

© 2023 by the author(s).

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.108>

УДК: 616.12-005.4+616.379-008.65]-008.9-085.225.2-07:616.441:616.15-07

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ, ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ТЕЛМІСАРТАНУ У СКЛАДІ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ПАЦІЄНТІВ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ, ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ НА ҐРУНТІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

¹Чмир Н.В. ORCID: 0000-0001-8208-7303

¹Дутка Р.Я. ORCID: 0000-0002-2130-9811

²Світлик Г.В. ORCID: 0000-0002-1083-3204

¹Дроник І.С. ORCID: 0000-0002-2274-4022

¹Абрагамович Х.Я. ORCID: 0000-0002-0557-0227

¹Діденко О.З. ORCID: 0000-0002-5690-5429

³Дробінська Н.В. ORCID: 0000-0002-4714-3688

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

¹ Кафедра пропедевтики внутрішньої медицини

² Кафедра сімейної медицини ФПДО

³ Кафедра внутрішньої медицини № 1

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, метаболічний синдром, функція щитоподібної залози, телмісартан

Для цитування: Чмир Н.В., Дутка Р.Я., Світлик Г.В., Дроник І.С., Абрагамович Х.Я., Діденко О.З., Дробінська Н.В. Особливості показників вуглеводного обміну, функціонального стану щитоподібної залози при застосуванні телмісартану у складі комплексної терапії пацієнтів з ішемічною хворобою серця, цукровим діабетом 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому. Львівський медичний часопис. 2023. Т. 29. № 3-4. С. 108-120.

DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.3-4.108>

Для кореспонденції: Чмир Наталія Василівна, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, асистент кафедри пропедевтики внутрішньої медицини, доктор філософії, e-mail: nataljakushnir@gmail.com

Стаття надійшла: 11.10.2023 **Прийнята до друку:** 7.12.2023

PECULIARITIES OF CARBOHYDRATE METABOLISM INDICATORS, THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND IN THE COURSE TREATMENT WITH TELMISARTAN AS PART OF THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON THE BASIS OF METABOLIC SYNDROME

¹Nataliya Chmyr ORCID: 0000-0001-8208-7303

¹Roman Dutka ORCID: 0000-0002-2130-9811

²Halyna Svitlyk ORCID: 0000-0002-1083-3204

¹Iryna Dronyk ORCID: 0000-0002-2274-4022

¹Khrystyna Abrahamovych ORCID: 0000-0002-0557-0227

¹Oksana Didenko ORCID: 0000-0002-5690-5429

³Nataliia Drobin'ska ORCID: 0000-0002-4714-3688

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

¹Department of Propedeutics of Internal Medicine

²Department of family medicine FPGE

³Department of Internal Medicine № 1

Keywords: Coronary Artery Disease, type II Diabetes Mellitus, Metabolic Syndrome, thyroid function, Telmisartan

For citation: Chmyr N, Dutka R, Svitlyk H, Dronyk I, Abrahamovych K, Didenko O, Drobin'ska N. Peculiarities of carbohydrate metabolism indicators, the functional state of the thyroid gland in the course treatment with Telmisartan as part of the complex therapy of patients with Coronary Artery Disease, type 2 Diabetes Mellitus on the basis of Metabolic Syndrome. Acta Medica Leopoliensia. 2023;29(3-4):108-120. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2023.1-2.108>

For correspondence: Chmyr N.V, PhD, assistant professor of Department of Propaedeutic of Internal Medicine, Danylo Halytsky Lviv National Medical University, e-mail: nataljakushnir@gmail.com

Received: October 11, 2023 **Accepted:** December 7, 2023

Реферат

Мета. Вивчення особливостей показників вуглеводного обміну, функціонального стану щитоподібної залози при застосуванні телмісартану у складі комплексної терапії пацієнтів з ІХС, ЦД 2 типу на ґрунті МС.

Матеріал і методи. На першому етапі проведено формування груп: дослідної (ДГ) та групи порівняння (ГП). Дослідна група, що налічувала 27 пацієнтів, серед яких було 13 чоловіків та 14 жінок, отримувала телмісартан 80 мг/добу у складі комплексної терапії (метформін, амлодипін, розувастатин, ацетилсаліцилову кислоту та нітрогліцерин за потреби). Група порівняння, котра складалася з 24 пацієнтів (12 чоловіків і 12 жінок), отримувала крім вищевказаної стандартної терапії раміпріл, 5 мг/добу. На другому етапі у пацієнтів проводилося дослідження вуглеводного обміну та тиреотропного гормону і вільного тироксину. На третьому етапі - призначено лікування на один місяць. Доза метформіну не змінювалася в процесі дослідження. Четвертий етап - повторне дослідження гормонів та параметрів вуглеводного метаболізму через місяць після початку терапії. Група контролю складалася з 40 осіб - практично здорових 17 чоловіків та 23 жінки. Робота передбачала дослідження параметрів вуглеводного спектру, а також гормонів: вТ4 та ТТГ, контроль параметрів артеріального тиску. Пацієнтам двічі проведено обстеження: у день надходження на стаціонарне лікування та через один місяць. За результатами отриманих даних проведено порівняння досліджуваних груп між собою, а також з групою практично здорових осіб.

Результати й обговорення. У дослідженні порівнювали динаміку параметрів артеріального тиску, показників вуглеводного обміну, тиреотропного гормону і вільного тироксину у хворих на ІХС та компенсований ЦД 2 типу на ґрунті МС, залежно від уживання телмісартану чи раміпрілу на фоні стандартної терапії, що включала метформін, амлодипін, ацетилсаліцилову кислоту. У групі, котра приймала телмісартан у складі комплексного лікування, виявлено зменшення клінічних проявів синтронічної патології, зауважено позитивну динаміку показників діастолічного артеріального тиску вже навіть через один місяць лікування. У пацієнтів спостерігалось зменшення частоти виникнення приступів стенокардії, зменшення задухи, серцебиття при фізичному навантаженні, головного болю, головокружіння, тривожності, покращення уваги і пам'яті. Результати нашого дослідження свідчать, що застосування телмісартану у складі комплексної терапії сприяло змінам параметрів вуглеводного обміну: достовірно значніше знижувалася глюкоза крові натще, рівень інсуліну, індекс HOMA-IR, що можна пояснити зменшенням інсулінорезистентності при додаванні телмісартану до складу комплексного лікування. На відміну від вищевказаних параметрів, показники глікозильованого гемоглобіну через один місяць

Abstract

Aim. Is to study the characteristics of carbohydrate metabolism indicators, the functional state of the thyroid gland in the course treatment with Telmisartan as a part of the complex therapy of patients with Coronary Artery Disease, type 2 Diabetes Mellitus on the basis of Metabolic Syndrome.

Materials and Methods. Research design. The first stage - formation of groups (the experimental group and the comparison group). The experimental group consisting of 27 patients (13 men and 14 women), taking Telmisartan 80 mg/day as a part of complex therapy (Metformin, Amlodipine, Rosuvastatin, Acetylsalicylic acid, and Nitroglycerin as needed). The comparison group consisting of 24 patients (12 men and 12 women) taking Ramipril, 5 mg/day in addition to the standard therapy, mentioned above. At the second stage, the patients were examined for carbohydrate metabolism and Thyroid-stimulating hormone and free Thyroxine. At the third stage, patients were prescribed the treatment for 1 month. The dose of metformin did not change during the study. Re-examination of hormones and carbohydrate metabolism parameters one month after the start of therapy was carried out at the fourth stage. The control group consisted of 40 practically healthy people (17 men and 23 women). The work involved researching the carbohydrate spectrum parameters as well as the followings hormones: free Thyroxine and Thyroid-stimulating hormone, control of blood pressure parameters. The Patients were examined twice, on the day of admission to inpatient treatment and after 1 month. According to the results of the obtained data, the studied groups were compared with each other, as well as with a group of healthy individuals.

Results and Discussion. The study compared the dynamics of blood pressure parameters, indicators of carbohydrate metabolism, Thyroid-stimulating hormone and Free thyroxine in patients with Coronary Artery Disease and compensated type 2 Diabetes Mellitus on the basis of Metabolic Syndrome, depending on their intake of Telmisartan or Ramipril against the background of standard therapy, which included: Metformin, Amlodipine, Acetylsalicylic acid. In the group taking Telmisartan as part of complex treatment, a decrease in clinical manifestations of syntropic pathology was found, and the presence of positive dynamics of diastolic blood pressure indicators was noted even after 1 month of treatment. Patients experienced a decrease in the frequency of angina attacks, reduced shortness of breath, palpitations during exercise, headaches, dizziness, anxiety, improved attention and memory. The results of our study show taking Telmisartan as a part of complex therapy contributed to changes in the parameters of carbohydrate metabolism such as fasting blood glucose, insulin level, HOMA-IR index decreased significantly, which can be explained by a decrease in insulin resistance at addition Telmisartan to the complex treatment. In contrast to the mentioned above parameters, indicators of glycosylated hemoglobin after 1 month treatment did not change significantly, which can be explained by the insufficient duration of treatment. In the

лікування достовірно не змінювалися, що можна пояснити недостатньою тривалістю лікування для зміни цього показника. У хворих дослідної групи виявлено, що рівень ТТГ достовірно знижувався упродовж лікування телмісартаном у складі комплексної терапії, на відміну від групи порівняння, яка приймала при цьому раміприл. Рівень вільного тироксину у хворих ДГ зростає через місяць з початку терапії, тоді як у пацієнтів ГП - залишався без змін.

Висновки. Встановлено ефективність корекції параметрів діастолічного АТ, наявність особливостей змін показників вуглеводного обміну та функціонального стану щитоподібної залози при застосуванні телмісартану у складі комплексної терапії пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС. Застосування телмісартану у складі комплексного лікування зменшує інсулінорезистентність; сприяє зниженню рівня глюкози крові натще, значень індексу HOMA-IR, а також вмісту інсуліну у крові. Використання телмісартану у хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому сприяє зниженню рівня ТТГ та підвищенню i вТ4 (у межах референтних значень), що підтверджує його участь у корекції метаболічних змін.

Вступ

Упродовж останніх років чітко спостерігається зростання поширеності ожиріння, цукрового діабету 2 типу (ЦД), ішемічної хвороби серця (ІХС). Серцево-судинні захворювання щорічно є причиною смерті близько 2,2 млн жінок і 1,9 млн чоловіків у Європі [1,2]. Ці тенденції роблять актуальною проблему всебічного вивчення метаболічного синдрому (МС) - кластера факторів ризику виникнення ЦД та ІХС, що подвоює ризик виникнення атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ССЗ) [3]. Актуальним є дослідження телмісартану - блокатора рецепторів ангіотензину 2, який має комплексну патогенетичну дію на синтропічну патологію ІХС, ЦД 2 типу на ґрунті МС.

Експериментальні дослідження засвідчують "центральну" протизапальну дію телмісартану на рівні гіпоталамусу, зниження лептинорезистентності та маси тіла[4]. Агоністична дія цього засобу на рецептори активації проліферації пероксисом (PPAR γ) адипоцитів посилює експресію гена адипонектину, пояснює сприятливий вплив на метаболічний статус [5]. Дослідження метааналізу

patients of the experimental group, it was found that the level of Thyroid-stimulating hormone significantly decreased during treatment with Telmisartan as part of complex therapy, in contrast to the comparison group, taking Ramipril at the same time. The level of free Thyroxine in patients with experimental group increased a month after start of therapy, while it remained unchanged in patients with comparison group.

Conclusions. The effectiveness of correction of diastolic blood pressure parameters, the presence of peculiarities of changes in carbohydrate metabolism and thyroid functional state when Telmisartan is used as part of the complex therapy of patients with Coronary Artery Disease and compensated type 2 Diabetes Mellitus on the basis of Metabolic Syndrome. The use of Telmisartan as part of complex treatment reduces insulin resistance; helps to reduce the level of fasting blood glucose, values of the HOMA-IR index, as well as the amount of insulin in the blood. The use of Telmisartan in patients with Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus on the basis of Metabolic Syndrome aids in reducing the level of Thyroid-stimulating hormone and increase in free Thyroxine (within the reference values), confirming participation in the correction of metabolic changes.

свідчать, що телмісартан покращує чутливість до інсуліну, знижує рівень глюкози, інсуліну, HOMA-IR індекс[6]. Тісний зв'язок між РААС та гіпоталамо-гіпофізарною системою є предметом вивчення численних праць [7]. Досліджено, що навіть короткотривале уживання телмісартану сприяє покращенню вуглеводного метаболізму та підвищенню рівнів адипонектину [7], покращенню функції гіпоталамо-гіпофізарної системи[8].

Однак зміни вуглеводного метаболізму, функціонального стану щитоподібної залози при лікуванні телмісартаном досліджені недостатньо, що й підтверджує актуальність цієї роботи.

Мета дослідження: вивчення особливостей показників вуглеводного обміну, функціонального стану щитоподібної залози при застосуванні телмісартану у складі комплексної терапії пацієнтів з ІХС, ЦД 2 типу на ґрунті МС.

Матеріали і методи

Робота виконана як відкрите проспективне обсерваційне дослідження.

Набір матеріалу здійснювали на базі Львівського обласного державного клінічного

лікувально-діагностичного ендокринологічного центру та КНП "Львівське територіальне медичне об'єднання "Клінічна лікарня планового лікування, реабілітації та паліативної допомоги".

Карта досліджень та формуляр інформованої згоди пацієнта схвалені комісією з питань біомедичної етики ЛНМУ імені Данила Галицького, протокол № 5 від 22.05.2019 р.

Проведено дослідження 51 хворого, співставного за віком та статтю з наявністю ішемічної хвороби серця та компенсованого цукрового діабету 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому. Перший етап дослідження передбачав формування груп - дослідної та групи порівняння. Дослідна група, що налічувала 27 пацієнтів, серед яких було 13 чоловіків та 14 жінок, отримувала телмісартан 80 мг/добу у складі комплексної терапії, яка включала метформін, амлодипін, розувастатин, ацетилсаліцилову кислоту та нітрогліцерин у разі потреби.

Група порівняння, що була сформована з 24 пацієнтів, серед яких було 12 чоловіків і 12 жінок, отримувала раміприл (замість телмісартану), 5 мг/добу у складі вищевказаної стандартної терапії.

Другий етап передбачав дослідження у пацієнтів вуглеводного обміну та гормонів ТТГ і вТ4. На третьому етапі хворим обох груп призначено вищевказане лікування на один місяць, після чого четвертий етап включав повторне дослідження гормонів та параметрів вуглеводного метаболізму. Доза метформіну не змінювалася в процесі дослідження у всіх пацієнтів.

Група контролю складала 40 осіб, серед яких 17 чоловіків та 23 жінки, котрі були практично здоровими.

Критеріями виключення були поганий комплайєнс, вагітність, відсутність інформованої згоди на участь у дослідженні, наявність гострої та хронічної патології в стадії субкомпенсації і декомпенсації.

Основні покази для включення у наукове дослідження передбачали наявність інформованої згоди хворого брати участь у дослідженні, діагноз ІХС та компенсований ЦД

2 типу, на ґрунті МС (з наявністю ожиріння, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, порушенням толерантності до вуглеводів), відсутність критеріїв виключення. МС встановлювали згідно з діагностичними критеріями IDF [9]. Діагноз ішемічної хвороби серця верифіковано на основі результатів клінічного обстеження відповідно до рекомендацій ESC, а також АНА [10]. У пацієнтів ішемічна хвороба серця була представлена стабільною стенокардією I-II ФК та серцевою недостатністю I-II ФК. Діагноз цукрового діабету 2 типу встановлено відповідно до рекомендацій ADA та EASD [11]. Для визначення рівня глюкози крові використано колориметричний метод і набір реагентів "Глюкоза "СпЛ" in vitro". Із метою визначення рівня інсуліну використано набір реактивів DRG (USA) та метод імуноферментного аналізу.

HbA1c (%) визначали, використавши тест-систему компанії "BIO-RAD" (США) (згідно з методом сертифікованого відповідно до National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)), із застосуванням хроматографічного методу.

Інсулінорезистентність (IP) встановлювали за розрахунком індексу HOMA (Homeostasis Model Assessment) HOMA-IR - Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance (оцінка моделі гомеостазу для інсулінорезистентності) за формулою: $HOMA-IR = \text{інсулін сироватки крові натщесерце (МОд/мл)} * \text{глюкоза плазми натщесерце (ммоль/л)} / 22,5$ (у. о.). Верхня межа норми цього показника становить 2,77 у. о.

У пацієнтів досліджуваних груп визначали рівні вТ4, ТТГ, використавши метод твердофазного імуноферментного аналізу з набором реактивів "ДС-ІФА-Тироїд-ТТГ".

Статистична обробка даних проводилася за допомогою програми R Studio. Результати наведено у форматі: медіана, нижній та верхній квартилі. Для порівняння поміж групами використано критерії ANOVA по Краскелу-Уолісу. Рівень значимості приймали $p < 0,05$.

Результати

У пацієнтів дослідної групи застосування тел-

місартану у складі комплексного лікування сприяв зменшенню клінічних проявів синдро-пічної патології ІХС та ЦД 2 типу. Просте-жено, що у хворих зменшувалася частота ви-никнення приступів стенокардії і потреба в застосуванні антиангінальних засобів. Вони вказували на зменшення задухи, серцебиття при фізичному навантаженні, головного бо-лю, головокружіння, тривожності, покращен-ня уваги і пам'яті.

Дослідження артеріального тиску у пацієнтів виявило позитивну динаміку вже навіть через один місяць лікування. Резуль-тати параметрів АТ подано у Табл. 1.

У дослідній групі (ДГ) простежувало-ся значуще зниження показників САТ і ДАТ після 1 місяця терапії телмісартаном ($p < 0,05$). Звертають на себе увагу параметри ДАТ дос-лідної групи, що значуще знижені щодо від-повідних групи порівняння.

Отже, відмічено наявність позитивної динаміки показників діастолічного артеріаль-ного тиску вже навіть через один місяць лікування.

Проведено дослідження функціональ-ного стану щитоподібної залози у досліджу-ваних пацієнтів, динаміку якого наведено у Табл. 2.

Отже, спостерігається динаміка гор-мональних показників на ґрунті лікування.

Рівень ТТГ у пацієнтів ДГ знижувався на 48,98% ($p = 0,04$) упродовж терапії, на від-міну від хворих ГП ($p = 0,88$).

У пацієнтів дослідної групи рівень віль-ного тироксину підвищувався на 16,55% (1,39

[1,24; 1,7] нг/дг, $p = 0,02$) після лікування щодо його рівня до лікування (1,16 [1,01; 1,3] нг/дг), на відміну від пацієнтів групи порівняння.

Проведено дослідження динаміки по-казників вуглеводного обміну в осіб дослі-джуваних груп, результати вказано у Табл. 3.

Рівень глюкози крові натще ДГ через один місяць лікування достовірно знизився з 7,25 [7,2; 7,38] ммоль/л до 6,72 [6,5; 6,82] ммоль/л, $p < 0,05$ і був нижчим щодо показ-ника ГП через один місяць лікування $p < 0,05$.

Порівнюючи значення показників глі-кованого гемоглобіну, варто відзначити, що як у дослідній групі (ДГ) (6,8 [6,45; 7,2] %), так і у групі порівняння (ГП) (6,82 [6,57; 7,2]%), ці параметри до лікування перевищу-вали величини контрольної групи (4,57 [4,05; 5,21]%) ($p < 0,05$), проте через місяць лікування достовірно не знизилися (6,65 [6,48; 7,18] % і 6,72 [6,4; 7,14] % відповідно, $p > 0,05$).

Показник інсуліну ДГ значуще знизив-ся після одного місяця терапії (з 22,79 [21,24; 25,06] МОд/мл до 16,08 [7,44; 22,08] МОд/мл ($p < 0,05$)), на відміну від показника ГП ($p > 0,05$).

Аналізуючи зміни показника Індексу НОМА-IR, встановлено, що у ДГ через один місяць лікування із застосуванням телмісар-тану - достовірно зниження з 7,5 [6,8; 8,24] у.о., до 4,79 [2,17; 6,67] у.о. ($p < 0,05$), на від-міну від ГП ($p > 0,05$).

Таким чином, введення телмісартану до складу комплексної терапії сприяє значні-шому зниженню рівня глюкози крові натще, вмісту інсуліну та індексу НОМА, що свід-

Таблиця 1

Показники артеріального тиску у пацієнтів досліджуваних груп, Медіана [нижній - верхній квартилі]

Показники	Контрольна група (n=40)	Дослідна група (n=27)		Група порівняння (n=24)	
		До початку лікування із застосуванням телмісартану в складі стандартної терапії	Через один місяць лікування із застосуванням телмісартану в складі стандартної терапії	До початку лікування із застосуванням рамприлу в складі стандартної терапії	Через один місяць лікування із застосуванням рамприлу в складі стандартної терапії
САТ, мм рт. ст.	110,5 [107; 115]	163 [160; 165] #	125 [120; 130] *	163,5 [160; 165] #	135 [130; 140] # *
ДАТ, мм рт. ст.	65 [60; 70]	97 [90; 100] #	75 [70; 75] *	96,5 [90; 100] #	85 [80; 90] #, *, ***

- різниця значуща щодо контрольної групи ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між параметрами упродовж лікування ($p < 0,05$);

*** - різниця значуща між параметрами ДГ та ГП через один місяць після початку лікування ($p < 0,05$)

Таблиця 2

Динаміка тиреотропного гормону та вільного тироксину у пацієнтів досліджуваних груп упродовж лікування, Медіана [нижній - верхній квартилі]

Показники	Контрольна група (n=40)	Дослідна група до початку лікування із застосуванням телмісартану в складі стандартної терапії (n=27)	Дослідна група через 1 місяць лікування із застосуванням телмісартану в складі стандартної терапії	Група порівняння до початку лікування із застосуванням раміприлу в складі стандартної терапії (n=24)	Група порівняння через 1 місяць лікування із застосуванням раміприлу в складі стандартної терапії
ТТГ, мкОд/дл	1,91 [0,97; 2,94]	2,92 [1,78; 3,76]#	1,96 [1,14; 3,11]*	2,61 [1,83; 3,09]	2,67 [1,45; 3,94]
вТ4 нг/дл	1,38 [1,20; 1,50]	1,16 [1,01; 1,3]#	1,39 [1,24; 1,7]*	0,93 [0,85; 1,41]	1,0 [0,97; 1,07]***

- різниця значуща щодо контрольної групи ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між параметрами упродовж лікування ($p < 0,05$);

*** - різниця значуща між параметрами ДГ та ГП через один місяць після початку лікування ($p < 0,05$)

чить про зменшення проявів інсулінорезистентності у пацієнтів з ІХС, ЦД 2 типу на ґрунті МС.

Обговорення

Отже, достовірне стихання клінічних проявів та ефективніший контроль діастолічного артеріального тиску при застосуванні телмісартану у складі комплексної терапії хворих з ІХС та ЦД 2 типу на ґрунті МС досягається за рахунок кількох механізмів дії даного середника, оскільки параметри важчого перебігу синдронової патології корелюють з рівнем АТ та вираженістю порушень вуглеводного обміну [12, 13], тому їх корекція супроводжується суттєвим покращенням стану пацієнта [14]. Окрім ефектів стандартної антигіпертензивної терапії, телмісартан має властивість знижувати інсулінорезистентність, оскільки впливає на PPAR- γ , підвищуючи чутливість до інсуліну та впливає на гормональний статус (має модулюючу дію на секрецію гормонів гіпофізу) [15]. Зниження інсулінорезистентності сприяє корекції клінічних проявів ЦД 2 типу у складі синдронової патології. Шляхом активації PPAR- γ , телмісартан також впливає на корекцію ремоделювання міокарда і гіпертрофію ЛШ за рахунок інгібування гормону лептину, що сприяє корекції порушень метаболізму колагену і підтверджується експериментальними дослідженнями, які засвідчують патогенетичний взаємозв'язок між гіпертензивною гіпертрофією ЛШ та РААС міокарду і лептином [16]. Згідно з результатами нашого дослідження,

уживання телмісартану у складі комплексної терапії сприяло достовірно значнішому зниженню глюкози крові натще, рівня інсуліну, індексу НОМА, що свідчить про відчутніше зменшення інсулінорезистентності за умови включення телмісартану до складу комплексної терапії (у порівнянні з лікуванням раміприлом) у пацієнтів з ІХС, ЦД 2 типу на ґрунті МС. Такі зміни можна обґрунтувати дією телмісартану вже на молекулярному рівні на супресію стресу ендоплазматичного ретикулу, що є фактором розвитку інсулінорезистентності, за рахунок активації ферменту 5'-аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази (АМРК), яка відіграє роль в окисленні глюкози і жирних кислот [17]. Результати нашого дослідження не відрізняються від раніше проведених щодо зниження телмісартаном інсулінорезистентності, пояснюючи його впливом на експресію генів-мішеней PPAR- γ , ядерний рецептор яких має здатність підвищувати чутливість до інсуліну [18]. Порівняння показників глікованого гемоглобіну як дослідної групи, так і групи порівняння через один місяць лікування не виявило достовірної різниці щодо початкових параметрів, що можна обґрунтувати недостатньо тривалим періодом лікування для отримання достовірних даних про зміни цього показника.

У дослідженні виявлено достовірне зменшення рівня ТТГ та зростання вТ4, що можна трактувати як корекцію телмісартаном проявів субклінічного гіпотиреозу, ключового чинника МС за рахунок модулюючої дії на секрецію гормонів гіпофізу, оскільки телмі-

Таблиця 3

Динаміка показників вуглеводного обміну в пацієнтів досліджуваних груп, Медіана [нижній - верхній квартилі]

Показники	Контрольна група (n=40)	Дослідна група (n=27)		Група порівняння (n=24)	
		До початку лікування із застосуванням телмісартану в складі стандартної терапії	Через один місяць лікування із застосуванням телмісартану в складі стандартної терапії	До початку лікування із застосуванням раміприлу в складі стандартної терапії	Через один місяць лікування із застосуванням раміприлу в складі стандартної терапії
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,55 [3,8; 4,75]	7,25 [7,2; 7,38] #	6,72 [6,5; 6,82] #*	7,28 [7,2; 7,38]#	7,04 [6,72; 7,26] #,*,***
HbA1c, %	4,57 [4,05; 5,21]	6,8 [6,45; 7,2] #	6,65 [6,48; 7,18] #	6,82 [6,57; 7,2] #	6,72 [6,4; 7,14] #
Індекс HOMA-IR, у. о.	2,09 [1,22; 2,69]	7,5 [6,8; 8,24]#	4,79 [2,17; 6,67] #*	7,51 [7,12; 7,7]#	6,35 [6,12; 6,65] #
Інсулін, МОД/мл	10,03 [5,87; 12,91]	22,79 [21,24; 25,06] #	16,08 [7,44; 22,08]*	22,92 [22,02; 23,35] #	20,1 [19,55; 20,6] #,***

- різниця значуща щодо контрольної групи ($p < 0,05$);

* - різниця значуща між параметрами упродовж лікування ($p < 0,05$);

*** - різниця значуща між параметрами ДГ та ГП через один місяць після початку лікування ($p < 0,05$)

сартан впливає на рецептори ангіотензину II, які містяться у системі "гіпоталамус-гіпофіз", має тропність до діенцефальних структур і нормалізує співвідношення активності адренкортикотропіну, тиреотропіну та пролактину і впливає на вегетативні функції [19].

Висновки

1. Встановлено ефективність корекції параметрів діастолічного АТ, наявності особливостей змін показників вуглеводного обміну та функціонального стану щитоподібної залози при застосуванні телмісартану у складі комплексної терапії пацієнтів з ІХС та компенсованим ЦД 2 типу на ґрунті МС.

2. Використання телмісартану у складі комплексного лікування зменшує інсулінорезистентність; сприяє зниженню рівня глюкози крові натще, значень індексу HOMA-IR, а також вмісту у крові інсуліну.

3. Використання телмісартану у хворих з ішемічною хворобою серця та цукровим діабетом 2 типу на ґрунті метаболічного синдрому сприяє зниженню рівня ТТГ та підвищенню вТ4 (в межах референтних значень), що підтверджує його участь у корекції метаболічних змін.

Конфлікт інтересів

Гонорар: не задекларовано.

Конкурентні інтереси: відсутні.

Дослідження є фрагментом НДР кафедри пропедевтики внутрішньої медицини ЛНМУ імені Данила Галицького "Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності".

Внесок кожного з авторів у написання статті

Чмир Н.В. - концепція і дизайн, збір даних, аналіз літератури, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, редагування.

Дутка Р.Я. - концепція і дизайн, аналіз та інтерпретація даних, написання тексту, остаточне затвердження статті.

Світлик Г.В. - аналіз та інтерпретація даних, редагування.

Абрагамович Х.Я. - збір даних, аналіз літератури.

Дроник І.С. - збір даних, інтерпретація даних, аналіз літератури.

Діденко О.З. - концепція і дизайн, редагування, аналіз літератури.

Дробінська Н.В. - концепція і дизайн, редагування, аналіз літератури.

PECULIARITIES OF CARBOHYDRATE METABOLISM INDICATORS, THE FUNCTIONAL STATE OF THE THYROID GLAND IN THE COURSE TREATMENT WITH TELMISARTAN AS PART OF THE COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE, TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON THE BASIS OF METABOLIC SYNDROME

Introduction

In recent years, an apparent increase in the prevalence of obesity, type 2 Diabetes Mellitus (DM), and Coronary Artery disease (CAD) has been observed. Cardiovascular diseases are the leading cause of death for approximately 2.2 million females and 1.9 million males in Europe annually [1,2].

These tendencies underscore the need for conducting a comprehensive study of the Metabolic Syndrome (MS) since MS is considered to be a cluster of risk factors for DM and Coronary Artery Disease (CAD), which doubles the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases (CVD) [3].

The study of telmisartan - an angiotensin 2 receptor blocker, which has a complex pathogenetic effect on the syntropic pathology of coronary artery disease, type 2 diabetes on the basis of MS, is relevant.

Experimental studies have demonstrated that Telmisartan exhibits a "central" anti-inflammatory effect acting at the hypothalamic level, resulting in reduced leptin resistance and body weight [4].

Agonistic action of Telmisartan on peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR γ) of adipocytes enhances the expression of the adiponectin gene and explains the beneficial effect on metabolic status [5]. Meta-analysis studies prove that Telmisartan improves insulin sensitivity as well as lowers glucose, insulin, and HOMA-IR index [6].

The interconnection between the renin-angiotensin and hypothalamic-pituitary system is the subject of numerous studies [7].

It has been studied that even short-term administration of Telmisartan improves carbohydrate metabolism, increases adiponectin levels [7], and enhances the function of the hypothalamic-pituitary system [8].

However, the alterations in carbohydrate metabolism, as well as the functional state of the thyroid gland during treatment with telmisartan have not been sufficiently studied, which confirms the relevance of this study.

The aim of the research: is to study the characteristics of carbohydrate metabolism indicators, the functional state of the thyroid gland in the course treatment with Telmisartan as a part of the complex therapy of patients with Coronary Artery Disease, type 2 Diabetes Mellitus on the basis of Metabolic Syndrome.

Materials and Methods

The work was performed as an open prospective observational study. The collection of material was carried out on the basis of the Lviv Regional State Clinical Medical and Diagnostic Endocrinological Center and the Lviv Territorial Medical Association "Clinical Hospital for Planned Treatment, Rehabilitation and Palliative Care".

The survey has been approved by Danylo Halytskyi LNMU Ethics Committee concerning the issues of scientific research, experimental development, and scientific work since 22.05.2019, protocol №5.

A study was conducted of 51 patients, comparable in age and gender, with Coronary Artery Disease, compensated type 2 Diabetes Mellitus on the basis of Metabolic Syndrome. The first stage of the study involved the formation of groups - an experimental group and a comparison group.

The experimental group of 27 patients, including 13 men and 14 women, received Telmisartan 80 mg/day as part of complex therapy that included Metformin, Amlodipine, Rosuvastatin, Acetylsalicylic acid, and nitroglycerin as needed.

The comparison group consisting of 24 patients, including 12 men and 12 women, received

Ramipril (instead of Telmisartan), 5 mg/day as part of the standard therapy above mentioned.

The second stage involved the study of carbohydrate metabolism and Thyroid-stimulating hormone and free Thyroxine in patients. At the third stage, patients of both groups were prescribed the above treatment for 1 month, after which the fourth stage included a repeated study of hormones and parameters of carbohydrate metabolism. The dose of metformin did not change during the study. The control group consisted of 40 practically healthy people, including 17 men and 23 women.

The following exclusion criteria were considered: poor compliance, pregnancy, lack of informed consent to participate in the study, presence of acute and chronic disease in the stage of subcompensation and decompensation.

The main indications for inclusion in the scientific study were: the patient's informed consent to participate in the study, a diagnosis of Coronary Artery Disease and compensated type 2 Diabetes Mellitus on the basis of Metabolic Syndrome (with the presence of obesity, arterial hypertension, dyslipidemia, impaired carbohydrate tolerance), lack of exclusion criteria.

MS was established according to IDF diagnostic criteria [9].

The diagnosis of Coronary Artery Disease was verified based on the results of a clinical examination in accordance with the ESC and ANA recommendations [10]. In patients, Coronary Artery Disease was represented by class I-II Stable Angina and class I-II Heart Failure.

The diagnosis of type 2 Diabetes Mellitus was established in accordance with the ADA and EASD recommendations [11].

A colorimetric method and a set of reagents "Glucose "SpL" in vitro" were used to determine the blood glucose level. To determine the level of insulin, a set of reagents DRG (USA) and the enzyme immunoassay method were used.

HbA1c (%) was determined using the test system of the company "BIO-RAD" (USA) (according to the method certified according to the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)) using the chromatographic method.

Insulin resistance (IR) was determined by calculating the HOMA (Homeostasis Model Assessment) index $HOMA-IR = \text{fasting serum insulin (IU/mL)} * \text{fasting plasma glucose (mmol/L)} / 22.5$

The upper limit of the norm of this indicator is 2.77

In the patients of the studied groups, the levels of fT4 and TSH were determined using the method of solid-phase enzyme immunoassay with a set of "DS-IFA-Thyroid-TSH" reagents. Statistical data processing was carried out using R Studio. Craskell-Wallis ANOVA criteria were used. Then, the significance level was set based on the $p\text{-value} < 0.05$.

Results

In the patients of the experimental group, taking Telmisartan as part of complex treatment contributed to the reduction of clinical manifestations of syntropic pathology of Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus. We noted that the frequency of angina attacks and the need for antianginal drugs decreased in patients. Patients reported a decrease in shortness of breath, palpitations during exercise, headaches, dizziness, anxiety, improved attention and memory.

The study of blood pressure in patients revealed the presence of positive dynamics even after 1 month of treatment. The results of blood pressure parameters are presented in Table 1.

As shown in Table 1, a significant decrease in SBP and DBP indicators was noted in DH after 1 month therapy with Telmisartan ($p < 0.05$). The DBP parameters of the experimental group, which are significantly reduced compared to the corresponding comparison group, attract attention. Thus, there was a positive dynamics of diastolic blood pressure even after 1 month of treatment.

A study of the functional state of the thyroid gland in the studied patients was conducted, the dynamics are shown in Table 2. So, according to the data presented in Table 2, the presence of dynamics of hormonal indicators on the basis of treatment is observed.

The level of TSH in patients of the

Table 1

Dynamics of blood pressure indicators in patients of the studied groups median, [lower - upper quartiles]

Indicators	Control values (n=40)	Experimental Group (n=27)		Comparison Group (n=24)	
		Before the patients started receiving Telmisartan and standard therapy	A month after the patients started receiving Telmisartan and standard therapy	Before the patients started receiving Ramipril and standard therapy	A month after the patients started receiving Ramipril and standard therapy
SBP mmHg	110.5 [107; 115]	163 [160; 165] #	125 [120; 130] *	163.5 [160; 165] #	135 [130; 140] # *
DBP mmHg	65 [60; 70]	97 [90; 100]#	75 [70; 75]*	96.5 [90; 100]#	85 [80; 90]#*, ***

- the difference is significant compared to the control group ($p < 0.05$);

* - the difference is significant between parameters during treatment ($p < 0.05$);

*** - the difference is significant between the parameters of experimental group and comparison group after 1 month after starting treatment

experimental group decreased by 48.98% ($p=0.04$) during treatment in contrast to patients in the comparison group, ($p=0.88$).

In the patients of the experimental group, the level of free Thyroxine increased by 16.55% (1.39 [1.24; 1.7] ng/dg, $p=0.02$) after treatment compared to its level before treatment (1.16 [1, 01; 1.3] ng/dg), in contrast to patients in the comparison group.

The dynamics of carbohydrate metabolism indicators in patients of the studied groups during treatment were studied. The results are shown in Table 3.

As shown in Table 3, the fasting blood glucose level of the experimental group after 1 month treatment significantly decreased from 7.25 [7.2; 7.38] mmol/l to 6.72 [6.5; 6.82] mmol/l, $p<0.05$ and was lower in relation to the comparison group indicator after 1 month of treatment $p<0.05$.

The insulin level of the experimental

group significantly decreased after 1 month of therapy (from 22.79 [21.24; 25.06] IU/ml to 16.08 [7.44; 22.08] IU/ml ($p<0.05$)), in contrast to the comparison group indicator ($p>0.05$).

Analyzing the changes in the HOMA-IR Index, it was established that in experimental group after 1 month treatment with Telmisartan - a significant decrease from 7.5 [6.8; 8.24] to 4.79 [2.17; 6.67] ($p<0.05$), in contrast to comparison group ($p>0.05$).

Thus, treatment with the inclusion of Telmisartan in the composition of complex therapy contributes to a significantly more decrease in fasting blood glucose, insulin levels and the HOMA-IR index, which indicates a decrease in the manifestations of insulin resistance in patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus on the basis of MS.

Discussion

Thus, a reliable decrease of clinical manifestations

Table 2

Dynamics of thyroid-stimulating hormone and free thyroxine in patients of the studied groups during treatment median, [lower - upper quartiles]

Indicators	Control Group (n=40)	Experimental Group (before the patients started receiving Telmisartan and standard therapy) (n=27)	Experimental Group (a month after the patients started receiving Telmisartan and standard therapy) (n=27)	Comparison Group before the patients started receiving Ramipril and standard therapy (n=24)	Comparison Group a month after the patients started receiving Ramipril and standard therapy (n=24)
Thyroid-stimulating hormone, mU/dl	1.91 [0.97; 2.94]	2.92 [1.78; 3.76]#	1.96 [1.14; 3.11] *	2.61 [1.83; 3.09]	2.67 [1.45; 3.94]
Free Thyroxine, ng/dg	1.38 [1.20; 1.50]	1.16 [1.01; 1.3]#	1.39 [1.24; 1.7]*	0.93 [0.85; 1.41]	1.0 [0.97; 1.07]**

- the difference is significant compared to the control group ($p < 0.05$);

* - the difference is significant between parameters during treatment ($p < 0.05$);

*** - the difference is significant between the parameters of experimental group and comparison group after 1 month after starting treatment

Table 3

Dynamics of indicators of carbohydrate metabolism in patients of studied groups median, [lower - upper quartiles]

Indicators	Control Group (n=40)	Experimental Group (n=27)		Comparison Group (n=24)	
		Before the patients started receiving Telmisartan and standard therapy	A month after the patients started receiving Telmisartan and standard therapy	Before the patients started receiving Ramipril and standard therapy	A month after the patients started receiving Ramipril and standard therapy
Fasting blood glucose, mmol/l	4.55 [3.8; 4.75]	7.25 [7.2; 7.38]#	6.72 [6.5; 6.82]#*	7.28 [7.2; 7.38]#	7.04 [6.72; 7.26]#, *,***
HbA1c, %	4.57 [4.05; 5.21]	6.8 [6.45; 7.2]#	6.65 [6.48; 7.18]#	6.82 [6.57; 7.2]#	6.72 [6.4; 7.14]#
HOMA-IR Index	2.09 [1.22; 2.69]	7.5 [6.8; 8.24]#	4.79 [2.17; 6.67]#*	7.51 [7.12; 7.7]#	6.35 [6.12; 6.65]#
Insulin, IU/ml	10.03 [5.87; 12.91]	22.79 [21.24; 25.06]#	16.08 [7.44; 22.08]*	22.92 [22.02; 23.35]#	20.1 [19.55; 20.6]#,***

- the difference is significant compared to the control group ($p < 0.05$);

* - the difference is significant between parameters during treatment ($p < 0.05$);

*** - the difference is significant between the parameters of experimental group and comparison group after 1 month after starting treatment

and more effective control over diastolic blood pressure while undergoing treatment with Telmisartan as part of the complex therapy for patients with CAD and type 2 DM complicated by MS is achieved. The reduction is attributed to several mechanisms of action typical of this agent. The severity of syntropic pathology is connected with the levels of blood pressure and the extent of carbohydrate metabolism disorders [12,13]. Therefore, their correction is accompanied by a notable improvement in the patient's condition [14]. In addition to the effects of standard antihypertensive therapy, telmisartan has the ability to reduce insulin resistance, as it affects PPAR- γ , increasing insulin sensitivity and affects hormonal status (it has a modulating effect on the secretion of pituitary hormones) [15].

The reduction of insulin resistance contributes to the correction of clinical manifestations of type 2 DM as part of syntropic pathology. Telmisartan activates PPAR- γ and affects the correction of myocardial remodeling and LV hypertrophy by inhibiting the hormone leptin. Leptin contributes to the correction of collagen metabolism disorders, which is confirmed by experimental studies. These studies confirm the pathogenetic interconnection between hypertensive hypertrophy of LV, RAAS of the myocardium and leptin [16].

According to the results of our study, the administration of Telmisartan as part of complex

therapy contributes to a significantly greater decrease in fasting blood glucose, insulin levels, and the NOMA index. The results indicate a significant decrease of insulin resistance when Telmisartan is a part of complex therapy (compared to treatment with Ramipril) in patients with coronary artery disease, type 2 diabetes mellitus on the basis of MS.

These changes can be justified by the effect of Telmisartan at the molecular level. Telmisartan acts on the suppression of endoplasmic reticulum stress. It is a contributing factor in the development of insulin resistance since it activates the enzyme 5'-adenosine monophosphate-activated protein kinase (AMPK), which plays a major role in the oxidation of glucose and fatty acids [17]. The results of our research do not differ from previously conducted studies concerning the reduction of insulin resistance with the help of Telmisartan. Telmisartan influences the expression of PPAR- γ target genes, whose nuclear receptor can increase insulin sensitivity [18].

The glycosylated hemoglobin indicators of both the experimental group and comparison group after a month of treatment did not exhibit a reliable difference if compared to the initial parameters, which can be justified by insufficient duration of treatment. It was impossible to obtain reliable data on changes in glycosylated hemoglobin indicators.

The study revealed a significant decrease in the level of TSH and an increase in T4, which

can be interpreted as Telmisartan-mediated correction of the subclinical hypothyroidism manifestations, which is a key factor in MS due to its modulating effect on the secretion of pituitary hormones. Since Telmisartan affects the angiotensin II receptors, which are a part of "hypothalamus-pituitary" system, it exhibits tropism towards diencephalic structures and normalizes the activity ratio of adrenocorticotropin, thyrotropin and prolactin and affects autonomic functions [19].

Conclusions

1. The effectiveness of correction of diastolic blood pressure parameters, the presence of peculiarities of changes in carbohydrate metabolism and the functional state of the thyroid gland when telmisartan is used as part of the complex therapy of patients with coronary heart disease and compensated type 2 diabetes mellitus on the basis of MS
2. The use of Telmisartan as part of complex treatment reduces insulin resistance; helps to reduce the level of fasting blood glucose, values of the HOMA-IR index, as well as the content of insulin in the blood.
3. The use of Telmisartan in patients with Coronary Artery Disease and type 2 Diabetes Mellitus on the basis of metabolic syndrome helps to reduce the level of TSH and increase of fT4 (within the reference values), which confirms its participation in the correction of metabolic changes.

Ethical consideration/Conflict of interest(s)

Fee: not declared.

Competing interests: none.

The study is a part of research which is being conducted at the Department of Propaedeutics of Internal Medicine at Danylo Halytsky LNMU: "Features of the clinical course of chronic pathology, taking into account comorbidity."

The contribution of each of the authors to the writing of the article

Chmyr N- concept and design, data collection, literature review, data analysis and interpretation, writing, editing.

Dutka R.Y, conception and design, analysis and interpretation of data, writing of the text, final approval of the article.

Svitlyk H.V, data analysis and interpretation, editing.

Dronyk I.S., data collection, data interpretation, literature analysis.

Abrahamovych K.J., data collection, literature analysis,

Didenko O.Z. concept and design, editing; literature analysis.

Drobinska N.V concept and design, editing; literature analysis.

References

1. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update A Report From the American Heart Association WRITING GROUP MEMBERS On behalf of the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. 2021;143:254-743. Available from: <http://ahajournals.org>
2. Gromnatska, N., Lemishko, B., Kulya, O., Pasichna, I., Beliusova, V., & Petrushchak, I. (2022). GENDER RELATED PECULIARITIES OF METABOLIC SYNDROME IN CHILDREN. Georgian Medical News, (324), 78-86.
3. Gromnatska, N. M., Sklyarova, O. Y., & Kulya, O. O. (2022). Insulin resistance: metabolic and somatic changes in children. INTERNATIONAL JOURNAL OF ENDOCRINOLOGY (Ukraine), 18(4), 219-225.
4. Jackson L, Eldahshan W, Fagan S, Ergul A. Within the Brain: The Renin Angiotensin System. Int J Mol Sci [Internet]. 2018 Mar 15;19(3):876. Available from: www.mdpi.com/journal/ijms
5. Suksomboon N, Poolsup N, Prasit T. Systematic review of the effect of telmisartan on insulin sensitivity in hypertensive patients with insulin resistance or diabetes. Vol. 37, Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics. 2012. p. 319-27.
6. Wang Y, Xue J, Li Y, Zhou X, Qiao S, Han D. Telmisartan protects against high glucose/high lipid-induced apoptosis and insulin secretion by reducing the oxidative and ER stress. Cell Biochem Funct. 2019;37(3):161-8.
7. Kiyici S, Guclu M, Budak F, Sigirli D, Tuncel E. Even Short-Term Telmisartan Treatment Ameliorated Insulin Resistance But Had No Influence on Serum Adiponectin and Tumor Necrosis Factor-Alpha Levels in Hypertensive Patients with Metabolic Syndrome. Metab Syndr Relat Disord [Internet]. 2019 Apr 1 [cited

- 2021 Jun 25];17(3):167-72. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30688550/>
8. Rawish E, Nickel L, Schuster F, Stolting I, Frydrychowicz A, Saar K, et al. Telmisartan prevents development of obesity and normalizes hypothalamic lipid droplets. *J Endocrinol.* 2020;244:95-110. Available from: <https://doi.org/10.1530/JOE-19-0319>
 9. Zimmet, P., Alberti, K. G. M., Kaufman, F., Tajima, N., Silink, M., Arslanian, S., ... & IDF Consensus Group. (2007). The metabolic syndrome in children and adolescents-an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*, 8(5), 299-306.
 10. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., ... & Bax, J. J. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 41(3), 407-477.
 11. Grant, P. J., & Cosentino, F. (2019). The 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: New features and the 'Ten Commandments' of the 2019 Guidelines are discussed by Professor Peter J. Grant and Professor Francesco Cosentino, the Task Force chairmen.
 12. Urbanovych AM, Kostitska IO, Zhurakivska OY. Prediction of Arterial Hypertension Development in Patients With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Using Logistic Regression. *World Med Biol.* 2019;15(68):131.
 13. Sala L La, Pontiroli AE. Role of obesity and hypertension in the incidence of atrial fibrillation, ischaemic heart disease and heart failure in patients with diabetes. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2021;20(1):1-2. Available from: <https://doi.org/10.1186/s12933-021-01331-5>
 14. Ma H, Jiang H, Feng J, Gan Y. Angiotensin Receptor Blocker and Calcium Channel Blocker Preventing Atrial Fibrillation Recurrence in Patients with Hypertension and Atrial Fibrillation: A Meta-analysis [Internet]. Vol. 2021, *Cardiovascular Therapeutics*. 2021. Available from: <https://doi.org/10.1155/2021/6628469>
 15. Chen H, Li M, Liu L, Zhu D, Tian G. Telmisartan improves myocardial remodeling by inhibiting leptin autocrine activity and activating PPAR γ . *Exp Biol Med.* 2020;245(7):654-66.
 16. Maksymets T, Sorochka M, Bondarenko O, Karpysyn N, Bochar O, Sklyarov Y. Comparison of metabolic profile of obese non-diabetic patients with coronary artery disease depending on atorvastatin dose. *Wiad Lek.* 2019;72(5 cz 1):846-50.
 17. Trotta MC, Ferraro B, Messina A, Panarese I, Gulotta E, Nicoletti GF, et al. Telmisartan cardioprotects from the ischaemic/hypoxic damage through a miR-1-dependent pathway. *J Cell Mol Med.* 2019;23 (10): 6635-45.
 18. Huang Y, Li Y, Liu Q, Zhang J, Zhang Z, Wu T, et al. Telmisartan attenuates obesity-induced insulin resistance via suppression of AMPK mediated ER stress. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2020;523(3):787-94. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.12.111>
 19. Chen T, Xing J, Liu Y. Effects of telmisartan on vascular endothelial function, inflammation and insulin resistance in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Exp Ther Med.* 2018;15(1):909-13.