A Retrospective Study. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2023 Aug 24;16:2573-82. doi: 10.2147/DMSO.S417925.
312. Bramante CT, Beckman KB, Mehta T, Karger AB, Odde DJ, Tignanelli CJ, et al. Favorable antiviral effect of metformin on SARS-CoV-2 viral load in a Randomized,

- Placebo-Controlled Clinical Trial of COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2024 Aug 16;79(2):354-63. doi: 10.1093/cid/ciae159.
313. Livieratos A, Gogos C, Akinosoglou K. Beyond antivirals: Alternative therapies for Long COVID. *Viruses*. 2024 Nov 19;16(11):1795. doi: 10.3390/v16111795.
 314. Olawore O, Turner LE, Evans MD, Johnson SG, Huling JD, Bramante CT, et al. Risk of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) among patients with type 2 diabetes mellitus on anti-hyperglycemic medications. *Clin Epidemiol*. 2024 May 31;16:379-93. doi: 10.2147/CLEP.S458901.
 315. Choi YJ, Seo YB, Seo JW, Lee J, Nham E, Seong H, et al. Effectiveness of antiviral therapy on Long COVID: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Med*. 2023 Nov 28;12(23):7375. doi: 10.3390/jcm12237375.
 316. McCarthy MW. Metformin as a potential treatment for COVID-19. *Expert Opin Pharmacother*. 2023 May-Aug;24(10):1199-203. doi: 10.1080/14656566.2023.2215385.
 317. Johnson SG, Abedian S, Stürmer T, Huling JD, Lewis V C, Buse JB, et al. Prevalent metformin use in adults with diabetes and the incidence of Long COVID: An EHR-Based Cohort Study from the RECOVER Program. *Diabetes Care*. 2024 Nov 1;47(11):1930-40. doi: 10.2337/DCa24-0032.
 318. Gomaa AA, Abdel-Wadood YA, Thabet RH, Gomaa GA. Pharmacological evaluation of vitamin D in COVID-19 and long COVID-19: recent studies confirm clinical validation and highlight metformin to improve VDR sensitivity and efficacy. *Inflammopharmacology*. 2024 Feb;32(1):249-71. doi: 10.1007/s10787-023-01383-x.
 319. Liu G, Zhang S, Hu H, Liu T, Huang J. The role of neutrophil-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in the prognosis of type 2 diabetics with COVID-19. *Scottish Med J*. 2020;65(4):154-60.
 320. Chourasia P, Goyal L, Kansal D, Roy S, Singh R, Mahata I, et al. Risk of new-onset diabetes mellitus as a post-COVID-19 condition and possible mechanisms: A scoping review. *J Clin Med*. 2023 Feb 1;12(3):1159. doi: 10.3390/jcm12031159.
 321. Salem RO, Nuzhat A., Kallash M. The diagnostic and predictive role of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio

- and C-reactive protein in diabetic and nondiabetic COVID-19 patients. *J Endocrinol Metabol.* 2024 April; 14(2):71-7. <https://doi.org/10.14740/jem934>.
322. Lobato TB, Gennari-Felipe M, Pauferro JRB, Correa IS, Santos BF, Dias BB, et al. Leukocyte metabolism in obese type 2 diabetic individuals associated with COVID-19 severity. *Front Microbiol.* 2022 Nov 3;13:1037469. doi: 10.3389/fmicb.2022.1037469.
 323. Pantea Stoian A, Bica IC, Salmen T, Al Mahmeed W, Al-Rasadi K, Al-Alawi K, et al. New-onset diabetes mellitus in COVID-19: A scoping review. *Diabetes Ther.* 2024 Jan;15(1):33-60. doi: 10.1007/s13300-023-01465-7. Erratum in: *Diabetes Ther.* 2024 Jan;15(1):297-9. doi: 10.1007/s13300-023-01494-2.
 324. Popova VV, Hetman NV, Labanets YaA I, Kulikovska HV, Furmanova OV. Leukocyte composition of blood and the VNL inflammation index (the ratio of neutrophils to lymphocytes) in patients with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus with different body mass index on a post-covid background. *Endocrinologia.* 2024;29(3):269-282. Ukrainian. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.
 325. Furmanova OV, Kulykovska AV, Popova VV, Zak KP, Tronko MD. Immunophenotype of blood lymphocytes in patients with type 2 diabetes mellitus with normal body weight and obesity. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2021;17(2):108-15. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.17.2.2021.230564.
 326. Alberti A, Schuelter-Trevisol F, Iser BPM, et al. Obesity in people with diabetes in COVID-19 times: Important considerations and precautions to be taken. *World J Clin Cases.* 2021 Jul 16;9(20):5358-71. doi: 10.12998/wjcc.v9.i20.5358.
 327. Tang L, Wang H, Cao K, et al. Dysfunction of circulating CD3+CD56+ NKT-like cells in type 2 diabetes mellitus. *Int J Med Sci.* 2023 Apr 2;20(5):652-62. doi: 10.7150/ijms.83317.
 328. Nhau PT, Gamede M, Sibiya N. COVID-19-induced diabetes mellitus: Comprehensive cellular and molecular mechanistic insights. *Pathophysiology.* 2024 Apr 8;31(2):197-209. doi: 10.3390/pathophysiology31020016.

329. Chi Y, Ge Y, Wu B, Zhang W, Wu T, Wen T, et al. Serum cytokine and chemokine profile in relation to the severity of Coronavirus Disease 2019 in China. *J Infect Dis.* 2020;222:746-54.
330. Mangalmurti N, Hunter CA. Cytokine storms: Understanding COVID-19. *Immunity.* 2020;53:19-25.
331. Ozsurekci Y, Aykac K, Er AG, Halacli B, Arasli M, Oygur PD, et al. Predictive value of cytokine/chemokine responses for the disease severity and management in children and adult COVID-19. *J Med Virol.* 2021 May;93(5):2828-37. doi: 10.1002/jmv.26683
332. Cervantes JL, Sanca A, Barragan J. Metformin effect on human macrophage inflammatory response and phagocytosis of *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol.* 2020;204(1Supl):73.9. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.204.Supp.73.9>.
333. Chen Y. et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with diabetes and COVID-19 in association with glucose-lowering medication. *Diabetes Care.* 2020; 43(7), 1399–407.
334. Ma Z. et al. Metformin is associated with favorable outcomes in patients with COVID-19 and type 2 diabetes mellitus. *Sci Rep.* 2022; 12(1), 5553.
335. Chen X, Shi S, Sun H, Zhou L, Wang H, Li Y, et al. Metformin alleviates inflammatory response and severity rate of COVID-19 infection in elderly individuals. *Sci Rep.* 2025 Apr 2;15(1):11340. doi: 10.1038/s41598-025-96294-y.
336. Barron E, Bakhai C, Kar P, et al. Association of type 1 and type 2 diabetes with COVID-19-related mortality in England: a whole-population study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(10):813–22. doi: 10.1016/s2213-8587(20)30272-2.
337. <https://diabetes-site.phc.org.ua/covid-19-ta-diabet/>
338. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Oncol.* 2022; [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4)
339. Wrona M, Skrypnik D. New-onset diabetes mellitus, hypertension, dyslipidaemia as sequelae of COVID-19 infection – Systematic review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Oct 14;19(20):13280. doi: 10.3390/ijerph192013280.

340. Keskin M, Burcak Polat S, Ateş I, İzdeş S, Rahmet Güner H, Topaloğlu O, et al. Are neutrophil-to-lymphocyte ratios and large unstained cells different in hospitalized COVID-19 PCR-positive patients with and without diabetes mellitus? *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Aug;26(16):5963-70. doi: 10.26355/eurrev_202208_29537.
341. Codo AC, Davanzo GG, Monteiro LB, deSouza GF, Muraro SP, Virgilio-da-Silva JV, et al. Elevated Glucose levels favor SARS-CoV-2 infection and monocyte response through a HIF-1 α /glycolysis-dependent axis. *Cell Metab*. 2020 Sep 1;32(3):437-46.e5. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.007. Erratum in: *Cell Metab*. 2020 Sep 1;32(3):498-9. doi: 10.1016/j.cmet.2020.07.015.
342. Alzaid F, Julla JB, Diedisheim M, Potier C, Potier L, Velho G, et al. Monocytopenia, monocyte morphological anomalies and hyperinflammation characterize severe COVID-19 in type 2 diabetes. *EMBO Mol Med*. 2020 Oct 7;12(10):e13038. doi: 10.15252/emmm.202013038.
343. Li J, Zhang Y, Wu R, Ma G, Sheng L, Feng Y, et al. Evaluation of inflammatory markers in patients with COVID-19 combined with type 2 diabetes mellitus. *Risk Manag Healthc Policy*. 2024 Oct 26;17:2535-45. doi: 10.2147/RMHP.S490281. eCollection 2024.
344. Iskandar A, Mayashinta DK, Robert R, Samsu N, Endharti AT, Widjajanto E. Correlation between IL-8, C-reactive proteins (CRP) and neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as predictor of mortality in COVID-19 patients with diabetes mellitus comorbidity. *Int J Gen Med*. 2023 Jun 8;16:2349-54. doi: 10.2147/IJGM.S412070. eCollection 2023.
345. Fournet M, Bonté F, Desmoulière A. Glycation damage: A possible hub for major pathophysiological disorders and aging. *Aging Dis*. 2018 Oct 1;9(5):880-900. doi: 10.14336/AD.2017.1121. eCollection 2018 Oct.
346. Kulcsar KA, Coleman CM, Beck SE, Frieman MB. Comorbid diabetes results in immune dysregulation and enhanced disease severity following MERS-CoV infection. *JCI Insight* 4: e131774, 2019. doi: 10.1172/jci.insight.131774.

347. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm. *Immunotherapy*. 2016 Jul;8(8):959-70. doi: 10.2217/imt-2016-0020.
348. Apostolova N, Iannantuoni F, Gruevska A, Muntane J, Rocha M, Victor VM. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes: Effects on mitochondria and leukocyte-endothelium interactions. *Redox Biol*. 2020 Jul;34:101517. doi: 10.1016/j.redox.2020.101517.
349. Akin S, Aydin Z, Yilmaz G, Aliustaoglu M, Keskin O. Evaluation of the relationship between glycaemic regulation parameters and neutrophil-to-lymphocyte ratio in type 2 diabetic patients. *EMJ Diabet*. 2019;7(1):91-6. doi/10.33590/emjdiabet/10311581.
350. Zanza C, Romenskaya T, Manetti AC, Franceschi F, La Russa R, Bertozzi G, et al. Cytokine storm in COVID-19: Immunopathogenesis and therapy. *Medicina (Kaunas)*. 2022 Jan 18;58(2):144. doi: 10.3390/medicina58020144.
351. Ventura-López C, Cervantes-Luevano K, Aguirre-Sánchez JS, Flores-Caballero JC, Alvarez-Delgado C, Bernaldez-Sarabia J, et al. Treatment with metformin glycinate reduces SARS-CoV-2 viral load: An in vitro model and randomized, double-blind, Phase IIb clinical trial. *Biomed Pharmacother*. 2022 Aug;152:113223. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113223.
352. Chen X, Shi S, Sun H, Zhou L, Wang H, Li Y, et al. Metformin alleviates inflammatory response and severity rate of COVID-19 infection in elderly individuals. *Sci Rep*. 2025 Apr 2;15(1):11340. doi: 10.1038/s41598-025-96294-y.
353. Xiong W, Sun KY, Zhu Y, Zhang X, Zhou YH, Zou X. Metformin alleviates inflammation through suppressing FASN-dependent palmitoylation of Akt. *Cell Death & Disease*. 2021; 12(10), 934. 10.1038/s41419-021-04235-0.
354. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Alblihed M, Guerreiro SG, Cruz-Martins N, Batiha GE. COVID-19 in relation to hyperglycemia and diabetes mellitus. *Front Cardiovasc Med*. 2021 May 20;8:644095. doi: 10.3389/fcvm.2021.644095.

ДОДАТОК А

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
ДУ „Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН
України”
Фурманова О.В.

«23» квітня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Лейкоцитарний склад крові до та після лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу метформіном у постковідний період.
2. **Установа-розробник пропозиції, її поштова адреса, П.І.П. авторів:**
ДУ "Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69, Гетьман Н.В.
3. **Джерела інформації:** стаття: Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В.[†] Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду. Ендокринологія. 2024;29(3):269-82. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.
4. **Впроваджено у практику охорони здоров'я:** відділ профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
5. **Термін впровадження:** 23.04. 2025 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 190 хворих, які були обстежені та проліковані в відділі профілактичної діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2021-2025 рр.
7. **Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелах інформації:** ефективність впровадження 90 %, що відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації. Спосіб доступний.
6. **Зауваження, пропозиції установи, де впроваджено** - немає
7. **Відповідальний за впровадження:** завідувачка відділу профілактичної діабетології д-р. мед. наук, Попова В.В.

Завідувачка відділу профілактичної діабетології _____ д-р мед. наук,
Попова В.В.

«23» квітня 2025 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
ДУ „Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН
України”
Фурманова О.В.

«23 квітня» 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

- Назва пропозиції:** Лейкоцитарний склад крові до та після лікування хворих на цукровий діабет 2-го типу метформіном у постковідний період.
- Установа-розробник пропозиції, її поштова адреса, П.І.П. авторів:**
ДУ " Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України", 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69, Гетьман Н.В.
- Джерела інформації:** стаття: Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В.. Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду. Ендокринологія. 2024;29(3):269-82. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.
- Впроваджено у практику охорони здоров'я:** науково-консультативний відділ амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
- Термін впровадження:** 23.04. 2025 р.
- Загальна кількість спостережень:** 190 хворих, які були обстежені та проліковані в науково-консультативний відділі амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2021-2025 рр.
- Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелах інформації:** ефективність впровадження 90 %, що відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації. Спосіб доступний.
- Зауваження, пропозиції установи, де впроваджено - немає**
- Відповідальний за впровадження:** старший наук. співроб. науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» канд. мед. наук, Бельчіна Ю.Б.

Завідувачка науково-консультативним відділом
амбулаторно-профілактичної допомоги
хворим з ендокринною патологією

д-р мед. наук, Орленко В.Л.

«23 квітня» 2025 р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Медичний директор
ДУ «Інститут ендокринології та обміну
речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН
України»
Фурманова О.В.

«25» квітня 2025 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції:** Лейкоцитарний склад крові до та після лікування метформіном хворих на ЦД2 в постковідному періоді.
2. **Установа-розробник пропозиції, її поштова адреса, П.І.П. авторів:** ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», 04114, м. Київ, вул. Вишгородська, 69, Гетьман Н.В.
3. **Джерела інформації:** стаття: Попова В.В., Гетьман Н.В., Лабанець Я.І., Куліковська Г.В., Фурманова О.В.. Лейкоцитарний склад крові та індекс запалення ВНЛ (відношення нейтрофілів до лімфоцитів) у хворих із вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу з різним індексом маси тіла на тлі постковіду. Ендокринологія. 2024;29(3):269-82. doi: 10.31793/1680-1466.2024.29-3.269.
4. **Впроваджено у практику охорони здоров'я:** відділ діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»
5. **Термін впровадження:** 25.04.2025 р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 190 хворих, які були обстежені та проліковані в відділі діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» у 2021-2025 рр.
7. **Ефективність впровадження у відповідності до критеріїв, викладених в джерелах інформації:** ефективність впровадження 90 %, що відповідає критеріям, викладеним у джерелі інформації. Спосіб доступний.
8. **Зауваження, пропозиції установи, де впроваджено** - немає
9. **Відповідальний за впровадження:** старший наук. співроб. відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» канд. мед. наук, Бельміна Ю.Б.

Завідувачка відділу діабетології

д-р мед. наук, Соколова Л.К.

«25» квітня 2025 р.