

Довжина теломер у хворих на цукровий діабет 2-го типу та її зв'язок із метаболічним профілем

Н.В. Харченко¹, М.С. Романенко², Л.Л. Синсок², Д.С. Красенков², О.Г. Забуга², Л.В. Півень², Н.С. Наумчук², Г.Г. Соколова³

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ;

²ДУ «Інститут геронтології ім. Д. Ф. Чеботарьова НАМН України», Київ;

³Спеціалізований клінічний санаторій «Перемога», Київ; e-mail: maryanar@ukr.net

Для вивчення зв'язку довжини лейкоцитарних теломер із показниками метаболічного профілю обстежено хворих з метаболічним синдромом та цукровим діабетом 2-го типу (ЦД2) віком від 35 до 59 років. Визначали антропометричні характеристики ожиріння, показники ліпідного та вуглеводного обміну, вміст аланінамінотрансферази (АЛТ) та високочутливого С-реактивного протеїну, а також відносну середню довжину теломер методом кількісної монохромної мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції в реальному часі. Хворі на ЦД2 мали більший індекс маси тіла (ІМТ), обвід талії, вміст високочутливого С-реактивного протеїну, АЛТ, глюкози і гірші показники ліпідограми. Водночас медіани довжини теломер між групами не відрізнялись. При цьому у групі хворих на ЦД2 довжина теломер обернено залежала від маси тіла ($r = -0,35$), ІМТ ($r = -0,36$), обводу талії ($r = -0,34$) та вмісту АЛТ ($r = -0,44$) на відміну від здорових обстежених. Не виявлено зв'язку між довжиною теломер та рівнем глікемії натще, а також віком обстежених обох груп. Таким чином, у пацієнтів з ЦД2 більші ІМТ, обвід талії та вищий вміст АЛТ асоціюються із коротшими лейкоцитарними теломерами. При гірших показниках метаболічного профілю довжина теломер у групі хворих на ЦД2 середнього віку в цілому не відрізняється від значень контрольної групи. Це свідчить, що на довжину лейкоцитарних теломер впливають не лише наявність ЦД2 та показники метаболічного профілю, а, вочевидь, і інші чинники. Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу; метаболічний профіль; теломери.

ВСТУП

За останні десятиліття цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) набув значного поширення у всьому світі. Близько 415 млн людей загалом хворіють на діабет, з них більше ніж 90% – на ЦД2, причому очікується подальше зростання кількості хворих [1]. Клітинне старіння може бути одним із механізмів, які лежать в основі розвитку та прогресування ЦД2 [2]. Його маркером є теломери – кінцеві ділянки хромосом еукаріотів, які вкорочуються з кожним поділом клітини. Відомо про зменшення довжини теломер з віком та при пов'язаних з ним захворюваннях через кінцеву «недо-реплікацію», хронічне запалення та окисний стрес [3].

Дослідження демонструють укорочення теломер при ЦД і зокрема ЦД2 [4–7]. Цей

факт пояснюють активацією хронічного запалення та окисного стресу під впливом гіперінсулінемії та гіперглікемії [3]. Разом з тим існують суперечливі дані щодо довжини лейкоцитарних теломер у хворих на ЦД2 у цілому, а також її зв'язку з окремими показниками метаболічного профілю та віком обстежених.

Мета нашої роботи – вивчити зв'язок довжини лейкоцитарних теломер із показниками метаболічного профілю у хворих на ЦД2 середнього віку.

МЕТОДИКА

Дослідження проведено згідно з принципами Хельсінкської Декларації в межах планової наукової тематики ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України»

© Н.В. Харченко, М.С. Романенко, Л.Л. Синсок, Д.С. Красенков, О.Г. Забуга, Л.В. Півень, Н.С. Наумчук, Г.Г. Соколова

(державний реєстраційний № 0116U006027). Програма дослідження, інформація для пацієнта та форма інформованої згоди на участь у дослідженні розглянуті та ухвалені на засіданні комітету з медичної етики ДУ «Інститут геронтології імені Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», протокол № 17 від 21.03.16. Обстежено 35 хворих віком від 35 до 59 років з метаболічним синдромом (МС) та ЦД2 легкого або середнього ступеня важкості в стадії компенсації або субкомпенсації. Наявність МС встановлювали за критеріями IDF (2006) [8]. До контрольної групи включено 21 практично здорову людину відповідного віку.

Переважає більшість хворих на ЦД2 отримували цукрознижуючі препарати, з них 18 осіб (51%) – метформін; 2 (6%) – метформін у поєднанні з гліклазидом; 8 (23%) – метформін у поєднанні з глімепіридом; по одній людині отримували лише гліклазид, глімепірид або інші препарати сульфанілсечовини. Четверо пацієнтів отримували лише дієтотерапію ЦД2, п'ять пацієнтів (14%) – гіполіпідемічну терапію статинами.

Антропометричні виміри включали масу тіла, зріст, обвід талії (ОТ), розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла в кілограмах до зросту у метрах, піднесеного до квадрату. Вміст глюкози в сироватці крові визначали глюкозооксидазним методом. За допомогою тест-систем для імуноферментного аналізу в сироватці вимірювали вміст інсуліну («DRG», Німеччина) та високочутливого С-реактивного протеїну («Вектор-Бест», Росія). Індекс інсулінорезистентності НОМА (НОМА-IR) розраховували із сироваткових концентрацій глюкози та інсуліну натще із використанням стандартної формули: $\text{НОМА-IR} = \text{концентрація інсуліну} \cdot \text{концентрація глюкози} / 22,5$. Показники ліпідограми, вміст аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ) визначали за допомогою тестових систем на біохімічному аналізаторі BTS 350 («Biosystems», Іспанія).

Визначення довжини теломер. ДНК з цільної крові екстрагували фенол-хлороформним методом. Відносну середню довжину

теломер (ВСДТ) визначали методом кількісної монохромної мультиплексної полімеразної ланцюгової реакції (КММПЛР) у реальному часі [9]. Всі зразки ДНК були проаналізовані в триплетах. Реакційна суміш для ПЛР була приготована на основі Luna Universal qPCR Master Mix (NEB). Для проведення КММПЛР теломерна пара праймерів telg, ACACTAAGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTTGGGTTAGTGT, і telc, TGTTAGGTA TCCSTAT CCSTATCCSTATCCSTATCCСТААС (фінальна концентрація кожного – 450 нмоль) були змішані з альбуміновими праймерами albu, CGGCG GCGGGCGGCGGCGGGCTGGGCGGaatgtgcacagaatccttg, і albd GCCCGGCCCGC CGCGCCCGTCCCGCCGgaaaagcatgtcgcctgt (кінцева концентрація кожного з 250 нмоль) і додані в майстер-мікс. Для побудови калібрувальної прямої ПЛР проводили на чотирьох концентраціях референтної ДНК у дуплетах, які охоплювали діапазон 27-кратного розведення. Для генерування двох стандартних кривих була використана програма Opticon Monitor 3: одна для теломерного сигналу і інша для сигналу від однокопійного гена. За циклом виходу теломерного сигналу (Ct) за допомогою калібрувальної прямої було визначено кількість теломерної ДНК (T) та аналогічно – кількість альбумінової ДНК (S). Значення ВСДТ отримували за допомогою ділення T на S.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного забезпечення STATISTICA 11.0 із використанням непараметричних критеріїв. Розраховували медіани (Me) і міжквартильні інтервали (Q1–Q3). Відмінності між показниками оцінювали за U-критерієм Мана–Уїтні. Коефіцієнт Спірмена використовували для визначення залежності між змінними. За рівень статистичної значущості прийнято значення $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти з ЦД2 мали більші ІМТ, ОТ, вищий вміст загального холестерину, тригліцеридів,

високочутливого С-реактивного протеїну, АЛТ, глюкози та, відповідно, інсуліну та НОМА-IR, а також нижчий вміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності (таблиця; $P < 0,05$).

Медіана ВСДТ у пацієнтів з ЦД2 становила 0,71(0,62–0,84) і не відрізнялася від медіани відповідного показника у практично здорових людей 0,66 (0,54–0,77; $P = 0,16$). На перший погляд, це суперечить результатам низки досліджень, в яких виявлено вкорочення теломер у таких хворих [4–7]. Водночас отримані нами результати узгоджуються із даними Makino та співавт. [10], які не отримали відмінностей щодо середньої довжини теломер. При цьому дослідники частіше виявляли у хворих короткі теломери із субтеломерним гіпометилуванням, що може пояснювати прискорене клітинне старіння при ЦД2. За даними Khalangot та співавт. [11], також не виявлено відмінностей у ВСДТ між групами обстежених без змін вуглеводного обміну, з порушеною толерантністю до глюкози або з ЦД2. З іншого боку, спостерігалась однакова поширеність ЦД2 у групах обстежених дослідження National Health and Nutrition Examination Survey (1999–2002), які належали до різних кватилей за довжиною теломер [12].

При цьому нами виявлено, що у групі хворих на ЦД2 ВСДТ обернено залежала від маси тіла ($r = -0,35$; $P < 0,05$), ІМТ ($r = -0,36$; $P < 0,05$) та ОТ ($r = -0,34$; $P < 0,05$). Тобто хворі на ЦД2 із більшою масою тіла та, відповідно, ІМТ, а також більшим ОТ мали коротші теломери. Водночас у обстежених контрольної групи не знайдено зв'язку довжини теломер із зазначеними антропометричними показниками ($P > 0,05$). Тобто ожиріння може впливати на ВСДТ, в тому числі у хворих на ЦД, що підтверджують дані літератури [4, 5]. Слід нагадати, що однакова ВСДТ у групах зареєстрована при гірших показниках метаболічного профілю у хворих на ЦД2 (див. таблицю). Разом із результатами кореляційного аналізу це свідчить, що значимі індивідуальні зв'язки ВСДТ із окремими показниками метаболічного профілю у хворих на ЦД2 маскуються при узагальненні даних по групах.

Відомо, що підвищення вмісту АЛТ є одним із біохімічних маркерів неалкогольної жирової хвороби печінки [13]. У цілому у групі хворих цей показник знаходився в межах лабораторної норми, разом з тим він достовірно перевищив значення у здорових осіб. Цей факт, а також наявність ЦД2, дало змогу припускати наявність неалкогольної

Клініко-лабораторна характеристика хворих на цукровий діабет 2-го типу (Me; Q1–Q3)

Показник	Контрольна група (n = 21)	Хворі (n = 35)	P
Вік, роки	52,5 (43,0–58,75)	55,0 (50–58,0)	0,46
Маса тіла, кг	62,0 (58,3–69,7)	93,0 (83,8–104,8)	<0,0001
Індекс маси тіла, кг/м ²	23,6 (22,2–25,7)	33,2 (30,1–36,8)	<0,0001
Обвід талії, см	79,3 (73,1–82,0)	107,5 (97,0–116,0)	<0,0001
Загальний холестерин, ммоль/л	5,60 (4,93–6,80)	6,70 (5,87–7,10)	0,03
Тригліцериди, ммоль/л	1,01 (0,86–1,23)	1,79 (1,30–2,10)	<0,0001
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	1,71 (1,63–1,75)	1,51 (1,40–1,61)	<0,0001
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	3,46 (2,79–4,44)	4,50 (3,47–4,93)	0,08
Високочутливий С-реактивний протеїн, МО/л	0,58 (0,28–1,18)	8,86 (5,06–11,77)	<0,0001
Аланінамінотрансфераза, Од/л	19,5 (17,8–21,3)	25,0 (19,3–29,77)	0,001
Аспаргатамінотрансфераза, Од/л	23,0 (20,0–25,5)	26,0 (22,0–31,0)	0,07
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,73 (4,25–5,08)	6,77 (5,60–8,30)	<0,0001
Інсулін, мкМО/мл	6,22 (4,03–7,81)	12,40 (6,96–18,86)	0,0002
НОМА-IR	1,15 (0,87–1,62)	3,35 (2,21–6,92)	<0,0001

жирової хвороби печінки у обстежених нами пацієнтів. Вивчення внутрішньогрупових відмінностей показало, що зменшення ВСДТ асоціювалось із підвищенням вмісту АЛТ у хворих на ЦД2 ($r = -0,44$; $P < 0,05$) на відміну від осіб контрольної групи. Отримані нами результати підкріплюються літературними даними про вкорочення довжини теломер при неалкогольній жировій хворобі печінки [12, 14]. Щодо показників вуглеводного обміну, ми не виявили зв'язку між ВСДТ та рівнем глікемії натще у хворих на ЦД2 та обстежених контрольної групи. У хворих та обстежених контрольної групи не спостерігалось також істотних зв'язків між довжиною теломер та концентрацією інсуліну, НОМА-IR, показниками ліпидограми, а також вмістом високочутливого С-реактивного протеїну ($P > 0,05$).

Дані літератури суперечливі щодо зв'язку довжини теломер із показниками вуглеводного обміну. Так, Sampson та співавт. [6] не знайшли зв'язку довжини лейкоцитарних теломер з рівнями глікемії натще та на 2-й годині глюкозотолерантного тесту, вмістом глікозильованого гемоглобіну, а також НОМА-IR, при тому, що середня довжина теломер у групі хворих на ЦД2 була меншою. Показано, що ВСДТ може бути пов'язана зі вмістом глюкози в плазмі натще, глікозильованого гемоглобіну та НОМА-IR у загальній популяції обстежених, до якої увійшли особи з та без діабету, але не у кожній з груп окремо [4]. Водночас Khalangot та співавт. [11] показали негативний зв'язок між ВСДТ та глікемією натще лише у хворих на ЦД2 на відміну від людей з нормальною та порушеною толерантністю до глюкози. При цьому сильніший зв'язок із ВСДТ виявив рівень глікемії на 2-й годині глюкозотолерантного тесту.

Слід зазначити, що увагу дослідників привернули внутрішньогрупові відмінності довжини теломер у пацієнтів з ЦД2 [7]. Встановлено, що хворі з «довгими» теломерами мали вищу активність теломерази, менший вміст запальних маркерів, що відповідає по-

казникам здорових людей, та демонстрували кращий контроль глікемії [7]. Підвищену активність ферменту у хворих із метаболічними захворюваннями пояснюють активуючим у окремих випадках впливом хронічного запалення та оксидативного стресу [15]. Не можна виключати, що підвищена активність ферменту нівелювала відмінності щодо ВСДТ і у наших групах обстежених.

З іншого боку, суперечності щодо ВСДТ при ЦД2 можна пояснити впливом вживаних препаратів, зокрема статинів та цукрознижувачих засобів [6, 10, 16]. Слід враховувати, що цукрознижуючі препарати можуть по-різному впливати на довжину теломер. Наприклад, гліклазид, тіазолідиндіони або інгібітори дипептидилпептидази-4 здатні подовжувати теломери [6,17]. Для гліклазиду, зокрема, показані антиоксидантні ефекти та можливість відновлювати ДНК лімфоцитів хворих на ЦД2 [18]. Тоді як вживання препаратів на основі акарбози супроводжується вищою швидкістю вкорочення теломер [19].

Літературні дані вказують, що ВСДТ у хворих на ЦД2 обернено корелює з віком [10]. Проте ми не виявили зв'язку між довжиною теломер та віком як у хворих на ЦД2, так і у здорових обстежених середнього віку ($r = 0,19$ та $r = 0,01$ відповідно, $P > 0,05$). Наші результати підтверджують дані Sampson та співавт. [6]. Частково вони узгоджуються з даними Krasniakov та співавт. [20], які не виявили зв'язку між ВСДТ та віком у пацієнтів із підвищеною глікемією натще на відміну від обстежених з нормальним рівнем глікемії. Це дало змогу авторам зробити припущення, що гіперглікемія робить слабшим зв'язок віку та ВСДТ.

Слід зазначити, що при вимірюванні довжини теломер у ізольованих «наївних» Т-клітинах та Т-клітинах пам'яті сила асоціації з іншими чинниками може зростати, а також ставати більш вираженою відмінність між контрольною та дослідною групами [21]. Оскільки ми вимірювали ВСДТ у цільній крові, а не у субпопуляціях клітин периферичної крові, це могло потенційно зменшити частку

виявлених асоціацій ВСДТ із досліджуваними параметрами. Встановлено також, що при оцінці дисфункції конкретного органа інформативним є визначення довжини теломер у його біоптатах, наприклад, у біоптатах печінки при неалкогольній жировій хворобі печінки [14]. Проте такі процедури несуть певні ризики для здоров'я пацієнта. Разом з тим нещодавно було показано, що довжини теломер у різних тканинах корелюють між собою [22], тому ВСДТ у клітинах периферичної крові може бути важливим показником при ЦД2. Відсутність відмінностей у медіанах ВСДТ між обстеженими обох груп свідчить, що, вочевидь, на показник впливають також інші чинники. Отримані результати спонукають до подальших досліджень ВСДТ у хворих на ЦД2 з урахуванням клінічного перебігу захворювання, впливу вживаних препаратів та визначенням активності теломерази, в тому числі у різних субпопуляціях мононуклеарних клітин периферичної крові.

Таким чином, у пацієнтів з ЦД2 більші ІМТ, ОТ та вищий вміст АЛТ асоціюються із коротшими теломерами. При гірших показниках метаболічного профілю медіана довжини теломер у групі хворих на ЦД2 середнього віку в цілому не відрізняється від контролю. Це свідчить, що індивідуальні відмінності довжини теломер у хворих на ЦД2 при узагальненні маскуються. На довжину теломер впливають не лише наявність ЦД2 та показники метаболічного профілю, а, вочевидь, і інші чинники.

Джерела фінансування. Робота виконана, як фрагмент Держбюджетної НДР «Вивчення впливу фактичного харчування на біомаркери старіння у людей з факторами ризику метаболічних розладів», № держреєстрації 0116U006027, термін виконання 2016–2018 рр.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding com-

mercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Н.В. Харченко, М.С. Романенко, Л.Л. Синеок, Д.С. Красненков, О.Г. Забуга, Л.В. Пивень, Н.С. Наумчук, Г.Г. Соколова

ДЛИНА ТЕЛОМЕР У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И ЕЕ СВЯЗЬ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ПРОФИЛЕМ

Для изучения связи длины лейкоцитарных теломер с показателями метаболіческого профиля обследованы больные с метаболіческим синдромом и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и здоровые люди возрастной группы 35–59 лет. Определяли антропометрические характеристики ожирения, показатели липидного и углеводного обмена, содержание аланинаминотрансферазы (АЛТ) и высокочувствительного С-реактивного протеина, относительную среднюю длину теломер методом количественной монохромной мультиплексной полимеразной цепной реакции в реальном времени. У больных СД2 были больше ИМТ, окружность талии, выше содержание высокочувствительного С-реактивного протеина, АЛТ, глюкозы и хуже показатели липидограммы. В то же время медианы длины теломер между группами не отличались. При этом у больных СД2 длина теломер обратно коррелировала с массой тела ($r = -0,35$), ИМТ ($r = -0,36$), окружностью талии ($r = -0,34$) и содержанием АЛТ ($r = -0,44$) в отличие от здоровых обследованных. Не выявлено связи между длиной теломер и уровнем гликемии натощак, а также возрастом обследованных обеих групп. Таким образом, у пациентов с СД2 увеличение ИМТ, окружности талии и повышение содержания АЛТ ассоциируются с короткими лейкоцитарными теломерами. При худших показателях метаболіческого профиля длина теломер в группе больных СД2 среднего возраста в целом не отличается от значений контрольной группы. Это свидетельствует, что на длину лейкоцитарных теломер влияют не только наличие СД2 и показатели метаболіческого профиля, а, очевидно, и другие факторы.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; метаболіческий профиль; теломеры.

N.V. Kharchenko¹, M.S. Romanenko², L.L. Sineok², D.S. Krasniakov², O.G. Zabuga², L.V. Piven², N.S. Naumchuk², G.G. Sokolova³

TELOMERES LENGTH IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND ITS RELATION TO METABOLIC PROFILE

¹P.L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate

Education, Kyiv

² D.F. Chebotarev State Institute of Gerontology NAMS of Ukraine, Kyiv;

³Specialized clinical sanatorium «Peremoga», Kyiv;
e-mail: maryanar@ukr.net

To study leukocyte telomere length and its relationship with metabolic profile 35 patients with metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus (T2DM) and 21 healthy people of middle age (35-59 years) were examined. The anthropometric characteristics of obesity, indicators of lipid and glucose metabolism, alanin aminotransferase (ALT) and high sensitive C-reactive protein levels were studied. The relative average telomere length was determined by the method of monochrome multiplex quantitative real time polymerase chain reaction. Patients with T2DM had higher BMI, waist circumference, higher high sensitive C-reactive protein, ALT and glucose levels and a worse lipid profile ($P < 0.05$). At the same time, the median telomere length did not differ between groups. Nevertheless, in the T2DM group the telomere length inversely correlated with body weight ($r = -0.35$; $P < 0.05$), BMI ($r = -0.36$; $P < 0.05$), waist circumference ($r = -0.34$; $P < 0.05$) and ALT level ($r = -0.44$; $P < 0.05$) in contrast to healthy subjects. No relationship was found between the telomere length and the level of fasting glycemia, as well as the age of the participants of both groups. Thus, in T2DM patients increase in BMI, waist circumference and ALT level were associated with a shorter leukocyte telomere length. Despite the worse metabolic profile, the telomere length in middle-aged T2DM patients did not differ from that in the control group. This indicates that the leukocyte telomere length is influenced not only by the presence of T2DM and the metabolic profile indicators, but, obviously, by other factors as well.

Key words: type 2 diabetes mellitus; metabolic profile; telomeres.

REFERENCES

1. Chatterjee S, Khunti K, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017; 389:2239-51.
2. Burton DGA, Faragher RGA. Obesity and type-2 diabetes as inducers of premature cellular senescence and ageing. *Biogerontology*. 2018; 19:447-59.
3. Kordinas V, Ioannidis A, Chatzipanagiotou S. The telomere/telomerase system in chronic inflammatory diseases. Cause or effect? *Genes*. 2016;7(9):60.
4. Ma D, Zhu W, Hu S, Yu X, Yang Y. Association between oxidative stress and telomere length in Type 1 and Type 2 diabetic patients. *J Endocrinol Invest*. 2013;36(11):1032-7.
5. Wang J, Dong X, Cao L, Sun Y, Qiu Y, Zhang Y, Cao R, Covasa M, Zhong L. Association between telomere length and diabetes mellitus: A meta-analysis. *J Int Med Res*. 2016; 44(6):1156-73.
6. Sampson DJ, Winterbone MS, Hughes JC, Dozio N, Hughes DA. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006;29(2):283-9.

7. Brailova NV, Dudinskaya EN, Tkacheva ON, Shestakova MV, Strazhesko ID, Akasheva DU, Plochova EV, Pykhtina VS, Vygodin VA, Boytsov SA. Telomere length, telomerase activity and mechanisms change in patients with type 2 diabetes mellitus. *Probl Endokrinol*. 2016; 1:16-24. [Russian].
8. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. International Diabetes Federation. [published 2006, updated 2020 Jul 29]. Available from: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html>.
9. Cawthon RM. Telomere length measurement by a novel monochrome multiplex quantitative PCR method. *Nucl Acids Res*. 2009;37(3):e21.
10. Makino N, Maeda T, Abe N. Short telomere subtelomeric hypomethylation is associated with telomere attrition in elderly diabetic patients. *Can J Physiol Pharmacol*. 2019; 97(4):335-9.
11. Khalangot M, Krasnienkov D, Vaiserman A, Avilov I, Kovtun V, Okhrimenko N, Koliada A, Kravchenko V. Leukocyte telomere length is inversely associated with post-load but not with fasting plasma glucose levels. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2017; 242(7):700-8.
12. Kim D, Li AA, Ahmed A. Leucocyte telomere shortening is associated with nonalcoholic fatty liver disease-related advanced fibrosis. *Liver Int*. 2018;38(10):1839-48.
13. EASL–EASD–EASO clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64:1388-402.
14. Nakajima T, Moriguchi M, Katagishi T, Sekoguchi S, Nishikawa T, Takashima H, Kimura H, Minami M, Itoh Y, Kagawa K, Tani Y, Okanou T. Premature telomere shortening and impaired regenerative response in hepatocytes of individuals with NAFLD. *Liver Int*. 2006; 26(1):23-31.
15. Ghosh A, Saginc G, Leow SC, Khattar E, Shin EM, Yan TD, Wong M, Zhang Z, Li G, Sung W-K, Zhou J, Chang WJ, Li S, Liu E, Tergaonkar V. Telomerase directly regulates NF- κ B-dependent transcription. *Nat Cell Biol*. 2012;14:1270-81.
16. Boccardi V, Barbieri M, Rizzo MR, Marfella R, Esposito A, Marano L, Paolisso G. A new pleiotropic effect of statins in elderly: modulation of telomerase activity. *FASEB J*. 2013; 27(9):3879-85.
17. Kirchner H, Shaheen F, Kalscheuer H, Schmid SM, Oster H, Lehnert H. The telomeric complex and metabolic disease. *Genes*. 2017;8(7):176.
18. Sliwinska A, Blasiak J, Kasznicki J, Drzewoski J. In vitro effect of glioclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Chem Biol Interact*. 2008;173(3):159-65.
19. Liu J, Ge Y, Wu S, Ma D, Xu W, Zhang Y, Yang Y. Association between antidiabetic agents use and leukocyte telomere shortening rates in patients with type 2 diabetes. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(2):741-55.
20. Krasnienkov DS, Khalangot MD, Kravchenko OV, Kovtun VA, Guryanov VG, Chizhova VP, Korkushko VI, Shatilo VB, Kukharsky VM, Vaiserman AM. Hyperglycemia at

- tenuates the association between telomere length and age in Ukrainian population. *Exp Gerontol.* 2018;110:247-52.
21. Qian Y, Ding T, Wei L, Cao S, Yang L. Shorter telomere length of T-cells in peripheral blood of patients with lung cancer. *Onco Targets Ther.* 2016 May 4; 9:2675-82.
22. Demanelis K, Jasmine F, Chen LS, Chernoff M, Tong L, Delgado D, Zhang C, Shinkle J, Sabarinathan M, Lin H, Ramirez E, Oliva M, Kim-Hellmuth S, Stranger BE, Lai TP, Aviv A, Ardlie KG, Aguet F, Ahsan H; GTEx Consortium, Doherty JA, Kibriya MG, Pierce BL. Determinants of telomere length across human tissues. *Science.* 2020; 369(6509):eaaz6876.

*Матеріал надійшов
до редакції 16.09.2020*