

Клінічне значення рівня проадреномедуліну в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисфункцією щитоподібної залози



А. М. Урбанович, А. П. Верещинська

*Львівський національний медичний університет
імені Данила Галицького*

Цукровий діабет 2 типу (ЦД2) — це багатогранний метаболічний розлад, що прогресує, основною характеристикою якого є підвищений рівень глюкози в крові. Гіперглікемія виникає внаслідок інсуліно-резистентності (ІР) і дисфункції β -клітин підшлункової залози [1]. Цукровий діабет 2 типу є поширеним ендокринним розладом. За даними Міжнародної діабетичної федерації 2021 р., в світі 537 млн осіб хворіли на цю патологію [2]. Другою за поширеністю після ЦД ендокринною патологією є дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) [3—5]. За даними X. Zhang та співавт., у світі налічується понад 200 млн пацієнтів із тиреоїдною патологією [6].

Коморбідність ЦД2 і дисфункції ЩЗ у щоденній клінічній практиці трапляється доволі часто. Найпоширенішими порушеннями функції ЩЗ є гіпотиреоз і гіпертиреоз, частота яких є значно вищою в пацієнтів із ЦД2. Частка пацієнтів із ЦД2 та супутньою дисфункцією ЩЗ становить 10—15 %, тоді як у пацієнтів без ЦД — близько 6 %. Поширеність патологій ЩЗ при ЦД2 часто зростає з віком і становить від 5,5 до 75,0 % [7, 8].

Вплив метаболічних змін ЦД2 на функцію ЩЗ здійснюється через два основних механізми. Перший полягає в порушенні гіпоталамо-гіпофізарної регуляції та призводить до змін продукції тиреотропного гормону (ТТГ) гіпофізом. Це відбувається через притуплення чи зникнення нічного піку

ТТГ у відповідь на релізінг-гормон гіпоталамуса. Інший механізм — це прямий вплив незадовільного глікемічного контролю на метаболізм тиреоїдних гормонів. Часті епізоди гіперглікемії супроводжуються обернено пропорційним зниженням активності та концентрації печінкових дейодиназ (тироксин-5'-дейодинази). Це спричинює порушення периферичного перетворення тироксину (Т4) на трийодтиронін (Т3), що призводить до низької концентрації Т3 і коливань рівня Т4 у сироватці крові. Гіперінсулінемія, як ключова ланка патогенезу ЦД2, чинить проліферативний ефект на тканину ЩЗ, що призводить до збільшення об'єму ЩЗ та утворення вузлових утворень у залозі [9, 10].

Тиреоїдні гормони регулюють гомеостаз глюкози, а також ліпідний і білковий обмін, що може погіршувати глікемічний контроль. Ці ефекти опосередковуються центральною нервовою системою та прямою взаємодією з периферичними органами-мішенями, такими як печінка, жирові тканини, β -клітини підшлункової залози та скелетні м'язи [4, 7]. Таким чином, дисфункція ЩЗ призводить до гіперглікемії та розвитку ІР. Установлено, що як зниження, так і підвищення секреції гормонів ЩЗ може спричинити розвиток або погіршити перебіг ЦД2.

Деякі дослідники наводять дані щодо негативного впливу порушень функції ЩЗ на ендотелій судин, що призводить до розвитку та прогресування

ендотеліальної дисфункції. Цей вплив пов'язують із тим, що судинні ендотеліальні клітини також є клітинами-мішенями ТТГ, відповідно, відбувається зниження вазодилатаційних властивостей судин. Тому такі порушення розглядають як провідний чинник розвитку судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД2 [11, 12]. Коморбідність ЦД2 та дисфункції ЩЗ може спричинити та погіршити перебіг наявних судинних ускладнень.

При гіпотиреозі зменшується індукована глюкозою секреція інсуліну та всмоктування глюкози зі шлунково-кишкового тракту. Це супроводжується тривалим периферичним накопиченням глюкози, зниженням глюконеогенезу та зменшенням катаболізму глюкози. Розвиток ІР при цьому може бути пов'язаний із подовженим періодом напіврозпаду інсуліну та його нездатністю ефективно сприяти утилізації глюкози м'язами [13].

Гіпертиреоз призводить до гіперглікемії за рахунок підвищення глюконеогенезу внаслідок підсиленого ліполізу та глікогенолізу, збільшення продукції глюкози печінкою через підвищену експресію транспортера глюкози GLUT2. Крім того, підсилюється розпад і збільшується кліренс інсуліну. Зростає секреція глюкагону α -клітинами підшлункової залози та підсилюється відповідь β -клітин на глюкозу [14].

Наявність дисфункції ЩЗ погіршує глікемічний контроль та якість життя пацієнтів із ЦД2, що призводить до розвитку та прогресування макросудинних і мікросудинних діабетичних ускладнень [15].

Своєчасна діагностика судинних ускладнень при ЦД2 та наявних супутніх захворювань має надзвичайно важливе значення для уповільнення їхнього прогресування. Їх раннє виявлення дає змогу вчасно розпочати відповідну терапію та вжити профілактичних заходів, що можуть знизити ризик тяжких наслідків і значно поліпшити якість життя пацієнтів.

Одним із маловідомих біомаркерів порушень метаболічної регуляції та судинних пошкоджень є проадреномедулін (pro-ADM). Він є стабільною частиною вазоактивного прогормону адреномедуліну. Pro-ADM екскретується багатьма органами, зокрема ендотеліальними клітинами судин, жировою тканиною, передньою часткою гіпофіза, гіпоталамусом, острівцями підшлункової залози, нирками. Тканини вивільняють pro-ADM у відповідь на фізіологічний стрес та пошкодження [16—18]. Його основними ефектами є гіпотензивний, судинорозширювальний, антиоксидантний і метаболічний. Доведено, що підвищений рівень pro-ADM пов'язаний з ендотеліальною дисфункцією судин і корелює з артеріальними

захворюваннями. У терапевтичній практиці рівень pro-ADM підвищується в пацієнтів із артеріальною гіпертензією, ожирінням, ЦД та хронічною хворобою нирок [19, 20].

Вплив pro-ADM на регуляцію вуглеводного обміну відбувається за рахунок дозозалежного інгібування секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози. Це спричинює зниження рівня інсуліну в крові, що призводить до недостатнього надходження глюкози в клітини м'язової та жирової тканини. Як наслідок, підвищується вміст глюкози в крові, що спричинює розвиток гіперглікемії [21, 22]. Також підвищений рівень pro-ADM спостерігається при хронічному запаленні та окисному стресі, які є важливими чинниками в патогенезі гіперглікемії при ЦД2. Хронічне запалення призводить до розвитку ІР, а окисний стрес, спричинений надлишком реактивних форм кисню, додатково пошкоджує клітини й тканини, підсилюючи запальні процеси та погіршуючи глікемічний контроль [23, 24]. Ці механізми свідчать про роль pro-ADM як потенційного біомаркера для виявлення ризику розвитку й прогресування ЦД2 та його ускладнень.

У науковій літературі немає даних про рівень pro-ADM у пацієнтів із ЦД2 та різною функцією ЩЗ. Недостатньо вивчено взаємозв'язок між вмістом pro-ADM і функціональним станом ЩЗ, що впливає на розуміння патофізіологічних механізмів перебігу ЦД2 та супутніх ендокринних розладів. Для визначення цього зв'язку та оцінки можливого впливу на глікемічний контроль і розвиток ускладнень ЦД2 необхідно провести дослідження.

Мета роботи — проаналізувати взаємозв'язок між рівнем проадреномедуліну та показниками функціонального стану щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисфункцією щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на клінічній базі кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького — у Львівському обласному державному клінічному лікувально-діагностичному ендокринологічному центрі в період з лютого 2022 р. до квітня 2023 р. Пацієнтів залучали в дослідження після отримання добровільної письмової згоди на проведення обстеження згідно з принципами Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину й відповідних законів України.

Клінічне дослідження схвалене комісією з біоетики Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (протокол № 1 засідання Вченої ради медичного факультету № 2 від 31 січня 2022 р.).

Критерії залучення пацієнтів у дослідження: вік 35—70 років, установлений діагноз ЦД2, різна функція ЩЗ, підтверджена лабораторними методами. Пацієнти на момент огляду застосовували цукрознижувальну терапію. Вивчали анамнез життя та захворювання. Проведені антропометричні вимірювання для визначення індексу маси тіла (ІМТ). У відібраних групах пацієнтів визначали рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) хроматографічним методом. Досліджували функціональний стан ЩЗ методом імуноферментного аналізу (ІФА) за допомогою наборів реагентів «NovaLisa» («NovaTec», Німеччина): визначали рівень ТТГ (референтне значення — 0,4—4,0 мкМО/мл), вільний Т3 (референтне значення — 1,4—4,2 пг/мл) і вільний Т4 (референтне значення — 7,0—22,0 пмоль/л).

Додатково всім пацієнтам вимірювали концентрацію pro-ADM у сироватці крові за допомогою комерційно доступного набору для імуноферментного сендвіч-імунологічного аналізу pro-ADM (Fine Test, Китай). Референтні значення — 0,781—50,000 пмоль/л.

Пацієнтів із ЦД2 ($n = 86$) розділили на три групи відповідно до функції ЩЗ, за рекомендаціями American Thyroid Association 2017 та настанов МОЗ України (2017): група 1 ($n = 41$) — пацієнти з гіпотиреозом (рівень ТТГ підвищений, вТ3 і вТ4 — знижений), група 2 ($n = 30$) — хворі з еутиреозом (нормальною функцією ЩЗ), група 3 ($n = 15$) — особи з гіпертиреозом (знижений рівень ТТГ і підвищений вміст вТ3, вТ4).

Статистичну обробку проведено після створення бази даних у Microsoft Excel. Значення кожного показника об'єднували у варіаційні ряди. Кожен ряд перевіряли на нормальність розподілу. З огляду на нормальний розподіл варіант показники наведено як середнє арифметичне (M) і стандартна похибка (m). Для дослідження відмінності між середніми значеннями використано t -критерій Стюдента. Відмінності між показниками були достовірними при $p < 0,05$. Силу зв'язку між змінними визначали за коефіцієнтом кореляції Пірсона (r): 0,01—0,3 — сила зв'язку слабка, 0,31—0,7 — помірна, 0,71—1,00 — сильна. Додатне значення коефіцієнта кореляції Пірсона вказує на пряму залежність між показниками, від'ємне — на обернену.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Жіноча стать була характерною ознакою серед пацієнтів із ЦД2 та гіпотиреозом (70 %), тоді як чоловіча (60 %) — серед пацієнтів із ЦД2 та гіпертиреозом. Це свідчить про гендерні відмінності в поширеності дисфункції ЩЗ серед пацієнтів із ЦД2. Жінки значно частіше страждають від гіпотиреозу, тоді як чоловіки частіше мають гіпертиреоз.

Результати дослідження продемонстрували найвищий рівень pro-ADM у групі пацієнтів із гіпотиреозом ($(44,77 \pm 4,13)$ пмоль/л), тоді як у пацієнтів з еутиреозом цей показник становив $(27,42 \pm 2,29)$ пмоль/л, у пацієнтів з гіпертиреозом — був найнижчим $(26,41 \pm 2,19)$ пмоль/л. Отримані дані вказують на те, що рівень pro-ADM значно підвищується в пацієнтів із гіпотиреозом порівняно з особами з еутиреозом ($p < 0,001$) та гіпертиреозом ($p < 0,05$). Установлено відсутність значущої різниці за вмістом pro-ADM між пацієнтами з еутиреозом та гіпертиреозом ($p > 0,05$). Це свідчить про виразніший вплив гіпотиреозу на регуляцію цього маркера в пацієнтів із ЦД2.

Проведено оцінку взаємозв'язків pro-ADM з клінічними (вік, ІМТ) та лабораторними показниками (HbA1c, ТТГ, вТ3 та вТ4) у хворих на ЦД2 відповідно до функції ЩЗ.

Рівень pro-ADM у пацієнтів із гіпотиреозом статистично значущо корелював із досліджуваними показниками. Зареєстровано прямо пропорційний зв'язок середньої сили з віком ($(58,62 \pm 1,55)$ року, $R = +0,363$; $p < 0,05$), зв'язок слабкої сили — з ІМТ ($(31,08 \pm 0,66)$ кг/м², $R = +0,095$; $p > 0,05$) та HbA1c ($(9,44 \pm 0,31)$ %, $R = +0,206$; $p < 0,05$), обернено пропорційний слабкий зв'язок із ТТГ ($(6,26 \pm 0,49)$ мкМО/мл, $R = -0,289$; $p < 0,05$), прямо пропорційний слабкий зв'язок із вТ3 ($(1,01 \pm 0,81)$ пг/мл, $R = +0,054$; $p < 0,01$) та вТ4 ($(5,33 \pm 0,49)$ пмоль/мл, $R = +0,102$; $p < 0,01$).

У пацієнтів із гіпертиреозом рівень pro-ADM статистично значущо корелював із зазначеними показниками. Зафіксовано прямо пропорційний слабкий зв'язок із віком ($(55,67 \pm 2,31)$ року, $R = +0,196$; $p < 0,01$) та ІМТ ($(33,14 \pm 1,27)$ кг/м², $R = +0,137$; $p > 0,05$), сильний зв'язок із HbA1c ($(9,53 \pm 0,44)$ %, $R = +0,606$; $p < 0,05$), слабкий зв'язок із ТТГ ($(0,24 \pm 0,03)$ мкМО/мл, $R = +0,240$; $p < 0,01$), обернено пропорційний слабкий зв'язок із вТ3 ($(4,59 \pm 0,63)$ пг/мл, $R = -0,016$; $p < 0,01$) та вТ4 ($(26,43 \pm 2,88)$ пмоль/мл, $R = -0,181$; $p < 0,01$).

Хоча вік є важливим чинником, що впливає на перебіг та вияви як гіпотиреозу, так і гіпертиреозу,

всі пацієнти в дослідженні були середнього віку. Не виявлено статистично значущої різниці за кореляціями між віком хворих і рівнем pro-ADM.

В обох групах пацієнтів зареєстровано прямо пропорційний зв'язок між рівнем pro-ADM та IMT. Це може свідчити про інсулін-стимульоване виділення pro-ADM із β -клітин острівців підшлункової залози в пацієнтів із ЦД2 [22].

Виявлені статистично значущі прямо пропорційні кореляції між вмістом pro-ADM та рівнем HbA1c (помірний — у пацієнтів із гіпотиреозом та сильний — у пацієнтів із гіпертиреозом). Це свідчить про прямий вплив незадовільного глікемічного контролю на мікроциркуляторне русло, що спричинює мікросудинні ускладнення ЦД2. Pro-ADM є вазодилататором ендотеліального походження, підвищення його рівня в крові призводить до вазодилатації та поліпшення мікроциркуляції. Таким чином, збільшення виділення pro-ADM є захисною реакцією судин на тривале пошкодження [25].

У пацієнтів із гіпотиреозом виявлено високий рівень pro-ADM, імовірно, як результат впливу підвищеного рівня ТТГ на судинну стінку. Унаслідок окисного стресу пошкоджуються ендотеліальні клітини, які вивільняють низку медіаторів, зокрема, ключовий маркер ендотеліальної дисфункції, який відображує стан хронічного ендотеліального пошкодження та порушення регуляції судинного тону, — pro-ADM. Зниження рівнів вТ3 і вТ4, а також їх обернено пропорційний зв'язок із pro-ADM у пацієнтів із ЦД2 зумовлені впливом гіперглікемії на зменшення вмісту печінкової дейодинази, що спричинює зниження рівнів периферичних гормонів [5].

Можна припустити, що зниження концентрації тиреоїдних гормонів у крові спричинює уповільнення метаболізму та затримку виділення білків, що провокує підвищення рівня pro-ADM у сироватці крові.

Збільшення рівня тиреоїдних гормонів у пацієнтів із гіпертиреозом підвищує кисневу ємність крові та поліпшує перфузію тканин завдяки вазодилатації, що може пришвидшувати синтез pro-ADM [26]. Однак у нашому дослідженні рівень pro-ADM у пацієнтів з гіпертиреозом був практично таким самим, як у пацієнтів з еутиреозом. Зареєстровано слабкі кореляційні зв'язки між ТТГ, вТ3 і вТ4 та pro-ADM. Нормальний рівень pro-ADM у цих пацієнтів міг бути зумовлений збільшенням швидкості клубочкової фільтрації та підвищенням виведення всіх пептидів, зокрема pro-ADM, із сечею [27, 28].

Крім того, нормальний рівень pro-ADM у пацієнтів із гіпертиреозом може бути пов'язаний з підвищеною метаболічною активністю або різними компенсаторними механізмами при ЦД2 та гіпертиреозі, вплив яких на рівень pro-ADM недостатньо вивчено.

ВИСНОВКИ

Результати нашого дослідження демонструють важливість контролю рівня тиреоїдних гормонів (ТТГ, вТ3, вТ4) для запобігання розвитку ускладнень, пов'язаних із порушенням функції ЩЗ, у пацієнтів із ЦД2.

Виявлено прямо пропорційний зв'язок між pro-ADM і ТТГ, обернено пропорційний — із вТ3 і вТ4 у групі хворих на ЦД2 із гіпотиреозом.

Установлено обернено пропорційний зв'язок між рівнями pro-ADM і ТТГ, прямо пропорційний — між рівнями pro-ADM та вТ3 і вТ4 у групі пацієнтів із ЦД2 та гіпертиреозом.

Пацієнти з ЦД2 і супутнім гіпотиреозом демонструють значно підвищений рівень pro-ADM у сироватці крові порівняно з пацієнтами з еутиреозом та гіпертиреозом.

Продемонстровано статистично значущий вплив віку, IMT та глікемічного контролю на рівень pro-ADM незалежно від функції ЩЗ.

Обґрунтовано потенційну роль pro-ADM як маркера судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД2.

Отримані дані свідчать про необхідність комплексного підходу до моніторингу метаболічних порушень в осіб із ЦД2 із урахуванням функції ЩЗ та рівня pro-ADM для запобігання розвитку та прогресуванню судинних ускладнень.

Етичне схвалення. Усі процедури, проведені із залученням пацієнтів, відповідали етичним стандартам настанов із клінічної практики та вимогам Гельсінської декларації 1964 року з поправками. Пацієнти або юридичні опікуни пацієнтів підписали форми інформованої згоди на проведення лікування та всіх необхідних діагностичних процедур.

Конфлікту інтересів немає.

Роботу виконано в рамках комплексної науково-дослідної теми кафедри ендокринології ЛНМУ імені Данила Галицького «Особливості патогенезу, діагностики та лікування захворювань серцево-судинної, травної, ендокринної та дихальної систем в клініці та експерименті» (державний реєстраційний №0120U002142; 2020—2024).

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, опрацювання матеріалу — А. М. Урбанович, А. П. Верещинська; збір матеріалу, написання тексту — А. П. Верещинська; редагування — А. М. Урбанович.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Summary of Revisions: Standards of Care in Diabetes-2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47(Supplement_1):S5-S10. doi: 10.2337/dc24-SREV. PMID: 38078579; PMCID: PMC10725800.
2. 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. PMID: 37069712.
3. Pankiv VI, Yuzvenko TY, Pankiv IV. Type 2 diabetes mellitus and subclinical hypothyroidism: focusing on the role of cholecalciferol. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019;68(2):46-51. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2019.2.07>.
4. Biondi B, Kahaly GJ, Robertson RP. Thyroid dysfunction and diabetes mellitus: two closely associated disorders. *Endocr Rev*. 2019 Jun 1;40(3):789-824. doi: 10.1210/er.2018-00163. PMID: 30649221; PMCID: PMC6507635.
5. Elgazar EH, Esheba NE, Shalaby SA, Mohamed WF. Thyroid dysfunction prevalence and relation to glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jul-Aug;13(4):2513-7. doi: 10.1016/j.dsx.2019.07.020. Epub 2019 Jul 9. PMID: 31405670.
6. Zhang X, Wang X, Hu H, Qu H, Xu Y, Li Q. Prevalence and trends of thyroid disease among adults, 1999-2018. *Endocr Pract*. 2023 Nov;29(11):875-80. doi: 10.1016/j.eprac.2023.08.006. Epub 2023 Aug 22. PMID: 37619827.
7. Hadgu R, Worede A, Ambachew S. Prevalence of thyroid dysfunction and associated factors among adult type 2 diabetes mellitus patients, 2000-2022: a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev*. 2024 Apr 30;13(1):119. doi: 10.1186/s13643-024-02527-y. PMID: 38689302; PMCID: PMC11061916.
8. Jali MV, Kambar S, Jali SM, Pawar N, Nalawade P. Prevalence of thyroid dysfunction among type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Nov;11 Suppl 1:S105-S108. doi: 10.1016/j.dsx.2016.12.017. Epub 2016 Dec 19. PMID: 28057505.
9. Kalra S, Aggarwal S, Khandelwal D. Thyroid dysfunction and type 2 diabetes mellitus: screening strategies and implications for management. *Diabetes Ther*. 2019;10(6):2035-44. doi: 10.1007/s13300-019-00700-4.
10. Ogbonna SU, Ezeani IU. Risk factors of thyroid dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Front. Endocrinol*. 2019;10:440. doi: 10.3389/fendo.2019.00440.
11. Niknam N, Khalili N, Khosravi E, Nourbakhsh M. Endothelial dysfunction in patients with subclinical hypothyroidism and the effects of treatment with levothyroxine. *Adv Biomed Res*. 2016 Mar 16;5:38. doi: 10.4103/2277-9175.178783.
12. Yu T, Jing M, Gao Y, et al. Study on the relationship between hyperthyroidism and vascular endothelial cell damage. *Sci Rep*. 2020;10:6992. doi: 10.1038/s41598-020-62796-0.
13. Yuzvenko TY. Incidence of thyroid structural disorders in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*. 2021;1:19-22. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.1.65.2015.75878>.
14. Eom YS, Wilson JR, Bernet VJ. Links between thyroid disorders and glucose homeostasis. *Diabetes Metab J*. 2022 Mar;46(2):239-56. doi: 10.4093/dmj.2022.0013.
15. Mohammed Hussein SM, AbdElmageed RM. The relationship between type 2 diabetes mellitus and related thyroid diseases. *Cureus*. 2021 Dec 25;13(12):e20697. doi: 10.7759/cureus.20697.
16. Kakareko K, Rydzewska-Rosółowska A, Rygasiewicz K, Siemiątkowski A, Koc-Żóławska E, Zbroch E, Hryszko T. Prognostic value of midregional proadrenomedullin in critically ill patients. *Pol Arch Intern Med*. 2019 Oct 30;129(10):673-678. doi: 10.20452/pamw.14947. Epub 2019 Aug 28.
17. Yao X, Chen X, Adam REH, Zhang Z, Ge Y, Li Y, Huang S, Shi Y, Lv P, Wang S, Zhao R, Hao L, Lu Z, Yang X. Higher serum adrenomedullin concentration is associated with an increased risk of gestational diabetes mellitus: A nested case-control study in Wuhan, China. *Nutr Res*. 2022 Nov;107:117-127. doi: 10.1016/j.nutres.2022.09.004. Epub 2022 Sep 16. PMID: 36215885.
18. Saulnier PJ, Gand E, Velho G, Mohammadi K, Zaoui P, Fraty M, Halimi JM, Roussel R, Ragot S, Hadjadj S; SURDIAGENE Study Group. Association of Circulating Biomarkers (Adrenomedullin, TNFR1, and NT-proBNP) With Renal Function Decline in Patients With Type 2 Diabetes: A French Prospective Cohort. *Diabetes Care*. 2017 Mar;40(3):367-374. doi: 10.2337/dc16-1571. Epub 2016 Dec 20. PMID: 27998909.
19. Kato J, Kawagoe Y, Jiang D, Ida T, Shimamoto S, Igarashi K, Kitamura K. Plasma adrenomedullin level and year-by-year variability of body mass index in the general population. *Peptides*. 2021 Aug;142:170567. doi: 10.1016/j.peptides.2021.170567. Epub 2021 May 5. PMID: 33964322.
20. Davidson LT, Engvall J, Chisalita SI, Östgren CJ, Nyström FH. Plasma copeptin and markers of arterial disorder in patients with type 2 diabetes, a cross-sectional study. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Jun 12;23(1):200. doi: 10.1186/s12933-024-02291-2. PMID: 38867292; PMCID: PMC11170787.
21. Gar C, Thorand B, Herder C, Sujana C, Heier M, Meisinger C, Peters A, Koenig W, Rathmann W, Roden M, Stumvoll M, Maalmi H, Meitinger T, Then H, Seissler J, Then C. Association of circulating MR-proADM with all-cause and cardiovascular mortality in the general population: Results from the KORA F4 cohort study. *PLoS One*. 2022 Jan 6;17(1):e0262330. doi: 10.1371/journal.pone.0262330. PMID: 34990470; PMCID: PMC8735665.
22. Wong HK, Tang F, Cheung TT, Cheung BM. Adrenomedullin and diabetes. *World J Diabetes*. 2014;5(3):364-71. doi: 10.4239/wjd.v5.i3.364.
23. Sujana C, Salomaa V, Kee F, et al; BiomarcARE Consortium. Associations of the vasoactive peptides CT-proET-1 and MR-proADM with incident type 2 diabetes: results from the BiomarcARE Consortium. *Cardiovasc Diabetol*. 2022 Jun 9;21(1):99. doi: 10.1186/s12933-022-01513-9.
24. Koyama T, Kuriyama N, Suzuki Y, Saito S, Tanaka R, Iwao M, Tanaka M, Maki T, Itoh H, Ihara M, Shindo T, Uehara R. Mid-regional pro-adrenomedullin is a novel biomarker for arterial stiffness as the criterion for vascular failure in a cross-sectional study. *Sci Rep*. 2021 Jan 11;11(1):305. doi: 10.1038/s41598-020-79525-2. Erratum in: *Sci Rep*. 2021 Aug 30;11(1):17638. doi: 10.1038/s41598-021-96984-3. PMID: 33431996; PMCID: PMC7801498.

25. Effat T, El Eldeen Manala, Abeer N, et al. The role of adrenomedullin and leptin in type 2 diabetes mellitus can be used as early predictors for its microvascular complications? *Journal of the Egyptian Society of Nephrology and Transplantation*. 2018;18(3):73-85. doi: 10.4103/jesnt.jesnt_4_18.
26. Ozcelik F, Pence H, Ozturkeri Y, Sertoğlu E. Adrenomedullin as a protein with multifunctional behavior and effects in various organs and tissues. *International Journal of Negative Results*. 2019;2. doi: 10.14302/issn.2641-9181.ijnr-19-2771.
27. Allam MM, El-Zawawy HT, El-Zawawy TH. Renal function changes in patients with subclinical hyperthyroidism: a novel postulated mechanism. *Endocrine*. 2023;82:78-86. doi: 10.1007/s12020-023-03361-3.
28. Uchiyama-Matsuoka N, Tsuji K, Uchida HA, et al. J. Masked CKD in hyperthyroidism and reversible CKD status in hypothyroidism. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1048863. doi: 10.3389/fendo.2022.1048863.

РЕЗЮМЕ

Цукровий діабет і дисфункція щитоподібної залози (ЩЗ) є двома найпоширенішими ендокринними розладами, що спостерігаються серед дорослого населення та впливають один на одного. Виявлено, що поєднання цих патологій погіршує перебіг цукрового діабету 2 типу (ЦД2) та прогресування макросудинних і мікросудинних ускладнень. Важливим аспектом прогнозування ризику ускладнень у таких пацієнтів є визначення рівня вазодилаторних пептидів, які мають захисні властивості щодо судинної стінки. Одним із таких пептидів є проадреномедулін (pro-ADM), який може бути маркером ендотеліальної дисфункції та потенційним предиктором судинних ускладнень у пацієнтів із поєднаною патологією ЩЗ і ЦД2.

Мета роботи — проаналізувати взаємозв'язок між рівнем проадреномедуліну та показниками функціонального стану щитоподібної залози в пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та дисфункцією щитоподібної залози.

Матеріали та методи. Обстежено 86 пацієнтів із ЦД2 та вперше виявленою дисфункцією ЩЗ (гіпотиреоз та гіпертиреоз), а також з нормальною функцією ЩЗ (еутиреоз). У всіх пацієнтів визначено рівень pro-ADM у сироватці крові.

Результати. У групі пацієнтів із гіпотиреозом переважали жінки (70 %), у групі хворих на гіпертиреоз — чоловіки (60 %). Найвищий рівень pro-ADM — у групі пацієнтів із гіпотиреозом ($44,77 \pm 4,13$ пмоль/л). Виявлено статистично значуще підвищення цього показника в групі з гіпотиреозом, порівняно з групою еутиреозу ($p < 0,001$) та групою з гіпертиреозом ($p < 0,05$). Рівень pro-ADM в обох групах пацієнтів статистично значущо корелював із досліджуваними показниками. Зареєстровано прямо пропорційний

зв'язок середньої сили з віком ($58,62 \pm 1,55$ року, $R = +0,363$; $p < 0,05$), зв'язок слабкої сили — з індексом маси тіла (ІМТ) ($31,08 \pm 0,66$ кг/м², $R = +0,095$; $p > 0,05$) та HbA1c ($9,44 \pm 0,31$ %), $R = +0,206$; $p < 0,05$), обернено пропорційний слабкий зв'язок із тиреотропним гормоном (ТТГ) ($6,26 \pm 0,49$ мкМО/мл, $R = -0,289$; $p < 0,05$), прямо пропорційний слабкий зв'язок із вільним трийодтироніном (вТ3) ($1,01 \pm 0,81$ пг/мл, $R = +0,054$; $p < 0,01$) та вільним тироксином (вТ4) ($5,33 \pm 0,49$ пмоль/мл, $R = +0,102$; $p < 0,01$). У пацієнтів з гіпертиреозом зафіксовано прямо пропорційний слабкий зв'язок рівня pro-ADM із віком ($55,67 \pm 2,31$ року, $R = +0,196$; $p < 0,01$) та ІМТ ($33,14 \pm 1,27$ кг/м², $R = +0,137$; $p > 0,05$), сильний зв'язок із HbA1c ($9,53 \pm 0,44$ %), $R = +0,606$; $p < 0,05$), слабкий зв'язок із ТТГ ($0,24 \pm 0,03$ мкМО/мл, $R = +0,240$; $p < 0,01$), обернено пропорційний слабкий зв'язок із вТ3 ($4,59 \pm 0,63$ пг/мл, $R = -0,016$; $p < 0,01$) та вТ4 ($26,43 \pm 2,88$ пмоль/мл, $R = -0,181$; $p < 0,01$).

Висновки. У пацієнтів із ЦД2 виявлено значне підвищення рівня pro-ADM у разі наявності гіпотиреозу. Цей показник тісно прямо пропорційно корелював із віком, ІМТ, HbA1c в обох групах хворих. Також зареєстровано прямо пропорційний зв'язок між pro-ADM і ТТГ, обернено пропорційний — із вТ3 і вТ4 у групі з гіпотиреозом та між pro-ADM та ТТГ, прямо пропорційний — із вТ3 і вТ4 у групі з гіпертиреозом.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, гіпотиреоз, гіпертиреоз, проадреномедулін.

ABSTRACT

Clinical significance of proadrenomedullin level in patients with type 2 diabetes and thyroid dysfunction

A. M. Urbanovych, A. P. Vereshchynska

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Diabetes mellitus and thyroid dysfunction are two of the most common endocrine disorders seen in the adult population and mutually influence each other. In particular, it was found that the combination of these pathologies worsens the course of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and the progression of macro- and microvascular complications. An essential aspect of predicting the risk of complications in such patients is determining the level of vasodilator peptides, which have protective properties of the vascular wall. One such peptide is proadrenomedullin (pro-ADM), which may be a marker of endothelial dysfunction and a potential

predictor of vascular complications in patients with combined thyroid pathology and T2DM.

The aim of the work is to analyze the relationship between the level of proadrenomedullin and indicators of the functional status of the thyroid gland in patients with T2DM and thyroid dysfunction.

Materials and methods. 86 patients with T2DM and newly discovered thyroid dysfunction (hypothyroidism and hyperthyroidism), as well as patients with normal thyroid function (euthyroidism), were examined. The level of proadrenomedullin in blood serum was determined for all patients.

Results. In the group of patients with hypothyroidism, women predominated (70%), and in the group with hyperthyroidism — men (60%). The highest level of pro-ADM in the group of patients with hypothyroidism was 44.77 ± 4.13 pmol/l. A statistically significant increase in this indicator was found in the group with hypothyroidism, compared to the group with euthyroidism ($p < 0.001$) and the group with hyperthyroidism ($p < 0.05$). The level of pro-ADM in both groups of patients shows statistically significant correlations with the selected parameters. In the group with hypothyroidism, age was directly correlated in mean strength with the level of pro-ADM (58.62 ± 1.55 years) ($R = 0.363$; $p < 0.05$). A weak direct proportional relationship between the level of pro-ADM and BMI (31.08 ± 0.66 kg/m²) ($R = 0.095$; $p > 0.05$) was revealed. We calculated a weak direct correlation between the level of pro-ADM and HbA1c (9.44 ± 0.31 %) ($R = 0.206$;

$p < 0.05$). A weak negative correlation was established between the level of pro-ADM and with TSH (6.26 ± 0.49 μIU/ml) ($R = -0.289$; $p < 0.05$). A weak positive relationship between the level of pro-ADM and fT3 (1.01 ± 0.81 pg/ml), ($R = 0.054$; $p < 0.01$) and fT4 (5.33 ± 0.49 pmol/ml) was revealed), ($R = 0.102$; $p < 0.01$). In patients with hyperthyroidism, the level of pro-ADM correlated with age in a direct weak force (55.67 ± 2.31 years) ($R = 0.196$; $p < 0.01$). A weak but direct proportional relationship between the level of pro-ADM and BMI (33.14 ± 1.27 kg/m²) ($R = 0.137$; $p > 0.05$) was revealed. A solid direct correlation was calculated between the level of pro-ADM and HbA1c (9.53 ± 0.44 %) ($R = 0.606$; $p < 0.05$). A weak positive correlation was established between the level of pro-ADM and TSH (0.24 ± 0.03 μIU/ml) ($R = 0.240$; $p < 0.01$). A weak negative relationship was found between the level of pro-ADM and fT3 (4.59 ± 0.63 pg/ml), ($R = -0.016$; $p < 0.01$) and fT4 (26.43 ± 2.88 pmol/ml), ($R = -0.181$; $p < 0.01$).

Conclusions. In patients with T2DM, a significant increase in pro-ADM levels was found in the presence of hypothyroidism. This indicator showed a strong positive correlation with age, BMI, and HbA1c in both patient groups. A direct positive correlation between pro-ADM and TSH, and an inverse correlation with fT3 and fT4 were also observed in the hypothyroidism group, while in the hyperthyroidism group, pro-ADM correlated directly with TSH and positively with fT3 and fT4.

Keywords: type 2 diabetes, hypothyroidism, hyperthyroidism, proadrenomedullin.

Дата надходження до редакції 03.06.2024 р.

Дата рецензування 20.08.2024 р.

Дата підписання статті до друку 27.08.2024 р.