

УДК 616.12-008.4 / 616.379-008.64

DOI <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-1-11>

Наталія НИЩУК-ОЛІЙНИК

асистент кафедри терапії і сімейної медицини післядипломної освіти, Івано-Франківський національний медичний університет, вул. Галицька, 2, Івано-Франківськ, Україна, індекс 76000

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4338-6121>

Natalia NYSHCHUK-OLIYNYK

Assistant Professor at the Department of Therapy and Family Medicine of Postgraduate Education, Ivano-Frankivsk National Medical University, Halytska Str., 2, Ivano-Frankivsk, Ukraine, postal code 76000

Бібліографічний опис статті: Нищук-Олійник Н. Оптимізація лікування стабільної ішемічної хвороби серця у разі супутнього цукрового діабету 2 типу з використанням кверцетину та емплагліфлозину. *Сучасна медицина, фармація та психологічне здоров'я*. 2022. Вип. 1(8). С. 81–89. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-1-11>

Bibliographic description of the article: Nyshchuk-Oliynyk T. (2022). Optymizatsiia likuvannia stabilnoi ishemichnoi khvoroby sertsya u razi suputnoho tsukrovoho diabetu 2 typu z vykorystanniam kvvertsetynu ta empah-liflozynu [Optimization of treatment of stable coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes mellitus using quercetin and empagliflozin]. *Suchasna medytsyna, farmatsiia ta psykholohichne zdorovia – Modern Medicine, Pharmacy and Psychological Health*. 1(8). 81–89. DOI: <https://doi.org/10.32689/2663-0672-2022-1-10>

ОПТИМІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ СТАБІЛЬНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ У РАЗІ СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ З ВИКОРИСТАННЯМ КВЕРЦЕТИНУ ТА ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ

Анотація. Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень є однаковим в осіб із ЦД і в пацієнтів із СІХС. ЦД умовно відносять до серцево-судинної патології та розглядають як патогенетичну ланку загальніших порушень стану організму. Комплексна корекція глікемії, гіперліпідемії та артеріальної гіпертензії є основною мішенню терапії, спрямованої на зниження ризику прогресування СІХС у хворих на ЦД 2 типу. Залишається актуальним вивчення можливості і доцільності застосування препаратів з мультимодальною дією, які ефективно могли би впливати на численні патогенетичні компоненти у разі поєднаної патології. **Мета** – оцінка ефективності медикаментозної терапії стабільної ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з використанням біофлавоноїду кверцетину та емплагліфлозину з урахуванням впливу на модифіковані фактори ризику та процеси ремоделювання лівого шлуночка. **Матеріали і методи дослідження.** Проведено обстеження 96 пацієнтів із СІХС: ФК II–III та ЦД, 2 тип. Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на чотири групи: I група (n=22) – пацієнти, які отримували базову терапію, II група (n=26) – отримували на фоні базової терапії препарат кверцетин, III група (n=25) – приймали емплагліфлозин, IV група (n=23) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали кверцетин та емплагліфлозин. Тривалість терапії – 12 тижнів. **Результати.** Застосування кверцетину вірогідно сприяло зменшенню ангінального болю, нападів серцебиття та задишки, а емплагліфлозину сприяло нівелюванню проявів діабетичної полінейропатії, полідипсії та поліурії, зменшенню маси тіла. У пацієнтів, які отримували емплагліфлозин, результати зниження HbA1c свідчать про оптимізацію вуглеводного обміну. Окрім того, емплагліфлозин вірогідно сприяв унормуванню ЗХ, а кверцетин – також ХС ЛНЩ та ХС ЛПВЩ. Застосування емплагліфлозину мало доведений позитивний вплив на внутрішньосерцеву гемодинаму, сприяло регресу гіпертрофії та діастолічної дисфункції лівого шлуночка. **Висновки.** 1. Застосування кверцетину та емплагліфлозину у пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу сприяло суттєвому покращенню загального самопочуття хворих, нівелюванню провідних симптомів. 2. СІХС із супутнім ЦД 2 типу за ліпідним спектром крові відрізняється більш вираженою дисліпідемією атерогенного характеру. Апробована терапія підсилювала антиатерогенний ефект статинів, сприяла зниженню рівня ЗХ та унормування співвідношення його фракцій. 3. Додаткове призначення емплагліфлозину дозволило покращити показники трансмітрального діастолічного потоку: зменшилися значення IVRT, зросло співвідношення E/A. Поліпшення показників діастолічної функції ЛШ супроводжувалося зниженням ІММЛШ, зменшенням КДР ЛШ, при цьому відзначено покращення систолічної функції ЛШ.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет, лікування, кверцетин, емплагліфлозин.

OPTIMIZATION OF TREATMENT OF STABLE CORONARY ARTERY DISEASE AND CONCOMITANT TYPE 2 DIABETES MELLITUS USING QUERCETIN AND EMPAGLIFLOZIN

Abstract. The risk of developing cardiovascular complications is the same in people with diabetes mellitus and in patients with coronary artery disease. Diabetes mellitus is usually referred to as cardiovascular pathology and is considered as a pathogenetic link of the most common disorders of the human organism. Comprehensive correction of glycemia, hyperlipidemia and hypertension is the main target of therapy aimed at reducing the risk of progression of stable coronary artery disease (SCAD) in patients with type 2 diabetes mellitus. It remains relevant to study the possibility and feasibility of using drugs with multimodal action, which could effectively affect the many pathogenetic components of combined pathology. **Study aim** – to evaluate the effectiveness of drug therapy of stable coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes mellitus using bioflavonoid quercetin and empagliflozin,

considering the impact on modified risk factors and left ventricular remodeling processes. **Methods.** 96 patients were examined, all of them had SCAD FC II-III and type 2 diabetes mellitus. Depending on the treatment received, patients were divided into four groups: group I (n = 22) – patients who received basic therapy, group II (n = 26) – received quercetin with basic therapy, group III (n = 25) – took empagliflozin, and group IV (n = 23) – patients who received quercetin on the with basic therapy and empagliflozin. Duration of therapy was 12 weeks. **Results.** The use of quercetin probably helped to reduce angina pain, palpitations, shortness of breath, and empagliflozin helped to eliminate the manifestations of diabetic polyneuropathy, polydipsia and polyuria, and contributed to weight loss. In patients receiving empagliflozin, HbA1c reduction results in optimized carbohydrate metabolism. In addition, empagliflozin is likely to contribute to the normalization of high-density lipoproteins, and quercetin to both low and high-density lipoproteins. The use of empagliflozin has been shown to have a positive effect on intracardiac hemodynamics, which is contributed by the regression of left ventricular hypertrophy and the improvement of diastolic function. **Conclusions.** 1. The use of quercetin and empagliflozin in patients with coronary artery disease and concomitant type 2 diabetes mellitus contributed to a significant improvement in the general well-being of patients, the elimination of leading symptoms. 2. Patients with SCAD and concomitant type 2 diabetes mellitus have more profound changes in the lipid spectrum of the plasma, which is characterized by dyslipidemia being more atherogenic in nature. Studied therapy enhanced the antiatherogenic effect of statins, helped to reduce the level of total cholesterol and normalized the ratio of its fractions. 3. Additional administration of empagliflozin allowed to improve the components of transmitral diastolic flow: decreased IVRT, increased the E/A ratio. The improvement in LV diastolic function was accompanied by a decrease of LV mass index, a decrease in LV end diastolic diameter, an improvement in LV systolic function.

Key words: coronary artery disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, quercetin, empagliflozin.

У сучасній клініці внутрішніх хворіб надзвичайно поширеним явищем є коморбідність – наявність в одного хворого кількох захворювань внутрішніх органів, що пов'язані між собою єдиним патогенетичним механізмом [1]. Ця проблема набуває особливого соціального та медичного значення у випадках, коли поєднані нозології мають суттєвий вплив на якість і тривалість життя хворих [2; 3]. Значну частку коморбідних станів становлять патології системи кровообігу та ендокринної системи [4], зокрема асоціація СІХС та ЦД [5; 6]. У дослідженні DECODE доведено, що постпрандіальна гіперглікемія (ПГ) є незалежним чинником впливу на смертність від кардіоваскулярних ускладнень, причому значнішим, ніж рівень HbA1 [7]. СІХС – захворювання, розвиток якого визначається наявністю та подальшою дестабілізацією обструктивної або необструктивної атеросклеротичної бляшки. Є низка модифікованих і немодифікованих факторів ризику розвитку СІХС. До головних модифікованих факторів ризику ІХС відносять дисліпопротеїдемію, АГ, ЦД, куріння, низьку фізичну активність, ожиріння, стрес, тривогу і депресію. Проте незаперечним фактом є те, що атеросклероз включає неадекватну запальну реакцію у вигляді системного запалення низької інтенсивності [8]. Хронічне системне уповільнене неконтрольоване запалення є основою розвитку багатьох хронічних захворювань, у тому числі атеросклерозу та його ішемічних ускладнень, артеріальної гіпертензії, цукрового діабету 2-го типу, гепатостеатозу та багатьох інших.

Останніми роками у терапії серцево-судинних захворювань приділяється увага препаратам з мультимодальною дією, які безпечно та доведено клінічно ефективно мали вплив на модифіковані фактори ризику прогресування стабільної ішемічної хвороби серця (СІХС), особливо у разі поєднання із цукровим діабетом 2 типу. До таких препаратів належить флавоноїд кверцетин, який є агліконом багатьох рос-

линних флавоноїдних глікозидів, у тому числі рутину. Кверцетин володіє вираженою антиоксидантною та протизапальною активністю, зумовленою блокадою ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженням синтезу лейкотрієнів, серотоніну, гальмуванням продукції прозапальних цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 та інших медіаторів запалення [9]. Механізм захисної дії кверцетину пов'язаний із запобіганням підвищенню концентрації внутрішньоклітинного кальцію у тромбоцитах та гальмуванням процесів тромбогенезу. Антиатерогенний ефект кверцетину здійснюється за рахунок зниження активності перекисного окиснення ліпідів та інгібування ліпопероксидації [8].

Останнім часом ЦД дедалі частіше умовно відносять до серцево-судинної патології, а сучасним інноваційним лікуванням пацієнтів високого серцево-судинного ризику, включаючи СІХС та ЦД 2, є застосування інгібіторів натрій-залежного ко-транспортеру глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2) [10–12]. Переваги ІНЗКТГ2 для пацієнтів із серцево-судинними захворюваннями та ХСН пов'язані зі сприятливим впливом на ендотеліальну функцію, судинну жорсткість, артеріальний тиск (АТ), об'ємну перевантажу, ремоделювання міокарда, фіброз, запалення, оксидативний стрес та нейрогормональну активацію [13–15]. ІНГЛТ2 – новий клас цукрознижувальних препаратів із численними неглікемічними ефектами. Застосування препаратів цього класу відкриває великі перспективи не тільки в плані контролю глікемії, а й у профілактиці ускладнень ЦД [16]. Емпагліфлозин зарекомендував себе як високоефективний препарат для широкого кола пацієнтів із ЦД 2 [17]. Ефективність та безпека тривалого застосування емпагліфлозину у пацієнтів з ЦД 2 і високим кардіоваскулярним ризиком доведена в проспективному багатоцентровому подвійному сліпому рандомізованому дослідженні EMPA-REG OUTCOME [11].

Метою нашого дослідження є оцінка ефективності медикаментозної терапії стабільної ішемічної хвороби серця у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу з використанням біофлавоноїду кварцетину та емпагліфлозину з урахуванням впливу на модифіковані фактори ризику та процеси ремоделювання лівого шлуночка.

Методологія та методи дослідження. Дослідження проводили як відкрите, контрольоване, у паралельних групах, порівняльне, і ґрунтувалось на проведенні комплексного, динамічного, клінічного та лабораторно-інструментального обстеження 96 пацієнтів із СІХС: стабільна стенокардія напруження, ФК II–III (діагноз ґрунтувався на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», який був затверджений наказом МОЗ України від № 2857 від 23 грудня 2021 року [2]) та ЦД, 2 тип, інсуліннепотребуючий (діагноз ґрунтувався на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет II типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.) та клінічної настанови 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2018) [3; 4].

СІХС та ЦД 2 типу частіше були в жінок – 56 осіб (58,33%) проти 40 чоловіків (41,67%), проте така гендерна різниця була недостовірною ($\chi^2=3,541$; $p>0,05$). Вік хворих коливався від 34 до 73 років і у середньому становив $32,28 \pm 1,33$ року. Усі хворі мали збережену систолічну функцію за результатами ехокардіографії (ФВ>50%).

Індекс маси тіла (ІМТ) визначали за рекомендаціями ВООЗ [5]. Діагноз ожиріння встановлювали згідно з рекомендаціями ВООЗ [5], якщо ІМТ становив 30 кг/м² та вище, при цьому I ступінь ожиріння визначали при ІМТ 30–34,9 кг/м², II ступінь – при ІМТ 35–39,9 кг/м², III ступінь – при ІМТ>40 кг/м² [5].

Ехокардіографія (ЕхоКГ) проводилася на ультразвуковому сканері «Logic-5 XP» (GE, США) датчиком 3,5 мГц у положенні хворого на лівому боці під кутом 45° за стандартними методиками. Визначалися основні показники: товщина задньої стінки лівого шлуночка в діастолу (ТЗСЛШ), товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП), кінцево-діастолічний (КДР) і кінцево-сistolічний (КСР) розміри лівого шлуночка, кінцево-діастолічний (КДО) і кінцево-сistolічний (КСО) об'єми лівого шлуночка за алгоритмом площа-довжина, діаметр аорти, максимальний розмір лівого передсердя (ЛП), екскурсія задньої стінки лівого шлуночка (ЕЗСЛШ) і міжшлуночкової перегородки (ЕМШП). ММЛШ індексували до площі поверхні тіла (ІММЛШ). Типи геометрії лівого шлуночка визначалися на підставі відносної товщини стінки ЛШ (ВТ-СЛШ) (менше 0,42 – ексцентричне ремоделювання, 0,42 і більше – концентричне ремоделювання) [18].

Для оцінки ліпідного спектра крові визначали вміст загального холестерину (ЗХ), тригліцеридів (ТГ), ХС ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) з використанням стандартних тест-систем фірми «Ольвекс Діагностикум» (Російська Федерація) ферментативним методом на біохімічному аналізаторі НТІ BioChem FC-120 (НТІ, США). Вміст ХС ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald. Глікований гемоглобін (HbA1c) у цільній крові натще – методом іонообмінної хроматографії.

Статистична обробка отриманих результатів проводилася з допомогою комп'ютерної програми STATISTIKA-8 та пакета статистичних функцій програми «Microsoft Excel» на персональному комп'ютері, застосовуючи варіаційно-статистичний метод аналізу. Вираховували середню арифметичну величину M, середнє квадратичне відхилення δ , середню помилку середньої арифметичної m, число варіант (n), вірогідність різниці двох середніх арифметичних «р». Двобічні величини $p<0,05$ оцінювали достовірними. Кореляційний аналіз проводили за коефіцієнтом Пірсона. Обчислювали чутливість (Se), специфічність (Sp), позитивну та негативну прогностичну цінність, χ^2 критерій.

Стратегія базової терапії в пацієнтів, включених у дисертаційне дослідження, базувалася на положеннях критеріїв уніфікованого клінічного протоколу первинної, екстреної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги «Стабільна ішемічна хвороба серця», який був затверджений Наказом МОЗ України від № 2857 від 23 грудня 2021 року уніфікованого клінічного протоколу «Цукровий діабет II типу» (наказ МОЗ України № 1118 від 21.12.2012 р.) та клінічної настанови 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2018.

Статини	аторвастатин	20 мг 1 р./д	38	39,58
		40 мг 1 р./д.	5	5,21
		80 мг 1 р./д.	2	2,08
	розувастатин	10 мг 1 р./д	43	44,79
		20 мг 1 р./д.	8	8,33
		40 мг 1 р./д.	1	1,04

Залежно від отриманого лікування пацієнти були розподілені на чотири групи: I група (n=22) – пацієнти, які отримували базову терапію згідно з рекомендаціями по СІХС та ЦД 2 типу, II група (n=26) – пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу, які отримували на фоні базової терапії препарат кверцетин («Квертин» ПАТ «Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод», Україна; 1 жувальна таблетка містить кверцетину (у перерахуванні на 100% суху речовину) – 40 мг), номер реєстраційного посвідчення UA/0119/02/01 (термін дії необмежений, з 26.04.2018), в дозі 2 жувальні таблетки

3 рази на добу; III група (n=25) – пацієнтів на фоні базової терапії приймали емплагліфлозин («Джардінс» виробництва **Берінгер Інгельхайм Фарма ГмБХ і Ко. КГ, Німеччина**), номер реєстраційного посвідчення UA/14980/01/01 (термін дії необмежений, з 10.12.2020), в дозі 10 мг по 1 табл. 1 р./добу; IV група (n=23) – пацієнти, які на фоні базової терапії приймали кверцетин у дозі 40 мг 2 табл. 3 р./добу та емплагліфлозин у дозі 10 мг 1 табл. 1 р./добу. Тривалість терапії – 12 тижнів. Усі пацієнти отримували ліпідознижуючу терапію, а саме: 38 пацієнтів отримували аторвастатин у дозі 20 мг 1 р./д, 5 пацієнтів – у дозі 40 мг 1 р./д; 43 пацієнти отримували розувастатин у дозі 10 мг 1 р./д, ще 10 пацієнтів – у дозі 20 мг 1 р./д.

Виклад основного матеріалу дослідження.

Суб'єктивними клінічними ознаками у хворих на СІХС у поєднанні з ЦД 2 типу до початку лікування були типові кардіальні симптоми (ангінальний біль, задишка, серцебиття). Проте інтенсивність та частота типового стенокардитичного нападу все ж була менш виразною. Тобто перебіг СІХС на тлі ЦД 2 типу був малосимптомним, а ішемія – частіше безбольовою. Натомість пацієнти частіше скаржились на втому, біль голови різної локалізації та інтенсивності, запаморочення, серцебиття. Більшість пацієнтів натомість виявляла скарги на біль, оніміння нижніх кінцівок, функціональні порушення нервової системи (дратівливість, безсоння), полідипсію, поліурію, ніхтурію – симптоми, що зазвичай асоційовані із ЦД. Такі прояви клінічної характеристики до та після лікування у хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу представлені в таблиці 1.

Пацієнти II групи, які додатково отримували кверцетин, відзначали як зменшення інтенсивності та частоти виникнення за груднинного болю після лікування в 2,71 рази ($\chi^2=6,718$; $p<0,05$), так і тривалість самого ангінального нападу в 3,5 рази ($\chi^2=1,546$; $p>0,05$), також 18,18% ($\chi^2=2,588$; $p>0,05$) потребували додаткового призначення (табл. 1).

У пацієнтів IV групи комбінована терапія мала позитивний вплив на усунення клінічних проявів ішемії, а саме зменшення інтенсивності та частоти виникнення за груднинного болю в 7,16 рази ($\chi^2=15,769$; $p<0,001$) і тривалості в 6,99 рази ($\chi^2=3,453$; $p>0,05$) після лікування, що достовірно відрізнялось від клініки пацієнтів I групи: ($\chi^2=15,769$; $p<0,001$) і ($\chi^2=15,769$; $p<0,001$) відповідно. Суттєво зменшилась потреба у додатковому прийомі нітрогліцерину – в 11,99 рази ($\chi^2=12,974$; $p<0,001$) та порівняно із I групою ($\chi^2=8,696$; $p<0,001$).

Пацієнти, які отримували додаткове лікування, достовірно частіше почувалися бадьорішими, відзначали покращення працездатності та зменшення втоми в II групі в 2,43 рази ($\chi^2=22,531$; $p<0,001$), в III групі в 5,25 рази ($\chi^2=27,8023,520$ $p<0,001$) і в IV групі в 3,51 рази ($\chi^2=16,293$; $p<0,001$) після повного курсу

лікування. Порівняно із пацієнтами I групи ми також відзначили достовірну відмінність позитивних наслідків лікування: I–II групи ($\chi^2=16,313$; $p<0,05$), I–III групи ($\chi^2=12,504$; $p<0,05$), I–IV групи ($\chi^2=9,823$; $p<0,05$). Клінічно про ефективність кверцетину на покращення функції міокарду свідчило і достовірне зменшення епізодів серцебиття, відповідно у в II групі в 4,35 рази ($\chi^2=7,738$; $p<0,05$) та в IV групі – в 2,49 рази ($\chi^2=7,097$; $p<0,05$), показники якої також були відмінними від I групи ($\chi^2=3,794$; $p<0,05$).

Головний біль у 2,38 рази менше турбував пацієнтів II групи ($\chi^2=9,321$; $p<0,05$) та в 3,81 рази пацієнтів IV групи ($\chi^2=10,020$; $p<0,05$). Натомість у 68,00% пацієнтів II групи, які отримували терапію препаратом емплагліфлозин, епізоди головного болю все ж були, що було недостовірно менше порівняно до лікування ($\chi^2=0,936$; $p>0,05$). Отже, кверцетин мав достовірно кращий вплив на церебральні скарги, про що свідчить відмінність порівняно із I групою: I–II групи ($\chi^2=3,884$; $p<0,05$), I–IV групи ($\chi^2=3,932$; $p<0,05$).

Натомість застосування емплагліфлозину у пацієнтів III та IV груп сприяло нівелюванню проявів діабетичної полінейропатії (біль, оніміння нижніх кінцівок) у процесі лікування у 2,5 рази ($\chi^2=11,628$; $p<0,05$) та 2,14 рази ($\chi^2=5,579$; $p<0,05$), та порівняно із I групою: I–III групи ($\chi^2=4,704$; $p<0,05$), I–IV групи ($\chi^2=4,980$; $p<0,05$). Не менш важливими для пацієнтів були зменшення проявів полідипсії та поліурії/ніхтурії внаслідок прийому емплагліфлозину, відповідно у пацієнтів III групи в 2,75 рази ($\chi^2=4,667$; $p<0,05$) та IV груп в 3,0 рази ($\chi^2=5,380$; $p<0,05$) і в 2,79 рази ($\chi^2=7,263$; $p<0,05$).

У процесі проведеного лікування (через 12 тижнів спостереження) відзначили зменшення гіперглікемії (табл. 2). Зокрема, в пацієнтів I групи – на -3,36% ($p>0,05$), II групи – на -21,88% ($p<0,05$). Більш виразне зменшення вмісту глюкози відбулося в III і IV групах пацієнтів за рахунок призначеної цукрознижуючої терапії. Так, динаміка згаданого показника в III групі становила -54,53% ($p<0,001$), а IV групі – 53,73% ($p<0,001$). Не відзначили вірогідного зниження вмісту в крові HbA1c у I групі обстежених хворих: -9,89% ($p>0,05$).

Натомість у пацієнтів II групи такий показник вірогідно зменшувався на -15,85% ($p<0,05$). У пацієнтів, які додатково отримували емплагліфлозин, результати зниження HbA1c свідчать про оптимізацію вуглеводного обміну, в III групі – на -37,26% ($p<0,001$); у IV групі – на -50,82% ($p<0,001$).

У процесі проведеного лікування в усіх групах обстежених відзначили зменшення середніх значень вмісту у плазмі крові ЗХ (табл. 2). Зокрема, середній вміст у крові ЗХС у хворих I групи зменшився на -5,46% ($p>0,05$), а в хворих II групи – на -29,36% ($p<0,05$); у хворих III групи – на -14,81% ($p<0,05$),

Таблиця 1

Динаміка суб'єктивних клінічних проявів пацієнтів із сітчастю ішемічною хворобою серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних препаратів (n/%)

Скарги	I група n=22		II група n=26		III група n=25		IV група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Ангінальний біль	13/ 59,09	8/ 36,36	14/ 53,84	5/ 19,23*/#	14/ 56,00	8/ 32,00	15/ 62,21	2/ 8,69*/#
Тривалість болю:								
– 1–3 хв.	5/ 22,73	2/ 9,09*	4/ 18,18	2/ 7,96	5/ 20,00	3/ 12,00	5/ 21,74	1/ 4,35*
– 5–10 хв.	6/ 27,27	5/ 22,73	9/ 40,90	3/ 11,54*/#	7/ 28,00	5/ 25,00	7/ 30,43	1/ 4,35*
– 15–20 хв.	3/ 13,64	1/ 4,55*	1/ 3,84	-	2/ 8,00	1/ 4,00	3/ 13,04	-
Біль зникає: – самостійно	2/ 9,09	4/ 18,18*	1/ 3,84	3/ 11,54	1/ 4,00	4/ 16,00	3/ 13,04	1/ 4,35
– у разі прийому нітрогліцерину	11/ 50,00	9/ 40,91	13/ 50,00	2/ 7,96*/#	13/ 52,00	9/ 36,00	12/ 52,17	1/ 4,35*/#
Задишка	18/ 81,82	14/ 63,64	22/ 76,92	7/ 26,92*/#	19/ 76,00	5/ 25,00*/#	20/ 86,96	7/ 30,43*/#
Набряки/ пастозність нижніх кінцівок	13/ 59,09	9/ 40,91	15/ 57,69	4/ 15,38*/#	12/ 48,00	4/ 16,00*/#	13/ 56,52	2/ 8,69*/#
Втома	19/ 86,36	15/ 68,18	20/ 76,92	3/ 11,54*/#	21/ 84,00	4/ 16,00*/#	20/ 86,96	5/ 21,74*/#
Серцебиття	16/ 72,73	12/ 54,55	17/ 65,38	7/ 26,92*/#	16/ 64,00	13/ 52,00*	15/ 65,22	6/ 26,09*/#
Перебої у роботі серця	8/ 36,36	6/ 27,27	9/ 34,61	2/ 7,96	13/ 52,00	10/ 40,00	14/ 60,87	5/ 21,74
Головний біль	18/ 81,82	13/ 59,09	19/ 73,08	8/ 30,77*/#	20/ 80,00	17/ 68,00*	19/ 82,61	3/ 13,04*/#
Запаморочення	15/ 68,18	11/ 50,00	16/ 61,54	6/ 23,08	13/ 52,00	9/ 36,00	14/ 60,87	3/ 13,04
Біль, оніміння нижніх кінцівок	19/ 86,36	14/ 63,64	21/ 80,77	18/ 69,23	20/ 80,00	8/ 32,00*/#	15/ 65,22	7/ 30,43*/#
Функціональні порушення нервової системи	17/ 72,27	14/ 63,64	15/ 57,69	7/ 26,92*/#	17/ 68,00	11/ 75,00	13/ 56,52	5/ 21,74*/#
Полідипсія	15/ 68,18	11/ 50,00	16/ 61,54	10/ 38,46	14/ 56,00	3/ 12,00*/#	12/ 52,17	4/ 17,39*/#
Поліурія, ніхтурія	11/ 50,00	9/ 40,60	13/ 50,00	9/ 34,62	11/ 44,00	4/ 16,00*/#	14/ 60,87	5/ 21,74*/#

Примітки:

* – $p < 0,05$ – статистична достовірність відмінності показників до і після лікування# – $p < 0,05$ – статистична достовірність відмінності показників після лікування порівняно із I групою.

IV групи – на -27,77% ($p < 0,0$). Встановлено позитивний вплив кверцетину, про що свідчить відмінність із показниками 1 групи ($p < 0,05$).

Кверцетин показав свою ефективність стосовно ймовірного потенціювання дії статинів щодо зменшення рівнів ХС ЛПНЩ у крові. Відзначили суттєвий прогрес у динаміці зменшення рівнів у крові

ХС ЛПНЩ після лікування та порівняно із I групою: у хворих II групи – на -18,34% ($p < 0,05$) та на -13,64% ($p < 0,05$), у хворих IV групи – на -17,40% ($p < 0,05$) та на 11,89% ($p < 0,05$). Встановили також тенденцію до зниження рівнів цього показника і у пацієнтів I групи – на -5,91% ($p > 0,05$) та у пацієнтів III групи – на -8,21% ($p > 0,05$). Також отримали переконливі докази

Таблиця 2
Динаміка вуглеводного обміну і показників ліпідного спектра у пацієнтів із стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних препаратів (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	I група n=22		II група n=26		III група n=25		IV група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
Глюкоза, ммоль/л Δ% Δ1%	9,22±0,17	8,92±0,76 -3,36	9,61±0,24	7,86±0,31* /# -21,88 -13,48	9,55±0,021	6,18±0,16* /# -54,53 -44,34	9,33±0,29	6,09±0,19* /# -53,73 -46,48
HbA1C, % Δ% Δ1%	8,77±0,46	7,98±0,43 -9,89	8,89±0,33	7,76±0,23* -15,85 -2,83	8,95±0,29	6,52±0,16* /# -37,26 -22,39	9,11±0,37	6,04±0,22* /# -50,82 -32,12
Загальний ХС, ммоль/л Δ% Δ1%	8,31±0,07	7,88±0,06 -5,46	8,24±0,03	6,37±0,25* /# -29,36 -25,27	8,29±0,05	7,22±0,31* -14,81 -9,14	8,19±0,06	6,41±0,19* /# -27,77 -22,93
ХС ЛПНЩ, ммоль/л Δ% Δ1%	5,38±0,11	5,08±0,04 -5,91	5,29±0,20	4,47±0,16* /# -18,34 -13,64	5,27±0,03	4,87±0,16 -8,21 -4,31	5,33±0,17	4,54±0,09* /# -17,40 -11,89
ХС ЛПВЩ, ммоль/л Δ% Δ1%	1,11±0,02	1,13±0,04 1,77	1,12±0,02	1,28±0,03* /# 12,50 11,71	1,09±0,06	1,22±0,03 10,65 7,37	1,10±0,07	1,31±0,09* /# 16,03 13,74
ТГ, ммоль/л Δ% Δ1%	2,39±0,04	2,27±0,20 -5,28	2,34±0,19	2,16±0,08 -8,33 -5,92	2,39±0,08	2,24±0,07 -6,69 -1,24	2,28±0,04	2,13±0,03 -7,04 -6,57

Примітки:

* - $p < 0,05$ – статистична достовірність відмінності показників до і після лікування

- $p < 0,05$ – статистична достовірність відмінності показників після лікування порівняно із I групою.

Таблиця 3

Динаміка показників кардіального ремоделювання у пацієнтів зі стабільною ішемічною хворобою серця у поєднанні із цукровим діабетом 2 типу під впливом досліджуваних препаратів (M±m)

Показник, одиниці вимірювання	Групи		I група n=22		II група n=26		III група n=25		IV група n=23	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
ІММЛШ, г/м ² Δ%	124,92±9,27	122,47±6,80 -2,00	124,27±10,02	117,31±9,27 -5,93	127,29±10,21	113,91±8,75* -11,74	126,23±4,84	119,20±8,27* -15,59		
ТМШП, мм Δ%	10,72±0,67	10,27±0,75 -5,09	10,69±0,54	9,87±0,27 -7,59	10,76±0,83	9,79±0,37 -9,91	10,66±0,91	9,96±1,27 -7,03		
ТЗСЛШ, мм Δ%	10,74±0,42	10,22±0,47 -5,08	10,66±0,30	10,01±0,65 -6,49	10,59±0,73	9,57±0,34 -10,65	10,70±0,64	9,97±0,39 -7,32		
d ЛП, мм Δ%	39,94±2,27	39,79±3,33 -3,77	40,42±2,46	39,94±2,41 -1,20	40,57±0,84	39,26±1,17 -3,33	40,28±0,94	38,88±0,46 -3,60		
КСР ЛШ, мм Δ%	34,33±2,07	32,01±3,13 -7,24	34,42±2,70	31,19±1,76* -10,36	34,59±1,67	31,34±1,93* -10,37	34,42±1,95	31,03±1,16* -10,92		
КДР ЛШ, мм Δ%	54,47±3,79	52,04±2,22 -4,67	54,67±3,16	49,45±1,19* -10,56	54,43±2,08	48,48±1,76* -12,27	54,52±2,23	46,91±2,02* -16,22		
КСО ЛШ, мл Δ%	63,14±5,51	62,97±4,63 -0,26	63,76±4,97	59,97±4,06 -6,32	62,55±2,77	58,27±3,40 -7,35	62,65±5,15	56,77±4,16 -10,36		
КДО ЛШ, мл Δ%	145,82±6,79	143,72±2,12 -1,46	145,93±6,79	142,22±3,17 -2,61	145,88±3,91	139,77±5,34 -4,37	145,12±6,49	139,18±2,16 -4,27		
ВТС ЛШ, од Δ%	0,53±0,01	0,52±0,02 -1,92	0,54±0,03	0,50±0,02 -8,00	0,55±0,01	0,42±0,02* -30,95	0,54±0,04	0,38±0,01* -42,11		
ФВ, % Δ%	55,57±1,36	56,81±3,14 2,18	55,67±2,29	59,56±2,19 6,53	53,94±0,46	60,92±1,47* 11,95	55,73±1,39	61,27±3,33 9,41		
Е/А, ум.од. Δ%	0,77±0,02	0,80±0,03 3,75	0,79±0,01	1,01±0,09* 21,78	0,76±0,03	1,11±0,03* 31,53	0,79±0,04	1,14±0,02* 30,70		
DT, мс Δ%	199,29±12,23	190,64±14,14 -4,54	201,39±19,14	189,62±9,76 -6,21	199,21±12,22	187,83±11,11 -6,06	201,44±12,74	184,28±13,81 -9,31		
IVRT, мс Δ%	104,29±9,72	99,94±4,91 -4,35	103,75±6,45	86,01±5,91* -20,62	102,29±6,49	86,45±10,03* -18,32	106,33±7,51	86,84±4,93* -22,44		

Примітка:

* - p<0,05 – статистична достовірність відмінності показників до і після лікування

сприяючого впливу кверцетину на підвищення рівнів у крові ХС ЛПВЩ після лікування та порівняно із I групою: у хворих II групи – на 12,50% ($p < 0,05$) та на 11,71% ($p < 0,05$), у хворих IV групи – на 16,03% ($p < 0,05$) та на 13,74% ($p < 0,05$). У процесі лікування не відзначали вірогідних змін середніх значень вмісту в крові ХС ЛПВЩ у пацієнтів III групи, які отримували емпагліфлозин ($p > 0,05$). Рівні ТГ вірогідно не змінювались у плазмі обстежених хворих, незалежно від призначених лікувальних комплексів ($p > 0,05$).

Отже, ми відзначили адитивний вплив кверцетину на ліпідний профіль пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу у вигляді зниження рівня ЗХ та унормування рівнів ХС ЛПНЩ і ХС ЛПВЩ. Натомість, як зазначають А.В. Миськів, В.С. Заремба, у пацієнтів із ЦД у разі застосування кверцетину встановлено також зниження і рівнів ТГ [19]. Вважають, що кверцетин чинить такі сприятливі ефекти, як протидіабетичний (гальмування всмоктування глюкози в кишечнику, підвищення чутливості до інсуліну, покращення утилізації глюкози тканинами) [20], урикодепресорний (пригнічення активності ксантиноксидази) [21], знеболювальний [22]. Застосування інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу призводить до зниження частоти розвитку гіперглікемії у хворих на ЦД 2-го типу за рахунок зменшення реабсорбції глюкози в нирках, а отже, збільшення екскреції глюкози із сечею [23]. Є дані про те, що застосування НГК 2-го типу як у вигляді монотерапії, так і в поєднанні з іншими гіпоглікемічними препаратами призводить до зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA1c) у хворих на ЦД 2-го типу, включаючи хворих з хронічною хворобою нирок II або III стадії [24]. За результатами міжнародного багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження EMPA-REG OUTCOME [11] є повідомлення про те, що прийом емпагліфлозину супроводжувався збільшенням концентрації як ХС ЛПВЩ та зниженням концентрації ХС ЛНЩ.

Внаслідок лікування частина пацієнтів активно втрачала масу тіла. У середньому у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, за 12 тижнів спостереження встановлено зменшення ІМТ на 11,89% ($p < 0,05$) у пацієнтів II групи та на 15,78% ($p < 0,05$) у пацієнтів IV групи.

Також оцінювали показники кардіально-ремоделювання у хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу залежно від отриманого лікування (табл. 3). У пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу, які додатково отримували порівняно зі здоровими особами, через 12 тижнів лікування відзначене вірогідне зменшення ступеня гіпертрофії ЛШ за даними ІММЛШ, відповідно на -11,74% ($p < 0,05$) в II групі та на -15,59% ($p < 0,05$) в IV групі.

У II, III і IV групах хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу відзначали зменшення середніх значень показника кінцевого діастолічного розміру лівого шлуночка (КДР). Так, у пацієнтів II групи такий параметр зменшився на -10,56% ($p < 0,05$), у III групі такий параметр зменшився на -12,27% ($p < 0,05$), у пацієнтів IV групи – на -16,22% ($p < 0,05$). Не відзначена вірогідна різниця у динаміці зазначеного показника залежно в I групі ($p > 0,05$).

Спостерігали також зменшення середніх значень кінцевого систолічного розміру (КСР) лівого шлуночка. Так, у хворих II групи КСР зменшився на -10,36% ($p < 0,05$), у пацієнтів III групи – на -10,37% ($p < 0,05$), у хворих IV групи – на -10,92% ($p < 0,05$).

Дослідження характеру трансмітрального діастолічного кровоплину показало, що порушення діастолічної функції ЛШ мало місце у 72,91% хворих на СІХС із супутнім ЦД 2 типу до лікування. За результатами 12-тижневого лікування у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, вірогідно зменшилась відносна товщина стінки ЛШ (ВТС ЛШ) відповідно на -30,95% ($p < 0,001$) у пацієнтів III групи та на -42,11% ($p < 0,001$) у пацієнтів IV групи. Незалежно від додаткового призначення препаратів достовірно отримали підтвердження зменшення порушення процесів релаксації міокарда за даними зростання відношення Е/А відповідно в II групі на 21,78% ($p < 0,001$), в III групі – на 31,53% ($p < 0,001$), в IV групі – на 30,70% ($p < 0,001$).

Отже, застосування емпагліфлозину вірогідно зменшує структурно-функціональну перебудову лівих відділів серця у хворих на СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу та сприяє зменшенню діастолічної дисфункції ЛШ, що, своєю чергою, сповільнює прогресування серцевої недостатності та формування електричної нестабільності міокарда.

Висновки. Застосування кверцетину та емпагліфлозину на тлі застосування базової терапії у пацієнтів із СІХС у поєднанні із ЦД 2 типу сприяло суттєвому покращенню загального самопочуття хворих, нівелюванню провідних симптомів.

Додаткове призначення емпагліфлозину дозволило покращити показники трансмітрального діастолічного потоку: зменшилися значення ІVRT, зросло співвідношення Е/А. Поліпшення показників діастолічної функції ЛШ супроводжувалося зниженням ІММЛШ, зменшенням КДР ЛШ, при цьому відзначено покращення систолічної функції ЛШ.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікту інтересів немає.

Інформація про фінансування. Автор гарантує, що він не отримував жодних винагород у будь-якій формі, здатних вплинути на результати роботи.

Особистий внесок кожного автора у виконання роботи. Нищук-Олійник Н.Б. – ідея, мета, збір матеріалу дослідження, аналіз отриманих результатів, підготовка тексту статті.

Список використаних джерел:

1. Haas A. V., McDonnell M.E. Pathogenesis of cardiovascular disease in diabetes. *Endocrinology and Metabolism Clinics*. 2018; 47(1): 51–63.
2. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi, vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) "Stabilna ishemichna khvoroba sertsia". Nakaz Ministerstva okhorony zdorovia Ukrainy vid 23.12.2021 № 2857. 2021. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2016_152_ykpm_d_ghs.pdf
3. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal*. 2020 Jan; 41(2): 255–323. URL: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>
4. Unifikovanyi klinichniy protokol pervynnoi vtorynnoi (spetsializovanoi) ta tretynnoi (vysokospetsializovanoi) medychnoi dopomohy (UKPMD) "Tsukrovyy diabet II typu". Nakaz MOZ Ukrainy № 1118 vid 21.12.2012 roku. 2012. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/2012_1118ykpm_d.pdf
5. WHO Consultation on Obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva PP – Geneva: World Health Organization; 2000. (WHO technical report series ; 894). URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42330>
6. Pastor A., Conn J., MacIsaac R.J., Bonomo Y. Alcohol and illicit drug use in people with diabetes. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2020; 8(3): 239–48.
7. Litwak L.E., Elbert A., Faingold C., Grosembacher L.A., Proietti A., Puchulu F. Insulinoterapia en situaciones especiales. *MEDICINA (Buenos Aires)*. 2017; 77(5): 410–421.
8. Roy P., Orecchioni M., Ley K. How the immune system shapes atherosclerosis: roles of innate and adaptive immunity. *Nature Reviews Immunology*. 2021; 1–15.
9. Nechyporuk N. Korvityn® – novi mozhlyvosti vidomoho preparatu kriz pryzmu doslidzhen. *Zdorovia Ukrainy*. 2019 Sep (cited 2022 May 24); 65(4): 37–37. URL: <https://health-ua.com/multimedia/4/3/2/1/9/1569415673.pdf#page=37>
10. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *New England Journal of Medicine*. 2015; 373(22): 2117–2128.
11. Fitchett D., Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Hantel S., Salsali A., et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016; 37(19): 1526–34.
12. Barnett A.H., Mithal A., Manassie J., Jones R., Rattunde H., Woerle H.J., et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2014; 2(5): 369–384.
13. Scheen A.J. Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nature reviews endocrinology*. 2020; 16(10): 556–577.
14. Cowie M.R., Fisher M. SGLT2 inhibitors: mechanisms of cardiovascular benefit beyond glycaemic control. *Nature Reviews Cardiology*. 2020; 17(12): 761–72.
15. Anker S.D., Khan M.S., Shahid I., Filippatos G., Coats A.J.S., Butler J. Sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in heart failure with preserved ejection fraction: reasons for optimism. *Eur J Heart Fail*. 2021; 23(8): 1250–1255.
16. Hiruma S., Shigiyama F., Hisatake S., Mizumura S., Shiraga N., Hori M., et al. A prospective randomized study comparing effects of empagliflozin to sitagliptin on cardiac fat accumulation, cardiac function, and cardiac metabolism in patients with early-stage type 2 diabetes: the ASSET study. *Cardiovasc Diabetol*. 2021; 20(1): 1–13.
17. Zhang Y.J., Han S.L., Sun X.F., Wang S.X., Wang H.Y., Liu X., et al. Efficacy and safety of empagliflozin for type 2 diabetes mellitus: meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine*. 2018; 97(43).
18. Lazoryshynets V.V., Kovalenko V.M., Potashev S.V., Fedkiv S.V., Rudenko A.V., Vitovskiy R.M., et al. Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: Recommendations from the Association of Cardiovascular Surgeons of Ukraine and Ukrainian Society of Cardiology. *Ukrainian Journal of Cardiovascular Surgery*. 2020 Dec; (4 (41) SE-RECOMMENDATIONS). URL: <http://cvs.org.ua/index.php/ujcvs/article/view/391>
19. Zaremba V.S., Myskiv V.S., Chorniak N.I. Vplyv kompleksnoho likuvannia z vykorystanniam vodorozchynnoi formy kvartsetynu (korvitynu) na pokaznyky endotelialnoi funktsii ta lipidnoho spektru krovi u khvorykh na syndrom diabetychnoi stopy. *Praktychna medytsyna*. 2011; 17(3): 13–20.
20. M. Eid H., S. Haddad P. The antidiabetic potential of quercetin: underlying mechanisms. *Curr Med Chem*. 2017; 24(4): 355–364.
21. Mohos V., Pánovics A., Fliszár-Nyúl E., Schilli G., Hetényi C., Mladěnka P., et al. Inhibitory effects of quercetin and its human and microbial metabolites on xanthine oxidase enzyme. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(11): 2681.
22. Mondal A., Maity T.K., Bishayee A. Analgesic and anti-inflammatory activities of quercetin-3-methoxy-4'-glucosyl-7-glucoside isolated from Indian medicinal plant *Melothria heterophylla*. *Medicines*. 2019; 6(2): 59.
23. Yakovleva T., Sokolov V., Chu L., Tang W., Greasley P.J., Peilto Sjögren H., et al. Comparison of the urinary glucose excretion contributions of SGLT2 and SGLT1: a quantitative systems pharmacology analysis in healthy individuals and patients with type 2 diabetes treated with SGLT2 inhibitors. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2019; 21(12): 2684–2693.
24. Takahashi K., Nakamura A., Furusawa S., Yokozeki K., Sugawara H., Yanagisawa H., et al. Initial dip predicts renal protective effects after the administration of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease with normoalbuminuria. *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*. 2020; 22: 100244.