ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

DOMC

№1 (XI) 2022

ISSN 2304-6090 (Print)
ISSN 2415-7252 (Online)

DOMC
ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 1 (XI) 2022

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

3 Слово редактора

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

4 Ведення пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу до, під час та після зараження Covid-19: які докази існують?
Лешек Чуприняк, Дрор Дікер, Роджер Леманн, Мартін Празні, Гунтрам Шернтанер

The management of type 2 diabetes before, during and after Covid-19 infection: what is the evidence?
Leszek Czupryniak, Dror Dicker, Roger Lehmann, Martin Prázný, Guntram Schernthaner

18 Застосування метформіну пов'язане зі зниженням летальності в різних категоріях пацієнтів з COVID-19 та цукровим діабетом
Ендрю Б. Краус, Тіффані Граймс, Пен Лі, Меттью Майт, Фернандо Овалле, Анат Шалев

Metformin Use Is Associated with Reduced Mortality i n a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes
Andrew B. Crouse, Tiffany Grimes, Peng Li, Matthew Might, Fernando Ovalle, Anath Shalev

29 Депресія у пацієнтів з цукровим діабетом
Маньковський Б. М.

Depression in patients with diabetes mellitus
Mankovsky B. M.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

37 Лікування надмірної маси тіла або ожиріння у дітей
Величко В. І., Маньковський Б. М., Лагода Д. О., Данильчук Г. О., Венгер Я. І.

Treatment of excessive body weight and obesity in children
Velichko V. I., Mankovskyi B. M., Lagoda D. O., Danylchuk G. O., Wenger Ya. I.

43 Роль лікаря-ендокринолога в лікуванні пацієнтів з ожирінням
Саєнко Я. А.

The role of an endocrinologist in the treatment of obese patients
Sayenko Ya. A.

Журнал зареєстровано в міжнародній наукометричній системі РІНЦ (www.elibrary.ru)

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

Редакційна колегія
Авраменко Т. В.
Амосова К. М.
Біссельс Г. Я. (Нідерланди)
Вдовиченко Ю. П.
Власенко М. В.
Глонті С. (Грузія)
Груп П. (Фінляндія)
Дразнін Б. (США)
Зербіно Д. Д.
Зіглер Д. (Німеччина)
Зіммет П. (Австралія)
Зозуля І. С.
Іванов Д. Д.
Караченцев Ю. І.
Кемплер П. (Угорщина)
Комісаренко С. В.
Кравчун Н. О.
Міщенко Т. С.
Нетяженко В. З.
Паньків В. І.
Сергієнко О. О.
Саєнко Я. А.
Свиридова Н. К.
Татарчук Т. Ф.
Тронько М. Д.
Харченко Н. В.
Чуприняк Л. (Польща)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

ПОШТОВА АДРЕСА РЕДАКЦІЇ
01133, м. Київ, вул. Євгена Коновальця, 32 а
e-mail: doms.vira@gmail.com

ЗАСНОВНИК
Українська діабетологічна асоціація
Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ№25095-15035ПР

Виходить 6 разів на рік

Видання призначене для медичних установ та лікарів. Розповсюджується на семінарах, конференціях і симпозіумах з медичної тематики. Матеріали друкуються українською та російською мовами. Редакція залишає за собою право редагувати надані матеріали. Повне або часткове відтворення опублікованих матеріалів можливе лише за згодою редакції. При використанні матеріалів посилання на журнал «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» є обов'язковим. Відповідальність за добір та викладення фактів у статтях несуть автори, за зміст та оформлення інформації про лікарські засоби – замовник. Матеріали зі знаком ⓟ друкуються на правах реклами. Знаком ▪ позначена інформація про лікарські засоби для медичних працівників.

ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 1 (XI) 2022

Зміст

РЕКОМЕНДАЦІЇ

49 Ефективність ліраглютиду у лікуванні ожиріння: у фокусі дослідження SCALE
Черенько М. С., Маньковський Б. М.
Efficacy of liraglutide in treatment obesity: in focus of the SCALE study
Cherenko M. S., Mankovskyi B. M.

54 Діабетична хвороба нирок
Сахарова Ю. В.
Diabetic kidney disease
Sakharova Yu. V.

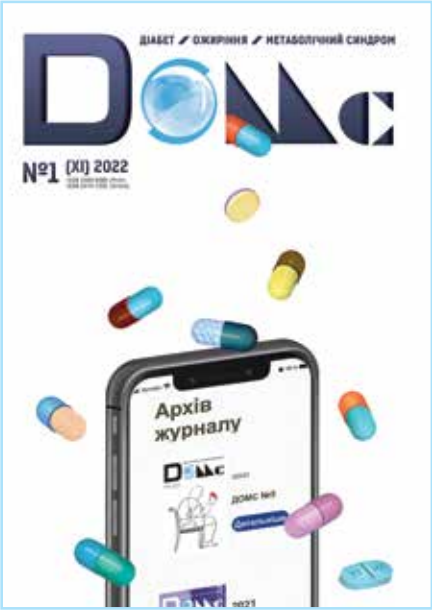
64 Практичні рекомендації щодо зберігання препаратів інсуліну
Власенко І. О., Давтян Л. Л.
Practical recommendations for storage of medication of insulin medications
Vlasenko I. O., Davtyan L. L.

ПЕРСПЕКТИВНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ: ПРЕПАРАТИ ТА СХЕМИ

73 Спрощення складних схем інсулінотерапії за умови збереження належного контролю глікемії при цукровому діабеті 2-го типу
Золтан Тайбані, Балаж Ботійк, Моніка Катко, Андраш Гімесі, Тамаш Варконі
Simplifying complex insulin regimens while preserving good glycemic control in type 2 diabetes
Zoltán Taybani, Balázs Bótyik, Mónika Katkó, András Gyimesi, Tamás Várkonyi

84 Позитивні ефекти Вілдагліптину та його комбінації з Метформіном при терапії цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з коморбідною патологією
Саєнко Я. А.
Positive effects of Vildagliptin and its combinations with Metformin in therapy of patients with type 2 diabetes and comorbid pathology
Sayenko Ya. A.

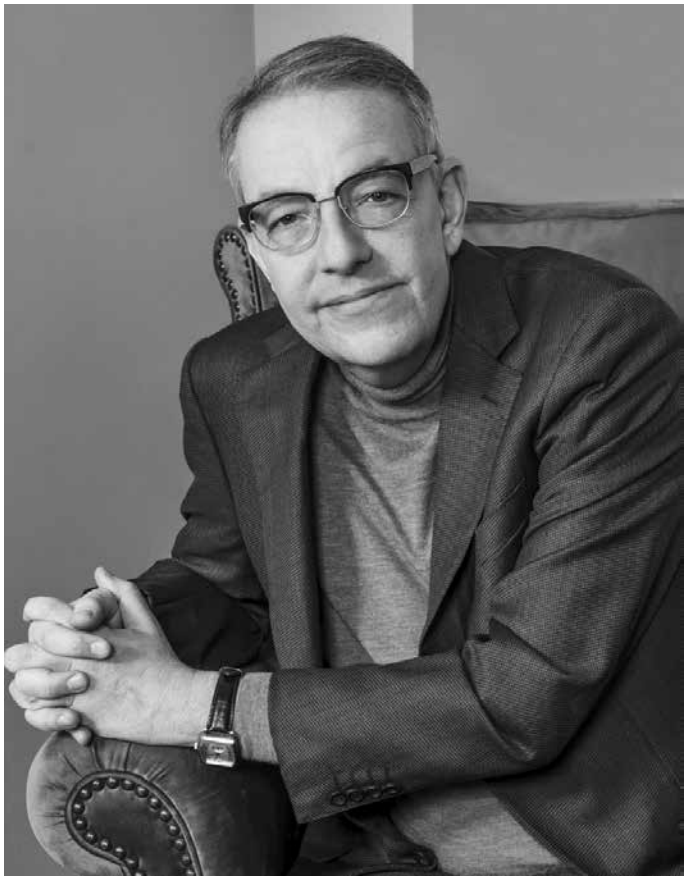
51 Нобелівська премія
Лауреати з медицини та фізіології 2021 року
The Nobel Prize
Medicine and physiology laureates of 2021



Обкладинка першого номеру журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром присвячена сучасним можливостям інформаційного простору. На нашому сайті Ви завжди маєте доступ до архіву журналу.

УКРАЇНСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

VIRA PRODGECT



Дорогі колеги!

Наш новий номер журналу виходить у тривожний складний час для нашої країни, для всіх нас. Незважаючи на драматизм ситуації, ми продовжуємо працювати, допомагати нашим пацієнтам.

Протягом останніх кількох днів я отримую листи та телефонні дзвінки від колег з багатьох країн. Колеги та друзі висловлюють нам з вами підтримку, побажання стійкості та мужності. Звичайно, це дуже важливо, і я дуже радий поділитися цими словами з вами, дорогі друзі.

У новому номері журналу дозволю звернути вашу увагу на статтю, люб'язно надану протоієреєм Павлом Велікановим, де дуже цікаво розглядається проблема невротичної релігійності. Ми впевнені, що ця стаття та погляди автора будуть цікаві лікарям, незалежно від їхньої медичної спеціальності.

Дозвольте подякувати вам, шановні колеги, за увагу до нашого журналу, і ще раз побажати вам стійкості та спокою.

З найкращими побажаннями,

Ваш,

Борис Маньковський

Ведення пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу до, під час та після зараження Covid-19: які докази існують?

Leszek Czupryniak, Dror Dicker, Roger Lehmann, Martin Prazny, Guntram Schernthaner

Резюме

Захворюваність пацієнтів інфекцією Covid-19 ставить лікарів перед новими проблемами лікування цукрового діабету 2-го типу, включно з питанням про те, чи слід коригувати глюкозознижуючу терапію під час захворювання та як повертатись до нормального лікування після усунення симптомів Covid-19. У зв'язку з раптовим початком пандемії лікарі були змушені приймати важливі клінічні рішення за відсутності надійних доказів або послідовних рекомендацій. Ризик для пацієнтів посилюється поширеністю серцево-судинних захворювань у цій популяції, які разом з цукровим діабетом є основним фактором ризику тяжкого перебігу і смерті від Covid-19. Ми зібрались як експерти з регіону Центральної та Східної Європи, щоб сформулювати поради, які ми можемо надати в контексті цукрового діабету 2-го типу та Covid-19, враховуючи дані, отримані у пацієнтів до, під час та після зараження. Ми розглянули рекомендації, які були опубліковані на сьогоднішній день, і оцінили доступні, але наразі обмежені дані великих спостережних досліджень та рандомізованого контрольного дослідження DARE-19. Слід зазначити, що ми виявили відсутність рекомендацій щодо оптимальної цукрознижуючої терапії після одужання від Covid-19, і припустили, що це може дати можливість оптимізувати лікування та протидіяти клінічній інерції, яка передувала пандемії. Крім того, ми наголошуємо, що оптимізація стосується не лише контролю глікемії, а й інших факторів, таких як серцево-нирковий захист. Хоча ми з нетерпінням чекаємо на появу нових доказів, які, як ми сподіваємось, дозволять усунути ці прогалини, виходячи з нашого сукупного клінічного досвіду, ми одночасно описуємо можливі підходи до керування глюкозознижуючою терапією в ситуації, коли пацієнти з Covid-19 одужують і повертаються до свого стандартного лікування.

Ключові слова: *Covid-19, цукровий діабет 2-го типу, глюкозознижуюча терапія*

Вступ

Сьогодні усі лікарі стикаються з проблемою адаптації до нової ситуації, спричиненої пандемією Covid-19 [1]. Серед безлічі проблем, з якими доводиться справлятись, є ведення пацієнтів, які піддаються підвищеному ризику

Leszek Czupryniak
Department of Diabetology and Internal Medicine, Medical University of Warsaw, Warsaw, Poland

Dror Dicker
Department of Internal Medicine, Hasharon Hospital, Rabin Medical Centre, Petah Tikva, Israel;
Sackler School of Medicine, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel

Roger Lehmann
Department of Endocrinology, Diabetes and Nutrition, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland

Martin Prazny
3rd Department of Internal Medicine, 1st Faculty of Medicine, Charles University and General Faculty Hospital, Prague, Czech Republic

Guntram Schernthaner
Department of Medicine I, Rudolfstiftung Hospital Vienna, 1030 Vienna, Austria;
Medical University of Vienna, Vienna, Austria

Covid-19, особливо з огляду на докази того, що цукровий діабет і серцево-судинні захворювання є основними факторами ризику тяжкого перебігу Covid-19 і смерті від цього захворювання [2–13].

Як експерти з діабетології з регіону Центральної та Східної Європи, ми зібрались, щоб сформулювати поради для фахівців, які ведуть пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, включно з великою часткою пацієнтів, які також мають серцево-судинні захворювання або високий серцево-судинний ризик. Слід зазначити, що декілька рекомендацій вже опубліковано, хоча вони містять певні протиріччя [14–21], однак ми вважаємо, що наразі відсутні достатні докази, щоб ми могли зробити вибір на користь тієї чи іншої терапії або надати власні доказові рекомендації. Крім того, ми стурбовані відсутністю вказівок щодо оптимальної цукрознижуючої терапії після одужання від Covid-19 на період відновлення, а також потенційним впливом клінічної інерції щодо оптимізації глюкозознижуючої терапії [22].

Оскільки пандемія прогресує ми очікуємо, що буде з'являтись більше доказів, які зможуть допомогти у веденні цукрового діабету під час пандемії Covid-19. Першим кроком є реальна звітність про показники смертності від Covid-19 серед пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у Великобританії. Це загальнонаціональне дослідження показало, що пандемія не відміняє загальної користі глюкозознижуючих препаратів [23].

У цій статті ми підсумовуємо, що відомо і невідомо про лікування цукрового діабету 2-го типу під час пандемії Covid-19, обговорюємо поточні рекомендації, розглядаємо останні фактичні дані та вносимо власні пропозиції для пацієнтів, які повертаються до стандартного лікування після одужання від Covid-19.

Чому лікування цукрового діабету потребує зміни під час пандемії Covid-19?

У пацієнтів з цукровим діабетом ризики тяжкого перебігу та смерті від Covid-19 зростають порівняно з особами, які не страждають на цукровий діабет [2–12, 23]. Було висунуто кілька патологічних механізмів, які лежать в основі цього явища, які детально описані в інших документах [24–31]. Гіперглікемія також асоціюється із підвищенням ризику смерті [32, 33], що збільшує ймовірність того, що довгостроковий оптимальний контроль глюкози в загальній популяції пацієнтів з цукровим діабетом може мати особливе значення для зниження ризику смертності у разі зараження Covid-19.

Епідеміологічні дослідження виявили інші фактори, окрім гіперглікемії, які підвищують ризик у пацієнтів з цукровим діабетом, інфікованих Covid-19. Не дивно, що вони включають літній вік і системне запалення, а також супутні захворювання, такі як ожиріння, артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна хвороба нирок, а також інсульт або серцева недостатність в анамнезі [1, 6, 10, 33–49]. Значна поширеність цих супутніх захворювань і запропонована патологічна подібність між прозапальними та прокоагуляційними станами і Covid-19 додатково ускладнює лікування цукрового діабету [10, 24, 25, 35, 40, 50–56], як і той факт, що у деяких пацієнтів запалення може тривати після зникнення гострої форми Covid-19 [57]. Подібним чином, навіть після виписки ризик смерті або рецидиву тяжких серцево-судинних небажаних явищ (MACE) може залишатись високим [10]. Пацієнти літнього віку з цукровим діабетом 2-го типу викликають особливе занепокоєння, оскільки їхній вік є найбільш значущим фактором ризику поганих результатів при Covid-19.

Проблема лікування цукрового діабету [1, 58] та супутніх захворювань [59] в умовах пандемії (а інколи й локдауну) збільшує навантаження на лікарів. Особливе занепокоєння викликає можливість обмеженого доступу до нових глюкозознижуючих препаратів, [60] що може призвести до погіршення контролю цукрового діабету [61]. Сам Covid-19 пов'язаний з коливанням і підвищенням рівня глюкози, що є предиктором поганого прогнозу і важко піддається лікуванню при госпіталізації [33, 47, 48, 62–65].

Неналежний глікемічний контроль може бути фактором ризику розвитку діабетичного кетоацидозу (ДКА) [66–68], який зазвичай спостерігається у пацієнтів зі зниженням об'єму міжклітинної рідини в результаті підвищення температури та недостатнього споживання рідини [66], симптомів, які можуть виникнути при Covid-19. І навпаки, про гіпоглікемію у пацієнтів з Covid-19 відомо мало; при захворюваннях, не пов'язаних з Covid-19, гіпоглікемія може бути значним фактором ризику поганих результатів у відділенні інтенсивної терапії [69].

У випадку агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (АР ГПП-1) та інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (іНГКТ2) пацієнти можуть упустити важливі переваги для нирок та серця, які доведені на цих препаратах [22, 60]. А погіршення стану нирок та серця може навіть вимагати діагностичних процедур при лікуванні пацієнтів з легким або помірним перебігом Covid-19. Доступ до самих кардіологічних послуг також може бути ускладнений. Під час першої хвилі пандемії кілька досліджень повідомили про зменшення частоти госпіталізацій з приводу ССЗ, що свідчило про відкладання допомоги, наприклад процедури первинного черезшкірного коронарного втручання (ЧКВ) у пацієнтів з цукровим діабетом та інфарктом міокарда з підйомом сегмента ST (STEMI) [70–73]. Навіть після госпіталізації тестування на статус Covid-19 може відкласти необхідне лікування [74]. Міжнародне дослідження також виявило різке скорочення частоти діагностичних процедур [75]. Сукупні розрахунки свідчать про те, що вплив на надання кардіологічних послуг зумовить велику кількість надлишкових смертей як непрямого наслідку Covid-19 [76]. Сподіваємось, що доступ поступово покращується, але деякі проблеми все ще залишаються і можуть виникнути знову в разі нових хвиль широкомасштабних госпіталізацій.

Крім діабету та супутніх захворювань загальне фізичне та психічне здоров'я пацієнтів із цукровим діабетом також може погіршитись через соціально-економічні наслідки Covid-19, такі як локдаун, економічні труднощі та важка втрата; дійсно, у пацієнтів із цукровим діабетом зростає тривожність [1]. Отже, деякі пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу особливо вразливі під час пандемії.

Які докази та рекомендації щодо глікемічного контролю під час пандемії Covid-19?

Після пошуку літератури ми розглянули різні рекомендації [14–21] і наявні огляди [77, 78] з ведення цукрового діабету у пацієнтів з Covid-19 (таблиця 1). Хоча ми схвалюємо змоги швидко розповсюдити рекомендації в умовах швидкого розвитку пандемії нового вірусу, проблема полягає в тому, що у деяких аспектах цим рекомендаціям бракує послідовності (рис. 1a) [14–21]. Це значною мірою зумовлено численними прогалинами в знаннях, що означає, що ми досі не можемо остаточно сказати, чи кожен клас глюкозознижучих препаратів має негативний, позитивний чи нейтральний вплив на результати Covid-19. Зокрема, ми виявили, що вказівки щодо того, як відновити глюкознижуючу терапію після тимчасового припинення через Covid-19, є мінімальними [14–21, 77, 78].

Існують також лише обмежені рекомендації щодо того, як деінтенсифікувати схеми застосування інсуліну після виписки у пацієнтів, які почали отримувати інсулін під час госпіталізації [14–21, 77, 78], ситуація, яка стала більш поширеною через збільшення потреби в інсуліні у пацієнтів, госпіталізованих з Covid-19. Для цих пацієнтів ми можемо застосувати існуючі дані, отримані від пацієнтів, які виписуються після госпіталізації, не пов'язаної з Covid-19, оскільки принципи подібні; проблемою є лише забезпечення поширення належної практики серед більшої кількості клініцистів, які наразі опікуються пацієнтами у такій ситуації.

Загалом, дані щодо того, які глюкозознижуючі препарати пов'язані з найбільш сприятливими результатами у пацієнтів з Covid-19, досить суперечливі (рис. 1b) і спираються здебільшого на дані спостережень, а не на рандомізовані контрольовані

Таблиця 1. Резюме рекомендацій щодо застосування глюкозознижуючих препаратів у веденні цукрового діабету 2-го типу при Covid-19

Публікація	Метформін	Інгібітори НГКТ2	АР ГПП-1	Інгібітори ДПП-4	Інсулін
Bornstein [21] Квітень 2020 р.	У разі зневоднення пацієнтів припинити лікування та дотримуватись «правил перебування на лікарняному» через ризик зневоднення та лактоацидозу; контролювати хронічну хворобу нирок або розвиток гострого ураження нирок	Під час хвороби пацієнти мають припинити застосування препаратів та дотримуватись «правил перебування на лікарняному» через ризик зневоднення та ДКА; уникати початку під час респіраторного захворювання; контролювати розвиток гострого ураження нирок	Уважно стежити за зневодненням, заохочувати належне споживання рідини та регулярне харчування	Можна продовжити у разі нормальної переносимості	Продовжити, заохочується регулярний самоконтроль або безперервний моніторинг глікемії; рання внутрішньовенна інсулінотерапія при тяжкому перебігу (ГРДС, гіперзапалення)
Katulanda [18] Травень 2020 р.	Припинити застосування у тяжкохворих пацієнтів з нестабільною гемодинамікою або гіпоксією	Припинити у пацієнтів, які погано переносять пероральний прийом, або у важкохворих пацієнтів	Припинити застосування у тяжкохворих пацієнтів	Можна продовжити у пацієнтів, які не знаходяться у критичному стані	Оптимальний варіант лікування для пацієнтів у критичному стані
Hartmann-Boyce [19] Червень 2020 р.	Дотримуватись «правил перебування на лікарняному» та припинити при гострому захворюванні	Дотримуватись «правил перебування на лікарняному» та припинити при гострому захворюванні	Оптимальний варіант лікування у госпіталізованих пацієнтів, разом з інгібіторами ДПП-4 та інсуліном	Оптимальний варіант лікування для госпіталізованих пацієнтів, разом з інсуліном та АР ГПП-1	Оптимальний варіант лікування для госпіталізованих пацієнтів, разом з інгібіторами ДПП-4 та АР ГПП-1
Korytowski [16] Червень 2020 р.	Припинити у госпіталізованих пацієнтів через можливість раптового та швидкого погіршення клінічного стану	Припинити у госпіталізованих пацієнтів	Припинити у госпіталізованих пацієнтів з гострим захворюванням	Зазвичай не рекомендується у пацієнтів з гострим захворюванням через можливість різкого погіршення клінічного стану; уникати саксагліптину та алогліптину через більш високий ризик СН	Оптимальний варіант лікування у госпіталізованих пацієнтів
Koliaki [17] Липень 2020 р.	Припинити у пацієнтів, госпіталізованих з тяжким захворюванням, які мають гіпоксію та гемодинамічну нестабільність через ризик лактоацидозу; контролювати функцію нирок	Продовжити у негоспіталізованих пацієнтів з легким захворюванням через значний нирково-серцевий захисний ефект; припинити у пацієнтів, госпіталізованих з тяжким захворюванням, через ризик евглікемічного ДКА у разі зневоднення та інсулінопенії	Продовжити з обережністю у негоспіталізованих пацієнтів з легким захворюванням; припинити у госпіталізованих пацієнтів з тяжким захворюванням; враховувати ризик дегідратації через побічні ефекти з боку ШКТ; забезпечити достатнє споживання рідини та їжі	Продовжити у негоспіталізованих пацієнтів з легким захворюванням, завдяки сприятливому профілю безпеки та придатності для широкого діапазону стану функції нирок	Слід продовжити; контролювати рівень калію в сироватці крові для запобігання гіпокаліємії

Таблиця 1 (продовження). Резюме рекомендацій щодо застосування глюкозознижуючих препаратів у веденні цукрового діабету 2-го типу при Covid-19

Публікація	Метформін	Інгібітори НГКТ2	АР ГПП-1	Інгібітори ДПП-4	Інсулін
Futatsugi [20] Жовтень 2020 р.	Продовжити у пацієнтів з легким або безсимптомним Covid-19; загалом слід припинити у госпіталізованих пацієнтів	Розглянути можливість припинення застосування препарату в пацієнтів з високим ризиком дихальної недостатності та тромбозу	У якості запобіжного заходу припинити у госпіталізованих пацієнтів через можливі побічні ефекти з боку ШКТ, які можуть погіршити зневоднення	Відносно безпечно продовжити при легкому чи помірному перебігу Covid-19, але слід розглянути можливість переходу на інсулін при тяжкому захворюванні	Оптимальний варіант лікування у госпіталізованих пацієнтів
Lim [15] Листопад 2020 р.	Не рекомендується використовувати у важкохворих пацієнтів, але можна застосовувати з обережністю; рекомендовано в усіх інших ситуаціях	Не рекомендується у пацієнтів з помірним чи тяжким перебігом Covid-19 (тобто госпіталізованих) через можливість осмотичного діурезу і зневоднення, які можуть бути факторами ризику гострого ураження нирок та ДКА; можна з обережністю застосовувати у негоспіталізованих пацієнтів	Можна з обережністю використовувати у пацієнтів у критичному стані; рекомендується у всіх інших ситуаціях, особливо через нирково-серцевий захисний ефект	Можна застосовувати у більшості пацієнтів з різним ступенем тяжкості Covid-19, оскільки зазвичай добре переносяться	Інсулін в основному рекомендований для пацієнтів у критичному стані з тяжким захворюванням (у вигляді інфузії), але його можна застосовувати у всіх пацієнтів.
Sun [14] Січень 2021 р.	Продовжити при легкому чи помірному перебігу Covid-19; уникати у пацієнтів у критичному стані	Продовжити при легкому чи помірному перебігу Covid-19; уникати у пацієнтів у критичному стані	Продовжити при легкому чи помірному перебігу Covid-19; потрібно більше даних, щоб знати, чи підходить для пацієнтів із гострим захворюванням	Продовжити при легкому чи помірному перебігу Covid-19; потрібно більше даних, щоб знати, чи підходить для пацієнтів із гострим захворюванням	Оптимальний варіант лікування для пацієнтів у критичному стану

випробування. Великі щодо смертності вказували на користь або відсутність суттєвої різниці між метформіном [23, 79–87] та іНГКТ2 [39, 65–88]; позитивний або нейтральний ефект або навіть негативний вплив інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) [23, 89–101]; позитивний або нейтральний ефект АР ГПП-1 [23, 88, 95]; та негативний вплив інсуліну (таблиця 2) [23, 63, 102–104]. Однак ці спостереження цілком можуть бути пояснені сплутуючими факторами, і досі не зрозуміло, чи забезпечує будь-який із глюкозознижуючих засобів справжній захист від Covid-19 [23, 88, 105]. Незважаючи на наші сумніви, існуючі дані все ж дають деяку впевненість у відсутності загрози безпеці, навіть при застосуванні інсуліну, коли ймовірним поясненням очевидного негативного впливу вважались заплутані фактори [23].

Що стосується іНГКТ2, висновки недавнього рандомізованого контрольованого випробування надали додаткову впевненість у безпеці. У дослідженні DARE-19 1250 пацієнтів, які були госпіталізовані з приводу Covid-19 у 95 центрах у США, Бразилії, Мексиці, Аргентині, Індії, Канаді та Великої Британії і які мали кардіометаболічні фактори ризику розвитку ускладнень, були рандомізовані для отримання дапагліфлозину (іНГКТ2) або плацебо у період між квітнем 2020 р. та січнем 2021 р. [106]. Близько половини з них мали цукровий діабет 2-го типу і жоден пацієнт не мав цукрового діабету 1-го типу [106]. Через 30 днів 11 % пацієнтів, які отримували дапагліфлозин, і 14 % пацієнтів, які отримували плацебо, померли або страждали

від органної недостатності, найчастіше дихальної або серцево-судинної декомпенсації, при цьому показник смертності становив 7 % для дапагліфлозину і 9 % для плацебо [106]. Хоча не було досягнуто очікуваного статистично значущого покращення, дослідники відзначили тенденцію на користь дапагліфлозину з кількісно нижчими показниками, що дозволило їм сформулювати гіпотезу [106].

Оскільки інші кінцеві точки були подібними в обох групах, а загальна частота небажаних явищ була нижчою для дапагліфлозину порівняно з плацебо, дослідження DARE-19 щонайменше змогло підтвердити, що використання іНГКТ2 у пацієнтів, госпіталізованих з приводу Covid-19, добре переноситься і не збільшує частоту негативних результатів [106]. Цікаво було б побачити подальші контрольовані випробування застосування іНГКТ2, а також АР ГПП-1 у пацієнтів з легким та помірним перебігом Covid-19 з метою запобігання прогресуванню до тяжкого захворювання або смерті.

В рекомендаціях щодо глюкознижуючої терапії слід розрізняти осіб, які не піддаються ризику, але інфіковані Covid-19, пацієнтів з легким перебігом захворювання, які не потребують госпіталізації, госпіталізованих осіб, які не перебувають в реанімації, а також важкохворих пацієнтів [14–21]. Виходячи з цих критеріїв, в опублікованих рекомендаціях спостерігається тенденція

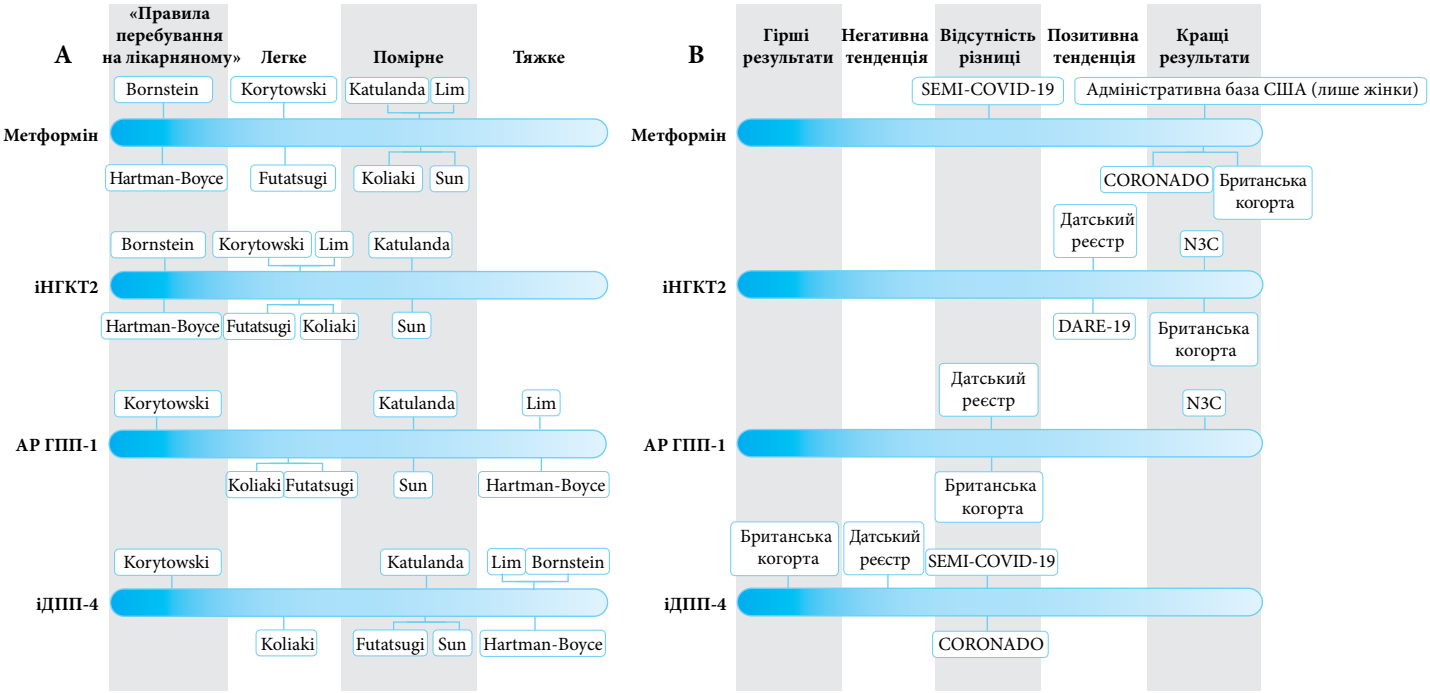


Рис. 1. *Рекомендації та дані щодо застосування класів глюкозознижуючих препаратів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу при Covid-19*

Примітки: А Рекомендації щодо лікування цукрового діабету 2-го типу при Covid-19 постійно підтримують використання інсуліну (не показано) у пацієнтів, госпіталізованих з тяжкою формою Covid-19, але менш послідовні щодо інших класів глюкозознижуючих препаратів. На цій схемі показано максимальний ступінь тяжкості Covid-19, при якій різні публікації рекомендують продовжити застосування метформіну, іНГКТ2, АР ГПП-1 або іДПП-4 у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. **В** Кілька великих досліджень в умовах реального життя порівнювали смертність та інші серйозні наслідки застосування глюкозознижуючих препаратів у пацієнтів з Covid-19, однак ці дослідження обмежені мінливими профілями пацієнтів між когортами, що може призвести до сплутування, навіть якщо намагатися контролювати похибку. Для уникнення впливу сплутуючих факторів необхідне проведення рандомізованих контрольованих випробувань. В одному з таких досліджень, DARE-19, було виявлено тенденцію до досягнення позитивних результатів при застосуванні іНГКТ2, що не було статистично значущим, хоч і дозволило сформулювати гіпотезу.

Таблиця 2. Зв'язок між класами глюкозознижуючих препаратів та різними результатами при Covid-19

Дослідження	Метформін	Інгібітори НГКТ2	АР ГПП-1	Інгібітори ДПП-4	Інсулін
~3 млн пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, включно з ~13 500 особами, які померли від Covid-19, у загальнонаціональній популяційній когорті у Великобританії [23]	Нижча смертність від Covid-19 порівняно з відсутністю метформіну	Нижча смертність від Covid-19 порівняно з відсутністю іНГКТ2	Відсутність значних відмінностей у смертності від Covid-19 порівняно з відсутністю АР ГПП-1	Вища смертність від Covid-19 порівняно з відсутністю іДПП-4	Вища смертність від Covid-19 порівняно з відсутністю інсуліну
~12 500 пацієнтів з позитивним результатом тесту на Covid-19 у лонгітюдній когорті в США (N3C) [88]	Не досліджувались	Нижчі показники 60-денної смертності, виклику швидкої допомоги та госпіталізації порівняно з іДПП-4	Нижчі показники 60-денної смертності, виклику швидкої допомоги та госпіталізації порівняно з іДПП-4	Вищі показники 60-денної смертності, виклику швидкої допомоги та госпіталізації порівняно з іНГКТ2 або АР ГПП-1	Не досліджувались
1970 осіб, які отримують АР ГПП-1, іНГКТ2 або іДПП-4 у загальнонаціональних реєстрах в Данії, які були інфіковані Covid-19 [95]	Не досліджувались	Відсутність значних відмінностей порівняно з АР ГПП-1 або іДПП-4, але тенденція щодо зниження 30-денної смертності порівняно з іДПП-4	Відсутність значних відмінностей порівняно з іНГКТ2	Незначуща тенденція щодо підвищення 30-денної смертності порівняно з іНГКТ2	Не досліджувались
2666 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у загальнонаціональному іспанському реєстрі Covid-19 (SEMI- COVID-19) [121]	Відсутність значних відмінностей після застосування методу відбору подібного за ймовірністю	Не досліджувались	Не досліджувались	Відсутність значних відмінностей після застосування методу відбору подібного за ймовірністю	Відсутність значних відмінностей після застосування методу відбору подібного за ймовірністю
2796 пацієнтів з цукровим діабетом, госпіталізованих з приводу Covid-19, у загальнонаціональному дослідженні у Франції (CORONADO) [10, 82, 96]	Нижча 28-денна смертність порівняно з інсуліном або відсутністю метформіну	Не досліджувались	Не досліджувались	Нейтральні ефекти порівняно з пацієнтами, які не отримували іДПП-4 [96]	Вища 28-денна смертність порівняно з метформіном
~25 000 пацієнтів, які отримували іНГКТ2 або іДПП-4 в умовах первинної допомоги у Великобританії [122]	Не досліджувались	Схожа імовірність зараження Covid-19, що і для іДПП-4	Не досліджувались	Схожа імовірність зараження Covid-19, що і для іНГКТ2	Не досліджувались
Рандомізоване контрольоване випробування дапагліфлозину в порівнянні з плацебо у 1 250 пацієнтів, госпіталізованих з приводу Covid-19 (DARE-19) [106]	Не досліджувались	Відсутність значних відмінностей, але тенденція щодо зниження частоти органної недостатності та смерті порівняно з плацебо	Не досліджувались	Не досліджувались	Не досліджувались
8121 пацієнтів, госпіталізованих з приводу Covid-19, у метааналізі 5 досліджень [123]	Нижча смертність порівняно з відсутністю метформіну	Не досліджувались	Не досліджувались	Не досліджувались	Не досліджувались

Таблиця 2 (продовження). Зв'язок між класами глюкозознижуючих препаратів та різними результатами при Covid-19

Дослідження	Метформін	Інгібітори НГКТ2	АР ГПП-1	Інгібітори ДПП-4	Інсулін
7008 пацієнтів з Covid-19 та цукровим діабетом у мета-аналізі 9 досліджень [83]	Не досліджувались	Не досліджувались	Не досліджувались	Застосування в умовах стаціонару асоціювалось зі зниженням смертності порівняно з відсутністю іДПП-4, але загальний нейтральний ефект	Не досліджувались
6256 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу у американській адміністративній базі даних страхової медицини [79]	Нижча смертність порівняно з відсутністю метформіну (лише у жінок)	Не досліджувались	Не досліджувались	Не досліджувались	Не досліджувались

Примітка: Повідомлені зв'язки не виключають сплутуючих ефектів і можуть бути пов'язані радше з відмінностями в характеристиках пацієнта, ніж із властивостями лікарських засобів

на користь інсуліну серед госпіталізованих пацієнтів, у яких ведення гіперглікемії в умовах стаціонару викликає занепокоєння [14–21]. Однак поза реанімаційним відділенням протоколи безпечного підбору доз інсуліну та моніторингу рівня глюкози використовуються непослідовно або взагалі не використовуються, що може призвести до підвищення ризику гіпоглікемії [107]. Безпечніші методи лікування, які можна розглянути, включають препарати з фіксованими комбінаціями інсулінів з АР ГПП-1 або іНГКТ2 з базальним інсуліном [107].

У деяких рекомендаціях також зазначається, що іДПП-4 можна розглядати як доповнення до інсуліну в умовах стаціонару, що може бути дуже актуальним, враховуючи збіг у профілі реципієнтів іДПП-4 та пацієнтів, госпіталізованих з приводу Covid-19 [23].

Рекомендації щодо того, як застосовувати «правила перебування на лікарняному» для іНГКТ2 та метформіну під час зараження Covid-19, не узгоджуються, дехто виступає за «правила перебування на лікарняному» при будь-якому ступені захворювання, а інші виступають за застосування цих препаратів для госпіталізованих осіб або навіть для пацієнтів у критичному стані [14–21]. Фахівці в основному погоджуються щодо відсутності необхідності у зміні стандартної глюкозознижуючої терапії у пацієнтів, які піддаються ризику зараження, але поки не інфіковані.

Якщо пацієнти, які потребують госпіталізації з приводу Covid-19, продовжують прийом іНГКТ2, вони мають перебувати під спостереженням з метою виявлення ДКА, що може виникнути у пацієнтів з Covid-19 незалежно від лікування, але іноді також може асоціюватись із використанням іНГКТ2 [66–68, 108–116]. Для пацієнтів з Covid-19, які поки не госпіталізовані, ми пропонуємо враховувати фактори, які можуть підвищити ризик ДКА, а саме втрату рідини через діарею або неналежне споживання їжі та напоїв внаслідок пригнічення апетиту або шлунково-кишкових симптомів. Пацієнти, які приймають метформін, з гіпоксемією або органною недостатністю,

мають перебувати під спостереженням з метою виявлення лактоацидозу, який може виникнути за цих умов [81].

Через нестачу даних усі рекомендації ґрунтуються лише на клінічному судженні і сформульовані з необхідності в умовах відсутності розширених надійних доказів. З цієї причини і до тих пір, поки такі дані не будуть отримані, до рекомендацій слід ставитися з обережністю і використовувати з обмовкою.

Ми також пам'ятаємо, що не можна нехтувати шкодою неоптимального лікування цукрового діабету, особливо тому, що недостатній глікемічний контроль пов'язаний з поганими результатами при зараженні Covid-19 [52, 62–64]. Подібним чином, втрата нирково-серцевого захисного ефекту і ефекту контролю маси тіла при застосуванні іНГКТ2 [117] і АР ГПП-1 [22] може бути шкідливою, враховуючи ризик нирково-серцевого ураження, пов'язаний як із цукровим діабетом 2-го типу, так і з Covid-19, питання, яке залишається відкритим після отримання непереконливих результатів дослідження DARE-19 [106]. Нарешті, хоча дані стосовно гіпоглікемії у пацієнтів із Covid-19 обмежені, це не повинно перешкоджати лікарям віддавати перевагу терапії з низьким ризиком.

Підсумовуючи наявний клінічний досвід гіпоглікемій та результати огляду літератури, яка тут обговорюється, ми сформулювали основні принципи глюкозознижуючої терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу при зараженні Covid-19 як показано на рис. 2.

Після Covid-19: як забезпечити повернення пацієнтів до оптимального контролю цукрового діабету 2-го типу?

З огляду на те, що «правила перебування на лікарняному» та інші рекомендації сприяють припиненню лікування при зараженні Covid-19, наслідками є ризик втрати переваг оптимізованої схеми глюкозознижуючої терапії, особливо за відсутності систематичного процесу відновлення лікування.

Однак у пацієнтів, які раніше не отримували схему, оптимізовану за останніми рекомендаціями, переривання або модифікація

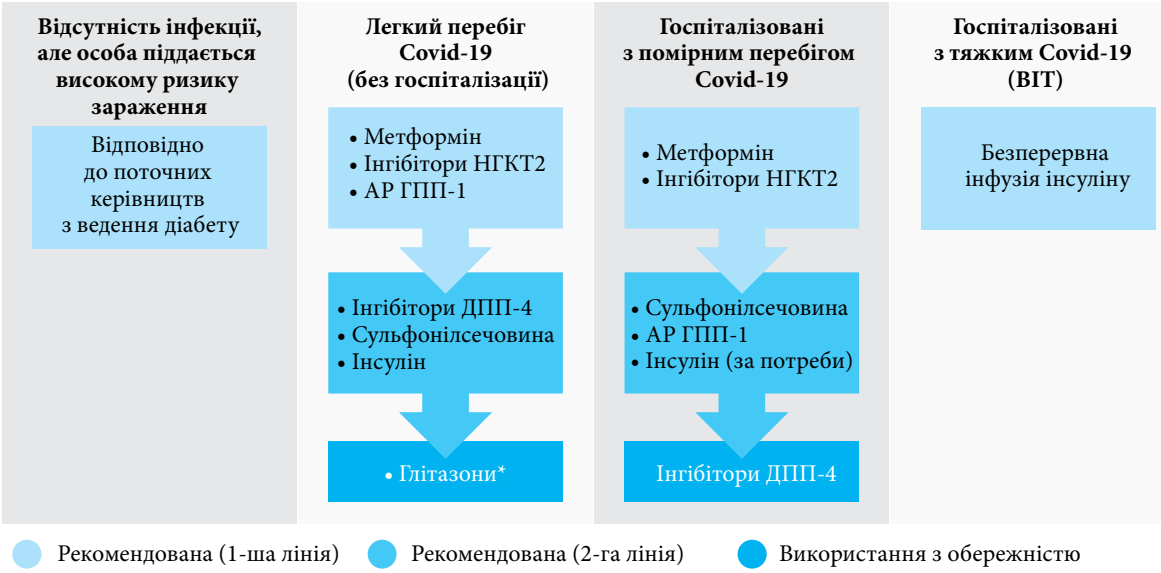


Рис. 2. *Запропоновані принципи глюкозознижуючої терапії з приводу цукрового діабету 2-го типу при зараженні Covid-19*

Примітки: У світлі обмежених наявних даних, включно зі спостережними дослідженнями та дослідженням DARE-19, разом з рекомендаціями щодо цукрового діабету, розробленими до пандемії, ми обережно пропонуємо ці принципи глюкознижуючої терапії при зараженні Covid-19. Ми підкреслюємо, що ці пропозиції засновані на нашій клінічній думці і не ґрунтуються на доказах через брак відповідних даних.

лікування через Covid-19 також може надати можливість оптимізувати глюкознижуючу терапію після одужання.

Для тих пацієнтів, яким потрібно тимчасово змінити схему глюкозознижуючої терапії, залишається питання щодо того, коли саме деінтенсифікувати застосування інсуліну та оптимізувати лікування після одужання від Covid-19. Щоб відповісти на це питання, терміново необхідно сформулювати додаткові рекомендації, але наразі нам знову заважає відсутність відповідних даних.

На жаль, визначити, чи одужав пацієнт від Covid-19, непросто, оскільки навіть після зникнення інфекції деякий час можуть залишатись певні наслідки, а ризик повторної госпіталізації, MACE і навіть смерті залишається високим протягом тривалого періоду [118]. Отже поки невідомо, чи варто у таких умовах повертатись до застосування глюкозознижуючих препаратів. Ці труднощі додатково ускладняються загальним навантаженням на установи з лікування цукрового діабету та ССЗ під час пандемії [1, 75] і відсутністю рекомендацій щодо лікування після одужання від Covid-19, адже існуючі рекомендації стосуються лише пацієнтів, які вже інфіковані або піддаються ризику зараження [14–21]. Відсутність відповідного керівництва викликає особливе занепокоєння, якщо згадати, що лікування пацієнтів, які одужують від Covid-19, в більшості країн здійснюється фахівцями, які не займаються питаннями цукрового діабету.

Якщо ці проблеми не подолати, ми можемо втратити переваги стандартного лікування, оптимізованого для належного контролю глікемії та з міркувань безпеки; припинення терапії може погіршити глікемічний контроль та/або збільшити ймовірність побічних ефектів, таких як гіпоглікемія. Крім того, багато пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу також мають супутні захворювання і отримують користь від нирково-серцевого захисного ефекту, який забезпечується препаратами класів іНГКТ2 і АР ГПП-1. Дані призначення препаратів як до [22, 119, 120], так і під час [23] пандемії Covid-19 свідчать про те, що багато підходящих пацієнтів не отримують іНГКТ2 або АР ГПП-1.

Хоча слід з обережністю сприймати будь-які вказівки, враховуючи недостатність даних, з нашого клінічного досвіду та згідно з результатами нашого огляду літератури, ми можемо сформулювати такі основні принципи виписки. Ми радимо розглянути можливість деінтенсифікації під час виписки пацієнтів, які отримують інтенсифіковану схему застосування інсуліну, беручи до уваги ефективність, безпеку, комфорт та задоволення пацієнта від лікування інсуліном. Рішення необхідно приймати в процесі спільного прийняття обґрунтованих рішень разом з пацієнтом і з іншими фахівцями, зокрема кардіологами та нефрологами, з якими слід обговорити супутні захворювання та особливі потреби, такі як потреба у препаратах, що забезпечують нирково-серцевий захист, зниження маси тіла або зниження ризику гіпоглікемії. Таким чином, це рішення слід сприймати як можливість покращити результати лікування пацієнтів після Covid-19 за допомогою оптимізованої антигіперглікемічної терапії відповідно до сучасних рекомендацій.

Якщо буде вирішено, що застосування інсуліну не слід деінтенсифікувати під час виписки, через 1 та/або 3 місяці рекомендується виконати повторну оцінку за допомогою телемедичних засобів, таких як онлайн-відвідування, телефонний контакт або віддалений доступ до даних із системи моніторингу глюкози. Рекомендується часте спостереження і поступове зниження дози інсуліну, якщо пацієнт продовжує приймати кортикостероїди для лікування Covid-19 після виписки з лікарні.

Висновки

Раптовий початок пандемії Covid-19 змусив діабетологів приймати клінічні рішення в умовах відсутності доказів очікуваного рівня. З часом деякі дослідження починають проливати світло на потенційний вплив різних глюкозознижуючих препаратів на такі показники, як смертність. Однак ці дослідження мають переважно спостережний

характер, а у клінічному дослідженні DARE-19 кількість пацієнтів була відносно невеликою і отримані результати непереконливими. Незважаючи на ці обмеження, нові дані свідчать про те, що жоден певний клас глюкозознижуючих препаратів не несе підвищеного ризику; окрім інтенсивної схеми рекомендується продовжити лікування за поточною схемою за умови спостереження з метою виявлення ДКА або лактоацидозу (у відповідних випадках).

У той час як небезпека, яку представляє Covid-19, може зменшуватись, ризики поганого контролю глікемії та нирково-серцевих захворювань залишаються незмінними [22].

Тому ми сподіваємось, що ведення цукрового діабету 2-го під час пандемії створить умови для появи нових можливостей оптимізації лікування, щоб подовжити тривалість життя пацієнтів і покращить його якість.

Вперше опубліковано: Czupryniak et al. The management of type 2 diabetes before, during and aft er Covid-19 infection: what is the evidence? Cardiovasc Diabetol. 2021;20:198.

https://doi.org/10.1186/s12933-021-01389-1

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. Forde R, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on people with diabetes and diabetes services: a pan-European survey of diabetes specialist nurses undertaken by the Foundation of European Nurses in Diabetes survey consortium. Diabet Med. 2021;83:e14498.
2. Mantovani A, Byrne CD, Zheng M-H, Targher G. Diabetes as a risk factor for greater COVID-19 severity and in-hospital death: a meta-analysis of observational studies. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2020;30:1236–48.
3. Corona G, et al. Diabetes is most important cause for mortality in COVID-19 hospitalized patients: systematic review and meta-analysis. Rev Endocr Metab Disord. 2021;22:275–96.
4. de Jong M, Woodward M, Peters SAE. Diabetes and COVID-19–related mortality in women and men in the UK biobank: comparisons with influenza/pneumonia and coronary heart disease. Diabetes Care. 2021;44:e22–4.
5. Kumar A, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. Diabetes Metab Syndr. 2020;14:535–45.
6. Myers AK, et al. Predictors of mortality in a multiracial urban cohort of persons with type 2 diabetes and novel coronavirus 19. J Diabetes. 2021;13:430–8.
7. McGurnaghan SJ, et al. Risks of and risk factors for COVID-19 disease in people with diabetes: a cohort study of the total population of Scotland. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:82–93.
8. Sonmez A, et al. Clinical characteristics and outcomes of COVID-19 in patients with type 2 diabetes in Turkey: a nationwide study (TurCoviDia). J Diabetes. 2021;13:585–95.
9. You JH, et al. Clinical outcomes of COVID-19 patients with type 2 diabetes: a population-based study in Korea. Endocrinol Metab. 2020;35:901–8.
10. For the CORONADO investigators, et al. Predictors of hospital discharge and mortality in patients with diabetes and COVID-19: updated results from the nationwide CORONADO study. Diabetologia. 2021;64:778–94.
11. Izzi-Engbeaya C, et al. Adverse outcomes in COVID-19 and diabetes: a retrospective cohort study from three London teaching hospitals. BMJ Open Diabetes Res Care. 2021;9:e001858.
12. Shrestha E, et al. Type 2 diabetes is associated with increased risk of critical respiratory illness in patients COVID-19 in a community hospital. Obes Med. 2021;22:100316.
13. Chung MK, et al. COVID-19 and cardiovascular disease. Circ Res. 2021;128:1214–36.
14. Sun B, Huang S, Zhou J. Perspectives of antidiabetic drugs in diabetes with coronavirus infections. Front Pharmacol. 2021;11:592439.
15. Lim S, Bae JH, Kwon H-S, Nauck MA. COVID-19 and diabetes mellitus: from pathophysiology to clinical management. Nat Rev Endocrinol. 2021;17:11–30.
16. Korytkowski M, et al. A pragmatic approach to inpatient diabetes management during the COVID-19 pandemic. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105:3076–87.
17. Koliaki C, et al. Clinical management of diabetes mellitus in the era of COVID-19: practical issues, peculiarities and concerns. J Clin Med. 2020;9:2288.
18. Katulanda P, et al. Prevention and management of COVID-19 among patients with diabetes: an appraisal of the literature. Diabetologia. 2020;63:1440–52.
19. Hartmann-Boyce J, et al. Diabetes and COVID-19: risks, management, and learnings from other national disasters. Diabetes Care. 2020;43:1695–703.
20. Futatsugi H, et al. Blood glucose control strategy for type 2 diabetes patients with COVID-19. Front Cardiovasc Med. 2020;7:593061.
21. Bornstein SR, et al. Practical recommendations for the management of diabetes in patients with COVID-19. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:546–50.
22. Schernthaner G, et al. Worldwide inertia to the use of cardiorenal protective glucose-lowering drugs (SGLT2i and GLP-1 RA) in high-risk patients with type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:185.
23. Khunti K, et al. Prescription of glucose-lowering therapies and risk of COVID-19 mortality in people with type 2 diabetes: a nation- wide observational study in England. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:293–303.
24. Drucker DJ. Diabetes, obesity, metabolism, and SARS-CoV-2 infection: the end of the beginning. Cell Metab. 2021;33:479–98.
25. Hui Y, et al. The risk factors for mortality of diabetic patients with severe COVID-19: a retrospective study of 167 severe COVID-19 cases in Wuhan. PLoS ONE. 2020;15:e0243602.
26. Fleming N, Sacks LJ, Pham CT, Neoh SL, Ekinci EI. An overview of COVID-19 in people with diabetes: pathophysiology and considerations in the inpatient setting. Diabet Med. 2021;38:e14509.
27. Koh H, et al. Diabetes predicts severity of COVID-19 infection in a retrospective cohort: a mediatory role of the inflammatory biomarker C-reactive protein. J Med Virol. 2021;93:3023–32.
28. Peng X, et al. Promising therapy for heart failure in patients with severe COVID-19: calming the cytokine storm. Cardiovasc Drugs Ther. 2021;35:231–47.
29. Pitocco D, et al. Diabetes and severity of COVID-19: what is the link? Med Hypotheses. 2020;143:109923.
30. Zheng M, et al. The cytokine profiles and immune response are increased in COVID-19 patients with type 2 diabetes mellitus. J Diabetes Res. 2021;2021:1–8.
31. Roberts J, et al. Why Is COVID-19 more severe in patients with diabetes? The role of angiotensin-converting enzyme 2, endothelial dysfunction and the immunoinflammatory system. Front Cardiovasc Med. 2021;7:629933.

32. Carrasco-Sánchez FJ, et al. Admission hyperglycaemia as a predictor of mortality in patients hospitalized with COVID-19 regardless of diabetes status: data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. Ann Med. 2021;53:103–16.
33. Holman N, et al. Risk factors for COVID-19-related mortality in people with type 1 and type 2 diabetes in England: a population-based cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:823–33.
34. Abdelhafiz A, Emmerton D, Sinclair A. Diabetes in COVID-19 pandemic-prevalence, patient characteristics and adverse outcomes. Int J Clin Pract. 2021. https://doi.org/10.1111/ijcp.14112.
35. Apicella M, et al. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020;8:782–92.
36. Corcillo A, Whyte MB, Vas P, Karalliedde J. Microvascular disease in diabetes and severe COVID-19 outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:200–1.
37. Petrilli CM, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. BMJ. 2020;369:m1966.
38. Palaiodimos L, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. Metabolism. 2020;108:154262.
39. Scheen AJ. SGLT2 inhibition during the COVID-19 epidemic: friend or foe? Diabetes Metab. 2020;46:343–4.
40. Shah H, Khan MSH, Dhurandhar NV, Hegde V. The triumvirate: why hypertension, obesity, and diabetes are risk factors for adverse effects in patients with COVID-19. Acta Diabetol. 2021;58:831–43.
41. Shi Q, et al. Clinical characteristics and risk factors for mortality of COVID-19 patients with diabetes in Wuhan, China: a two-center retrospective study. Diabetes Care. 2020;43:1382–91.
42. Sourij H, et al. COVID-19 fatality prediction in people with diabetes and prediabetes using a simple score upon hospital admission. Diabetes Obes Metab. 2021;23:589–98.
43. Lasbleiz A, et al. Phenotypic characteristics and development of a hospitalization prediction risk score for outpatients with diabetes and COVID-19: the DIABCOVID study. J Clin Med. 2020;9:3726.
44. Abe T, et al. Cardiovascular complications in COVID-19 patients with or without diabetes mellitus. Endocrinol Diabetes Metab. 2021;4:e00218.
45. Lax SF, et al. Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome : results from a prospective, single-center clinicopathologic case series. Ann Intern Med. 2020;173:350–61.
46. Iba T, Connors JM, Nagaoka I, Levy JH. Recent advances in the research and management of sepsis-associated DIC. Int J Hematol. 2021;113:24–33.
47. Shen Y, et al. Thresholds of glycemia and the outcomes of COVID-19 complicated with diabetes: a retrospective exploratory study using continuous glucose monitoring. Diabetes Care. 2021;44:976–82.
48. Kapoor R, et al. Maintaining blood glucose levels in range (70–150 mg/ dL) is difficult in COVID-19 compared to non-COVID-19 ICU patients—a retrospective analysis. J Clin Med. 2020;9:3635.
49. Pettrone K, et al. Characteristics and risk factors of hospitalized and nonhospitalized COVID-19 patients, Atlanta, Georgia, USA, March-April 2020. Emerg Infect Dis. 2021;27:1164–8.
50. Smati S, et al. Relationship between obesity and severe COVID -19 outcomes in patients with type 2 diabetes: results from the CORONADO study. Diabetes Obes Metab. 2021;23:391–403.
51. Sutter W, et al. Association of diabetes and outcomes in patients with COVID-19: propensity score-matched analyses from a French retrospective cohort. Diabetes Metab. 2021;47:101222.
52. Gao F, et al. Obesity is a risk factor for greater COVID-19 severity. Diabetes Care. 2020;43:e72–4.
53. Gao C, et al. Association of hypertension and antihypertensive treatment with COVID-19 mortality: a retrospective observational study. Eur Heart J. 2020;41:2058–66.
54. Bikdeli B, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. J Am Coll Cardiol. 2020;75:2950–73.
55. Helms J, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study. Intensiv Care Med. 2020;46:1089–98.
56. Harrison SL, Fazio-Eynullayeva E, Lane DA, Underhill P, Lip GYH. Higher mortality of ischaemic stroke patients hospitalized with COVID-19 compared to historical controls. Cerebrovasc Dis. 2021;50:326–31.
57. Chioh FW, et al. Convalescent COVID-19 patients are susceptible to endothelial dysfunction due to persistent immune activation. Elife. 2021;10:e64909.
58. Holland D, et al. Impact of the UK COVID-19 pandemic on HbA1c testing and its implications for diabetes diagnosis and management. Int J Clin Pract. 2021;75:e13980.
59. Moreno R, et al. Impact of diabetes in patients waiting for invasive cardiac procedures during COVID-19 pandemic. Cardiovasc Diabetol. 2021;20:69.
60. Jacob L, Rickwood S, Rathmann W, Kostev K. Change in glucose-lowering medication regimens in individuals with type 2 diabetes mellitus during the COVID-19 pandemic in Germany. Diabetes Obes Metab. 2021;23:910–5.
61. Ledford CJW, et al. Quantifying worsened glycemic control during the COVID-19 pandemic. J Am Board Fam Med. 2021;34:S192–5.
62. Klonoff DC, et al. Association between achieving inpatient glycemic control and clinical outcomes in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter retrospective hospital-based analysis. Diabetes Care. 2021;44:578–85.
63. Sardu C, et al. Outcomes in patients with hyperglycemia affected by COVID-19: can we do more on glycemic control? Diabetes Care. 2020;43:1408–15.
64. Shen Y, Zhang L, Fan X, Zhou J. Glycemic fluctuations caused by COVID-19: Results from continuous glucose monitoring. Obes Med. 2021;22:100328.
65. Chen L, et al. Association of early-phase in-hospital glycemic fluctuation with mortality in adult patients with Coronavirus disease 2019. Diabetes Care. 2021;44:865–73.
66. Accili D. Can COVID-19 cause diabetes? Nat Metab. 2021;3:123–5.
67. Misra S, et al. Comparison of diabetic ketoacidosis in adults during the SARS-CoV-2 outbreak and over the same time period for the preceding 3 years. Diabetes Care. 2021;44:e29–31.
68. Kempegowda P, et al. Effect of COVID-19 on the clinical course of diabetic ketoacidosis (DKA) in people with type 1 and type 2 diabetes. Endocr Connect. 2021;10:371–7.
69. Braithwaite SS, Bavda DB, Idrees T, Qureshi F, Soetan OT. Hypoglycemia reduction strategies in the ICU. Curr Diabetes Rep. 2017;17:133.
70. Bhatt AS, et al. Fewer hospitalizations for acute cardiovascular conditions during the COVID-19 pandemic. J Am Coll Cardiol. 2020;76:280–8.
71. De Filippo O, et al. Reduced rate of hospital admissions for ACS during Covid-19 outbreak in Northern Italy. N Engl J Med. 2020;383:88–9.
72. De Rosa S, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. Eur Heart J. 2020;41:2083–8.
73. De Luca G, et al. Impact of COVID-19 pandemic and diabetes on mechanical reperfusion in patients with STEMI: insights from the ISACS STEMI COVID 19 Registry. Cardiovasc Diabetol. 2020;19:215.
74. D'Amario D, Rodolico D, Cappannoli L, Migliaro S, Crea F. Are we missing something in the management of acute coronary syndromes in COVID- 9-negative patients? J Am Coll Cardiol. 2020;76:2573–4.
75. Einstein AJ, et al. International impact of COVID-19 on the diagnosis of heart disease. J Am Coll Cardiol. 2021;77:173–85.
76. Banerjee A, et al. Excess deaths in people with cardiovascular diseases during the COVID-19 pandemic. Eur J Prev Cardiol. 2021. https://doiorg/10.1093/eurjpc/zwaa155.
77. Singh AK, Singh R, Saboo B, Misra A. Non-insulin antidiabetic agents in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a critical appraisal of literature. Diabetes Metab Syndr. 2021;15:159–67.
78. Schofield J, Leelarathna L, Thabit H. COVID-19: impact of and on diabetes. Diabetes Ther. 2020;11:1429–35

79. Bramante CT, et al. Metformin and risk of mortality in patients hospitalised with COVID-19: a retrospective cohort analysis. Lancet Healthy Longev. 2021;2:e34–41.
80. Crouse AB, et al. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. Front Endocrinol. 2021;11:600439.
81. Dardano A, Del Prato S. Metformin: an inexpensive and effective treatment in people with diabetes and COVID-19? Lancet Healthy Longev. 2021;2:e6–7.
82. Lalau J-D, et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. Diabetes Metab. 2021;47:101216.
83. Pal R, et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor use and mortality in COVID-19 patients with diabetes mellitus: an updated systematic review and meta-analysis. Ther Adv Endocrinol Metab. 2021;12:2042018821996482.
84. Ursini F, Ciaffi J, Landini MP, Meliconi R. COVID-19 and diabetes: is metformin a friend or foe? Diabetes Res Clin Pract. 2020;164:108167.
85. Wang J, et al. Association of metformin with susceptibility to COVID-19 in people with Type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab. 2021;106:1255–68.
86. 86. Lui DTW, Tan KCB. Is metformin a miracle or a menace in COVID-19 patients with type 2 diabetes? J Diabetes Investig. 2021;12:479–81.
87. Lally MA, et al. Metformin is associated with decreased 30-day mortality among nursing home residents infected with SARS-CoV2. J Am Med Dir Assoc. 2021;22:193–8.
88. Kahkoska AR, et al. Association between glucagon-like peptide 1 receptor agonist and sodium-glucose Cotransporter 2 inhibitor use and COVID-19 outcomes. Diabetes Care. 2021;44:1564–72.
89. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Disentangling conflicting evidence on DPP-4 inhibitors and outcomes of COVID-19: narrative review and meta-analysis. J Endocrinol Invest. 2021;44:1379–86.
90. Fadini GP, et al. Exposure to dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors and COVID -19 among people with type 2 diabetes: a case-control study. Diabetes Obes Metab. 2020;22:1946–50.
91. Iacobellis G. COVID-19 and diabetes: Can DPP4 inhibition play a role? Diabetes Res Clin Pract. 2020;162:108125.
92. Kow CS, Hasan SS. Use of DPP-4 inhibitors in patients with COVID-19. Acta Diabetol. 2021;58:245–6.
93. Nauck MA, Meier JJ. Reduced COVID-19 mortality with sitagliptin treatment? Weighing the dissemination of potentially lifesaving findings against the assurance of high scientific standards. Diabetes Care. 2020;43:2906–9.
94. Noh Y, et al. Association between DPP-4 inhibitors and COVID-19 related outcomes among patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2021;44:e64–6.
95. Israelsen SB, et al. Comparable COVID-19 outcomes with current use of GLP-1 receptor agonists, DPP-4 inhibitors or SGLT-2 inhibitors among patients with diabetes who tested positive for SARS-CoV-2. Diabetes Obes Metab. 2021;23:1397–401.
96. Roussel R, et al. Use of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and prognosis of COVID -19 in hospitalized patients with type 2 diabetes: a propensity score analysis from the CORONADO study. Diabetes Obes Metab. 2021;23:1162–72.
97. Scheen AJ. DPP-4 inhibition and COVID-19: From initial concerns to recent expectations. Diabetes Metab. 2021;47:101213.
98. Solerte SB, et al. Sitagliptin treatment at the time of hospitalization was associated with reduced mortality in patients with type 2 diabetes and COVID-19: a multicenter, case-control, retrospective observational study. Diabetes Care. 2020;43:2999–3006.
99. Valencia I, et al. DPP4 and ACE2 in diabetes and COVID-19: therapeutic targets for cardiovascular complications? Front Pharmacol. 2020;11:1161.
100. Ramos-Rincón JM, et al. Cardiometabolic Therapy and mortality in very old patients with diabetes hospitalized due to COVID-19. J Gerontol Ser A. 2021;76:e102–9.
101. Schernthaner G. Effects of a DPP-4 inhibitor and RAS blockade on clinical outcomes of patients with diabetes and COVID-19 (Diabetes Metab J 2021;45:251–9). Diabetes Metab J. 2021;45:615–6.
102. Donath MY. Glucose or insulin, which is the culprit in patients with COVID-19 and diabetes? Cell Metab. 2021;33:2–4.
103. Falcetta P, et al. Impact of COVID-19 lockdown on glucose control of elderly people with type 2 diabetes in Italy. Diabetes Res Clin Pract. 2021;174:108750.
104. Yu B, Li C, Sun Y, Wang DW. Insulin treatment is associated with increased mortality in patients with COVID-19 and type 2 diabetes. Cell Metab. 2021;33:65-77.e2.
105. Schernthaner G. Can glucose-lowering drugs affect the prognosis of COVID-19 in patients with type 2 diabetes? Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:251–2.
106. Kosiborod MN, et al. Dapagliflozin in patients with cardiometabolic risk factors hospitalised with COVID-19 (DARE-19): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2021;9:586–94.
107. Giugliano D, et al. Feasibility of simplification from a basal-bolus insulin regimen to a fixed-ratio formulation of basal insulin plus a GLP-1RA or to basal insulin plus an SGLT2 inhibitor: BEYOND, a randomized pragmatic trial. Diabetes Care. 2021;44:1353–60.
108. Batista DV, de Almeida Vieira CAF, Costa TA, Lima EG. COVID-19-associated euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes on SGLT2 inhibitor: a case report. Diabetol Int. 2021;12:313–6.
109. Dass B, Beck A, Holmes C, Morton G. Euglycemic DKA (euDKA) as a presentation of COVID-19. Clin Case Rep. 2021;9:395–8.
110. Fang J, Genco M, Caskey RN. COVID-19 precipitating euglycaemic diabetic ketoacidosis with SGLT2 inhibitor use. Eur J Case Rep Intern Med. 2020;7:001943.
111. Gorthi RS, Kamel G, Dhindsa S, Nayak RP. COVID-19 presenting with diabetic ketoacidosis: a case series. AACE Clin Case Rep. 2021;7:6–9.
112. Morrison N, Barnett K, Tantum J, Morrison HK, Whalen M. A case of euglycemic diabetic ketoacidosis in a patient with type 2 diabetes mellitus and COVID-19. Cureus. 2020;12:e12029.
113. Ozer O, Yorulmaz G. Euglycemic diabetic ketoacidosis associated with empagliflozin use in the course of the SARS-Cov-2 pandemic. J Coll Physicians Surg Pak. 2020;30:110–1.
114. Pasquel FJ, et al. Characteristics of and mortality associated with diabetic ketoacidosis among US patients hospitalized with or without COVID-19. JAMA Netw Open. 2021;4:e211091.
115. Vitale RJ, Valtis YK, McDonnell ME, Palermo NE, Fisher NDL. Euglycemic diabetic ketoacidosis with COVID-19 infection in patients with type 2 diabetes taking SGLT2 inhibitors. AACE Clin Case Rep. 2021;7:10–3.
116. Xu C, Zia U. Recovery from acute kidney injury with diabetic ketoacidosis following SARS-CoV-2 infection: a case report and literature review. Cureus. 2020;12:e11702.
117. Kosiborod M, et al. Effects of dapagliflozin on prevention of major clinical events and recovery in patients with respiratory failure because of COVID-19: design and rationale for the DARE-19 study. Diabetes Obes Metab. 2021;23:886–96.
118. Ayoubkhani D, et al. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. BMJ. 2021;372:n693.
119. Pintaudi B, et al. Clinical profiles and quality of care of subjects with type 2 diabetes according to their cardiovascular risk: an observational, retrospective study. Cardiovasc Diabetol. 2021;20:59.
120. Nargesi AA, et al. Contemporary national patterns of eligibility and use of novel cardioprotective antihyperglycemic agents in type 2 diabetes mellitus. J Am Heart Assoc. 2021;10:e021084.
121. For the SEMI-COVID-19 Network, et al. Mortality and other adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus admitted for COVID-19 in association with glucose-lowering drugs: a nationwide cohort study. BMC Med. 2020;18:359.
122. Sainsbury C, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and susceptibility to COVID-19: a population-based retrospective cohort study. Diabetes Obes Metab. 2021;23:263–9.
123. Kow CS, Hasan SS. Mortality risk with preadmission metformin use in patients with COVID-19 and diabetes: a meta-analysis. J Med Virol. 2021;93:695–7.

The management of type 2 diabetes before, during and after Covid-19 infection: what is the evidence?

Leszek Czupryniak, Dror Dicker, Roger Lehmann, Martin Prázný, Guntram Schernthaner

Abstract
Patients with Covid-19 place new challenges on the management of type 2 diabetes, including the questions of whether glucose-lowering therapy should be adjusted during infection and how to manage a return to normal care after resolution of Covid-19 symptoms. Due to the sudden onset of the pandemic, physicians have by necessity made such important clinical decisions in the absence of robust evidence or consistent guidelines. The risk to patients is compounded by the prevalence of cardiovascular disease in this population, which alongside diabetes is a major risk factor for severe disease and mortality in Covid-19. We convened as experts from the Central and Eastern European region to consider what advice we can provide in the setting of type 2 diabetes and Covid-19, considering the evidence before, during and after infection. We review recommendations that have been published to date, and consider the best available—but currently limited—evidence from large observational studies and the DARE-19 randomized control trial. Notably, we find a lack of guidance on restarting patients on optimal antidiabetic therapy after recovering from Covid-19, and suggest that this may provide an opportunity to optimize treatment and counter clinical inertia that predates the pandemic. Furthermore, we emphasize that optimization applies not only to glycaemic control, but other factors such as cardiorenal protection. While we look forward to the emergence of new evidence that we hope will address these gaps, in the interim we provide a perspective, based on our collective clinical experience, on how best to manage glucose-lowering therapy as patients with Covid-19 recover from their disease and return to normal care.

Keywords: Covid-19, type 2 diabetes, glucose-lowering therapy.

Застосування метформіну пов'язане зі зниженням летальності в різних категоріях пацієнтів з COVID-19 та цукровим діабетом

Andrew B. Crouse, Tiffany Grimes, Peng Li, Matthew Might, Fernando Ovalle, Anath Shalev

Резюме

Актуальність: *Коронавірусна хвороба 2019 року (COVID-19) обернулася пандемією, яка наразі розгортається по всьому світі і супроводжується ростом кількості її жертв, що пов'язували з різними супутніми захворюваннями, а також з проявами расової нерівності. Однак конкретні характеристики пацієнтів з цих груп ризику досі невідомі, а підходи, які б допомогли знизити летальність, відсутні.*

Методи: *Ми провели ретроспективний аналіз електронного обліку медичних карт 25 326 осіб, які проходили тест на COVID-19 в період з 25 лютого 2020 року до 22 червня 2020 року в лікарні при Алабамському університеті в Бірмінгеме (спеціалізований медичний заклад) на расово різноманітному півдні США. Головною кінцевою точкою ефективності вважали показники летальності в осіб з позитивним результатом тесту на COVID-19, а зв'язок з характеристиками осіб та їх супутніми захворюваннями аналізували із застосуванням простої та множинної лінійної логістичної регресії.*

Результати: *Відношення ризиків для зараження COVID-19 було непропорційно високим в афроамериканців (2,6; 95 % ДІ: 2,19–3,10; p <0,0001) та в осіб з ожирінням (1,93; 95 % ДІ: 1,64–2,28; p <0,0001), артеріальною гіпертензією (2,46; 95 % ДІ: 2,07–2,93; p <0,0001) та цукровим діабетом (2,11; 95 % ДІ: 1,78–2,48; p <0,0001). Діабет, крім того, був пов'язаний з різким зростанням летальності (3,62; 95 % ДІ: 2,11–6,2; p < 0,0001) і був визначений в якості незалежного фактору ризику у цій різноманітній популяції осіб — навіть після коригування даних за віком, расою, статтю, наявністю ожиріння та артеріальної гіпертонії. Цікаво зазначити, що, за нашими даними, факт лікування метформіном до встановлення діагнозу COVID-19 незалежно асоціювався зі значущим зниженням летальності у пацієнтів з діабетом та COVID-19 (відношення ризиків 0,33; 95 % ДІ: 0,13–0,84; p = 0,0210).*

Висновки: *Таким чином, отримані нами результати свідчать про те, що хоча цукровий діабет є незалежним фактором ризику смертності від COVID-19, цей ризик виявляється різко зниженим у пацієнтів, які приймали метформін до встановлення діагнозу COVID-19. З огляду на це, прийом метформіну, ймовірно, дозволяє забезпечити протективний ефект для цієї групи пацієнтів високого ризику.*

Ключові слова: *афроамериканці, коронавірусна хвороба-2019, цукровий діабет, метформін, летальність*

Вступ

Коронавірусна інфекція 2019 року (COVID-19), спричинена тяжким гострим респіраторним синдромом, зумовленим коронавірусом-2 (SARS-CoV-2) — це наростаюча глобальна пандемія, яка спустошила Азію, Європу, а тепер й США. Зростаючу кількість загиблих під час пандемії пов'язували із більш старшим віком та низкою супутніх захворювань, включаючи артеріальну гіпертензію, ожиріння та діабет [1, 2], але підходів до протидії

Andrew B. Crouse, Matthew Might

Інститут індивідуалізованої медицини Х'ю Каула, Алабамський університет в Бірмінгеме, Бірмінгем, штат Алабама, США

Peng Li

Школа сестринської справи, Алабамський університет в Бірмінгеме, Бірмінгем, штат Алабама, США

Tiffany Grimes, Fernando Ovalle, Anath Shalev

Багатопрофільний центр діабету, Медичний факультет, Підрозділ ендокринології, діабету та порушень метаболізму, Алабамський університет в Бірмінгеме, Бірмінгем, штат Алабама, США

цій тенденції досі немає. Оскільки це нова хвороба, спеціалісти тільки починають формулювати специфічні характеристики пацієнтів у цих групах ризику за результатами досліджень, проведених у Китаї [3–5], Європі [6, 7] і зовсім нещодавно — у Нью-Йорку[1, 2].

Проте наразі все ще дуже мало відомо про характеристики пацієнтів у США, особливо у дуже різноманітних громадах з великою часткою афроамериканців, наприклад у південних штатах. Ця інформація особливо важлива, якщо врахувати, що афроамериканці зазнали непропорційно великого удару цієї пандемії по всіх Штатах [8–10], а поширеність супутніх захворювань, включаючи цукровий діабет, у цих громадах дуже висока [11]. З огляду на це, ми провели ретроспективне обсерваційне дослідження осіб з діагнозом COVID-19 у лікарні при Алабамському університеті в Бірмінгеме (UAB), центрі спеціалізованої медичної допомоги на Півдні, з метою встановити характеристики пацієнтів та фактори, що впливають на летальність, особливо в контексті цукрового діабету у цій вкрай різноманітній когорті пацієнтів.

Методи

Дизайн дослідження та учасники

Ми провели ретроспективний аналіз анонімізованих даних з електронних медичних карт (ЕМК). Метод формування вибірки передбачав включення осіб, що проходили послідовне тестування на COVID-19 у період з 25 лютого 2020 року по 22 червня 2020 року в лікарні при UAB (протокол № E160105006, затверджений Експертною радою закладу). З метою зробити результати дослідження такими, що піддавалися б максимальному узагальненню, та звести до мінімуму будь-які похибки відбору єдиним критерієм включення вважали завершене тестування у зазначений термін, а відсутність даних про результати хвороби з точки зору виживання — єдиним критерієм виключення. Учасників класифікували як підтверджено позитивних або негативних на COVID-19 на підставі результатів тесту ЗТ-ПЛР на нуклеїнову кислоту вірусу SARS-CoV-2 у мазках з верхніх дихальних шляхів. Головною кінцевою точкою ефективності вважали показники летальності, також аналізували вплив характеристик цих осіб та їх супутніх захворювань, зареєстрованих в ЕМК (у тому числі протягом 12 місяців до встановлення діагнозу COVID-19). Визначення, наведені в ЕМК, для ожиріння включали індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 30 кг/м^2, а для артеріальної гіпертензії — систолічний артеріальний тиск ≥ 140 мм рт. ст. та (або) діастолічний артеріальний тиск ≥ 90 мм рт. ст. Показник HbA1c приймали за безперервну змінну. З точки зору лікування, ми звертали увагу на факт застосування метформіну та інсуліну, оскільки це два найпоширеніших препарати для лікування діабету, і щодо цього були доступні надійні дані електронних медичних карт. Кількість пацієнтів, які приймали інші протидіабетичні препарати, наприклад інгібітори натрій-глюкозного котранспортера 2-го типу (іНГЛТ2) або інгібітори дипептидилпептидази-4 (іДПП4), була занадто малою для достовірного статистичного аналізу. Можливо, це було зумовлено значно більш високою ціною на ці нові ліки та специфічною когортою наших пацієнтів, яка включала недостатньо обслуговувані громади населення.

Статистичний аналіз

Характеристики пацієнтів та їх супутні захворювання узагальнювали у вигляді середніх показників із стандартним відхиленням (СВ) для безперервних змінних, а у вигляді частот та пропорцій — для категоріальних змінних. При аналізі вік учасників поділяли на три групи: < 50, 50–70 та > 70 років. Зв'язок з діагнозом COVID-19 аналізували із застосуванням простої лінійної логістичної регресії для кожного з потенційних факторів ризику, а необроблене відношення ризиків та 95 % довірчий інтервал (ДІ) розраховували для статистичної потужності такого зв'язку. Зв'язок з летальністю від COVID-19 відносно потенційних факторів ризику вивчали із застосуванням як простої лінійної логістичної регресії для необроблених відношень ризиків, так і множинної лінійної логістичної регресії для скоригованих відношень. Оцінювали потенційні взаємодії, а незначущі з них — вилучали з моделі

множинної логістичної регресії. Вибірку цього дослідження формували за наявними в ЕМК та такими що відповідали критеріям відбору випадками у період з 25 лютого 2020 року по 22 червня 2020 року у лікарні при UAB, куди увійшло 24 722 пацієнти з негативним тестом на COVID-19 та 604 — з позитивним тестом. Ця велика вибірка досягала статистичної потужності на рівні > 80 % для вірогідності виявлення навіть дуже малого ефекту (наприклад, відношення ризиків = 1,25) від зв'язку між потенційними факторами ризику та зараженням COVID-19. Серед осіб з позитивними тестом на COVID-19 67 пацієнтів були визнані померлими за період проведення дослідження; крім того, ця вибірка досягала статистичної потужності на рівні > 80 % для ймовірності виявлення помірного ефекту (наприклад, відношення ризиків = 2,4 або менше залежно від розподілу факторів ризику) для зв'язку між характеристиками пацієнтів та летальністю. Аналізи статистичної потужності проводили із застосуванням двостороннього критерію в логістичній регресії з рівнем значущості 0,05, для чого використовували програмне забезпечення PASS 14 Power Analysis and Sample Size (NCSS, LLC; Кейсвілл, штат Юта). Статистичний аналіз проводили у програмі SAS 9.4 (Кері, штат Північна Кароліна).

Результати

Характеристики пацієнтів та наявність діагнозу коронавірусної хвороби 2019 року

Характеристики 24 722 учасників з негативним тестом на COVID-19 та 604 учасників з підтвердженим позитивним тестом на COVID-19 наведені в таблиці 1. Такий низький рівень позитивних тестів — лише 2,4 % — швидше за все пояснюється тим, що до цього скринінгу включали також безсимптомний персонал лікарні та пацієнтів, які

Таблиця 1. Характеристики учасників дослідження та наявність діагнозу COVID-19

Характеристики учасників дослідження	Covid-19		Порівняння	Відношення ризиків (95 % ДІ)	Значення p
	Негативний (n = 24 722)	Позитивний (n = 604)			
Вікова група					
< 50 років	10626 (43,0%)	239 (39,6%)			
50–70 років	9862 (39,9%)	245 (40,6%)	50–70 vs <50	1,10 (0,92, 1,32)	0,2798
> 70 років	4234 (17,1%)	120 (19,9%)	>70 vs 50–70	1,14 (0,91, 1,42)	0,2432
Раса					
Афроамериканці (АА)	7498 (30,3%)	311 (51,5%)	АА vs європеоїди	2,61 (2,19, 3,10)	<0,0001
Європеоїди	13821 (55,9%)	220 (36,4%)			
Інші	3403 (13,8%)	73 (12,1%)			
Стать					
Чоловіча	10671 (43,2%)	272 (45,0%)	Ч vs Ж	1,06 (0,90, 1,25)	0,4629
Жіноча	13841 (56,0%)	332 (55,0%)			
Невизначена	210 (0,8%)				
Ожиріння					
Так	11167 (45,2%)	371 (61,4%)	Так vs Ні	1,93 (1,64, 2,28)	<0,0001
Ні	13555 (54,8%)	233 (38,6%)			
Артеріальна гіпертензія					
Так	11891 (48,1%)	420 (69,5%)	Так vs Ні	2,46 (2,07, 2,93)	<0,0001
Ні	12831 (51,9%)	184 (30,5%)			
Цукровий діабет					
Так	5865 (23,7%)	239 (39,6%)	Так vs Ні	2,11 (1,78, 2,48)	<0,0001
Ні	18857 (76,3%)	365 (60,4%)			

зверталися у заклад для проведення планових процедур. Для вивчення зв'язку між діагнозом COVID-19 та потенційними факторами ризику застосовували просту логістичну регресію. Примітно, що, незважаючи на те, що афроамериканці становлять лише 26 % населення штату Алабама, кількість представників цієї спільноти з позитивним тестом на COVID-19 була непропорційно високою, оскільки на афроамериканців припадає 52 % учасників дослідження з позитивним результатом тесту і лише 30 % тих, хто мав негативний тест. Це дало дуже значуще відношення ризиків (2,6; 95 % ДІ: 2,19–3,10; p < 0,0001) (таблиця 1). На протилежність цьому, лише 36 % пацієнтів з позитивним тестом на COVID-19 були європеоїдами, тоді як на них припадало 56 % випадків негативних тестів, що тільки ще раз підкреслює расову нерівність. Цікаво, що 70 % усіх учасників з діагнозом COVID-19 вже страждали на артеріальну гіпертензію, 61 % — на ожиріння, 40 % — на діабет, а ризик діагностування COVID-19 в осіб, які страждають будь-якою із цих супутніх патологій, вважався значно підвищеним (p < 0,0001) (таблиця 1). Якщо брати діабет, то 92 % пацієнтів також мали артеріальну гіпертензію, а 74 % страждали на ожиріння, що, можливо, ще більше сприяло підвищенню ризику, який відзначався у цій популяції. Загалом отримані результати цілком збігаються зі спостереженнями по всьому світі і дають підстави вважати, що когорта учасників нашого дослідження являє собою репрезентативну вибірку.

Характеристики та летальність серед пацієнтів з позитивним тестом на коронавірусну хворобу 2019 року

Загальна летальність серед осіб з підтвердженим COVID-19 становила 11 %, але сильно варіювала залежно від ряду характеристик пацієнтів. 93 % летальних випадків сталися серед осіб віком старше 50 років, а чоловіча стать, так само як артеріальна гіпертензія

Таблиця 2. Характеристики та летальність серед пацієнтів з позитивним тестом на COVID-19

Характеристики учасників дослідження	Летальність		Порівняння	Відношення ризиків (95 % ДІ)	Значення p
	Живі (n = 537)	Померлі (n = 604)			
Вікова група					
< 50 років	234 (43,6%)	5 (7,5%)			
50–70 років	216 (40,2%)	29 (43,3%)	50–70 vs <50	6,28 (2,39, 16,5)	0,0002
> 70 років	87 (16,2%)	33 (49,2%)	>70 vs 50–70	2,83 (1,62, 4,93)	0,0003
Раса					
Афроамериканці (АА)	277 (51,6%)	34 (50,8%)	АА vs європеоїди	0,84 (0,49, 1,43)	0,5262
Європеоїди	192 (35,7%)	28 (41,8%)			
Інші	68 (12,7%)	5 (7,5%)			
Стать					
Чоловіча	231 (43,0%)	41 (61,2%)	Ч vs Ж	1,52 (1,19, 1,72)	0,0055
Жіноча	306 (57,0%)	26 (38,8%)			
Ожиріння					
Так	328 (61,1%)	43 (64,2%)	Так vs Ні	1,14 (0,67, 1,94)	0,6234
Ні	209 (38,9%)	24 (35,8%)			
Артеріальна гіпертензія					
Так	361 (67,2%)	59 (88,1%)	Так vs Ні	3,60 (1,68, 7,69)	0,001
Ні	176 (32,8%)	8 (11,9%)			
Цукровий діабет					
Так	194 (36,1%)	45 (67,2%)	Так vs Ні	3,62 (2,11, 6,20)	<0,0001
Ні	343 (63,9%)	22 (32,8%)			

асоціювалися зі значущим підвищенням ризику смерті, про що свідчили результати аналізу із застосуванням двомірної логістичної регресії (таблиця 2). Крім того, цукровий діабет асоціювався з різким збільшенням смертності (відношення ризиків 3,62; 95 % ДІ: 2,11–6,2; p < 0,0001). Насправді, 67 % летальних випадків припадає на осіб з діабетом.

Крім того, ми провели множинний логістичний регресійний аналіз, в якому вік, раса, стать, статус ожиріння, статус артеріальної гіпертензії та наявність цукрового діабету приймалися за коваріати; скориговані відношення ризиків та 95 % ДІ показані на рис. 1. Зокрема, після коригування на всі інші з перелічених коваріат, головними факторами, значною мірою пов'язаними з летальністю через COVID-19, виявилися вік, стать та діабет, що свідчить про те, що вони є незалежними факторами ризику.

Характеристики та летальність серед пацієнтів з цукровим діабетом з позитивним тестом на коронавірусну хворобу 2019 року

З огляду на визначення діабету в якості незалежного фактору ризику смертності у пацієнтів з позитивним тестом на COVID-19 ми вирішили дослідити потенційні додаткові фактори ризику в цій підгрупі пацієнтів з діабетом. Примітно, що більш старший вік та чоловіча стать так і продовжували асоціюватися зі збільшенням летальності на фоні цукрового діабету, хоча значущої різниці між діабетом 1-го типу (ЦД 1-го типу) та діабетом 2-го типу (ЦД 2-го типу) не вдалося ідентифікувати (таблиця 3). Далі ми дослідили вплив лікування діабету на несприятливий результат COVID-19. Ми зосередили увагу на інсуліні та метформіні як двох найпоширеніших препаратах, що призначаються для лікування ЦД 2-го типу. Щоб уникнути спотворюючого впливу від введення інсуліну через стресову гіперглікемію та припинення прийому метформіну, яке практикують у госпіталізованих пацієнтів, ми розглядали лише ліки, які використовувалися до встановлення діагнозу COVID-19. Цікаво, що якщо застосування інсуліну до хвороби, схоже, не впливало на ризик смертності, то застосування метформіну значуще знижало ймовірність смерті (відношення ризиків 0,38; 95 % ДІ 0,17–0,87; p = 0,0221). Дійсно, летальність на рівні 11 % серед тих, хто приймав метформін, була порівнянна з летальністю у загальній популяції пацієнтів із COVID-19 і була значно нижчою, ніж показник у 24 %, що спостерігався серед пацієнтів з діабетом, які не приймали метформін. Зауважимо, що цей сприятливий вплив метформіну на несприятливий вислід зберігався навіть тоді, коли з аналізу видаляли пацієнтів з хронічною

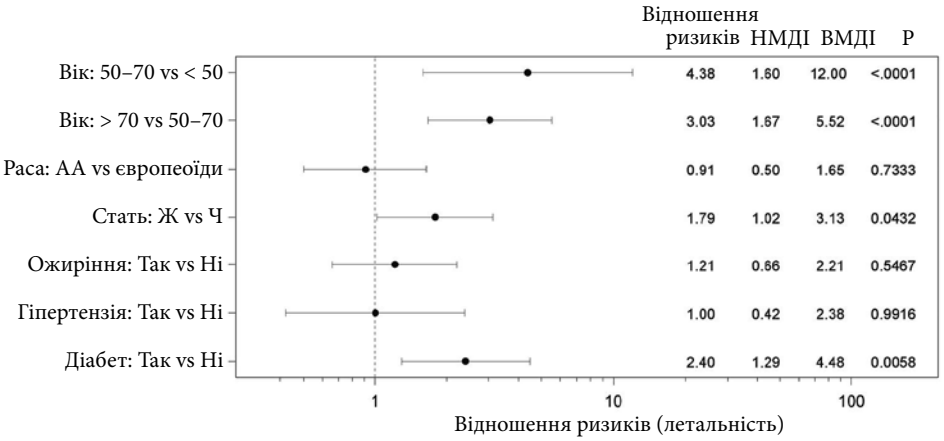


Рис. 1. *Діаграма, що відображає скоригований ризик летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19). Проведений множинний логістичний регресійний аналіз, де вік, раса, стать, статус ожиріння і статус артеріальної гіпертензії та наявність діабету приймалися за коваріати. Регресія видала модель з показниками зі статистичною значущістю (p <0,0001) з AUC на рівні 0,79 (95 % ДІ: 0,74–0,85); на рисунку наведені скориговані відношення ризиків, 95 % довірчі інтервали (НМДІ–ВМДІ) та відповідні значення P*

хворобою нирок або хронічною серцевою недостатністю, тобто класичними протипоказаннями до застосування метформіну (відношення ризиків 0,17; 95 % ДІ: 0,04–0,79; p = 0,0231). Це робить вкрай малоймовірним будь-який потенційний спотворюючий ефект від зсуву пацієнтів, що отримують метформін, в сторону здорових осіб без цих додаткових супутніх захворювань. Щоб додатково визначити, чи може цей ефект бути обумовлений лише жіночою статтю, оскільки в одній публікації було запропоновано гіпотезу, що жінкам метформін особливо йде на користь [12], ми також вирішили проаналізувати чоловіків окремо. Цікаво, що відношення для ризику смерті залишалося значно нижчим у пацієнтів чоловічої статі, які отримували метформін (відношення 0,28; 95 % ДІ: 0,09–0,88; p = 0,0286).

Крім того, ми знову провели множинний логістичний регресійний аналіз, в якому застосування метформіну, застосування інсуліну, вік, раса, стать, статус ожиріння і статус артеріальної гіпертензії приймалися за коваріати; скориговані відношення ризиків та 95 % ДІ показані на рис. 2. Зокрема, після коригування на інші перелічені коваріати, вік, стать та використання метформіну були визнані незалежними факторами, що впливають на летальність від COVID-19. Цікаво, що навіть після коригування за всіма іншими переліченими коваріатами, ймовірність

Таблиця 3. Характеристики та летальність серед пацієнтів з цукровим діабетом та позитивним тестом на COVID-19

Характеристики учасників дослідження	Летальність		Порівняння	Відношення ризиків (95 % ДІ)	Значення p
	Живі (n = 194)	Померлі (n = 45)			
Вікова група					
< 50 років	50 (25,8%)	2 (4,4%)			
50–70 років	104 (53,6%)	20 (44,4%)	50–70 vs <50	4,81 (1,08, 21,4)	0,0392
> 70 років	40 (20,6%)	23 (51,1%)	>70 vs 50–70	2,99 (1,48, 6,03)	0,0022
Раса					
Афроамериканці (АА)	127 (65,5%)	28 (62,2%)	АА vs європеоїди	0,82 (0,40, 1,68)	0,5855
Європеоїди	52 (26,8%)	14 (31,1%)			
Інші	15 (7,7%)	3 (6,7%)			
Стать					
Чоловіча	91 (46,9%)	30 (66,7%)	Ч vs Ж	2,26 (1,15, 4,47)	0,0187
Жіноча	103 (53,1%)	15 (33,3%))			
Ожиріння					
Так	144 (74,2%)	34 (75,6%)	Так vs Ні	1,07 (0,51, 2,28)	0,8539
Ні	50 (25,8%)	11 (24,4%)			
Артеріальна гіпертензія					
Так	176 (90,7%)	43 (95,6%)	Так vs Ні	2,20 (0,49, 9,84)	0,3027
Ні	18 (9,3%)	2 (4,4%)			
Цукровий діабет					
1-го типу	16 (8,2%)	3 (6,7%)	1 тип vs 2 тип	0,79 (0,22, 2,85)	0,7245
2-го типу	178 (91,8%)	42 (93,3%)			
Інсулін при ЦД 2-го типу					
Так	72 (40,5%)	15 (35,7%)	Так vs Ні	0,82 (0,41, 1,64)	0,5728
Ні	106 (59,5%)	27 (64,3%)			
Метформін при ЦД 2-го типу					
Так	68 (38,2%)	8 (19,1%)	Так vs Ні	0,38 (0,17, 0,87)	0,0221
Ні	110 (61,8%)	34 (81,0%)			

смерті для осіб, які приймали метформін для лікування ЦД 2-го типу, була значно меншою, ніж для тих, хто не приймав метформін (відношення ризиків 0,33; 95 % ДІ: 0,13–0,84; p = 0,0210). З огляду на це, також важливо зазначити, що в осіб, які не приймали метформін, більш тяжкий перебіг метаболічного синдрому або діабету, ніж у тих, що отримували метформін, не спостерігався, про що свідчили порівнянні або навіть менші значення індексу маси тіла (ІМТ) та глікозильованого гемоглобіну A1C (HbA1c) (таблиця 4).

Тим не менш, оскільки метформін відомий своїми нейтральними або навіть знижуючими масу тіла властивості, водночас з покращенням глікемічного контролю при ЦД 2-го типу [13], нам було цікаво, чи можуть ці ефекти сприяти зниженню ризику смертності від COVID-19. Однак серед пацієнтів, які отримували метформін і вижили після хвороби, ані ІМТ, ані HbA1c не були нижчими, ніж у тих, хто помер (таблиця 4). Незважаючи на ці досить дивні спостереження, наші висновки узгоджуються з гіпотезою про те, що тривалий глікемічний контроль не впливає на результат хвороби COVID-19, про що повідомлялося у нещодавно опублікованій роботі [6]. Крім того, лише один пацієнт у нашій когорті перенісгіперосмолярний гіперглікемічний стан і вижив, а випадків розвиту діабетичного кетоацидозу (ДКА) серед пацієнтів взагалі не виявлено. Більше того, рівень глюкози крові на момент діагностування та під час хвороби істотно не відрізнявся у пацієнтів, які приймали метформін, і вижили порівняно з тими, хто помер (таблиця 4). Це також свідчить про те, що на результати хвороби у контексті COVID-19 та ЦД 2-го типу більш важливу роль щодо впливу метформіну можуть відігравати інші фактори.

Обговорення

Підводячи підсумки, зазначимо, що результати цього дослідження у расово різноманітній популяції свідчать про те, що **діабет є незалежним фактором ризику, пов'язаним із підвищеною летальністю серед осіб з COVID-19, тоді як лікування метформіном асоціюється з різким зниженням летальності у пацієнтів з ЦД 2-го типу** навіть після коригування на численні коваріати.

Але найбільш вражаючим було спостереження, яке свідчило, що застосування метформіну до встановлення діагнозу COVID-19 асоціювалося із майже трикратним зниженням летальності та значущим зниженням некоригованих та скоригованих відношень ризиків у пацієнтів з діабетом. Варто зазначити,

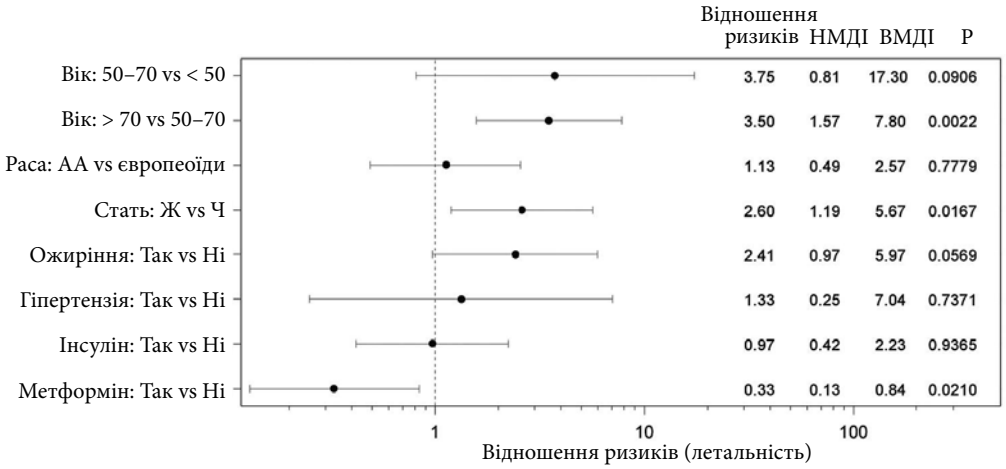


Рис. 2. *Діаграма, що відображає скоригований ризик летальності у пацієнтів з коронавірусною хворобою 2019 року (COVID-19) та ЦД 2-го типу. Множинний логістичний регресійний аналіз, у якому застосування метформіну, застосування інсуліну, вік, раса, стать, статус ожиріння і статус артеріальної гіпертензії приймалися за коваріати, видав модель з показниками зі статистичною значущістю (p = 0,0001) з AUC на рівні 0,77 (0,69; 0,85). Представлені скориговані відношення ризиків, 95 % довірчі інтервали (НМДІ–ВМДІ) та відповідні значення P*

що цей ефект зберігався навіть після коригування на вік, стать, расу, ожиріння, артеріальну гіпертензію або хронічні хворобу нирок та серцеву недостатність. Що цікаво і цілком узгоджується з цією нашою знахідкою, в одному з ранніх повідомлень з китайського міста Ухань також було зроблено припущення, що метформін пов'язаний із зниженням летальності у госпіталізованих пацієнтів з діабетом та COVID-19 [14]. У французькому дослідженні CORONADO [6] також було виявлено, що метформін пов'язаний зі зниженням ризику ранньої смерті [6], а зовсім нещодавно було запропоновано пов'язати метформін зі зниженням смертності серед жінок з COVID-19, про що свідчив аналіз даних United Health [12]. Той факт, що аналогічні результати були отримані у різних популяціях населення в усьому світі, свідчить про те, що спостережуване **зниження ризику летальності, пов'язане із застосуванням метформіну у пацієнтів з ЦД 2-го типу та COVID-19**, можна узагальнити. Так, зовсім новий метааналіз цієї колективної роботи прийшов до висновку, що **метформін дає переваги у зниженні показників летальності від COVID-19** [15]. Крім того, ці висновки підкреслюють важливість дотримання загальних рекомендацій щодо лікування та профілактики діабету, а також про те, що не потрібно відкладати або припиняти лікування метформіном. Особливо під час цієї пандемії, яка наражає пацієнтів з діабетом на особливо високий ризик, таке **лікування може не тільки допомогти у лікуванні діабету, але й зменшити ризик несприятливих результатів у разі зараження COVID-19.**

Наразі механізми, за допомогою яких метформін може покращувати прогноз у контексті COVID-19, невідомі. Наші результати показують, що ці механізми виходять за рамки лише очікуваного поліпшення глікемічного контролю або ожиріння, оскільки рівень глюкози в крові, показники HbA1c або ІМТ не були нижчим у тих, хто приймав метформін і переніс COVID-19. Цікаво, що раніше з'являлися відомості про те, що метформін також має протизапальну [16, 17] та антитромботичну дію [18, 19], а надмірно вираженні запальні реакції, наприклад цитокіновий шторм, а також диссеміновані тромбоемболічні явища були визнані смертельними ускладненнями інфекції COVID-19 [20–22]. Отже, існує спокуса припустити, що, проявляючи певну антифібринолітичну активність [18] та інгібуючи запальні цитокіни, такі як фактор некрозу пухлини альфа або інтерлейкін-6 [16, 17], які, як підозрюють вчені, відіграють роль у розвитку імунної відповіді на COVID-19 [12], метформін може покращувати результати хвороби. І дійсно, ще до пандемії COVID-19 було виявлено, що факт застосування метформіну до госпіталізації пов'язаний із зниженням летальності у пацієнтів з ЦД 2-го типу у терапевтичних та хірургічних відділеннях інтенсивної терапії [23].

Незважаючи на те що цукровий діабет загальновизнано одним з основних супутніх

Таблиця 4. ІМТ, ГК та HbA1c у пацієнтів з COVID-19 та ЦД 2-го типу, які отримували або ні отримували метформін

		Живі		Померлі		Значення p
		Середнє	СВ	Середнє	СВ	t-критерій
ІМТ (кг/м^2)	Метформін — Так	35,2	9,4	30,9	6,9	0,2406
	Метформін — Ні	33,6	8,7	32,4	9,8	0,6039
						0,0002
HbA1c (%)	Метформін — Так	8,0	2,6	7,3	1,3	0,4627
	Метформін — Ні	7,0	1,8	6,6	2,1	0,4428
ГК на момент встановлення діагнозу (мг/дл)	Метформін — Так	181,4	84,6	207,3	81,0	0,5166
	Метформін — Ні	148,6	58,2	156,2	60,2	0,5799
ГК під час хвороби (мг/дл)	Метформін — Так	156,6	48,4	173,7	53,9	0,4713
	Метформін — Ні	143,0	33,1	147,8	51,7	0,6466

захворювань, що негативно впливають на результати хвороби COVID-19, чинники, що лежать в основі цього феномену, недостатньо зрозумілі. Відзначимо, що, за нашими висновками, підвищений ризик летальності серед пацієнтів з цукровим діабетом зберігається навіть після коригування на такі коваріати як вік, раса, ожиріння та гіпертензія, що свідчить про те, що хоча ці фактори можуть впливати на погіршення висліду хвороби, вони не можуть повністю пояснити це погіршення. У дослідженні CORONADO більш високі рівні глюкози на момент госпіталізації пов'язувалися із тенденцією до зростання летальності [6], а гіперглікемія у стаціонарі впливала на погіршення прогнозу — про це свідчать спостереження у великому багатоцентровому дослідженні пацієнтів з COVID-19 з Уханя [24]. У повній відповідності з цим, ми виявили загалом дещо вищі рівні глюкози в осіб, що померли. Однак рівень глюкози в крові у тих, хто приймав метформіну, ані на момент діагностування, ані під час хвороби не був нижчим, тому малоймовірно, що кращий глікемічний контроль був причиною поліпшення результатів хвороби, яке спостерігалося у пацієнтів, що приймали метформін. Крім того, тривалий глікемічний контроль, який визначали за показниками HbA1c, не впливав на смертність у нашому дослідженні, що не протирічить відомостям у попередніх публікаціях [6]. Отже, подібно до ситуації з метформіном, більш помітну роль у цьому плані можуть відігравати й інші фактори, такі як діабетасоційовані запалення [25] та коагулопатія [26]. Крім того, у нещодавній публікації було засвідчено, що вірус SARS-CoV-2 може інфікувати та пошкоджувати бета-клітини підшлункової залози [27], що дає потенційне пояснення факту надзвичайно високих потреб в інсуліні, які спостерігали у деяких пацієнтів з COVID-19, а також розвитку діабетичного кетоацидозу та, можливо, вперше виявленого цукрового діабету [28, 29].

Іншими незалежними факторами ризику, пов'язаними зі збільшенням летальності, нами були визнані більш старший вік та чоловіча стать, які ми постійно виявляли у пацієнтів з діабетом та без нього. І дійсно, летальність серед чоловіків більш ніж удвічі перевищувала показники серед жінок, що не протирічить висновкам попередніх досліджень [30]. Висували багато теорій, які могли б пояснювати це явище, у тому числі різні концентрації статевих гормонів, різний тип розподілу жирової тканини, різний рівень циркулюючих протизапальних цитокінів та різну вроджену та адаптивну імунну відповідь на вірусні інфекції [30, 31]. Насправді, такий яскравий статевий диморфізм став причиною проведення наразі триваючих досліджень з використанням антиандрогенів у чоловіків з позитивним тестом на COVID-19. У будь-якому випадку, обнадійливим залишається факт сприятливого впливу метформіну, який залишався на досить потужному рівні в учасників чоловічої статі у нашому дослідженні.

На прикладі когорти учасників нашого дослідження виявилося, що факт приналежності до афроамериканців є насамперед фактором ризику зараження COVID-19, а не летальності. Ці висновки підтверджуються нещодавнім дослідженням, у якому було залучено когорту осіб з бази даних інтегрованої системи надання медичної допомоги зі схожими демографічними характеристиками (близько 30 % афроамериканців): результати показали, що негроїдна раса не асоціюється з більш високою госпітальною летальністю, ніж європеоїдна раса. Це свідчить про те, що виявлена расова нерівність більш ймовірно пов'язана із ризиком зараження та зовнішніми, соціально-економічними чинниками, ніж із біологічними відмінностями. Той факт, що в інших географічних регіонах (переважно з меншою часткою афроамериканців) фіксували різницю в показниках летальності [10], може бути пов'язаний зі складнощами у доступі до медичної допомоги.

Обмеження нашого дослідження включали розмір вибірки, який не дозволяв провести окремі аналізи по додатковим підгрупам, таким як пацієнти з ЦД 1-го типу або особи, що отримували інші протидіабетичні

препарати, окрім метформіну. З іншого боку, різноманітна когорта населення, до складу якої входить значна частка афроамериканців чоловічої та жіночої статі, є унікальною особливістю саме нашого дослідження. Крім того, той факт, що пацієнти з нашого дослідження, які отримували метформін, не відрізнялися більш низькими рівнями глюкози в крові від тих, хто не лікувався цим препаратом, свідчить про те, що кращий метаболічний контроль навряд чи є причиною покращених результатів хвороби, які спостерігаються серед цих пацієнтів.

В цілому, наше дослідження ще раз підтвердило роль головних супутніх захворювань, пов'язаних з COVID-19, у більш різноманітній когорті населення з більшою часткою афроамериканців, продемонструвало яскраве місце діабету у якості незалежного фактору ризику, пов'язаного з підвищеною летальністю, та виявило, що прийом метформіну до встановлення діагнозу COVID-19 був пов'язаний з послідовним і чітким зниженням летальності у пацієнтів з цукровим діабетом. У подальших дослідженнях необхідно вивчати, як саме метформін виявляє свої захисні ефекти у цій ситуації, провести ретельну оцінку співвідношення користі та ризиків та визначити, чи слід розширити показання до застосування метформіну з огляду на триваючу пандемію COVID-19.

Вперше опубліковано: Crouse AB, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F and Shalev A (2021) Metformin Use Is Associated With Reduced Mortality in a Diverse Population With COVID-19 and Diabetes. Front. Endocrinol. 11:600439.

doi: 10.3389/fendo.2020.600439

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, Davidson KW, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area. Jama (2020) 323(20):2052–9. doi: 10.1001/jama.2020.6775
2. Palaiodimos L, Kokkinidis DG, Li W, Karamanis D, Ognibene J, Arora S, et al. Severe obesity, increasing age and male sex are independently associated with worse in-hospital outcomes, and higher in-hospital mortality, in a cohort of patients with COVID-19 in the Bronx, New York. Metabol: Clin Experiment (2020) 108:154262. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154262
3. Cai Q, Chen F, Wang T, Luo F, Liu X, Wu Q, et al. Obesity and COVID-19 Severity in a Designated Hospital in Shenzhen, China. Diabetes Care (2020) 43(7):1392–8. doi: 10.2337/dc20-0576
4. Chen Q, Zheng Z, Zhang C, Zhang X, Wu H, Wang J, et al. Clinical characteristics of 145 patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) in Taizhou, Zhejiang, China. Infection (2020) 48(4):543–51. doi: 10.1007/ s15010-020-01432-5
5. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, Zhang J, et al. Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients With 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. Jama (2020) 323(11):1061–9. doi: 10.1001/jama.2020.1585
6. Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Diabetologia (2020) 63(8):1500–15. doi: 10.1007/s00125-020-05180-x
7. Scheen AJ, Marre M, Thivolet C. Prognostic factors in patients with diabetes hospitalized for COVID-19: Findings from the CORONADO study and other recent reports. Diabetes Metab (2020) 46(4):265–71. doi: 10.1016/j.diabet.2020.05.008
8. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seoane L. Hospitalization and Mortality among Black Patients and White Patients with Covid-19. New Engl J Med (2020) 382(26):2534–43. doi: 10.1056/NEJMsa2011686
9. Tai DBG, Shah A, Doubeni CA, Sia IG, Wieland ML. The Disproportionate Impact of COVID-19 on Racial and Ethnic Minorities in the United States. Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc A (2020). doi: 10.1093/cid/ciaa815
10. Holmes L Jr, Enwere M, Williams J, Ogundele B, Chavan P, Piccoli T, et al. Black-White Risk Differentials in COVID-19 (SARS-COV2) Transmission, Mortality and Case Fatality in the United States: Translational Epidemiologic Perspective and Challenges. Int J Environ Res Public Health (2020) 17 (12):4322. doi: 10.3390/ijerph17124322
11. Golden SH, Yajnik C, Phatak S, Hanson RL, Knowler WC. Racial/ethnic differences in the burden of type 2 diabetes over the life course: a focus on the USA and India. Diabetologia (2019) 62(10):1751–60. doi: 10.1007/s00125-019-4968-0
12. Bramante C, Ingraham N, Murray T, Marmor S, Hoversten S, Gronski J, et al. Observational Study of Metformin and Risk of Mortality in Patients Hospitalized with Covid-19. MedRxiv Prepr Server Health Sci (2020). doi: 10.1101/2020.06.19.20135095
13. Tan MH, Alquraini H, Mizokami-Stout K, MacEachern M. Metformin: From Research to Clinical Practice. Endocrinol Metab Clinics North A (2016) 45 (4):819–43. doi: 10.1016/j.ecl.2016.06.008
14. Luo P, Qiu L, Liu Y, Liu XL, Zheng JL, Xue HY, et al. Metformin Treatment Was Associated with Decreased Mortality in COVID-19 Patients with Diabetes in a Retrospective Analysis. Am J Trop Med Hygiene (2020) 103 (1):69–72. doi: 10.4269/ajtmh.20-0375
15. Hariyanto TI, Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. Obes Med (2020) 19:100290. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100290
16. Cameron AR, Morrison VL, Levin D, Mohan M, Forteath C, Beall C, et al. Anti-Inflammatory Effects of Metformin Irrespective of Diabetes Status. Circ Res (2016) 119(5):652–65. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.116.308445
17. Tsoyi K, Jang HJ, Nizamutdinova IT, Kim YM, Lee YS, Kim HJ, et al. Metformin inhibits HMGB1 release in LPS-treated

RAW 264.7 cells and increases survival rate of endotoxaemic mice. Br J Pharmacol (2011) 162 (7):1498–508. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.01126.x
18. Grant PJ. The effects of metformin on the fibrinolytic system in diabetic and non-diabetic subjects. Diabete Metabol (1991) 17(1 Pt 2):168–73.
19. Xin G, Wei Z, Ji C, Zheng H, Gu J, Ma L, et al. Metformin Uniquely Prevents Thrombosis by Inhibiting Platelet Activation and mtDNA Release. Sci Rep (2016) 6:36222. doi: 10.1038/srep36222
20. McFadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro) Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. Circ Res (2020) 127(4):571–87. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447
21. Connors JM, Levy JH. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. Blood (2020) 135(23):2033–40. doi: 10.1182/ blood.2020006000
22. Khan IH, Savarimuthu S, Leung MST, Harky A. The need to manage the risk of thromboembolism in COVID-19 patients. J Vasc Surg (2020) 72(3):799– 804. doi: 10.1016/j.jvs.2020.05.015
23. Christiansen C, Johansen M, Christensen S, O'Brien JM, Tonnesen E, Sorensen H. Preadmission metformin use and mortality among intensive care patients with diabetes: a cohort study. Crit Care (2013) 17(5):R192. doi: 10.1186/cc12886
24. Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. Cell Metab (2020) 31(6):1068–77 e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.04.021
25. Mugabo Y, Li L, Renier G. The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. Curr Diabetes Rev (2010) 6(1):27–34. doi: 10.2174/157339910790442628
26. Nogami K, Muraki I, Imano H, Iso H. Risk of disseminated intravascular coagulation in patients with type 2 diabetes mellitus: retrospective cohort study. BMJ Open (2017) 7(1):e013894. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013894
27. Yang L, Han Y, Nilsson-Payant BE, Gupta V, Wang P, Duan X, et al. A Human Pluripotent Stem Cell-based Platform to Study SARS-CoV-2 Tropism and Model Virus Infection in Human Cells and Organoids. Cell Stem Cell (2020) 27(1):125–36 e7. doi: 10.1016/j.stem.2020.06.015
28. Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. Lancet Diabetes Endocrinol (2020) 8(9):782–92. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30238-2
29. Li J, Wang X, Chen J, Zuo X, Zhang H, Deng A. COVID-19 infection may cause ketosis and ketoacidosis. Diabetes Obes Metab (2020) 22(10):1935–41. doi: 10.1111/dom.14057
30. Mauvais-Jarvis F. Aging, Male Sex, Obesity, and Metabolic Inflammation Create the Perfect Storm for COVID-19. Diabetes (2020) 69(9):1857–63. doi: 10.2337/dbi19-0023
31. Klein SL, Flanagan KL. Sex differences in immune responses. Nat Rev Immunol (2016) 16(10):626–38. doi: 10.1038/nri.2016.90
32. Crouse A, Grimes T, Li P, Might M, Ovalle F, Shalev A. Metformin Use Is Associated with Reduced Mortality in a Diverse Population with Covid-19 and Diabetes. MedRxiv Prepr Server Health Sci (2020). doi: 10.1101/2020.07.29.20164020

Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes

Andrew B Crouse, Tiffany Grimes, Peng Li , Matthew Might, Fernando Ovalle, Anath Shalev

Abstract

Background: Coronavirus disease-2019 (COVID-19) is a growing pandemic with an increasing death toll that has been linked to various comorbidities as well as racial disparity. However, the specific characteristics of these at-risk populations are still not known and approaches to lower mortality are lacking.

Methods: We conducted a retrospective electronic health record data analysis of 25,326 subjects tested for COVID-19 between 2/25/20 and 6/22/20 at the University of Alabama at Birmingham Hospital, a tertiary health care center in the racially diverse Southern U.S. The primary outcome was mortality in COVID-19-positive subjects and the association with subject characteristics and comorbidities was analyzed using simple and multiple linear logistic regression.

Results: The odds ratio of contracting COVID-19 was disproportionately high in Blacks/African-Americans (OR 2.6; 95% CI 2.19-3.10; p<0.0001) and in subjects with obesity (OR 1.93; 95% CI 1.64-2.28; p<0.0001), hypertension (OR 2.46; 95% CI 2.07-2.93; p<0.0001), and diabetes (OR 2.11; 95% CI 1.78-2.48; p<0.0001). Diabetes was also associated with a dramatic increase in mortality (OR 3.62; 95% CI 2.11-6.2; p<0.0001) and emerged as an independent risk factor in this diverse population even after correcting for age, race, sex, obesity, and hypertension. Interestingly, we found that metformin treatment prior to diagnosis of COVID-19 was independently associated with a significant reduction in mortality in subjects with diabetes and COVID-19 (OR 0.33; 95% CI 0.13-0.84; p=0.0210).

Conclusion: Thus, these results suggest that while diabetes is an independent risk factor for COVID-19-related mortality, this risk is dramatically reduced in subjects taking metformin prior to diagnosis of COVID-19, raising the possibility that metformin may provide a protective approach in this high-risk population.

Keywords: African-American; coronavirus disease-2019; diabetes; metformin; mortality.

Депресія у пацієнтів з цукровим діабетом

Маньковський Б. М.

Проблема взаємозв'язку цукрового діабету і депресії привернула увагу дослідників відносно недавно, попри те, що сумісність цих двох захворювань помітили вже давно. У XVII столітті видатний англійський вчений і лікар Томас Вілліс написав, що у тих людей, які переживали горе й смуток протягом тривалого часу, зростав ризик захворюваності на цукровий діабет. Природно, в наші дні ми не говоримо про пряму етіологічну роль депресії в розвитку цукрового діабету, утім зв'язок між цими двома захворюваннями не викликає жодних сумнівів.

Відмінності у визначенні депресії зумовлюють і деякі протиріччя в даних про поширеність депресії у хворих на цукровий діабет. Автори одного з найбільших метааналізів проаналізували результати 42 досліджень, які охоплювали в цілому 21 351 особу (Anderson et al., 2001). Результати показали значне підвищення ризику розвитку депресії у хворих на цукровий діабет у порівнянні з особами без діабету. Так, депресія протягом якогось періоду життя була діагностована у 17,5 % осіб з діабетом і у 6,8 % осіб у контрольній групі.

Поєднання цукрового діабету та депресії є одним з найбільш частих коморбідних поєднань, а ризик депресії значно (на 75 %) підвищений у пацієнтів з діабетом в порівнянні з показниками в загальній популяції — на 69 % у чоловіків і на 79 % у жінок (Zghebi et al., 2020).

В дослідженні Holt та співавт., 2014, наведено такі показники: поширеність депресивних симптомів у пацієнтів з цукровим діабетом становить 12–27 %, а клінічно вираженої депресії, діагностованої за допомогою спеціально проведеного психіатричного обстеження — 8–15 %.

Очевидно, що поєднання цукрового діабету і депресії є проблемою, яка останніми роками набуває дедалі більшої актуальності. У дослідженні, проведеному в США, в якому спостерігали понад 500 тисяч пацієнтів білої раси з недавно діагностованим цукровим діабетом 2-го типу і понад 100 тисяч пацієнтів чорної раси, автори виявили у пацієнтів з діабетом значне зростання частоти депресії з плином часу (2017 року в порівнянні з 2000 роком) — з 20 до 34 % у осіб європеоїдної раси і з 15 до 23 % у афроамериканців (Dibato et al., 2020).

Неабиякий інтерес становлять результати великого дослідження International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) Study, виконаного в рамках міжнародної наукової співпраці в програмі Dialogue on Diabetes and Depression, в якій узяли участь науковці та лікарі-практики з багатьох країн. Від України в цьому проекті брала участь кафедра діабетології Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика (Б. Н. Маньковський, М. В. Шевчук). Метою дослідження було вивчити поширеність депресивних розладів у осіб з цукровим діабетом 2-го типу в різних країнах. Участь у цьому міжнародному дослідженні дала нам можливість не тільки отримати нові дані про поширеність і фактори ризику розвитку депресивних розладів в Україні, спираючись на загальноприйняті міжнародні стандартизовані підходи до діагностики депресії, а й зіставити отримані в нашій країні результати з відповідними показниками в інших країнах.

Маньковський Б. М., ***д. мед. н., проф., член-кореспондент НАМН України***

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Протокол дослідження детально описаний у відповідній публікації (Lloyd et al., 2015). Критеріями включення в дослідження була наявність підтвердженого цукрового діабету 2-го типу, вік пацієнтів 18–65 років, тривалість перебігу діабету не менше 12 місяців. Пацієнтів з коротшим терміном захворювання не залучали з тих міркувань, що, як відомо, в початковий період після діагностування цукрового діабету пацієнт переживає певну психологічну перебудову й адаптацію до реалій життя в умовах хронічного захворювання, тож це могло б вплинути на результати дослідження та їх інтерпретацію. Іншими критеріями виключення були: діагноз цукрового діабету 1-го типу; нездатність пацієнта адекватно відповідати на запитання з опитувальників через наявні виражені когнітивні порушення; перенесені за попередні півроку захворювання, що становили загрозу для життя (як-от інсульт, рак тощо); вагітність або недавні пологи менш ніж за півроку до обстеження; психічні захворювання (шизофренія та інші); алкогольна і наркотична залежність. Також до дослідження не залучали пацієнтів, які отримували стаціонарне лікування і тих, для кого планували важливі зміни цукрознижувальної терапії. Пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу обстежували в умовах поліклінічного прийому, при цьому збирали детальну інформацію щодо характеристик перебігу цукрового діабету, застосовуваного лікування, наявності мікро- і макросудинних ускладнень, особливостей анамнезу життя, соціально-економічного статусу пацієнтів та інших факторів, які могли б вплинути на психічне здоров'я.

Дослідження охоплювало 2783 пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу з 14 країн, включно з Україною, серед них 45,3 % чоловіків і 54,7 % жінок. Середній вік обстежених осіб склав 54,1 + 9,1 року, тривалість діабету — 8,8 + 6,7 року, індекс маси тіла 28,86 + 6,07 кг / м^2; понад 40 % пацієнтів отримували інсулінотерапію.

Всім пацієнтам пропонували заповнити опитувальники — Опитувальник стану здоров'я (Patient Health Questionnaire (PHQ-9)), Опитувальник індексу добробуту ВООЗ (WHO-5 Wellbeing questionnaire) і Опитувальник проблемних зон діабету (Problem Areas in Diabetes (PAID)), — перекладені українською або російською мовою відповідно до преференцій обстежуваних осіб. Також з усіма пацієнтами провели Коротку міжнародну нейропсихіатричну співбесіду (Mini International Neuropsychiatric Interview).

На підставі обстеження учасників дослідження було з'ясовано поширеність у них великих депресивних епізодів. У 10,6 % пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу виявили прояви клінічно вираженої депресії на момент обстеження, а ознаки депресивних розладів протягом життя були відзначені у 16,6 % пацієнтів (Lloyd et al., 2018). Кількість пацієнтів, у яких фіксували прояви депресії помірної і сильної вираженості за шкалою PHQ-9 (показник більше 9), була навіть дещо вищою — 17,0 %. Аналіз відповідей на опитувальник PAID показував прояви обумовленого діабетом дистресу помірної та важкої вираженості (показник за шкалою вище 40 балів) у 12,8 % пацієнтів. Детальніший аналіз отриманих даних виявив значущий зв'язок між клінічно вираженою депресією, з одного боку, і панічними атаками та посттравматичним стрес-синдромом, з іншого боку. Серед пацієнтів з діабетом і депресією переважали жінки — 73,1 % проти 26,9 % чоловіків з депресією. Вік пацієнтів і куріння не грали ролі в підвищенні ризику розвитку депресії, натомість для осіб з депресією були характерні велика тривалість перебігу діабету, менша фізична активність, нижчий освітній рівень. Серед пацієнтів, які отримували інсулінотерапію, поширеність депресії була майже удвічі вищою, ніж у пацієнтів, які отримували цукрознижувальні таблетовані препарати, — 14,5 і 7,8 %, відповідно. Особи з депресією мали дещо вищу масу тіла: індекс маси тіла склав 29,7 + 6,6 кг/м^2 у осіб з депресією і 28,8 + 6,0 кг/м^2 у осіб без депресії. Важливо відзначити, що це міжнародне дослідження показало, що факторами ризику депресії є також і соціальні характеристики обстежених хворих. Так, серед осіб з депресією було більше самотніх людей —

73,3 і 67,4 % в групі пацієнтів з і без депресії, відповідно. Пацієнти з депресією в порівнянні з групою осіб, які не мали ознак депресії, частіше проживали в містах (90,8 і 84,4 %), частіше повідомляли про фінансові проблеми і відсутність у них регулярного доходу (22,5 і 16,5 %); всі згадані відмінності мали статистично значущий характер. Аналіз впливу специфічних ускладнень цукрового діабету на розвиток депресії показав, що у пацієнтів з ознаками депресивних розладів у порівнянні з групою осіб з діабетом без депресії значно частіше виявляли діабетичну нефропатію (16,0 і 9,8 %), периферичну нейропатію (47,2 і 24,3 %), а також в анамнезі було діагностовано гостре порушення мозкового кровообігу (9,6 і 6,1 %). Множинний кореляційний регресійний аналіз отриманих результатів виявив такі статистично значущі фактори ризику великих депресивних епізодів у осіб з цукровим діабетом 2-го типу: жіноча стать (показник відношення шансів (ВШ) — 1,96), високий показник за шкалою PAID, попередні великі депресивні епізоди в анамнезі (ВШ — 7,46). Водночас деякі фактори демонстрували протективний характер щодо розвитку депресії — вищий освітній рівень (ВШ — 0,81), відсутність інсулінотерапії (ВШ — 0,77), вищий рівень фізичної активності (ВШ — 0,88) (Lloyd et al., 2018).

Серед отриманого у цьому багатоцентровому міжнародному дослідженні масиву інформації найбільше занепокоєння з погляду клінічної практики, вартують дані про те, що серед пацієнтів, у яких за результатами проведеного клінічного обстеження було діагностовано клінічно виражену депресію, лише дуже незначна кількість осіб мала відповідні записи в історіях хвороби або інших медичних матеріалах (14 з 294 пацієнтів, яким діагностували депресію в процесі дослідження) і тільки 11 осіб отримували антидепресивні препарати. Таке ігнорування проблеми ймовірного розвитку депресії у пацієнтів з цукровим діабетом було характерним практично для всіх країн — учасниць дослідження, хоча ці країни дуже різнилися між собою за економічним розвитком і можливостями надання медичної допомоги (наприклад, Бангладеш та Уганда, з одного боку, і Італія та Німеччина, з іншого боку).

Спостереження за учасниками дослідження продовжили на 2 роки, щоб отримати інформацію про динаміку розвитку нових великих депресивних епізодів або ремісії давніших проявів депресії. У цей етап дослідження було включено 1616 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу в 12 країнах. Великі депресивні епізоди протягом цього періоду часу розвинулися у 120 пацієнтів з діабетом (7,4 %), водночас у 1317 пацієнтів (81,5 %) не виявили депресивних проявів ні під час першого огляду, ні в процесі подальшого спостереження. Факторами, що підвищували ризик розвитку депресії, як і за даними обстежень першого етапу, були жіноча стать, менша фізична активність і наявність ускладнень діабету (Lloyd et al., 2020).

Детально проаналізувавши дані, отримані внаслідок обстеження 190 осіб з цукровим діабетом 2-го типу, що увійшли до цього міжнародного дослідження в Україні, ми з'ясували властиві нашим пацієнтам основні фактори ризику виникнення депресії у осіб з діабетом: часті епізоди гіпо- та гіперглікемії, високий рівень соматичної патології в анамнезі, більший вік, низький рівень освіти, відсутність постійної роботи, нестабільний фінансовий дохід, сімейний стан (самотність), наявність депресії в сімейному анамнезі (М. Шевчук та співавт., 2019).

Виявлені нами фактори ризику депресії у пацієнтів з цукровим діабетом за багатьма позиціями узгоджуються з даними інших великих клініко-епідеміологічних досліджень. Зокрема ми показали, що у пацієнтів з цукровим діабетом сприятливими факторами розвитку депресії, як і в загальній популяції, є жіноча стать, перенесені психоемоційні стресові впливи в дитячому віці, самотність, соціальна ізоляція. Водночас ми виявили низку факторів ризику депресії, специфічних для осіб з цукровим діабетом, як-от: поганий контроль діабету, часті й важкі епізоди гіпоглікемії, мікро- і макросудинні ускладнення діабету, причому найбільш значущими в цьому плані фактрами ризику є діабетичні нефропатія та нейропатія (Holt,

2020). Підвищений ризик депресії був виявлений у осіб з цукровим діабетом 2-го типу, які отримують інсулінотерапію. Утім тут слід зауважити, що пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу, які отримують інсулінотерапію, зазвичай довше хворіють на діабет, частіше мають мікро- і макросудинні ускладнення, потребують ретельнішого моніторингу показників глікемії, тож, імовірно, саме ці чинники й обумовлюють підвищення ризику депресії у пацієнтів, які отримують інсулін. Натомість інсулінотерапія як така не є самостійним чинником, що провокує розвиток депресії у цих пацієнтів.

Що стосується можливого впливу цукрознижувальних препаратів на ризик розвитку депресії, то тут корисну інформацію містять результати нещодавно опублікованого дослідження, проведеного в Данії, в якому вивчали частоту нових випадків депресії, фіксованих або за діагностуванням у психіатричній клініці (і під час шпиталізації, і в амбулаторних умовах), або за призначенням терапії антидепресантами. Аналіз охоплював усіх жителів Данії, а інформацію збирали в період 2005–2015 років. Лікування пероральними антигіперглікемічними препаратами отримували понад 360 тисяч осіб з цукровим діабетом, інсулінотерапію застосовували до майже 65 тисяч пацієнтів. Результати засвідчили, що вживання метформіну або застосування комбінованої терапії, яка включала метформін, супроводжувалося значущим зниженням захворюваності на депресію; водночас не було виявлено взаємозв'язку між уживанням інших цукрознижувальних препаратів або інсуліну і ризиком депресії (Kessing et al., 2020).

Важливим є питання про роль гіперглікемії у формуванні депресивних проявів. В рамках наукового лонгітудинального проекту Maastricht Study із залученням близько 3000 учасників віком старше 60 років, яких спостерігали більш ніж чотири роки, автори виявили значущий взаємозв'язок між гіперглікемією і формуванням депресивних симптомів (Geraets et al., 2020).

Цілком імовірно, що усвідомлення пацієнтом самого факту, що він хворий на цукровий діабет, істотно підвищує ризик розвитку депресії. На користь цього припущення свідчать результати досліджень і метааналізу в рамках European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. У пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу частота виникнення депресивних розладів була значно вищою в порівнянні з особами без діабету, та водночас дослідники не виявили значущого підвищення ризику депресії у осіб, у яких діабет був виявлений в процесі активного скринінгу і які, відповідно, раніше не знали про своє захворювання, а також у людей з переддіабетом (Nouwen et al., 2011).

Останніми роками багато говорять про те, що слід розрізняти депресію і так званий «зумовлений діабетом дистрес-синдром», пов'язаний з безсумнівними складнощами життя у осіб, які хворіють на діабет (Fisher et al. 2016). Проявами цього синдрому можуть бути хвилювання щодо розвитку серйозних ускладнень діабету і щодо власного майбутнього в цілому; почуття провини і тривоги через погіршення контролю діабету; страх, зумовлений хронічним характером захворювання; думки про неспроможність дотримуватися призначеного режиму цукрознижувальної терапії. Цей синдром спостерігають у багатьох пацієнтів з цукровим діабетом (до 60 %) (Sturt et al. 2015). І хоча його прояви значною мірою нагадують симптоми депресії, на цей час переважає думка про те, що зумовлений діабетом дистрес-синдром і депресія є різними клінічними станами (Holt, 2020).

Найнебезпечнішим клінічним проявом депресії є суїцидальні ідеї, спроби самогубства і вчинені самогубства. У великому метааналізі, який охопив 36 досліджень з акцентом на депресію і 17 робіт з акцентом на суїцидальні думки і спроби, було встановлено, що наявність цукрового діабету значно збільшує ризик суїцидальних думок (на 89 %), суїцидальних спроб (на 45 %) і самогубств (на 85 %) (Elamoshy et al., 2018). Відтак у багатьох випадках консультація і лікування у психіатра є обов'язковим компонентом комплексної терапії хворих на цукровий діабет.

За результатами багатьох досліджень було сформульовано сучасну концепцію про те, що поєднання цукрового діабету та депресії є «рухом у двох напрямках», тобто, з одного боку, ризик розвитку депресивних проявів значно підвищений у пацієнтів з цукровим діабетом, а, з іншого боку, депресія є важливим незалежним фактором ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу.

Очевидним поясненням негативного впливу депресії на перебіг цукрового діабету і зазначене вище зростання ризику розвитку ускладнень і смертності пацієнтів, звичайно, є припущення про те, що на тлі депресії пацієнти з діабетом значно гірше стежать за своїм здоров'ям і внаслідок цього гірше контролюють своє захворювання. В метааналізі 47 досліджень було чітко показано, що пацієнти з діабетом і депресією гірше дотримуються призначеного режиму харчування, частіше пропускають вживання цукрознижувальних та інших лікарських препаратів, рідше контролюють рівень глюкози в капілярній крові за допомогою глюкометрів, менш активні фізично й навіть рідше відвідують лікарів, що, зрозуміло, призводить до значного погіршення контролю діабету в цілому (Gonzalez et al., 2008). Разом із тим, у науковій літературі є дані про низку спільних патофізіологічних механізмів, які можуть зумовлювати поєднаний розвиток цукрового діабету і депресії. Існує припущення, що в результаті впливу таких факторів, як-от ожиріння, низька фізична активність, куріння, соціально-економічні проблеми у осіб з певною генетичною схильністю відбувається активація різних механізмів, спрямованих на клітинне ушкодження, як-от підвищення активності макрофагів, посилена продукція прозапальних цитокінів (інтерлейкінів 1,6, фактора некрозу пухлини альфа), подальше підвищення вмісту у крові реагентів гострої фази запалення білкової природи (С-реактивного білка, амілоїду А), а також тригліцеридів. Це спричиняє, з одного боку, пошкодження бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози і зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну (інсулінорезистентності), тобто розвиток цукрового діабету 2-го типу, а, з іншого боку, ураження ендотеліальних клітин артерій і нейрогліальних клітин у головному мозку, призводячи до розвитку когнітивних порушень, деменції та депресії (Moulton et al., 2015). У дослідженні з залученням понад 1200 пацієнтів було продемонстровано значне зниження чутливості тканин до інсуліну, зростання інсулінорезистентності на 51 % у осіб з великими депресивними епізодами в порівнянні з такими показниками у осіб без депресії (Watson et al., 2020).

Ще однією можливою сполучною ланкою у двосторонньому зв'язку між цукровим діабетом 2-го типу і депресією може бути тривале вживання препаратів-антидепресантів. У нещодавно опублікованому дослідженні E3N, в межах якого у Франції спостерігали 64 тисячі жінок протягом більш ніж шести років, було виявлено, що вживання антидепресантів призводило до зростання ризику розвитку цукрового діабету 2-го типу на 34 % в порівнянні з таким ризиком у жінок, які не приймали ці препарати (da Silva et al., 2020). Вживання інгібіторів зворотного захоплення серотоніну збільшувало ризик цукрового діабету 2-го типу на 13 % у порівнянні з таким ризиком у осіб, які не отримували ці препарати, що призводило до виявлення 6,6 додаткових нових випадків діабету у 10 тисяч молодих людей, які отримували ці антидепресанти протягом двох років (Sun et al., 2020). Однак питання про діабетогенний потенціал антидепресантів залишається доволі спірним, бо є підстави вважати, що на розвиток діабету впливають не ці препарати як такі, а зумовлене ними збільшення маси тіла. Також видається вірогідним, що пацієнти з депресією (які власне й отримують лікування антидепресантами) проходять ретельніші й частіші обстеження, що дає змогу активніше й раніше виявляти у них інші захворювання, зокрема й цукровий діабет 2-го типу. Отже, не відкидаючи можливості того, що вживання антидепресантів може бути одним із «містків» між депресією та цукровим діабетом 2-го типу,

слід сказати, що на сьогодні відсутні будь-які переконливі дані, які вимагали б обережності у призначенні антидепресантів особам з переддіабетом або явним цукровим діабетом.

У зв'язку з розумінням важливості проблеми поєднаного перебігу цукрового діабету і депресії, з одного боку, а, з іншого боку, все ще недостатньою увагою до виявлення депресії у пацієнтів з цукровим діабетом в умовах щоденної клінічної практики, найновіші рекомендації провідних діабетологічних спільнот щодо комплексного лікування пацієнтів із цукровим діабетом присвячують окремі розділи виявленню депресивних розладів. Так, в оновлених Стандартах лікування хворих на цукровий діабет, представлених Американською діабетологічною асоціацією на початку 2021 року, зазначено, що, обстежуючи пацієнтів, слід звертати увагу на наявність симптомів, характерних для зумовленого діабетом дистрес-синдрому, депресії, тривожних станів, порушень харчової поведінки з використанням відповідних стандартизованих і офіційно схвалених опитувальників і шкал (АДА, 2021). Таке обстеження рекомендовано проводити одразу після виявлення цукрового діабету, потім щорічно, а також у випадку змін у терапії (наприклад, у зв'язку з призначенням інсулінотерапії пацієнтам з цукровим діабетом 2-го типу, які раніше отримували таблетовані цукрознижувальні препарати), розвитку ускладнень (наприклад, зниження зору за прогресування ретинопатії та інших ускладнень, які впливають на якість життя хворих), за складних життєвих обставин (рівень доказовості В). Призначаючи пацієнтові таке обстеження, слід також запрошувати до участі його близьких родичів. Окрему увагу в цих рекомендаціях приділено дистрес-синдрому; автори наголошують на важливості виявлення саме цього синдрому, надто в ситуаціях, коли не вдається досягати цілей лікування діабету (приміром, показники глікемії постійно підвищені, часто виникають гіпоглікемічні стани) і при виявленні ускладнень захворювання (рівень доказовості В). Також окремо в рекомендаціях вказано, що у випадках, коли після проведеного навчання у пацієнта з зумовленим діабетом дистрес-синдромом і далі залишаються проблеми з самоконтролем і дотриманням призначеного лікування діабету, а також якщо тестування з використанням офіційно схвалених опитувальників і шкал виявляє у пацієнта депресивні прояви, слід спрямувати його на обстеження і лікування до фахівця психолога або психіатра (рівень доказовості А).

З погляду лікарів — діабетологів найбільший інтерес, безперечно, становить ефективність лікування депресії в плані поліпшення контролю цукрового діабету. В метааналізі 32 інтервенційних клінічних досліджень, які охоплювали 3543 пацієнтів з цукровим діабетом і депресією, було показано, що всі підходи до терапії депресії, а саме психотерапія, групова терапія, застосування фармакологічних антидепресивних лікарських препаратів виявилися більш ефективними, ніж плацебо, щодо поліпшення контролю цукрового діабету 1-го і 2-го типу, зниження рівнів глікемії і глікозильованого гемоглобіну (Feltz-Cornelis et al., 2020).

Наразі не існує загальновизнаних міжнародних чи національних рекомендацій, присвячених специфічним питанням лікування осіб з цукровим діабетом і депресією. Лікуючи пацієнтів з поєднанням цукрового діабету і депресії, слід приділяти однакову увагу корекції симптомів депресії (шляхом використання відповідних психологічних підходів і медикаментозного лікування) і досягненню компенсації цукрового діабету. Певна річ, пріоритетними моментами при цьому мають бути попередження суїцидальних спроб, усунення симптомів депресії і досягнення її ремісії.

Не варто покладати лікування осіб з цукровим діабетом і депресією на лікарів — ендокринологів, терапевтів або спеціалістів сімейної медицини, натомість слід спрямовувати таких пацієнтів на обстеження і подальше лікування в спеціалізовані психіатричні відділення.

Література

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2021; 44, Supplement 1: S1-S232.
2. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2001;24(6):1069-1078.
3. Dibato JE , Montvida O, Zaccardi F et al. Association of Cardiometabolic Multimorbidity and Depression With Cardiovascular Events in Early-Onset Adult Type 2 Diabetes: A Multiethnic Study in the U.S. Diabetes Care. 2021;44(1):231-239.
4. Elamoshy R, Bird Y, Thorpe L, Moraros J. Risk of Depression and Suicidality among Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med. 2018;7(11):445. doi: 10.3390/jcm7110445.
5. van der Feltz-Cornelis C, Allen SF, Holt RIG, et al. Treatment for comorbid depressive disorder or subthreshold depression in diabetes mellitus: Systematic review and meta-analysis. Brain Behav. 2021;11(2):e01981. doi: 10.1002/brb3.1981. Epub 2020 Dec 4.
6. Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, et al. Prevalence of depression in type 1 diabetes and the problem of overdiagnosis. Diabet Med. 2016;33(11): 1590–1597.
7. Geraets AFJ, Köhler S, Muzambi R, et al. The association of hyperglycaemia and insulin resistance with incident depressive symptoms over 4 years of follow-up: The Maastricht Study. Diabetologia. 2020;63(11):2315-2328.
8. Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, et al. Depression and diabetes treatment nonadherence: a meta-analysis. Diabetes Care. 2008;31(12):2398-2403.
9. Holt RIG (2019) Diabetes, Depression, and Cognitive Disorders. In: E. Bonora, R. DeFronzo (eds.), Diabetes Complications, Comorbidities and Related Disorders, Endocrinology, Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-319-27316-7_24-2
10. Holt RI, de Groot M, Lucki I, et al. NIDDK international conference report on diabetes and depression: current understanding and future directions. Diabetes Care. 2014;37(8):2067-2077.
11. Kessing LV, Rytgaard HC, Ekstrøm CT, et al. Antidiabetes Agents and Incident Depression: A Nationwide Population-Based Study. Diabetes Care. 2020;43(12):3050-3060.
12. Nouwen A, Nefs G, Caramlau I, et al. Prevalence of depression in individuals with impaired glucose metabolism or undiagnosed diabetes: a systematic review and meta-analysis of the European Depression in Diabetes (EDID) Research Consortium. Diabetes Care. 2011; 34(3):752–762.
13. Lloyd CE, Sartorius N, Ahmed HU, et al. Factors associated with the onset of major depressive disorder in adults with type 2 diabetes living in 12 different countries: results from the INTERPRET-DD prospective study. Epidemiol Psychiatr Sci. 2020 Jun 2;29:e134. doi: 10.1017/S2045796020000438.
14. Lloyd CE, Sartorius N, Cimino LC, et al. The INTERPRET-DD study of diabetes and depression: a protocol. Diabet Med. 2015;32(7):925-934.
15. Moulton CD, Pickup JC, Ismail K. The link between depression and diabetes: the search for shared mechanisms. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(6):461-471.
16. Da Silva AM, Fournier A, Boutron-Ruault MC, et al. Increased risk of type 2 diabetes in antidepressant users: evidence from a 6-year longitudinal study in the E3N cohort. Diabet Med. 2020;37(11):1866-1873.
17. Sturt J, Dennick K, Due-Christensen M, McCarthy K. The detection and management of diabetes distress in people with type 1 diabetes. Curr Diab Rep. 2015;15(11):101. doi: 10.1007/s11892-015-0660-z.
18. Sun JC, Xu M, Lu JL, et al. Associations of depression with impaired glucose regulation, newly diagnosed diabetes and previously diagnosed diabetes in Chinese adults. Diabet Med. 2015;32(7):935-943.
19. Watson KT, Simard JF, Henderson VW, et al. Association of Insulin Resistance With Depression Severity and Remission Status: Defining a Metabolic Endophenotype of Depression. JAMA Psychiatry. 2020:e203669. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3669. Online ahead of print.
20. Zghebi SS, Steinke DT, Rutter MK, Ashcroft DM. Eleven-year multimorbidity burden among 637 255 people with and without type 2 diabetes: a population-based study using primary care and linked hospitalisation data. BMJ Open. 2020;10(7):e033866. doi: 10.1136/bmjopen-2019-033866.

Депресія у пацієнтів з цукровим діабетом

Маньковський Б. М.

Резюме

Проблема взаємозв'язку цукрового діабету і депресії привернула увагу дослідників відносно недавно, попри те, що сумісність цих двох захворювань помітили вже давно. У XVII столітті видатний англійський вчений і лікар Томас Вілліс написав, що у тих людей, які переживали горе й смуток протягом тривалого часу, зростав ризик захворюваності на цукровий діабет. Природно, в наші дні ми не говоримо про пряму етіологічну роль депресії в розвитку цукрового діабету, утім зв'язок між цими двома захворюваннями не викликає жодних сумнівів. Наразі не існує загальновизнаних міжнародних чи національних рекомендацій, присвячених специфічним питанням лікування осіб з цукровим діабетом і депресією.

Лікуючи пацієнтів з поєднанням цукрового діабету і депресії, слід приділяти однакову увагу корекції симптомів депресії (шляхом використання відповідних психологічних підходів і медикаментозного лікування) і досягненню компенсації цукрового діабету.

Пріоритетними моментами при цьому мають бути попередження суїцидальних спроб, усунення симптомів депресії і досягнення її ремісії. Не варто покладати лікування осіб з цукровим діабетом і депресією на лікарів — ендокринологів, терапевтів або спеціалістів сімейної медицини, натомість слід спрямовувати таких пацієнтів на обстеження і подальше лікування в спеціалізовані психіатричні відділення. В статті аналізуються останні дослідження взаємозв'язку між депрессією та цукровим діабетом.

Ключові слова: цукровий діабет, депресія, Томас Вілліс, взаємозв'язок, суїцидальні спроби.

Depression in patients with diabetes mellitus

Mankovsky B. M.

Abstract

The problem of interrelationship between diabetes mellitus and depression has drown interest recently, but connection between two illnesses had been noticed a long time ago. In the 17th century a prominent English teacher and doctor Thomas Willis had written that among quiet people, they experienced grief and confusion by stretching the trivial hour, growing risk of developing for diabetes mellitus. Naturally, in our days we don't talk about the direct etiological role of depression in the development of diabetes, but the link between two diseases had been well established. Currently, there are no universally recognized international or national recommendations, dedicated to specific treatment issues of people with diabetes and depression. Treating patients with a combination of diabetes mellitus and depression should be given the same attention to the correction of depression symptoms (by the use of appropriate psychological approaches and treatment with medication) and achievement diabetes compensation. A certain thing, the priority points at these should be suicidal warnings attempts, elimination of symptoms of depression and achievement remission of depression. The treatment of people with diabetes mellitus and depression should not delay, and relay only on doctors — endocrinologists, therapists or specialists in family medicine. These patients instead should be referred for examination and further treatment to specialized psychiatric hospitals or departments.

Keywords: diabetes mellitus, depression, Thomas Willis, suicidal attempts.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 20.12.2021
Після доопрацювання / Revised: 10.01.2022
Прийнято до друку / Accepted: 20.01.2022

Лікування надмірної маси тіла або ожиріння у дітей

Величко В. І., Маньковський Б. М., Лагода Д. О., Данильчук Г. О., Венгер Я. І.

Дитяче ожиріння є хронічним загрозливим захворюванням, яке має продовження у дорослому віці, тому необхідно своєчасно його виявляти та лікувати.

Супутні захворювання у дітей із надмірною масою тіла (НадМТ) або ожирінням зустрічаються дуже часто та викликають довготривалі ускладнення здоров'я [1]. Скринінг захворювань, які супроводжують ожиріння, необхідно проводити до їх клінічної маніфестації, щоб вчасно запобігати серйозним ускладненням. Генетичний скринінг на рідкісні синдроми показаний лише за наявності певних факторів ризику розвитку НадМТ або ожиріння.

На жаль наразі в Україні немає єдиного уніфікованого загальновизнаного підходу до зміни харчування чи фізичної активності (ФА), які можна було б рекомендувати для застосування у педіатричній практиці [2]. Треба зауважити, що будь-які втручання у дитини з НадМТ або ожирінням мають бути безпечними та ефективними для зниження маси тіла (МТ), індексу маси тіла (ІМТ) та повинні запобігати довгостроковим ускладненням не тільки в дитячому, а й, що дуже важливо, в дорослому віці [3].

Психологічний вплив дитячого ожиріння на дитину та на сім'ю цієї дитини вимагає обстеження психічного здоров'я з наступним консультуванням у психолога чи психотерапевта [4].

Сьогодні майже всі міжнародні настанови та рекомендації лікування ожиріння у дітей будь-якого віку ґрунтуються на консультуванні, яке призначається додатково до змін харчової поведінки та збільшення рівня фізичної активності (ФА). Консультування — це терапія для зміни поведінкових звичок, яку проводить психотерапевт чи психіатр. Такі зміни виступають в якості додаткових засобів лікування, які забезпечують більшу інтенсивність втручання. Важливе значення має набуття постійних звичок на все життя, що включають ФА та правильну харчову поведінку.

Одним із способів зупинити епідемію ожиріння сьогодні є методи профілактики НадМТ або ожиріння. Велика роль у цьому належить лікарям первинної ланки та педіатрам,

Величко В. І., ***д. мед. н., професор***

Кафедра сімейної медицини Одеського національного медичного університету

Маньковський Б. М., ***д. мед. н., професор, член-кореспондент НАМН України***

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров´я України імені П. Л. Шупика

Лагода Д. О.

Кафедра сімейної медицини Одеського національного медичного університету

Данильчук Г. О., ***к. мед. н.***

Кафедра сімейної медицини Одеського національного медичного університету

Венгер Я. І., ***к. мед. н.***

Кафедра сімейної медицини Одеського національного медичного університету

які у своїй практиці повинні застосовувати елементи навчання дітей та їх батьків принципам здорового способу життя, враховуючи поведінкові та вікові особливості. Важливо збільшити обсяг доступної інформації про здоровий спосіб життя, уникаючи стигматизації та надто спрощених формулювань, як-от «їжте менше та рухайтесь більше».

Крім того, важливо заохочувати керівництво шкіл, діяльність громад задля забезпечення належної освіти щодо здорового харчування, постійної фізичної активності. Особливе місце належить пренатальній та постнатальній профілактиці дитячого ожиріння та НадМТ.

Одними з провідних заходів у лікування дітей із ожирінням або надмірною масою тіла є модифікація способу життя.

Модифікація способу життя — це початкове та основне лікування для всіх вікових груп дітей незалежно від значення ІМТ.

Починати лікування слід вже в групі дітей з ІМТ ≥85-го перцентиля.

Дітей потрібно заохочувати уникати споживання підсолоджених напоїв, зменшувати порції їжі, обмежувати споживання їжі з високим енергетичним вмістом та продуктів швидкого харчування. Доказовим є факт усунення з раціону солодких напоїв, що значно зменшує кількість спожитих, особливо «прихованих» калорій, що, в свою чергу, дієво сприяє зменшенню ризику розвитку надлишкової МТ або ожиріння (табл. 1).

Потрібно запропонувати дієту, яка багата на овочі та фрукти. У школі діти також повинні мати можливість вибирати здорове меню. Необхідно заохочувати проведення сімейних обідів та залучення сім'ї у процес лікування. Слід рекомендувати виключити із повсякденного раціону продукти нездорового харчування. Існує багато дієт, але доказів, що якась із них має вищу ефективність, ніж інші, не має, головне, щоб дитина засвоїла правильні харчові звички.

Дітей з НадМТ потрібно заохочувати до фізичної активності тривалістю принаймні 60 хвилин на добу. Фізична активність повинна відповідати віку та бути веселою грою для дітей, щоб мотивувати їх. Також, пропонується залучення до фізичної активності членів сім'ї. Ізольоване виконання лише фізичних вправ не є настільки ж ефективним, як у поєднанні з корекцією харчових звичок. Перегляд телебачення та про-

Таблиця 1. Загальні рекомендації щодо харчування залежно від віку задля збереження здорової маси тіла

Загальні рекомендації щодо кількості продуктів (нормальна маса тіла): 5–18 років			
Види харчових продуктів	**5–9 років**	**10–14 років**	**15–18 років**
Молоко та молочні продукти	2,5–3 чашки/день	3 чашки/ день	3 чашки/день
Порція: 1 чашка молока або порізаного сиру, 43 г домашнього сиру, 1/3 чашки потертого сиру Заохочуйте споживання молочних продуктів із низьким вмістом жиру			
М'ясо та інші джерела білка	113–142 г/день	142 г/день	142–170 г/день
Порція (еквівалент 28 г): 28 г яловичини, птиці, риби, ¼ чашки приготованих бобів, 1 яйце, 1 столова ложка арахісового масла, 14 г горіхів			
Хліб, злакові та крохмалисті продукти	142–170 г/день	142–170 г/день	170–198г/день
Фрукти	1,5 чашки/день	1,5 чашки/день	1,5–2 чашки/день
Порція: 1 чашка фруктів або ½ чашки сухофруктів			
Овочі (некрохмалисті овочі, у тому числі, джерела вітамінів А та С — броколі, солодкий перець, помідори, шпинат, зелені боби, кабачки)	1,5–2 чашки/день	2–3 чашки/день	3+ чашки/день
Порція (еквівалент 1 чашки): 1 чашка сирих або приготованих овочів, 2 чашки сирих листяних зелених овочів			
Жири та олії	4–5 столових ложок/день	5 столових ложок/день	5–6 столових ложок/день

спати від 12 до 18 годин на добу. Також важливо дозволяти немовлятам бути максимально активними впродовж дня (рис. 1).

Малюки віком 2–5 років, які страждають на ожиріння, повинні мати триразове харчування плюс 1–2 перекуси на день. Батьки повинні моделювати харчову поведінку своєї дитини. Режим сну має бути звичним; хропіння може порушувати сон у дітей цієї вікової групи й часто асоціюється з гіпертрофією мигдалин. Якщо мигдалини створюють значну перешкоду, може бути показано їх видалення.

Сім'я має забезпечити належну культуру здорових харчових звичок, включаючи їжу за столом, відсутність засобів масової інформації під час їжі, відсутність нагород за їжу; контролювати поведінку щодо споживання якісної їжі та підтримувати сімейне харчування в рамках здорового способу життя.

Батьки є взірцем для наслідування дітей у цьому віці, тому рекомендовано залучати сім'ю до догляду за дитиною, яка живе з НадМТ або ожирінням та самим показувати приклади модифікації способу життя. Загальний екранний час, поза навчанням, має бути мінімальним. Заміна екранного часу ФА пов'язана зі зменшенням МТ та ІМТ.

Сон, також, є важливим для дітей віком 2–5 років, їм потрібно спати від 11 до 14 годин на добу. Якщо сон дитини не повноцінний, то денна дрімота не може компенсувати дефіцит сну вночі. Крім того, через недосипання дитина млява цілий день.

Пам'ятаємо, що метою лікування дітей цього віку є зниження МТ зі швидкістю не більше 0,45 кг на місяць.

У дітей з НадМТ або ожирінням у **віковій групі 5–9 років** основні прийоми їжі мають бути тричі на день із 1 чи 2 перекусами. Раціон повинен включати 3 порції білка, 1–2 порції молочних продуктів та 4–5 порцій некрохмалистих овочів на день. Дітям не можна вживати підсолоджених цукром напоїв, а, також будь-який фаст-фуд чи бутерброд. Розмір порцій повинен відповідати віку, а дітей слід хвалити за те, що вони куштують нові корисні продукти (рис. 2).

Крім того, діти у цьому віці можуть починати займатися організованими видами спорту, а також постійно перебувати в активній грі. Заняття повинні бути щоденними, максимально енергійними та, обов'язково,

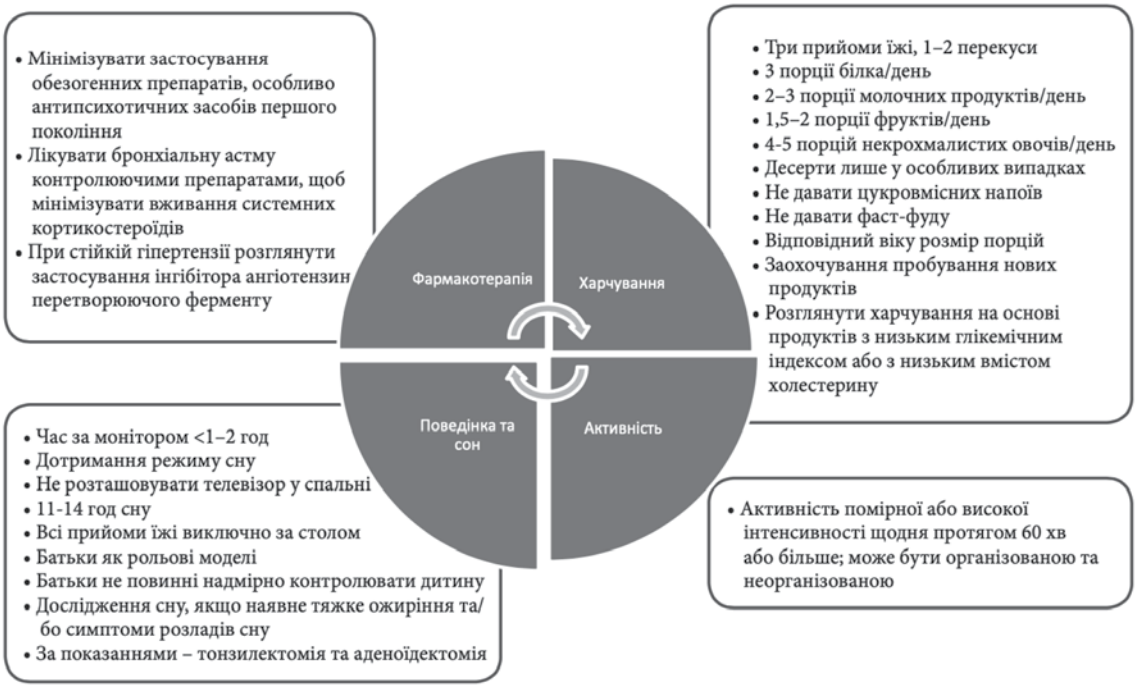


Рис. 2. *Ведення дітей з ожирінням віком 5–9 років*

веселими. Рекомендується щодня додатково 60 хвилин та більше середньої та енергійної фізичної активності. Слід заохочувати зарядку та енергійні гімнастичні вправи, як і ті, що роблять діти із нормальним ІМТ. Обмеження до інтенсивних фізичних занять через ожиріння у цій віковій групі рідкісні (табл. 2).

У **дітей віком 6–11 років** метою лікування є зниження МТ зі швидкістю не більше 0,9 кг на місяць.

Ті рекомендації, що були зроблені для дітей молодшого віку, актуальні й у цій віковій групі, хоча їх слід адаптувати для більш старшого віку дитини. Зокрема, їжу слід продовжувати вживати 3 рази на день та 1 перекус.

У **віковій групі від 12 до 18 років** метою лікування є зниження МТ зі швидкістю не більше 0,9 кг на місяць. Якщо у дитини не зменшується МТ, її необхідно скерувати на третинний рівень лікування для проведення втручань, які можуть залучати фармакотерапію або баріатричну хірургію.

Діти старшого віку та підлітки, які страждають на ожиріння або НадМТ, часто пропускають прийоми їжі, що призводить до надмірного голоду при наступному прийомі їжі, або більшу частину споживання їжі починають із обіду та/або вечері. Крім того, рекомендовано постійно обговорювати вплив шкідливих продуктів особисто кожного разу при зустрічі, оскільки вони все частіше вживають їжу поза домом та в школі.

Діти цієї вікової групи можуть відстежувати свої фізичні вправи та прийом їжі, використовуючи новітні технології (наприклад, у гаджетах), які дозволяють їм ділитися своїм успіхом та порівнювати себе зі своїми однолітками і це треба заохочувати та підтримувати.

Після статевого дозрівання підлітки із НадМТ або ожирінням часто стають менш активними. Однак для підлітка, що страждає на ожиріння, важливо розробити регулярний режим додаткових індивідуальних фізичних вправ тривалістю 60–90 хв помірної та високої енергійності на добу. Ця підвищена активність збереже або збільшить кардіореспіраторну адаптацію, яка загальмує розвиток можливих цукрового діабету 2-го типу та / або метаболічного синдрому.

Обов'язково слід враховувати у цій віковій групі дітей тривалість та якість сну. Зокрема, підлітки можуть змінити цикл сну, перебуваючи до пізньої ночі у соціальних мережах чи граючи у відеоігри, а потім спати до обіду або пізніше. Електронні пристрої слід обмежувати не менше, ніж за 2 години до сну, щоб забезпечити повноцінний відпочинок. Випромінюючи світло, екрани гаджетів руйнують мелатонін, який відповідає за легке і вчасне засинання і виробляється з 21:00 до 23:00 години. Саме у цей проміжок часу важливо лягати спати, коли концентрація мелатоніну найбільша. Окрім того, недостатній сон сприяє голоду. Підліткам часто буває потрібно до 10 годин сну за ніч.

Задля повного розуміння тактики нагляду та лікування дітей та підлітків з надлишковою масою тіла та ожирінням пропонують стислий алгоритм (рис. 3).

Таблиця 2. Рекомендації щодо фізичної активності для дітей віком від 5 до 9 років для збереження здорової маси тіла

Діти повинні мати щонайменше 60 хвилин (і до кількох годин) фізичної активності відповідно до віку у більшість днів тижня. Ця фізична активність має включати розбиті у часі періоди помірної та високої інтенсивності протягом всього дня				
Діти повинні щодня мати кілька епізодів фізичної активності тривалістю 15 хвилин та більш				
Діти повинні займатися різними видами фізичної активності відповідної до віку з метою досягнення оптимального стану здоров'я, гарного самопочуття, гарної фізичної форми та високої витривалості				
Тривалі періоди бездіяльності (2 годин та більше) для дітей небажані, особливо у денний час				
Аеробні вправи / тренування витривалості	Формування кісток	Збільшення м'язової сили	Активні ігри	
Біг Стрибки	Підстрибування на місці Стрибки Біг	Віджимання Залізання на дерево Вправи для преса	Спортивні секції: футбол, бейсбол	Спортивні секції: футбол, бейсбол

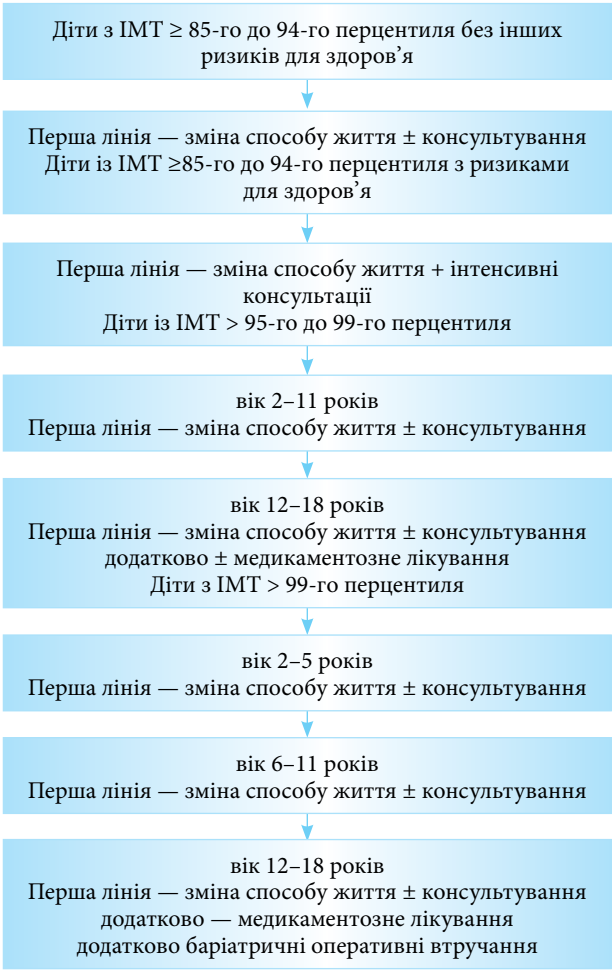


Рис. 3. *Алгоритм лікування дітей із надмірною масою тіла та ожирінням*

Запропонований алгоритм лікування дитячого ожиріння допоможе лікарям скласти персоніфікований успішний план для вирішення цієї проблеми.

Окремою проблемою у дітей із ожирінням є паління. Воно зменшує апетит та використовується багатьма дорослими та деякими підлітками для запобігання або обмеження збільшення МТ. Всім дітям та підліткам рекомендують ніколи не палити. Слід запобігати надмірному збільшенню МТ у підлітків із ожирінням, які відмовляються від паління.

Медикаментозне лікування призначають тільки дітям із вираженим ожирінням чи при наявності супутніх метаболічних розладів (наприклад, синдром полікістозу яєчників, порушення ліпідного, вуглеводного обмінів, артеріальній гіпертензії тощо). Ожиріння може стати причиною метаболічних змін і розвитку ускладнень. Без діагностики та лікування метаболічні зміни прогресують у зрілому віці.

Література

1. Dennis M. Styne, Silva A. Arslanian, Ellen L. Connor, Ismaa Sadaf Farooqi, M. Hassan Murad, Janet H. Silverstein, Jack A. Yanovski, Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism. 2017; 102 (3):709–757.
2. https://doi.org/10.1210/jc.2016-2573
3. https://www.worldobesity.org/resources/policy-dossiers/pd-6/pd-6-government-guidelines
4. Cuda SE, Censani M. Pediatric Obesity Algorithm: A Practical Approach to Obesity Diagnosis and Management. Front Pediatr. 2019;6:431. Published 2019 Jan 23. doi:10.3389/fped.2018.00431
5. Yi DY, et al. Guideline for the diagnosis and treatment of pediatric obesity https://doi.org/10.3345/kjp.2018.07360
6. https://obesitycanada.ca/guidelines/pediatrics/
7. Kang KS. Nutritional Counseling for Obese Children with Obesity-Related Metabolic Abnormalities in Korea. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2017;20:71-8.
8. Kim JH, Yun S, Hwang SS, Shim JO, Chae HW, Lee YJ, et al. The 2017 Korean National Growth Charts for children and adolescents: development, improvement, and prospects. Korean J Pediatr 2018; 61:135-49.
9. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab 2017;102:709-57.
10. Zametkin AJ, Zoon CK, Klein HW, Munson S. Psychiatric aspects of child and adolescent obesity: a review of the past 10 years. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2004;43:134-50.
11. Rajjo T, Mohammed K, Alsawas M, Ahmed AT, Farah W, Asi N, et al. Treatment of pediatric obesity: an umbrella systematic review. Endocrinol Metab 2017;102:763-75.
12. Schalkwijk AA, Bot SD, de Vries L, Westerman MJ, Nijpels G, Elders PJ. Perspectives of obese children and their parents on lifestyle behavior change: a qualitative study. Int J Behav Nutr Phys Act 2015;12:102.
13. US Preventive Services Task Force, Grossman DC, Bibbins-Domingo K, Curry SJ, Barry MJ, Davidson KW, et al. Screening for obesity in children and adolescents: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. JAMA 2017;317:2417-26.
14. Costa S, Pinto A, Santos AC, Oliveira A. The association of problematic eating behaviours with food quality and body mass index at 7 years of age. Eur J Clin Nutr 2018.
15. Torbahn G, Gellhaus I, Koch B, von Kries R, Obermeier V, Holl RW, et al. Reduction of portion size and eating rate is associated with BMI- SDS reduction in overweight and obese children and adolescents: results on eating and nutrition behaviour from the observational KgAS study. Obes Facts 2017;10:503-16.
16. Park EH, Oh MS, Kim S, Lee J, Kang KS. The analysis of factors causing the high prevalence of child obesity in Jeju Island. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2018;21:127-33.

Лікування надмірної маси тіла або ожиріння у дітей

Величко В. І., Маньковський Б. М., Лагода Д. О., Данильчук Г. О., Венгер Я. І.

Резюме

Дитяче ожиріння є хронічним загрозливим захворюванням, яке має продовження у дорослому віці, тому необхідно своєчасно його виявляти та лікувати. Супутні захворювання у дітей із надмірною масою тіла (НадМТ) або ожирінням зустрічаються дуже часто та викликають довготривалі ускладнення здоров'я. На жаль наразі в Україні немає єдиного уніфікованого загальновизнаного підходу до зміни харчування чи фізичної активності, які можна було б рекомендувати для застосування у педіатричній практиці. Медикаментозне лікування призначають тільки дітям із вираженим ожирінням чи при наявності супутніх метаболічних розладів (наприклад, синдром полікістозу яєчників, порушення ліпідного, вуглеводного обмінів, артеріальній гіпертензії тощо). Ожиріння може стати причиною метаболічних змін і розвитку ускладнень. Без діагностики та лікування метаболічні зміни прогресують у зрілому віці.

Ключові слова: ожиріння, надмірна маса тіла, діти, алгоритм.

Treatment of excessive body weight and obesity in children

V. I. Velichko, B. M. Mankovskyi, D. O. Lagoda, G. O. Danylchuk, Wenger Ya. I.

Abstract

Childhood obesity is a chronic, threatening disease that continues into adulthood, therefore it is necessary to identify and treat it in a timely manner. Unfortunately, currently in Ukraine there is no unified universally recognized approach to a change in diet or physical activity that could be recommended for use in pediatric practice. One of the ways to stop the epidemic obesity today there are medical methods of prevention excessive body weight or obesity. Proposed treatment algorithm for treatment of childhood obesity will help doctors to make personalized success plan for solving this problem. Medical treatment is prescribed only to children with severe obesity or in the presence of accompanying metabolic disorders (for example, polycystic ovary syndromelipideamia, carbohydrate disorders, arterial hypertension etc). Obesity can cause metabolic changes and development of complications. Without diagnosis and treatment of metabolic changes progresses in adulthood.

Keywords: obesity, excessive body weight, childhood, algorithm.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 22.12.2021
Після доопрацювання / Revised: 10.01.2022
Прийнято до друку / Accepted: 19.01.2022

Роль лікаря-ендокринолога в лікуванні пацієнтів з ожирінням

Саєнко Я. А.

Надмірна маса тіла є однією з найсерйозніших проблем здоров'я населення, що зумовлено наслідками зростаючої поширеності ожиріння серед населення різних вікових груп у всіх країнах світу, зокрема збільшенням витрат на надання медичної допомоги, зниженням працездатності, скороченням тривалості та погіршенням якості життя людей, у зв'язку з чим ожиріння розглядається як захворювання, що має медико-соціальне значення.

Проблема ожиріння була відома ще в Давній Греції, що знайшло відображення в скульптурному мистецтві різних часів, але, незважаючи на це, зустріти людину, яка мала зайву масу тіла, можна було не так часто, як у сучасних розвинених європейських країнах. У сучасному західному суспільстві ожиріння переважає в нижчих соціально-економічних верствах суспільства, в той час як у Давній Греції спостерігали протилежну ситуацію.

Сучасний світ, впроваджуючи нові автоматизовані технології, позбавляє нас багатьох видів фізичної праці. Ми стаємо малоактивними, менше рухаємося, у нас мінімальне фізичне навантаження, але харчуємося, як і раніше, не враховуючи цих змін. Тому досить часто ми зустрічаємо людей з надмірною масою тіла. У більшості економічно розвинутих країн світу, ожиріння перетворилося на одну з найактуальніших соціальних проблем. Майже 50 % населення земної кулі має надмірну масу тіла, при цьому, у 30 % з них спостерігають ожиріння. За даними М. Д. Тронько та співавт., із 1,9 млрд дорослих людей, які мають надлишкову масу тіла, понад 600 млн страждають ожирінням. Серед дорослого населення США кількість людей з ожирінням зростає на 8 % кожні 10 років, а зайву масу тіла виявляють у кожного п'ятого жителя Північної Америки, Великої Британії — у кожного третього, Німеччини — у кожного другого. За прогнозами дослідників, якщо ожиріння зростатиме такими ж темпами, то до 2230 р. все населення США буде мати надмірну масу тіла. Наразі в більшості країн Західної Європи ожирінням (ІМТ > 30 кг/м^2) страждає від 10 до 50 % населення, у США — від 20 до 25 %. Надмірну масу тіла (ІМТ > 25 кг/м^2) в індустріально розвинутих країнах, окрім Японії та Китаю, має близько половини населення.

Таким чином, значущі відмінності щодо частоти ожиріння спостерігають між країнами і в середині країн, між регіонами країн, етнічними та соціальними групами, віковими категоріями і статтю.

За даними Міністерства охорони здоров'я, в Україні 40 % дорослого працездатного населення і 10 % дитячого мають надмірну масу тіла. Серед дітей та підлітків у 2016 році ожиріння мало місце у 124 млн порівняно з 1975 роком (11 млн).

Ожиріння частіше спостерігається серед жінок, особливо після 40-річного віку. З віком кількість випадків ожиріння зростає, у першу чергу, в старших вікових групах.

Саєнко Я. А., ***к. мед. н.***

Державна установа «Науково-практичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

Найпоширеніше ожиріння серед людей, професія яких пов'язана з незначним фізичним навантаженням та серед робітників харчової промисловості. Характерні для сучасного суспільства малорухомий спосіб життя, нераціональне харчування зі збільшенням кількості рафінованих продуктів, постійні психологічні стреси призводять до росту частоти ожиріння серед людей будь-якого віку, особливо молоді.

Нині ожирінням прийнято називати хронічне поліетіологічне захворювання, що пов'язане з низкою генетичних та неврологічних чинників, зміною функції ендокринної системи, обміну речовин, стилю життя і харчовими звичками та характеризується підвищенням запасів жиру (> 25 % у чоловіків, > 30 % у жінок).

Крім того, до чинників, які визначають розвиток ожиріння, належать: демографічні (вік, стать, етнічна приналежність); соціально-економічні (освіта, професія, сімейний стан); психологічні; поведінкові (харчування, фізична активність, алкоголь, паління, стреси). Основними пусковими чинниками існуючої епідемії ожиріння є такі, що призводять до позитивного енергетичного балансу, який виникає у разі переваги надходження енергії над її витратою. Ожиріння найчастіше виникає внаслідок переїдання на тлі зниження фізичної активності, вікових, статевих, професійних чинників та деяких фізіологічних станів (вагітність, лактація, клімакс тощо). Переїдання багато в чому залежить від соціальних, економічних та інших чинників, які визначають спосіб життя, тобто ставлення людей до процесу їжі та фізичної активності. Відомо, що вживати висококалорійні, рафіновані продукти, переїдати, вживати їжу у значних кількостях на ніч шкідливо і навіть небезпечно. Виявлено кореляцію між масою тіла людини і рівнем її освіти. Як правило, ожиріння менше поширене серед освічених і більше — серед найменш освічених людей.

У клінічній практиці для верифікації ожиріння застосовують показник індексу маси тіла (ІМТ), який розраховується як співвідношення маси тіла (кг) до зросту (м^2). Характер розподілу жирової тканини визначається за допомогою коефіцієнта окружність талії/окружність стегон (ОТ/ОС). Величина ОТ/ОС для чоловіків > 1,0 і жінок > 0,85 свідчить про абдомінальний тип ожиріння.

Поширеність надмірної маси тіла/ожиріння значно підвищилася останніми роками в розвинутих країнах і країнах, що розвиваються. Розрахунки експертів ВООЗ засвідчують, що до 2025 р. число хворих на ожиріння в світі становитиме 300 млн осіб.

Важливість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідизації пацієнтів молодого віку і зменшенням загальної тривалості життя в зв'язку з розвитком тяжких супутніх захворювань. Ожиріння — одне з найпоширеніших захворювань ендокринної системи. Ця патологія має несприятливі фізичні і психологічні наслідки, зокрема стає безпосередньою причиною захворювань шлунково-кишкового тракту, опорнорухового апарату, апное під час сну, передчасного розвитку серцево-судинних захворювань, цукрового діабету 2-го типу, а також поєднання цих неінфекційних захворювань. Через специфіку цієї хвороби особи, які мають надлишкову масу тіла, не лише страждають від хвороб і обмежень рухливості, а й мають низку проблем, зумовлених соціальною дискримінацією та ізоляцією. Особливо це характерно для покоління, що підростає — тобто добробут суспільства підривається в самому його зародку.

Отже, ожиріння — не лише естетичний дефект, що призводить до психологічних та соціальних проблем, а й захворювання, яке може спричинити розвиток низки неінфекційних захворювань.

Власне жирова тканина, яка володіє ендо-, ауто- і паракринною функціями є важливою складовою механізмів патогенезу ожиріння.

На сьогодні використовують наступні класифікації ожиріння: За етіологічним принципом: аліментарно-конституційне (90 %), гіпоталамічне (2–3 %), ендокринне (12–13 %), ятрогенне. Перший вид ожиріння носить сімейний характер і розвивається,як правило,

за умов систематичного переїдання, порушення режиму харчування, відсутності адекватного фізичного навантаження. Гіпоталамічне ожиріння виникає в результаті порушення гіпоталамічних функцій, а ендокринне — за умов первинної патології ендокринних залоз (гіперкортицизму, гіпотиреозу, гіпогонадизму). Найбільш несприятливим для здоров'я вважається абдомінальний тип ожиріння, який поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень. Класифікація за ІМТ використовується для діагностики ожиріння, визначення ризику розвитку супутніх захворювань і тактики лікування хворих на ожиріння.

За типом відкладення жирової тканини: абдомінальне (андроїдне, центральне); гіноїдне (сіднично-стегнове); змішане.

Відомо чотири ступені ожиріння ідві стадії захворювання — прогресуюча і стабільна. За першого ступеня ожиріння фактична масатіла перевищує ідеальну не більш ніж на 29 %, другого — надлишок становить 30-40 %, третього — 50-99 %, четвертого — фактична маса перевищує оптимальну на 100 % і більше. Не останнє значення в розвитку ожиріння має ефективність метаболізму. Енергетично зменшений тип обміну речовин призводить до ожиріння і, навпаки, ефективний — сприяє стабілізації маси тіла за малої фізичної активності.

В організмі людини відбуваються паралельно два процеси: утворення жиру (ліпогенез) і використання жиру (ліполіз). Коли організм підтримує постійну масу тіла, це значить, що рівень ліпогенезу відповідає рівню ліполізу. Якщо домінує ліпогенез, організм набирає масу тіла, якщо преважає ліполіз — втрачає її. У чоловіків і жінок є однакова кількість жирових клітин, але головна відмінність між нимиполягає в різному механізмі функціонування ферментів і розмірі цих клітин. Жіночий організм має велику активність жироутворюючих ферментів,що сприяє накопиченню жиру, і більші жирові клітини. У чоловіків, навпаки, активніші ферменти, що спалюють жир, і менші жирові клітини.

Також поширеність ожиріння пов'язана з гендерними відмінностями статевих гормонів у чоловіківі жінок, які контролюють ліпогенез та ліполіз.

Енергетична цінність харчового раціону в більшості випадків повинна відповідати енерговитратам людини. Енерговитрати головним чином залежать від професії та характеру трудової діяльності, домашньої роботи, занять спортом,також від віку, статі, фізіологічного стану, дії чинників навколишнього середовища. Енерговитрати, головним чином, залежать від маси тіла. Якщо середні енерговитрати у чоловіка з масою 65 кг під час фізичної роботи середньої важкості становлять 3000 ккал, то з масою тіла 80 кг — 3680 ккал. Для жінки з массою тіла в середньому 65 кг середньодобові витрати приблизно на 700 ккал менші, ніж для чоловіка. З віком енерговитрати організму через перехід на легшу роботу або внаслідок обмеження фізичної активності знижуються.

Надмірне харчування призводить до надлишкового відкладання жирової тканини. Нині в зв'язку з автоматизацією виробничих процесів, а також через недотримання гігієнічних рекомендацій щодо обмеження харчування та активного відпочинку кількість людей з ожирінням збільшується. Надмірне харчування зумовлює захворювання органів травлення, ожиріння, ослаблення міокарда, цукровий діабет. Особи, які виконують розумову працю та ведуть малорухомий спосіб життя, а також літні люди особливо схильні до ожиріння. Його прогресуванню, зазвичай, сприяють обмеження рухливості через повноту і звичку переїдати.

Ожиріння — одна з найактуальніших проблем сучасної охорони здоров'я, що знижує працездатність людини, ускладнює інтелектуальну та фізичну діяльність, призводить до ранньої інвалідизації, передчасного старіння і скорочення тривалості життя, тому ожиріння є медико-соціальною проблемою, розв'язання якої необхідне на державному рівні.

Європейський Союз та ВООЗ назвали попередження та лікування ожиріння найбільшим викликом для системи охорони здоров'я в XXI сторіччі.

Надання медичної допомоги хворим на ожиріння полягає у профілактиці збільшення

маси тіла, лікуванні супутніх захворювань, виключенні взаємодіючих чинників ризику, зменшенні маси тіла, підтримуванні досягнутої ваги.

Мета профілактики ожиріння — попередити розвиток ожиріння в осіб з нормальною та надмірною масою тіла, знизити ризик або запобігти розвиткові тяжких супутніх захворювань.

Показання до профілактики — це сімейна спадкова схильність до розвитку ожиріння та захворювань, що його супроводжують, наявність ранніх чинників ризику метаболічного синдрому (гіперліпідемії, порушення толерантності до вуглеводів та ін.), ІМТ > 25 кг/м^2 у жінок, які не народжували.

Основні методи профілактики й лікування ожиріння — це раціональне харчування (дієта) та адекватне фізичне навантаження, тому доцільно лікувати хворих, які страждають від ожиріння, на рівні первинної ланки медичної допомоги.

Суспільство не повинно забувати, що здоров'я залежить від наших звичок і харчування, а не лише від лікарської майстерності. Тому, дотримання раціонального харчування з переважанням фруктів та овочів, обмеженням продуктів багатих вуглеводами і жирами, не переїдання, особливо у вечірній час, заняття спортом, перебування на свіжому повітрі допоможе вберегти себе від надмірної маси тіла з подальшим розвитком аліментарного ожиріння.

Ожиріння як хронічне захворювання потребує ефективного й адекватного лікування. Основним принципом лікування ожиріння є регулювання енергетичної цінності раціону.

Показником правильного лікувального режиму має бути не тільки зменшення маси тіла, а й покращаннязагального самопочуття, підвищення нервово-м'язового і психічного тонусу.

З метою оцінки ефективності лікування необхідно стежити не тільки за динамікою маси тіла,а й за біохімічними показниками крові, що характеризують ліпідний обмін хворого, в зв'язку з чим лікування необхідно здійснювати під контролем лікаря у стаціонарі або поліклініці. Окрім лікування ожиріння, яке виникло на тлі аліментарного фактору необхідно звернути увагу і назнижену фізичну активність людей, які хворіють первинним ожирінням. Отже, для профілактики цього захворювання потрібно завжди звертати увагу на фізичну активність пацієнта з ожирінням.

Лікування ожиріння доцільно скерувати не тільки на зменшення ваги, але й на запобігання розвитку хвороби, істотне покращання стану здоров'я хворого або усунення вже наявних супутніх захворювань.

Для лікування ожиріння застосовують немедикаментозні методи (навчання хворих, раціональне гіпокалорійне харчування, підвищення фізичної активності, зміна способу життя), медикаментозні засоби, а також хірургічне втручання. Численні дослідження показали високу ефективність баріатричної хірургії у пацієнтів, які страждають на ожиріння. В даний час хірургічне лікування ожиріння є одним із найбільш дієвих способів зниження і довгострокового підтримання маси тіла.

Отже, до сучасних стратегій зниження маси тіла відносять: раціональне гіпокалорійне харчування, враховуючи індивідуальні харчові звички хворого, його спосіб життя, вік, стать, економічні можливості, дієтотерапію, підвищення фізичної активності, поведінкову терапію, фармакотерапію, ряд спеціальних хірургічних втручань.

Рекомендації з раціонального харчування

Збалансоване споживання білків, жирів і вуглеводів у добовому раціоні; вживання продуктів із високим вмістом клітковини та низьким глікемічним індексом, із низьким вмістом жиру (насичені жири < 10 %, холестерин < 300 мг/добу), рослинних білків. Розумний підхід до обмеження і різноманітності їжі. Як правило, рекомендують 3 основні прийоми їжі і 2 проміжні на добу. Поєднання раціонального харчування з підвищенням фізичної активності забезпечить зменшення маси тіла, а зміна стилю життя — збереження досягнутого результату.

Для досягнення позитивного ефекту лікування ожиріння пацієнт насамперед повинен усвідомити особливості свого захворювання і навчитися самостійно контролювати масу тіла.

Ожиріння значно підвищує захворюваність, смертність, погіршує якість життя, є значним соціально-економічним тягарем.

До 6 % витрат на охорону здоров'я в Європейському регіоні припадає на лікування ожиріння у дорослих. Наприклад, в Іспанії загальна вартість витрат на ожиріння оцінюється в 2,5 млрд євро на рік.

У США вартість медичних послуг на 36 % вища серед людей з ожирінням порівняно з такими без ожиріння; тяжке ожиріння (ІМТ > 40) може подвоїти щорічні витрати на здоров'я.

Люди з підвищеною масою тіла часто відсутні на роботі внаслідок захворювань; ожиріння асоціюється з безробіттям; ожиріння та пов'язані з ним захворювання призводять до інвалідності; ожиріння пов'язане з низькою успішністю в школі; люди з ожирінням часто підлягають дискримінації та соціальній стигмації.

Таким чином, ожиріння — одна з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності. Широке його поширення, тісний зв'язок із способом життя і надзвичайно висока смертність від наслідків вимагають об'єднання зусиль лікарів різних спеціальностей, а також органів охорони здоров'я з метою своєчасного виявлення та здійснення широкомасштабних профілактичних і лікувальних заходів.

Література

1. Тронько МД, Орленко ВЛ, Саволюк СІ, Крестьянов МЮ, Добровинська ОВ, Глаголева АЮ, та ін. Роль метаболічної хірургії в лікуванні пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2019;15(3):236-45.
2. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: An Endocrine Society Scientific Statement. Endocr Rev. 2018 Apr; 39(2): 79–132.
3. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, McDonnell ME, Murad MH, Pagotto U, et al. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metabol. 2015; 100(2):342–62.
4. Dietz WH, Baur LA, Hall K, Puhl RM, Taveras EM, Uauy R, Kopelman P. Management of obesity: improvement of health-care training and systems for prevention and care. Lancet. 2015;385:2521-33.
5. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016 Jul;22 Suppl 3:1-203.
6. Greydanus DE, Agana M, Kamboj MK, Shebrain S, Soares N, Eke R, Patel DR. Pediatric obesity: Current concepts. Dis Mon. 2018 Apr;64(4):98-156.
7. Grima M, Dixon JB. Obesity recommendations for management in general practice and beyond. Aust Fam Physician. 2013 Aug;42(8):532-41.
8. Hawkes C, Smith TG, Jewell J, Wardle J, Hammond RA, Friel S, et al. Smart food policies for obesity prevention. Lancet. 2015 Jun 13;385(9985):2410-21.
9. Huang TT, Cawley JH, Ashe M, Costa SA, Frerichs LM, Zwicker L, et al. Mobilisation of public support for policy actions to prevent obesity. Lancet. 2015 Jun 13;385(9985):2422-31.
10. Kumar S, Kelly AS. Review of childhood obesity: from epidemiology, etiology, and comorbidities to clinical assessment and treatment. Mayo Clin Proc. 2017 Feb;92(2):251-65.
11. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. Eur J Endocrinol. 2020 Jan;182(1):G1-G32.
12. Popkin BM, Hawkes C. Sweetening of the global diet, particularly beverages: patterns, trends, and policy responses. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4(2):174-86.
13. Semlitsch T, Stigler FL, Jeitler K, Horvath K, Siebenhofer A. Management of overweight and obesity in primary care - A systematic overview of international evidence-based guidelines. Obesity Reviews. 2019;20:1218–30.
14. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, Farooqi IS, Murad MH, Silverstein JH, Yanovski JA. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2017 Mar 1;102(3):709-57.

Роль лікаря-ендокринолога в лікуванні пацієнтів з ожирінням

Саєнко Я. А.

Резюме

Надмірна маса тіла є однією з найсерйозніших проблем здоров'я населення, що зумовлено наслідками зростаючої поширеності ожиріння серед населення різних вікових груп у всіх країнах світу, зокрема збільшенням витрат на надання медичної допомоги, зниженням працездатності, скороченням тривалості та погіршенням якості життя людей, у зв'язку з чим ожиріння розглядається як захворювання, що має медико-соціальне значення. Таким чином, ожиріння — одна з найскладніших медико-соціальних проблем сучасності. Ожиріння значно підвищує захворюваність, смертність, погіршує якість життя, є значним соціально-економічним тягарем. Люди з підвищеною масою тіла часто відсутні на роботі внаслідок захворювань; ожиріння асоціюється з безробіттям; ожиріння та пов'язані з ним захворювання призводять до інвалідності; ожиріння пов'язане з низькою успішністю в школі; люди з ожирінням часто підлягають дискримінації та соціальній стигмації. Широке його поширення, тісний зв'язок із способом життя і надзвичайно висока смертність від наслідків вимагають об'єднання зусиль лікарів різних спеціальностей, а також органів охорони здоров'я з метою своєчасного виявлення та здійснення широкомасштабних профілактичних і лікувальних заходів.

Ключові слова: надмірна маса тіла, ожиріння, профілактичні заходи, охорона здоров'я.

The role of an endocrinologist in the treatment of obese patients.

Sayenko Ya. A.

Abstract

Excessive body weight is one of the most serious public health problems due to its consequences. Increasing prevalence of obesity among the population of different age groups in all countries in the world, and, in particular, the increase in cost for the providing the medical care, the decrease in work capacity, the reduction in life span, deterioration of people's quality of life in connection with obesity is considered a disease, which has medical and social significance. Obesity is one of the most difficult medical and social problems of modernity. Obesity significantly increases morbidity, mortality, worsens the quality of life, is significant socio-economic burden. Overweight people often absent from work due to illness; obesity is associated with unemployment; adiposity and related diseases lead to disability; obesity is related with low academic performance; obese people are often subject to discrimination and social stigma. Its distribution is wide, tight connection with lifestyle and extremely high mortality from it consequences require combining the efforts of doctors of various specialties, as well as health authorities for the purpose of timely detection and implementation large-scale preventive and curative measures.

Keywords: excessive body weight, obesity, quality of life, public health, preventive measures.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 12.12.2021
Після доопрацювання / Revised: 05.01.2022
Прийнято до друку / Accepted: 15.01.2022

Ефективність ліраглютиду у лікуванні ожиріння: у фокусі дослідження SCALE

Черенько М. С., Маньковський Б. М.

Ожиріння — хронічне, прогресуюче захворювання, яке асоціюється з підвищенням смертності і ризиком виникнення різних хвороб, насамперед метаболічних і кардіоваскулярних, а також онкологічних і психічних. Розповсюдженість надлишкової ваги у населення зростає у всьому світі як серед дорослих, так і серед дітей, підлітків і осіб похилого віку [1–3].

Діагноз ожиріння найчастіше базується на визначенні індексу маси тіла, хоча кореляція метаболічних захворювань більша із окружністю талії. Ожиріння значно збільшує ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу, і в той самий час погіршує глікемічний контроль у цих пацієнтів, за рахунок зростання інсулінорезистентності [1–3, 18].

Питання лікування ожиріння хвилює лікарів десятиліттями і погляди до ведення таких пацієнтів значно змінилися за останній час. Базовими принципами звичайно залишаються дієтотерапія та фізична активність, а також робота з психологом щодо змін харчової поведінки [1–4].

Лікування кожного пацієнту безсумнівно має починатися зі зміни способу життя, однак на сьогодні у світі є доведено ефективна і безпечна медикаментозна терапія, яка може суттєво прискорити процес схуднення і підтримання ваги після його зниження. Медикаментозну терапію призначають, коли ІМТ перевищує 30 кг/м^2, або 27 кг/м^2 , якщо наявні кардіоваскулярні фактори ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2-го типу) [1–4, 11].

Черенько М. С., ***к. мед. н., доцент***

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Маньковський Б. М., ***д. мед. н., проф., член-кореспондент НАМН України***

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

Агоністи глюкагон-подібного пептиду (ГПП-1) були розроблені для лікування ЦД 2-го типу, але їх позитивний вплив на інші органи і системи значно розширив показання до їх застосування. Так, серед їх механізмів дії розглядають глюкозо-залежну стимуляцію секреції інсуліну і зниження секреції глюкагону; сповільнення моторики шлунку та збільшення відчуття ситості та наповнення після їжи; зниження апетиту за рахунок впливу на гіпоталамус, лімбічну систему та кору головного мозку. На сьогодні у світі є декілька препаратів з цієї групи, які відрізняються молекулярно, проте найбільше доказових даних отримано з ліраглютидом [3, 4].

Ліраглютид, що використовується активно для лікування цукрового діабету 2-го типу у дозі 1,8 мг/день, показав високу ефективність для зниження ваги у дозі 3,0 мг на день. На жаль, гастроінтестинальні побічні ефекти, насамперед нудота, що присутня майже у 25 % пацієнтів, можуть стати причиною відмови від лікування майже у 13 % учасників. Більшість пацієнтів все ж таки не мають побічних ефектів, а ступінь їх вираженості у разі наявності з часом знижується [8, 9]. Важливим кроком є титрація дози препарату з 0,6 мг на день згідно інструкції. Описані випадки холелетіазу, в основному пов'язані з швидким зниженням ваги, та гострого панкреатиту, однак їх частота маленька і не залежить від дози ліраглютиду. Необхідність контролювати ліпазу та амілазу крові не була доведена [8, 9, 12, 13, 15, 16].

Єдиними протипоказаннями щодо призначення ліраглютиду на сьогодні є вагітність, наявність в анамнезі медулярного раку або МЕН 2Б (множинної ендокринної неоплазії) синдрому [8, 9].

Серія рандомізованих клінічних досліджень SCALE (Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic people) Obesity and Prediabetes, the SCALE Diabetes and the SCALE Maintenance довела ефективність і безпеку ліраглютиду як препарату для лікування ожиріння. У середньому втрата ваги за рік у пацієнтів з надлишковою вагою і цукровим діабетом склала 5,6 кг за рік (5,2 % ваги). 5 % зниження ваги вдалося досягнути 36,1 % пацієнтів, а 10 % зниження — 22,5 % учасників. Окружність талії в середньому зменшилася на 4 см за рік, глікований гемоглобін на 0,9 % у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу. Систолічний артеріальний тиск знизився у середньому на 2,7 та 2,4 мм рт.ст. у пацієнтів без / та з цукровим діабетом 2-го типу [5, 6, 15, 17].

Чудові результати були отримані щодо ліпідограми, до того ж у всіх параметрах — з підвищенням ліпопротеїдів високої щільності і зниженням всіх інших ліпідів. Також було показано зменшення серцево-судинної смертності на 22 % і смертності від усіх причин на 15 % у дослідженні LEADER [19].

Варто зауважити, що не дивлячись на суттєвий прогрес у лікуванні цукрового діабету і широку панель медикаментозних засобів для його корекції, більшість пацієнтів приходять до інсулінотерапії, яка у свою чергу призводить до набору ваги. Отже, була нагальна потреба до вивчення комбінації інсуліну і препаратів групи аналогів глюкагон-подібного пептиду. Результати такого дослідження були опубліковані у 2020 році. Дослідження SCALE Insulin стало продовженням серії досліджень SCALE і проводилося з 2017 по 2018 роки на 53 сайтах по всьому світі. Первинним цілями було підтвердження ефективності зниження маси тіла у пацієнтів з надлишковою вагою, цукровим діабетом, які отримують лікування базальним інсуліном та пероральними цукрознижуючими препаратами та ліраглютидом у дозі 3,0 мг на добу. Слід зауважити, що доза препаратів сульфонілсечовини була зменшена удвічі, а базального інсуліну на 15–20 % після додавання ліраглютиду для запобігання гіпоглікеміям. Препарати сульфонілсечовини отримувало 68 (34,3 %) пацієнти у групі ліраглютиду і 71 (35,9 %) у групі плацебо. Кількість пацієнтів, які отримували препарати з групи натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу була однакова в обох групах і скалала 22,2 %. Інтенсивна поведінкова терапія застосовувалася у всіх пацієнтів і включала гіпокалорійну дієту, збільшення фізичної активності та індивідуальні і групові психологічні сесії принаймні один раз на 2,5 тижні.

За результатами цього подвійного сліпого плацебо-контрольованого, мультинаціонального і мультицентрового 56-тижневого дослідження, що включало 396 пацієнтів, були отримані переконливі дані щодо високої ефективності і безпеки цієї терапії (Табл. 1). У групі ліраглютиду була досягнута статистично достовірна різниця щодо зниження ваги: 51,8 % осіб досягло зниження на 5 % від стартової ваги і 22,8 % — більше 10 %, на відміну від групи плацебо, де таких цілей досягнули 24 % і 6,6 % осіб відповідно. Середнє зниження ваги склало 5,8 % у групі ліраглютиду і 1,5 % у групі плацебо, а окружність талії зменшилася на 5,3 см (2,6 см у контрольній групі). Статистично достовірна різниця була отримана також для показників глікемічного контролю: зниження глікованого гемоглобіну у групі ліраглютиду склало 1,1 % проти 0,6 % у групі плацебо, також спостерігалася краща тенденція до зниження глікемії натще ($p = 0,1502$) і впродовж дня ($p = 0,0032$). У групі ліраглютиду була більш помітна тенденція до зниження систолічного артеріального тиску ($p = 0,0014$) і діастолічного ($p = 0,0905$), а також показників ліпідограми. Не було отримано переконливих даних щодо покращення психологічного статусу за показниками опитувальника SF-36 та IWQOL-Lite.

Щодо безпеки і переносимості ліраглютиду, то не було отримано ніяких нових даних, в той же час ризик гіпоглікемії у групі

плацебо був набагато вищим серед пацієнтів із значним зниженням ваги і глікованим гемоглобіном менше 7 % (у 3,3 рази), як і доза базального інсуліну, яка була потрібна для компенсації глікемії (різниця в середньому склала 15 Одиниць).

Кількість побічних реакцій була однакова в обох групах, окрім гастроінтестінальних симптомів, які спостерігалися набагато частіше у групі ліраглютиду (62,1 % проти 46,7 %). Частота нудоти була вищою серед пацієнтів з дозою ліраглютиду у 3,0 мг — 29,7 %, ніж у групі плацебо — 11,7 %, більшість реакцій була легкої та середньої важкості. Частота серйозних побічних ефектів становила 8,2 % (23 події у 16 осіб) у групі ліраглютиду, і 9,6 % (25 подій у 19 осіб) у групі плацебо. Фатальних випадків за час дослідження не було.

Цікавим стало спостереження щодо більш суттєвого зниження ваги у групі плацебо у цьому дослідженні у порівнянні з SCALE Diabetes, незважаючи на той факт, що ця популяція була старшою за віком, мала більшу кількість ускладнень, а також приймала інсулін, який зазвичай призводить до зростання ваги. Це можна пояснити лише більш активною модифікацією способу життя в останньому дослідженні.

Отже, у цьому першому дослідженні впливу на вагу ліруглютиду 3,0 мг у популяції пацієнтів із зайвою вагою та ожирінням, хворих на цукровий діабет 2-го типу, які отримували для лікування базальний інсулін, була доведена висока ефективність цього аналогу глюкагон-подібного пептиду та його висока безпека [6].

Щодо інших вікових груп, то використання ліраглютиду схвалене FDA для підлітків від 14 років з 2020 року, після низки блискучих результатів у проведених дослідженнях. Так серед 125 пацієнтів 12–18 років, які отримували ліраглютид у дозі 3,0 мг на день впродовж 56 тижнів, зниження ваги більше 5 % від стартової досягли 43,3 % (проти 18,7 % у групі контролю), а більше 10 % ваги — 26,1 і 8,1 % відповідно [7].

У 2018 році були опубліковані результати подвійного, сліпого, плацебо-контрольованого дослідження ефективності та безпеки використання ліраглютиду у популяції дітей з ожирінням від 7 до 11 років. На тлі ефективного зниження ваги, ліраглютид мав 56 % побічних ефектів у порівнянні з 62,5 % у групі плацебо (однак потрібно зважати на маленьку вибірку — 16 пацієнтів у групі ліраглютиду і 8 у групі плацебо). Було описано 6 випадків асимптоматичних

Таблиця 1. Зміни у первинних та вторинних кінцевих точках після 56 тижнів лікування у порівнянні з початковими даними (результати дослідження SCALE Insulin)

Первинні та вторинні кінцеві точки	Ліраглютид 3,0 мг (n = 198)	Плацебо (n = 198)	OR (95 % CI)	P значення
Первинні кінцеві точки				
Зміни ваги від початку, %	–5,8	–1,5	–4,3 (–5,5; –3,2)	< 0,0001
Пропорція осіб, зі зниженням ваги ≥5 %	51,8	24	3,4 (2,2; 5,3)	< 0,0001
Вторинні кінцеві точки				
Пропорція осіб, зі зниженням ваги ≥10 %	22,8	6,6	4,2 (2,2; 8,2)	< 0,0001
Зміна окружності талії від початку, см	–5,3	–2,6	–2,7 (–3,9; –1,5)	< 0,0001
Зміна HbA1c від початку, %	–1,1	–0,6	–0,5 (–0,8; –0,3)	< 0,0001
Зміна у рівні глюкози натще, ммоль/л	–1,0	–0,6	–0,4 (–0,9; 0,1)	0,1502
Зміни в опитувальнику SF-36	2,7	2,3	0,4 (–1,0; 1,8)	0,5716
Зміни у добовій дозі інсуліну, одиниць	2,8	17,8	–15 (–22,0; –8,0)	< 0,0001
Зміни у САТ, мм рт. ст.	–5,6	–1,6	–4,0 (–6,4; –1,5)	0,0014
Зміни у ДАТ, мм рт. ст.	–2,3	–0,9	–1,4 (–3,0; 0,2)	0,0905

Примітки: OR — ODDS Ratio; HbA1c — глікований гемоглобін; САТ — систолічний артеріальний тиск, ДАТ — діастолічний артеріальний тиск.

гіпоглікемій у 5 учасників, з яких 4 були на ліраглютиді [10].

Підсумовуючи, слід зауважити, що аналог глюкагон-подібного пептиду ліраглютид у дозі 3,0 мг на добу схвалений у Європейському союзі, США, Канаді та Україні для застосування з метою зниження ваги як доповнення до дієти і фізичних навантажень у дорослих пацієнтів з ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м^2) або надмірною масою тіла (ІМТ від 27 до 30 кг/м^2) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, наприклад, переддіабет або цукровий діабет 2-го типу, гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну.

Література

1. Booth A., Magnuson A., Fouts J., Foster M.T. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation // Horm Mol Biol Clin Invest. - 2016. — 18 p. - DOI 10.1515/hmbci-2015-0073.
2. Bray G.A., Kim K.K., Wilding JPH & World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // Obesity Reviews. — 2017. — V. 18. — P. 715–723. — https://doi.org/10.1111/obr.12551.
3. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // Obes. Rev. — 2017. — V. 18. — P. 715–723. - DOI: 10.1111/obr.12551
4. Camilleri M., Acosta A. Combination Therapies for Obesity // Metabolic syndrome and related disorders. — 2018. — V. 16, N.8. — P. 390-394.
5. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B. et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial // JAMA. — 2015. — V. 314(7). — P. 687-699. - doi:10.1001/jama.2015.9676
6. Garvey W.T., Birkenfeld A.L., Dicker D. et al. Efficacy and Safety of Liraglutide 3.0 mg in Individuals With Overweight or Obesity and Type 2 Diabetes Treated With Basal Insulin: The SCALE Insulin Randomized Controlled Trial // Diabetes Care. — 2020. — V. 43(5). — P. 1085-1093. — https://doi.org/10.2337/dc19-1745
7. Kelly A.S., Auerbach P., Margarita Barrientos-Perez M. et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity // N Engl J Med. — 2020. — V. 382, N. 22. — P. 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038.
8. Ladenheim E.E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far // Drug Des Devel Ther. — 2015. — V. 9. — P. 1867-75. doi: 10.2147/DDDT.S58459.
9. Lin C-H., Shao L., Zhang Y-M. et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity // Expert Opin Pharmacother. — 2020. — V. 21, N. 3. — P. 275-285. - doi: 10.1080/14656566.2019.1695779.
10. Mastrandrea L.D., Witten L., Carlsson Petri K.C. et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics // Pediatric Obesity. — 2019. — V. 14. e12495. — 9 p. - https://doi.org/10.1111/ijpo.12495.
11. Mechanick J.I., Hurley D.L., Garvey W.T. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement // Endocr Pract. — 2017. — V. 23, N. 3. — P. 372-378.
12. Mehta A., Marso S.P., Neeland I. J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence // Obesity science and medicine. — 2016. — 12 p. - https://doi.org/10.1002/osp4.84.
13. Pastor R., Tur J.A. Liraglutide for the Treatment of Obesity: Analyzing Published Reviews // Curr Pharm Des. — 2019. — V. 25, N. 15. — P. 1783-1790. - doi: 10.2174/1381612825666190701155737.
14. Pilitsi E., Farr O.M., Polyzos S.A. et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation // Metabolism. — 2019. — V. 92. — P. 170-192. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.010.
15. Pi-Sunyer X., Astrup A., Ken Fujioka D.M.Sc. et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management // N Engl J Med. — 2015. — V. 373. — P. 11-22. - DOI: 10.1056/NEJMoa1411892
16. van Can J., Sloth B., Jensen C.B. et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults // Int J Obes. - 2014. — V. 38. — P. 784-793. - DOI: 10.1038/ijo.2013.162
17. Wadden T.A., Tronieri J.S., Sugimoto D. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial // Obesity (Silver Spring). — 2020. — V. 28, N. 3. — P. 529-536. - doi: 10.1002/oby.22726.
18. Wilding J.P.H. Endocrine testing in obesity // Eur J Endo. — 2020. — V. 182. P. C13-C15. - https://doi.org/10.1530/EJE-20-0099.
19. Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes // N Engl J Med. — 2016. — V. 375. — P. 311-322. - DOI: 10.1056/NEJMoa1603827

Ефективність ліраглютиду у лікуванні ожиріння: у фокусі дослідження SCALE

Черенько М. С., Маньковський Б. М.

Резюме

Ожиріння — хронічне, прогресуюче захворювання, яке асоціюється з підвищенням смертності і ризиком виникнення різних хвороб, насамперед метаболічних і кардіоваскулярних, а також онкологічних і психічних. Розповсюдженість надлишкової ваги у населення зростає у всьому світі як серед дорослих, так і серед дітей, підлітків і осіб похилого віку. Ліраглютид, що використовується активно для лікування цукрового діабету 2-го типу у дозі 1,8 мг/день, показав високу ефективність для зниження ваги у дозі 3,0 мг на день. Аналог глюкагон-подібного пептиду ліраглютид у дозі 3,0 мг на добу схвалений у Європейському союзі, США, Канаді та Україні для застосування з метою зниження ваги як доповнення до дієти і фізичних навантажень у дорослих пацієнтів з ожирінням (ІМТ більше 30 кг/м^2) або надмірною масою тіла (ІМТ від 27 до 30 кг/м^2) за наявності хоча б одного супутнього захворювання, пов'язаного з масою тіла, наприклад, переддіабет або цукровий діабет 2-го типу, гіпертензія, дисліпідемія або обструктивне апное сну.

Ключові слова: ожиріння, надмірна маса тіла, смертність, аналог глюкагон-подібного пептиду, ліраглютид, зниження ваги.

Efficacy of liraglutide in treatment obesity: in focus of the SCALE study

Cherenko M. S., Mankovskyi B. M.

Abstract

Obesity is a chronic, progressive disease that is associated with increased mortality and risk of development of various diseases, primarily metabolic and cardiovascular, as well as oncological and mental diseases. The prevalence of overweight patients in the population is increasing worldwide as among adults, as well as among children, adolescents and the elderly. Liraglutide, which is actively used to treat type 2 diabetes in a dose of 1.8 mg/day, showed high efficiency for weight loss at a dose of 3.0 mg per day. Analog glucagon-like peptide liraglutide at a dose of 3.0 mg per day is approved in the European Union, USA, Canada and Ukraine for use to reduce weight as a supplement to diet and exercise in adult patients with obesity (BMI more than 30 kg/m^2) or excessive body weight (BMI from 27 to 30 kg/m^2) in the presence of at least one accompanying weight-related disease, such as prediabetes or type 2 diabetes type, hypertension, dyslipidemia or obstructive sleep apnea.

Keywords: obesity, excessive body weight, mortality, glucagon-like peptide, liraglutide, weight reduction.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 02.12.2021
Після доопрацювання / Revised: 25.01.2022
Прийнято до друку / Accepted: 15.01.2022

Діабетична хвороба нирок

Сахарова Ю. В.

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне невиліковне захворювання, яке потребує постійного лікування протягом тривалого часу. Незважаючи на наявні успіхи в лікуванні ЦД спостерігається зростання захворюваності як ЦД 1 типу, так і ЦД 2 типу. Згідно з прогнозами, до 2040 року число людей, які страждають на ЦД у віці 20-79 років збільшиться до 642 мільйонів [1]. Однак, попри наявні успіхи сьогодення, через понад 100 років з моменту розробки перших методів лікування ЦД, це захворювання не тільки залишається однією з найбільших світових проблем, але і набуває все більшого поширення, приймаючи характер пандемії. Найбільша небезпека ЦД пов'язана з ускладненнями, які характеризуються пошкодженням як периферичної нервової системи, так і пошкодженням судин, зокрема, з розвитком грізного ускладнення як діабетична нефропатія (ДН), яка розвивається у 30-40 % пацієнтів з ЦД 1 та 2 типу і займає лідируючі позиції серед причин хронічної недостатності у всьому світі. У хворих на ЦД 2 типу діабетична нефропатія займає третє місце серед причин смерті після захворювань серцево-судинної системи і онкологічних патологій [2]. Постійне розширення знань про механізми дії, що ушкоджує судини, і зокрема, ниркової патології при цукровому діабеті має важливу роль в прогнозі захворювання і лікування ускладнень.

У 1936 році американськими патологоанатомами P. Kimmelstiel і C. Wilson [36] вперше була описана патоморфологія нирок у хворих, що страждають на ЦД. Сьогодні більшістю авторів вважається, що головною причиною термінальної стадії хронічної хвороби нирок в Європі, США і Японії є нефропатія, асоційована з ЦД 2 типу. Діабетична нефропатія або діабетична хвороба нирок (ДХН) – захворювання, що характеризується комплексом уражень тканин нирок при цукровому діабеті (3, 4), яке призводить до розвитку дифузного або вузликового гломерулосклерозу, який, в свою чергу, призводить до розвитку хронічної ниркової недостатності (ХНН). Витрати на лікування пацієнтів з термінальною хронічною ниркою недостатністю на тлі ДХН постійно ростуть і є значними важелями в бюджетній політиці охорони здоров'я різних країн.

Сахарова Ю. В., ***к. мед. н.***

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика

Діабетична хвороба нирок – це комплексне ураження артеріол, артерій, клубочків і канальців нирок, що виникають в результаті порушень метаболізму вуглеводів і ліпідів [4]. З огляду на поліморфність патогенетичних механізмів розвитку ДХН, прогресуючий перебіг і складність лікування, важливим моментом в прогнозі захворювання є раннє виявлення ДХН з можливим регресом проведення нефропротекції. Єдиним використовуваним в даний час методом ранньої діагностики ДХН є визначення мікроальбумінурії (МАУ) [5]. Заведено виділяти три стадії ДХН: стадію мікроальбумінурії (МАУ); стадію протеїнурії з збереженою функцією нирок і стадію хронічної ниркової недостатності (ХНН). При цьому встановлено, що тільки на етапі МАУ можливе запобігання прогресування патології нирок і попередження розвитку ХНН. Однак, як показали морфологічні дослідження, у хворих на ЦД та МАУ (і навіть у деяких з нормоальбумінурією) вже виявляються характерні зміни в тканинах нирок.

Позитивний тест на МАУ не є високодіагностичним критерієм початкових структурних і функціональних порушень нирок. Оскільки початкові зміни розвиваються задовго до появи альбумінурії, тому МАУ не можна вважати інформативним для доклінічної діагностики ДХН. Крім того, МАУ виникає при ряді патологічних станів, в тому числі при серцево-судинній патології, лихоманці, запальних процесів сечостатевої системи, навантаженні білковою їжею, при важкій фізичній роботі [6]. Також отримані переконливі дані про те, що МАУ малоінформативна не тільки як ранній маркер розвитку ДХН, але і як предиктор її прогресування. Однак альбумінурія є сьогодні рутинним маркером ниркової патології, що полегшує діагностику і своєчасне призначення нефропротективного лікування на етапі можливих оборотних процесів в нирці. З численних досліджень відзначено, що в 30 % випадком МАУ переходить в стан протеїнурії (ПУ), що погіршує прогноз захворювання. Частота виявлення ДХН знаходиться в тісній залежності від тривалості ЦД, ця залежність більш вивчена при ЦД 1 типу, за рахунок більш точного визначення дебюту. Частота розвитку ДХН у хворих з тривалістю діабету 1 типу до 10 років становить 5-6 %, до 20 років – 20-25 %, до 30 років – 35-40 %, до 40 років – 45 %, максимальний пік розвитку ДХН досягає на терміні від 15 до 20 років існування ЦД [6, 7]. При ЦД 2 типу встановлена така ж залежність частоти ДХН від тривалості ЦД [8].

Формування ураження нирок при ЦД і розвиток ДХН є безперервно прогресуючим багатофакторним процесом, серед патогенетичних теорій якого значущими визнаються метаболічна, гемодинамічна і генетична [9-13]. Пусковим механізмом формування ДХН є гіперглікемія, яка обумовлює ряд послідовних біохімічних порушень, таких як:

а) неферментативне глікірування білків з подальшим накопиченням змінних чи оборотних [шіффових утворень), частковооборотних [продукти Амадорі) і, нарешті, на завершення – незворотних кінцевих продуктів глікірування [КПГ), що спричиняють істотно шкідливу дію на нирки. КПГ утворюються в організмі хворого на ЦД досить швидко, протягом декількох місяців, після чого навіть ретельна компенсація глікемії вже не здатна повністю усунути присутність цих речовин. Саме необоротністю КПГ пояснюються тривале прогресування судинних ускладнень навіть при хорошій компенсації ЦД (14-16);
б) активація протеїнкінази С внаслідок прямої глюкотоксичної дії глюкози посиленням процесів перекисного окислення ліпідів, що володіють цитотоксичними ефектами [17];
в) активація поліолового шляху обміну глюкози (перетворення глюкози в сорбітол за участю ферменту альдозоредуктази при одночасному виснаженні запасів внутрішньоклітинного міоінозитолу [14].

У результаті повільного неферментативного з'єднання гемоглобіну з глюкозою утворюється гліколізований гемоглобін (HbA1c), який відображає середній вміст цукру в крові за тривалий період (до 3 міс – середній час життя еритроцитів, які містять гемоглобін), на відміну від вимірювань концентрації глюкози в крові, яке дає уявлення про її рівні в крові тільки на момент дослідження. HbA1c утворюється в результаті реакції між гемоглобіном і глюкозою крові і відображає відсоток гемоглобіну крові, з'єднаного з глюкозою. Підвищення рівня глюкози крові при ЦД призводить до підвищення рівня HbA1c в крові. Чим вище його рівень, тим вище була глікемія за останні 3 міс й відповідно більший ризик розвитку ускладнень ЦД. Нормальними вважаються значення HbA1c від 4 до 5,9 %. При ЦД підвищенний рівень HbA1c свідчить про ризик розвитку ретинопатії, ДХН та інших ускладнень. Міжнародна федерація діабету рекомендує утримувати рівень HbA1c нижче 6,5 %. Значення HbA1c, що перевищує 8 % означає, що діабет практично не контролюється і слід змінити терапію [18].

Гіперліпідемія – інший метаболічний фактор прогресування ДХН, характеризується підвищенням вмісту загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької

щільності (ЛПНЩ) і тригліцеридів, ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), зниженням холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) [19]. Пряма глюкозотоксичність реалізується через певні сигнальні шляхи – внутриклітинні молекулярні взаємодії, найважливішими компонентами яких є протеїнкіназа С і мітогенактивуючі кінази, цитоплазматичні білки Smad, Янускіназа, передавачі сигналу і активатори транскрипції STAT, регулятор трансляції mTOR, ядерні рецептори PPAR a і PPAR Y [20]. Молекулярна активація сигнальних шляхів визначає основні патофізіологічні процеси в нирках при ДХН: глюкозотоксичність, окислювальний стрес, хронічне запалення, фіброгенез [21].

Важливою характеристикою в розвитку ДХН при ЦД 2 типу є ожиріння. Формування ниркового ураження при ожирінні реалізується декількома шляхами [22]:

а) ауто- і паракринним впливом гормонів і цитокінів жирової тканини;
б) впливом інсулінорезистентності, гіперінсулінемії і дисліпідемії;
в) порушенням системної і ниркової гемодинаміки;
г) відносна олігонефронія з формуванням внутриклубочкової гіпертензії.

Структурно-функціональні зміни в нирках при ожирінні пов'язують з високою продукцією гормонів і біологічно активних речовин вісцеральної жировою тканиною – таких як адипоцитокінів. В результаті їх впливу запускається ряд патологічних процесів – запалення, оксидативний стрес, порушення метаболізму ліпідів, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, збільшення продукції інсуліну і формування інсулінорезистентності. Одною з дій адипоцитокінів є загальна дисфункція ендотеліоцитів ниркових клубочків [23]. Серед адипокінів в ураженні нирок відводиться впливу лептину, адипонектину, резистіну, вісфатіну [24]. У хворих з ожирінням розвивається резистентність до лептину, що призводить до його гіперпродукції. Передбачається, що лептин надає пряме пошкодження на структури і функцію нирок [25]. При ожирінні лептин індукує продукцію колагену 1 типу мезангіальними клітинами і стимулює проліферацію ендотеліоцитів і гладком'язових клітин судин, викликаючи тим самим гіпетрофію клубочків. Підвищені концентрації лептину активують продукцію мезангіоцитів, що збільшують продукцію медіаторів фібріногенеза, спричиняють антинатрійуритичну дію і посилюють інсудінорезістентность [26]. Ще одне порушення як – дисліпідемія – займає особливе місце в ушкодженні нирок, в результаті якої вивільняється велика кількість циркулюючих вільних жирних кислот [ВЖК), які здатні накопичуватись в середині клітин і сприяють пошкодженню мезангіальних і епітеліальних клітин і тим самим призводити до прогресування ниркової недостатності [27]. Важлива роль надмірного вмісту ВЖК в процес пошкодження нирки відводиться групі білків регуляторів ліпідного обміну, таким як білок, що зв'язує стероли (sterol regulatory element binding protein (SREBP-1 & SREBP-2) і активовані рецептори пероксисом – проліфераторам (peroxisome proliferator-activated receptor – PPAR), які регулюють обмін жирних кислот і холестерину і грають важливу роль в адіпогенезе, регуляції чутливості до інсуліну і метаболізмі ліпідів [28]. ВЖК можуть підвищувати тонус судин через стимуляцію симпатичної нервової системи [29].

Жирова тканина виробляє ряд пептидів системи регуляції артеріального тиску (ангиотензиноген, ангітензін I-II, ренін) і безпосередньо впливає на нирковий кровообіг і функцію нефрона. Основна роль у формуванні артеріальної гіпертензії відводиться затримці натрію і води в умовах гіперінсулінемії на тлі запуску ангіотензин-альдостеро-нової системи. У осіб з ожиріння рівень альдостерону плазми збільшується паралельно індексу маси тіла і є незалежним чинником розвитку мікроальбумінурії [30].

Генетична теорія ДХН свідчить, що схильність є важливим фактором її розвитку і прогресування. Встановлено численні однонуклеотидний поліморфізм, що впливають на різні модифікації гена, які грають провідну роль в генетичній схильності до формування ДХН. Виявлено, що ризик

розвитку ДХН збільшується в кілька разів спадкуванням ризику алелей в сприйнятливості локусів різних генів, подібних AC E, IL, TNFβ, COL 4Al, eNOS, SOD 2, APOE тощо [10, 31-32]. Ідентифікація варіантів цих генів на біомаркерному рівні могла б забезпечити виявлення випадків з високим ризиком розвитку ДХН, допомогти в її лікуванні, діагностиці та ранній профілактиці захворювання [34-36, 61].

Постійно пошуки молекулярної медицини та експериментальної нефрології дозволили розширити уявлення про механізми, що приводять до розвитку МАУ. Підтверджено ключова роль в цих процесах подоцитів – основних компонентів щілинної діафрагми клубочків. Вивчення механізмів пошкодження подоцитів при ЦД, уточнення їх взаємозв'язку з метаболічними і гемодинамічними порушеннями, пошук біомаркерів, що відображають вираженість подоцитарної дисфункції і структурнофункціональних змін в нефроні, розробка методів корекції подоцитарних порушень з метою попередження прогресування ДХН є сьогодні предметом пильної уваги діабетології і нефрологів. Кілька десятків років тому увагу дослідників було зосереджено на ролі мезангіальних клітин в механізмах пошкодження нирок при ЦД. Передумовами до такого напрямку робіт послужили експериментальні та клінічні дані, що свідчать про раннє накопичення мезангіального матриксу в клубочках нирок у хворих на ЦД. В даний час ця морфологічна ознака, а також гіпертрофію клубочків і потовщення гломерулярної базальної мембрани (ГБМ) розглядають в якості характерних змін в нирках при ДХН. В останні роки з'явилися експериментальні та клінічні роботи, які продемонстрували тісний взаємозв'язок зростання альбуминурії (АУ) з ультраструктурними і функціональними порушеннями в подоцітах [37-39]. Було показано, що ці зміни попереджують виявлення МАУ і можуть виявлятися навіть при нетривалому перебігу ЦД [40-41]. Отримані дані свідчать про раннє залучення подоцитів в процеси ініціації ниркового пошкодження при ЦД, що і сфокусувало інтерес до цих клітин з метою розробки методів доклінічної діагностики та способів гальмування ДХН. Вплив різних патогенних факторів (метаболічних, токсичних, гемодинамічних) на подоцити призводить до структурно-функціональних змін – подоцитопатія. Ознаками подоцитопатії є згладжування ніжок подоцитів з порушенням проникливості щелевидної діафрагми, гіпертрофія, апоптоз, відшарування подоцітов від ГБМ з злущуванням їх в сечовий простір і появою в сечі як цілих клітин (подоцітурія), так і його структурних білків (нефрин, подоцін і ін.), зменшення кількості подоцитів в клубочке (подоцітопенія) [42-43]. В даний час встановлено, що феномен згладжування ножкових відростків має неспецифічну реакцію епітеліальної клітини на дію патогенного фактора.

У доклінічній діагностиці маркерів розвитку ниркової патології накопичено достатній досвід. Маркери початкових патологічних змін можна об'єднати в по групах походження (табл. 1).

Класифікація діабетичної нефропатії

Хоча визнаної класифікації ДХН поки немає. Одним з останніх варіантів є класифікації ДХН, що об’єднує пошкодження нирок різної тяжкості при 1 і 2 типі ЦД, що може полегшити використання її на міжнародному рівні в клінічній практиці [44].

Клас 1 – витончення гломерулярной базальної мембрани в ізольованих [окремих) клубочках і слабкі, неспецифічні зміни при світловій мікроскопії, які не зустрічаються як критерій від 2-го до 4-го класів.

Клас 2 – збільшення мезангіума незначне (2а) і серйозне (2б): гломерули як із середнім (2а) або серйозним збільшенням [роз-

Таблиця 1. Протеомні маркери сечі в ранній діагностиці діабетичної нефропатії

Маркери пошкодження клубочків:	Маркери оксидтивного стресу / запалення:	Маркери пошкодження канальців:
• Альбумінурія • Колаген IV • Церулоплазмін • Фібронектін • Подоцітурія • Нефринурія	• 8-OHdG • Пептозидін • AGA • TNF-a • TNFAR1/2 • IL-6 • VEGF • MCP-1	• KIM-1 • NGAL • NAG • EGF • b2-мікроглобулін • a1-мікроглобулін • Ретинолзв’язуючий білок • ДПП-4

ширенням) мезангія, але без вузликового склерозу або вираженого гломерулосклероза більш ніж в 50 % гломерул.

Клас 3 – вузликовий гломерулосклероз (синдром Кіммельстіла-Вілсона): принаймні поодинокі гломерули з вузликовим збільшенням в мезангіальному матриксі без змін, описаних в 4-му класі.

Клас 4 – прогресування діабетичного гломерулосклерозу: більш ніж 50 % глобального гломерулосклероза з іншими клінічними або патологічними ознаками ДХН.

Таким чином, прогресуючий фіброз клубочків і тубулоінтерстіції нирок є провідним патологічним процесом, що визначає розвиток ХНН при ДХН. Формування фіброзу нирок в умовах безперервної дії гіперглікемії і інших патогенних факторів пов'язано з порушенням балансу фіброгенних і антифіброгенних чинників зростання, що регулюють процеси проліферації, диференціювання, апоптозу і функції клубочкових і канальцієвих клітин. В умовах гіперглікемії в нирках спостерігається активація синтезу фіброгенних факторів, таких як трансформуючий фактор росту β-1 (ТФРβ1), фактор некрозу пухлин α (ФНО), фактор росту фібробластів, фактор росту ендотелію судин, при одночасному придушенні продукції антифіброгенних факторів (кістковий морфогенетичний протеїн 7, фактор росту гепатоцитів) [45, 46].

Дисбаланс в експресії і активності фіброгенних і антифіброгенних чинників має важливе значення для порушення обміну компонентів позаклітинного матриксу та формування гломерулярного і інтерстиціального фіброзу при ДХН [47, 48].

Мікроальбумінурія є найбільш раннім клінічним проявом діабетичної гломерулопатії. Метаболічні механізми, активовані гіперглікемією, гліковані білки, гемодинамічні фактори і оксидативний стрес є основними шляхами формування ДХН на молекулярному рівні [48, 49]. При цьому ТФРβ1 визначається як найбільш значимий медіатор накопичення компонентів мезангіального позаклітинного матриксу та розвитку ниркової гіпертрофії, а основним медіатором прогресування діабетичної альбумінурії визнається подоцитвивільняємий судинний ендотеліальний фактор росту (VEGF) – фактор проникливості і ангіогенезу, експресія якого істотно збільшена при ДХН [50]. Зменшення числа подоцитів і їх щільності під дією апоптозу, витончення клубочкової базальної мембрани зі зміненою структурою матриксу та зниження продукції нефрину в щілинній діафрагмі в процесі згладжування ніжок подоцитів – все разом становить феномен діабетичної подоцитопатії і клінічно проявляється як альбумінурія і протеїнурія [49, 51]. Ці процеси опосередковані АТ-II, локальна концентрація якого стимулюється гіперглікемією, механічним розтягуванням і протеїнурією. АТ-II в свою чергу стимулюють подоцітвивільняємий VEGF, при цьому пригнічується експресія нефрину і збільшується продукцію ТФРβ1, що прискорює апоптоз подоцитів і формування гломерулосклероза. Потім протеїнурія може включати в тубулярних клітинах генетичну програму, що веде до тубулоінтерстіціального запалення, фіброзу і тубулярної атрофії. Більш того АТ-II також стимулює захоплення ультрафільтрованних протеїнів в канальцевих клітинах і продукцію прозапальних і профібротичних цитокінів в нирках. Відбувається міграція макрофагів і інших запальних клітин в тубулоінтерстіціальний простір. Збільшений синтез і знижений метаболізм білків позаклітинного матриксу в тубулярних клітинах і інтерстиціальних фібробластах підсилюють інтерстиціальний фіброз. Причому в умовах високої місцевої концентрації АТ-II і ТФРβ1 тубулярні клітини можуть змінювати свій фенотип і ставати фібробластами – процес називається переходом епітелію в мезенхіму (ЕМТ), який призводить до інтерстиціального фіброзу і тубулярної атрофії через втрату епітеліальних клітин. З огляду на викладене, фактори росту можна розглядати як перспективні діагностичні маркери і потенційні мішені для нефропротекції при діабетичному ураженні нирок. Показано, що блокада рецепторів ТФРβ1 гальмує індукований високим рівнем глюкози синтез колагену подоцитами [50, 57]. Активуючи синтез колагену та інших компонентів матриксу [фібронектину, ламініну),

ТФРβ1 сприяє розвитку гіпертрофії клубочків, потовщення базальних мембран і експансії мезангія при ЦД. Виявлено, що введення антитіл до ТФРβ1 зменшує синтез компонентів позаклітинного матриксу, вираженість морфологічних змін в клубочках і запобігає зниженню функції нирок у тварин з експериментальним діабетом [58].

Встановлено, що вміст ФНО в крові у хворих на ЦД 1 та ЦД 2 типу вище при наявності нефропатії. При цьому рівень ФНО прямо корелює з альбумінурією і назад – зі швидкістю клубочкової фільтрації (ШКФ) [59, 60]. Вміст розчинних рецепторів ФНО (sTNFR 1 і sTNFR 2) в плазмі крові у хворих на ЦД 2 типу з мікроальбумінурією і протеінурією вище, ніж при нормальній екскреції альбуміну. При цьому рівень sTNFR 2 розглядається як предиктор зниження ШКФ [61].

Разом з тим доведено участь NO в механізмах формування ДХН. Утворений в макрофагах і β-клітинах NO викликає загибель останніх декількома шляхами: NO інактивує аконітазу – фермент циклу Кребса, порушуючи окислення глюкози і синтез АТФ. Далі NO пошкоджує клітинну ДНК, викликаючи розриви її ниток, які самі по собі є причиною загибелі клітини [60]. Однак поки не ясно, апоптоз, некроз або комбінація цих процесів викликає загибель β-клітин при ЦД 1 типу. Потрібно враховувати, що безсимптомний перебіг ДХН на ранніх стадіях ЦД призводить до її запізненої діагностики. Тому у всіх хворих на ЦД рекомендується проведення щорічного скринінгу для раннього виявлення ДХН (аналіз крові на креатинін з розрахунком ШКФ і аналіз сечі). При ДХН і вираженому зниженні ШКФ уповільнюються виділення ряду цукрознижуючих препаратів і зменшується швидкість катаболізму інсуліну в нирках, тому слід приділяти особливу увагу підбору адекватного режиму дозування інсуліну і цукрознижуючих препаратів, щоб уникнути розвитку гіпоглікемічних станів [8].

В діагностиці ДХН і визначенні прогнозу лікування необхідно орієнтуватися на рівень альбумінурії і ШКФ. Ранньою ознакою ДХН є виявлення підвищеної екскреції альбуміну з сечею (альбумінурія), що перевищує нормальні значення (до 30 мг/добу або менше 20 мкг/хв в разової порції сечі]. В даний час не рекомендується використовувати термін мікроальбумінурія (відповідна екскреція альбуміну від 30 до 300 мг/добу) і макроальбумінурія (екскреція більше 300 мг/добу), а замість цього запропоновано користуватися ступенями градації А2 і А3 сучасної класифікації KDIGO, які відповідають рівням мікро- і макроальбумінурії. Альтернативною може бути точне біохімічне визначення співвідношення альбумін/креатиніну в ранковій порції сечі (показник менш 3 мг/ммоль вважається нормальним, значення від 3 до 30 відповідають градації альбуминурии А2, значення вище 30 мг/ммоль відповідають градації А3) (табл. 2).

Таблиця 2. Альбумінурія (альбумін/креатінін сечі)

A1	A2	A3
Норма чи незначне підвищення	Помірне підвищення	Значне підвищення
<30 мг/г <3 мг/ммоль	30-300мг/г 3-30 мг/ммоль	>300 мг/г >30 мг/ммоль

На ранніх стадіях ДХН можливе виявлення підвищеної ШКФ (більше 140 мл/хв на 1,73 м^2), яка при прогресуванні ниркової дисфункції знижується. В даний час для розрахунку ШКФ рекомендується використовувати спеціальні формули (у дорослих: CKD-EPI, MDRD; у дітей: формула Шварца) з урахуванням концентрації креатиніну крові. Крім цього можуть використовуватися сучасні методи радіонуклідної візуалізації нирок з визначенням ШКФ і обсягу функціонуючої тканини органу [62].

Для оцінки і прогнози розвитку ДХН рекомендовані певну кількість візитів, які пацієнти повинні проходити протягом року для амбулаторного контролю своєчасної корекції в лікуванні (табл. 3).

Головною умовою успішної терапії ДХН є оптимальне своєчасне лікування ЦД. Суттєве значення має нормалізація системного артеріального тиску і ліпідного метаболізму.

Таблиця 3. Частота обстеження хворих з діабетичною хворобою нирок

				Категорії хворих по рівню альбумінурії		
				A1	**A2**	**A3**
				норма чи м'яка	**помірна**	**тяжка**
				альбумін/ креатинин < 30 мг/г	**альбумін/ креатнин 30-300 мг/г**	**альбумін/ креатинин > 300 мг/г**
Категорії по рівню ШКФ (мл/мин/1,73 м²)	G1	Норма и підвищена	>90	1 при ДХН	1	2
	G2	М'яке зниження	60-89	1 при ДХН	1	2
	G3a	М'яко-помірна знижена	45-59	1	2	3
	G3b	Помірно-тяжке зниження	30-44	2	3	3
	G4	Тяжке зниження	15-29	3	3	4+
	G5	Ниркова недостатність	<15	4+	+4	4+

Профілактика ДХН є комплексним завданням, що включає різні види специфічної терапії: цукрознижувальну, антигіпертензивну, гіполіпідемічну, антитромботичну та ін. Одним з основних лікувальних заходів є дієта, в якій обмежено прийом простих вуглеводів і зберігається достатня кількість білка (0,8 г на 1 кг маси тіла на добу).

На стадії МАУ – не більш 1 г/кг в день білку, на стадії ХХН 1-3 – небільш 0,8 г/кг в день білку, на стадії ХХН 4 – 0,6-0,8 г/кг в день білку.

Рідину не можна обмежувати, але обов'язково слід додавати несолодкі соки, що містять калій. При вираженому зниженні ШКФ слід вирішити питання про перехід на низькобілкову дієту (не менш 30-40 г на добу) при обов'язковому регулярному контролі і забезпеченні достатньої калорійності їжі, щоб не допустити розвитку білково-енергетичної недостатності. При поєднанні ДХН і артеріальної гіпертензії важливо дотримуватися малосольової дієти (менше 5 г/добу кухонної солі, що відповідає менш 2 г/добу натрію). Своєчасне призначення комбінованої антигіпертензивної терапії, при цільовому значенні артеріального тиску ≤ 130/80 мм рт. ст.. віддається об'язковому прийому препаратів групи іАПФ чи БРА, чи прийомі препаратів прямому інгібітору реніну (аліскирену).

Ще треба обов'язково контролювати показники ліпідного обміну і дотримуватися наступних рівнів показників ліпідограми (табл. 4).

Таблиця 4. Цільові значення ліпідного обміну у хворих на цукровий діабет 2 типу

Показники	**Цільові значення ммоль/л, мг/%**	
	чоловіки	**жінки**
Загальний холестерин	4,5 (<175,0)	
ХС-ЛПНЩ у осіб без ССЗ	<2,6 (<100,0)	
ХС-ЛПНЩ у осіб з ССЗ	<1,4 (<70,0)	
ХС-ЛПВЩ	>1,0 (>35)	>1,2 (>46)
Тригліцериди	<1,7 (<150)	

Найнадійнішим способом профілактики ДХН і основою лікування всіх її стадій є оптимальна компенсація ЦД (рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c <7,0 %).

Таким чином, в даний час є достатньо переконливі свідчення, що базові патофізіологічні механізми, що ведуть до розвитку і прогресуванню ДХН, однакові при обох типах ЦД. Однак при ЦД 2 типу виявлені додаткові фактори ушкодження, такі як ожиріння, дісліпідемія, гіперурикемія, що сприяють формуванню ДХН, яка є провідною причиною термінальної ниркової недостатності. Доведено, що розвиток ДХН при діабеті проходить кілька етапів – від доклінічних структурних пошкоджень тканини нирок в перші роки хвороби до дифузного або вузликового гломерулосклерозу через 15-20 років.

Прогностичними факторами ремісії ДХН є жорсткий контроль глікемії, контроль артеріальної гіпертензії, особливо в разі застосування блокаторів ренін-ангіо-

тензинової системи. Зворотній розвиток морфологічних змін тканини нирок при ДХН можливо лише при тривалому (більше 10 років) підтримці нормоглікемії. Вочевидь, що молекулярні дослідження патогенетичних механізмів розвитку ДХН приведуть до розробки нових перспективних напрямків у профілактиці цієї патології.

Література

1. Ogurtsova K, da Rocha Fernandes JD, Huang Y, et al. IDF Diabetes Atlas: Global estimatesfor the prevalence of diabetes for 2015 and 2040. Diabetes Res Clin Pract. 2017;128:40-50.
2. Shestakova MV, Shamhalova MSh, Iarek-Marty`nova IIA i dr. Saharny`i` diabet i khronicheskaia bolezn` pochek: dostizheniia, nereshenny`e problemy` i perspektivy` lecheniia. Saharny`i` diabet 2011; 1: 81-88
3. Reutens A.T. Epidemiology of diabetic kidney disease. Med Clin North Am. 2013; 97(1): 1–18. (In Australia.)
4. Remuzzi G, Schieppati A, Ruggenenti P. Clinical practice. Nephropathy in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2002; 346(15): 1145- 1151.
5. Granier C, Makni K, Molina L et al. Gene and protein markers of diabetic nephropathy. Nephrol Dial Transplant 2008; 23: 7922-8799
6. Otu HH, Can H, Spentzos D, et al. Prediction of diabetic nephropathy using urine proteomic profiling 10 years prior to development of nephropathy. Diabetes Care. 2007;30(3):638–643. doi: 10.2337/dc06-1656
7. Сахарный диабет: диагностика, лечение, профилактика / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство; 2011.
8. Лебедева Н.О., Викулова О.К. Маркеры доклинической диагностики диабетической нефропатии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. Сахарный диабет. 2012; 2: 38–45.
9. Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. Curr. Diabet. Rev. 2012; 8 (5): 336–44.
10. Araki S. APOE polymorphism and diabetic nephropathy. Clin. Exp. Nephrol. 2014; 18 (2): 230–3.
11. Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. World J. Diabet. 2014; 5 (6): 809–16.
12. Arora M.K., Singh U.K. Molecular mechanisms in the pathogenesis of diabetic nephropathy: an update. Vasc. Pharmacol. 2013; 58 (4): 259–71.
13. Dronavalli S., Duka I., Bakris G.L. The pathogenesis of diabetic nephropathy. Nature Clin. Pract. Endocrinol. Metab. 2008; 4 (8): 444–52.
14. Horvat S., Jakas A. Peptide and amino acid glycation: new insights into the Maillard reaction. J. Pept. Sci. 2004; 10 (3): 119–37.
15. Thorpe S.R., Baynes J.W. Maillard reaction products in tissue proteins: new products and new perspectives. Amino Acids. 2003; 25 (3–4): 275–81.
16. Singh R., Barden A., Mori T., Beilin L. Advanced glycation endproducts: a review. Diabetologia. 2001; 44 (2): 129–46.
17. Hidalgo F.J., Zamora R. Interplay between the maillard reaction and lipid peroxidation in biochemical systems. Ann. N. Y. Acad. Sci. 2005; 1043: 319–26
18. Robinson T.W., Freedman B.I. Assessing glycemic control in diabetic patients with severe nephropathy. J. Ren. Nutr. 2013; 23 (3): 199–202.
19. Twig G., Afek A., Derazne E., Tzur D., Cukierman-Yaffe T., Gerstein H.C., Tirosh A. Diabetes risk among overweight and obese metabolically healthy young adults. Diabet. Care. 2014; 37 (11): 2989–95.
20. Satirapoj B. Nephropathy in diabetes. Adv. Exp. Med. Biol. 2012; 771: 107–22.
21. Brosius F.C., Pennathur S. How to find a prognostic biomarker for progressive diabetic nephropathy. Kidney Int. 2013; 83 (6): 996–8.
22. Fedorova EY, Kutyrina IM. Mechanisms of progression of kidney injury in obesity. Review. Nephrology and dialysis. 2006; 8(2): 102_111.
23. Vyalkova AA, Lebedeva EN, Krasikov SI, Zorin IV, Kulagina EP, Nikolaeva SN. Clinical and paphogenical aspects of kidney damage in obesity (review). Nephrology (Saint_Petersburg). 2014; 18(3): 24_33.
24. Kovesdy CP, Furth S, Zoccali C. Obesity and kidney disease: hidden consequences of the epidemic. Clinical nephrology. 2017; (1): 3_11.
25. Nanayakkara PW, Le Poole CY, Fouque D, van Guldener C, Stehouwer CD, Smulders YM et al. Plasma adi_ponectin concentration has an in verse and a non linear association with estimated glomerular filtration rate in patients with K/DOQI 3_5 chronic kidney disease. Clin. Nephrol. 2009; 72(1): 21_30.
26. Locatelli F, Pozzoni P, Del Vecchio L. Renal manifestations in the metabolic syndrome. J Am Soc Nephrol. 2006; 17(4 Suppl 2): S81_S85. DOI: 10.1681/ASN.2005121332
27. Proctor G, Jiang T, Iwahashi M, Wang Z, Li J, Levi M. Regulation of renal fatty acid and cholesterol metabolism, inflammation, and fibrosis in Akita and OVE26 mice with type 1 diabetes. Diabetes. 2006; 55(9): 2502_2509. DOI: 10.2337/db05_0603
28. Shankar SS, Steinberg HO. FFAs: Do they play a role in vascular disease in the insulin resistance syndrome? Curr Diab Rep. 2005; 5(1): 30_35.
29. Thomas ME, Harris KP, Walls J, Furness PN, Brunskill NJ. Fatty acids exacerbate tubulointerstitial injury in protein_overloaded proteinuria. Am J Physiol Renal Physiol. 2002; 283(4): F640_F647.
30. Greenfield JR, Miller JW, Keogh JM, Henning E, Satterwhite JH, Cameron GS et al. Modulation of blood pressure by central melanocortinergic pathways. NEJM. 2009; 360(1): 44_52. DOI: 10.1056/NEJMoa0803085
31. Gu H.F., Brismar K. Genetic association studies in diabetic nephropathy. Curr. Diabet. Rev. 2012; 8 (5): 336–44.
32. Rizvi S., Raza S.T., Mahdi F. Association of genetic variants with diabetic nephropathy. World J. Diabet. 2014; 5 (6): 809–16.
33. Macisaac R.J., Ekinci E.I., Jerums G. Markers of and risk factors for the development and progression of diabetic kidney disease. Am. J. Kidney Dis. 2014; 63 (Suppl. 2): 39–62.
34. Jeon Y.L., Kim M.H., Lee W.I., Kang S.Y. Cystatin C as an early marker of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. Clin. Lab. 2013; 59 (11–12): 1221–9.
35. You H., Gao T., Cooper T.K., Brian Reeves W., Awad A.S. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013; 305 (12): 1719–27.
36. Kimmelstiel P, Wilson C. Intercapillary lesion in the glomeruli of the kidney. Am J Pathol 1936; 12: 82-97
37. Stitt-Cavanagh E, MacLeod L, Kennedy CRJ. The podocyte in diabetic kidney disease. The Scientific World Journal 2009; 9:1127-1139
38. Reddy GR, Kotlyarevska K, Ransom RF. The podocyte and diabetes mellitus: is the podocyte key to the origins of diabetic nephropathy? Curr Opin Nephrol Hypertens 2008; 17: 32-36
39. Wolf G, Chen S, Ziyadeh FN. From the periphery of glomerular capillary wall toward the center of disease. Podocyte injury comes of age in diabetic nephropathy. Diabetes 2005; 54(6): 1626-1634
40. Ziyadeh FN, Wolf G. Pathogenesis of podocytopathy and proteiuria in diabetic glomerulopathy. Current Diabetes Reviews 2008; 4: 39-45
41. Steffes MW, Schmidt D, McGregory R, Basgen JM. Glomerular cell number in normal subject and in type 1diabetic patients. Kidney Int 2001; 59: 2104-2113

42. Lewko B, Stepinski J. Hypergliycemia and mechanical stress: Targeting the renal podocyte. J Cell Physiol 2009; 221(2): 288-295
43. Diez-Sampedro A, Lenz O, Fornoni A. Podocytopathy in diabetes: a metabolic and endocrine disorder. Am J Kidney Dis 2011; 58(4): 637-646
44. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K., Cohen A.H., Cook H.T., Drachenberg C.B. et al. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 21 (4): 556–63.
45. Demirel F., Tepe D., Kara O., Esen I. Microvascular complications in adolescents with type 1 diabetes mellitus. J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol. 2013; 5 (3): 145–9.
46. Zakhar'ina O.A., Tarasov A.A., Babaeva A.R. Current aspects of drug prevention and treatment of diabetic angiopathy. Lekarstvennyy vestnik. 2012; 6 (5): 14–22. (in Russian)
47. Ziyadeh F.N., Wolf G. Pathogenesis of the podocytopathy and proteinuria in diabetic glomerulopathy. Curr. Diabet. Rev. 2008; 4 (1): 39–45.
48. Li J.J., Kwak S.J., Jung D.S., Kim J.J., Yoo T.H., Ryu D.R. et al. Podocyte biology in diabetic nephropathy. Kidney Int. 2007; Suppl. 106: S36–42.
49. Wolf G., Ziyadeh F.N. Cellular and molecular mechanisms of proteinuria in diabetic nephropathy. Nephron Physiol. 2007; 106 (2): 26–31.
50. Chen S., Jim B., Ziyadeh F.N. Diabetic nephropathy and transforming growth factor-beta: transforming our view of glomerulosclerosis and fibrosis build-up. Semin. Nephrol. 2003; 23 (6): 532–43.
51. de Zeeuw D., Remuzzi G., Parving H.H., Keane W.F., Zhang Z., Shahinfar S. et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL . Kidney Int. 2004; 65 (6): 2309–20.
52. You H., Gao T., Cooper T.K., Brian Reeves W., Awad A.S. Macrophages directly mediate diabetic renal injury. Am. J. Physiol. Renal. Physiol. 2013; 305 (12): 1719–27
53. Tervaert T.W., Mooyaart A.L., Amann K., Cohen A.H., Cook H.T., Drachenberg C.B. et al. Renal Pathology Society. Pathologic classification of diabetic nephropathy. J. Am. Soc. Nephrol. 2010; 21 (4): 556–63.
54. Cherney D.Z., Scholey J.W., Daneman D., Dunger D.B., Dalton R.N., Moineddin R. et al. Urinary markers of renal inflammation in adolescents with Type 1 diabetes mellitus and normoalbuminuria. Diabet. Med. 2012; 29 (10): 1297–302.
55. Har R., Scholey J.W., Daneman D., Mahmud F.H., Dekker R., Lai V. et al. The effect of renal hyperfiltration on urinary inflammatory cytokines/chemokines in patients with uncomplicated type 1 diabetes mellitus. Diabetologia. 2013; 56 (5): 1166–73.
56. Prunotto M., Ghiggeri G., Bruschi M., Gabbiani G., Lescuyer P., Hocher B. et al. Renal fibrosis and proteomics: current knowledge and still key open questions for proteomic investigation. J. Proteomics. 2011; 74 (10): 1855–70.
57. McMahon G.M., Waikar S.S. Biomarkers in nephrology: Core Curriculum 2013. Am. J. Kidney Dis. 2013; 62 (1): 165–78.
58. Yokoyama H., Deckert T. Central role of TGF-beta in the pathogenesis of diabetic nephropathy and macrovascular complications: a hypothesis. Diabet. Med. 1996; 13 (4): 313–20.
59. Eleftheriadis T., Antoniadi G., Pissas G., Liakopoulos V., Stefanidis The renal endothelium in diabetic nephropathy. Ren. Fail. 2013; 35 (4): 592–9.
60. Joshi M.S., Berger P.J., Kaye D.M., Pearson J.T., Bauer J.A., Ritchie R.H. Functional relevance of genetic variations of endothelial nitric oxide synthase and vascular endothelial growth factor in diabetic coronary microvessel dysfunction. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2013; 40 (4): 253–61.
61. Gohda T., Tomino Y. Novel biomarkers for the progression of diabetic nephropathy: soluble TNF receptors. Curr. Diabet. Rep. 2013; 13 (4): 560–6.
62. Смирнов И.Е., Герасимова Н.П., Комарова Н.Л., Видюков В.И. Новый способ определения объема функциональной активной ткани почек у детей. Российский педиатрический журнал. 2011; 2: 48–51.

Діабетична хвороба нирок

Сахарова Ю. В.

Резюме

Цукровий діабет — хронічне невиліковне захворювання, яке потребує постійного лікування протягом тривалого часу. Незважаючи на наявні успіхи в лікуванні цукрового діабету спостерігається зростання захворюваності як цукровим діабетом 1-го типу, так і цукровим діабетом 2-го типу. Згідно з прогнозами, до 2040 року число людей, які страждають на цукровий діабет у віці 20–79 років збільшиться до 642 мільйонів. Однак, попри наявні успіхи сьогодення, через понад 100 років з моменту розробки перших методів лікування цукрового діабету, це захворювання не тільки залишається однією з найбільших світових проблем, але і набуває все більшого поширення, приймаючи характер пандемії. Найбільша небезпека цукрового діабету пов'язана з ускладненнями, які характерізуються пошкодженням як периферичної нервової системи, так і пошкодженням судин, зокрема, з розвитком грізного усклад- нення як діабетична нефропатія, яка розвивається у 30–40 % пацієнтів з цукровим діабетом 1-го та 2-го типу і займає лідируючі позиції серед причин хронічної недостатності у всьому світі. У хворих на цукровий діабет 2-го типу діабетична нефропатія займає третє місце серед причин смерті після захворювань серцево-судинної системи і онкологічних патологій. Постійне розширення знань про механізми дії, що ушкоджує судини, і зокрема, ниркової патології при цукровому діабеті має важливу роль в прогнозі захворювання і лікування ускладнень цього захворювання.

Ключові слова: цукровий діабет 1-го типу, цукровий діабет 2-го типу, діабетична хвороба нирок, діабетична нефропатія, ускладнення.

Diabetes kidney disease

Yu. V. Sakharova

Abstract

Diabetes mellitus is a chronic, incurable disease that requires constant treatment for a long time. Despite the existing successes in the treatment of diabetes, there is an increase in morbidity in both type 1 and type 2 diabetes mellitus. According to the forecasts, by 2040 the number of people suffering from diabetes at the age of 20–79 will increase to 642 million. However, despite the present successes to over 100 years since the development of the first methods of treating diabetes, this disease not only remains one of the biggest problems in the world, but it is becoming more and more widespreading, taking on a character of pandemic. The greatest danger of diabetes mellitus is associated with complications that are characterized by damage both the peripheral nervous system and damage to blood vessels, in particular, with the development of a formidable complex as diabetic nephropathy, which develops in 30–40 % of patients with type 1 and type 2 diabetes and takes a leading position among the causes of chronic kidney failure worldwide. In patients with type 2 diabetes diabetic nephropathy ranks third among the causes of death after cardiovascular system diseases and oncological pathologies. Constant expansion of knowledge about the mechanisms of action of damage to vessels, and in particular, renal pathology in diabetes has an important role in the prognosis of the disease and treatment of its complications. This is a review article about the diabetes kidney disease.

Keywords: Diabetes mellitus type 1, diabetes mellitus type 2, diabetes kidney disease, diabetic nephropathy, complications.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 02.12.2021
Після доопрацювання / Revised: 25.01.2022
Прийнято до друку / Accepted: 15.01.2022

Практичні рекомендації щодо зберігання препаратів інсуліну

І. О. Власенко, Л. Л. Давтян

Резюме

Біологічні термолабільні препарати, такі як інсулін, чутливі до впливу температури, світла тощо. Неправильне зберігання може призвести до розпаду інсуліну, що вплине на його здатність ефективно контролювати рівень глюкози в крові пацієнта. Тому зберігання інсуліну є важливим аспектом у забезпеченні його ефективності та безпеки. Визначаючи важливість зберігання інсуліну у кінцевого споживача – пацієнта, науковцями проводяться дослідження щодо ризику замерзання інсуліну в побутових холодильниках. Встановлено, що інсуліни дуже часто зберігалися поза рекомендованим діапазоном (від +2°С до +8°С). Інсулін, який піддавався заморожуванню, не має повної активності та його використання призводить до неоптимального контролю глікемії. Особливо це важливо для молодих пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД), які більш чутливі до змін активності інсуліну та для користувачів інсулінових помп. Правильне зберігання в домашніх умовах допоможе уникнути небажаних епізодів особам з ЦД. На підставі аналізу міжнародних стандартів, рекомендаційних документів, останніх наукових досліджень та Інструкцій із застосування інсулінів розроблені детальні рекомендації для пацієнтів з ЦД щодо зберігання інсулінів. Звертається увага на високий ризик впливу температури при зберіганні та на попередження даних ризиків. Рекомендації розроблені з позицій практичного застосування. Окремо сформульовані поради щодо зберігання інсуліну під час подорожі. Рекомендації розроблені для надання медичної та фармацевтичної допомоги пацієнтам з ЦД та для навчання в школах самоконтролю діабету.

Ключові слова: *зберігання, інсулін, цукровий діабет, рекомендації.*

Протягом останніх десятиліть захворювання на цукровий діабет (ЦД) набуло характеру неінфекційної епідемії і стало глобальною медико-соціальною проблемою людства [1].

В Україні близько 1,2 мільйона людей страждають на ЦД [2], з яких 198 692 пацієнта зареєстровано в електронному реєстрі та потребує забезпечення препаратами інсуліну (ПІ) (станом на 06.03.2018) [3].

Для лікування пацієнтів з ЦД, як 1-го типу, так і як частково 2-го типу, застосовують інсулінотерапію. Пацієнти використовують препарати інсуліну (ПІ) для лікування протягом усього життя, тому інсулін входить до списку основних лікарських препаратів ВООЗ [4].

І. О. Власенко, ***к. мед. н., доцент***

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

Л. Л. Давтян, ***д. фарм. н, проф.***

Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ

Біологічні термолабільні препарати, такі як інсулін, чутливі до впливу температури, світла тощо. Неправильне зберігання може призвести до розпаду інсуліну, що вплине на його здатність ефективно контролювати рівень глюкози в крові пацієнта. Тому важливо виключити всі фактори, які можуть вплинути на контроль ЦД та призвести до різних негативних наслідків для здоров'я (кетоацидоз тощо) [5, 6, 7]. Таким чином, зберігання інсуліну є важливим аспектом у забезпеченні його ефективності та безпеки.

Вимоги до температурного режиму ПІ повинні бездоганно виконуватися усіма учасниками ланцюга з постачання ПІ — виробником, перевізником, оптовим фармацевтичним підприємством (дистриб'ютором), аптечною установою, закладом охорони здоров'я, кінцевим споживачем (пацієнтом). Враховуючи термолабільність ПІ, Європейська Комісія та ВООЗ встановили правила щодо зберігання та транспортування інсуліну [8].

Тобто, зберігання ПІ в процесі виробництва, дистриб'юції та зберігання в аптеках визначено нормативною документацією та контролюється відповідними процедурами, але й зберіганню ПІ в побутових умовах теж має приділятися значна увага. Пацієнти зберігають вдома запас інсуліну, але неправильне його зберігання може вплинути на ефективність лікування.

На сьогодні мало досліджень про те, як зберігаються ПІ, коли вони переміщуються із контрольованого середовища аптеки. Актуальність проблеми підтверджує і результат опитування пацієнтів з ЦД в різних країнах, який показав проблеми з обізнаності щодо правильного зберігання інсулінів в побутових умовах [9]. Це не викликає подиву, так як пересічна людина не проходить спеціальних тренінгів, не має досвіду та знань, які мають спеціалісти промисловлості та аптек. Вдома не використовують медичне обладнання для зберігання ПІ та не проводять моніторинг температури умов його зберігання. Окрім того, третина усіх лікарів-терапевтів повідомила, що вони ніколи не проходили навчання щодо зберігання інсуліну в рамках їх професійної підготовки [9].

На сьогоднішній день не існує гармонізованих інформаційно-навчальних матеріалів щодо зберігання інсуліну поза офіційною інструкцією виробника, як на міжнародному рівні, так і в Україні. Наприклад, Американська діабетологічна асоціація (ADA), Міжнародне товариство дитячого та підліткового діабету (ISPAD) надають практичні рекомендації щодо зберігання з різним рівнем деталізації, в тому числі і щодо терміну зберігання інсуліну [10, 11].

Тому розробка практичних рекомендацій щодо зберігання інсуліну з урахуванням сучасних наукових досліджень є актуальною.

Мета. Дослідити стан обізнаності пацієнтів з ЦД в Україні щодо умов зберігання ПІ. Сформулювати практичні рекомендації для пацієнтів з ЦД щодо зберігання інсулінів.

Матеріали і методи дослідження

Проведено бліц-опитування пацієнтів з ЦД щодо умов зберігання ПІ, з використанням методів математичної статистики. Для розробки рекомендацій проаналізовано документи різних країн щодо зберігання ПІ, офіційні джерела зареєстрованих в Україні лікарських засобів, Інструкції із застосування ПІ [12, 13] та результати останніх наукових досліджень. Застосовано методи бібліосемантичного, аналітичного, узагальнюючого аналізів.

Результати дослідження та обговорення

Опитування

Для попередньої оцінки обізнаності пацієнтів з ЦД щодо зберігання інсуліну проведено бліц-опитування з використанням інформаційних технологій. В опитуванні взяли участь 86 людей з різних областей України, з яких 71 (82,6 %) пацієнт з ЦД застосовує інсулінотерапію (1-го та 2-го тип) та 15 батьків, які опікуються дітьми з ЦД (1-го тип). 8 (9,3 %) учасників опитування з ЦД (чи опікуються дітьми з ЦД) мають медичну/фармацевтичну освіту. 14 респондентів користуються для ін'єкцій інсуліновими шприцами, 68 – шприц-ручками та у 4 осіб встановлена помпа. Відповідно аналізу опитування, лише 41,9 % учасників вказали правильні діапазони температур, як для зберігання невідкритого інсуліну в холодильнику (+2°C–+8°C), так і при відкритті та використанні (+2°C–+30°C). Але всі учасники відповіли, що знають про необхідність зберігання запасу інсуліну в холодильнику (деякі вказали місце – на нижній полиці/на дверцях холодильника). 23 особи (26,7 %) зазначили, що періодично контролюють температуру в місці зберігання в холодильнику, але тільки 13 учасників опитування зберігають поряд з інсуліном побутовий термометр. На питання *«чи знають про спеціальні сучасні прилади, за допомогою яких можна здійснювати моніторинг температури зберігання інсулінів»* 18 (20,9 %) респондентів відповіли, що знають, але не використовують (відсутність на українському ринку, вартість, додаткові витрати, не вважають доцільним). На питання *«зазначити умови та температуру, при*

яких зберігаються інсуліни при використанні (після відкриття)» 76 осіб визначили – тільки *«при кімнатній температурі»*, при цьому більшість не змогла вказати конкретно межі температур. Декілька респондентів зазначали про необхідність зберігання інсуліну, який використовується, у холодильнику, особливо в літній період (деякі відповіді включали «в холодильнику згідно інструкції»). На запитання *«чи пов'язували випадки незадовільного контролю діабету з умовами зберігання»* більшість респондентів відповіла «так», «так, можливо», але більше відповідей стосувалось можливого впливу підвищеної температури (деякі учасники конкретизували: *«при відключенні/поломці холодильника»*, *«перебували на сонці»*, *«залишали в автомобілі»* тощо). Щодо можливості впливу низьких температур, то майже всі опитувані зазначали, що піклуються про це під час доставки з аптеки додому (використовують спеціальні пристосування або просто держать препарати ближче до себе). Але тільки 42 (48,8 %) учасника знають про можливість замороження інсуліну при нормальній роботі побутового холодильника.

Всі респонденти підтвердили, що звертають увагу на термін придатності на початку використання флакону (одноразової шприц-ручки). Ніхто з опитаних, що використовують флакони, не записують дату початку використання флакону.

На питання *«чи супроводжується відпуск інсулінів з аптек рекомендацією фармацевта»* – тільки 5 відповідей було задовільних – фармацевти рекомендували швидко доставити інсулін додому, враховуючи високу температуру назовні.

Таким чином, попередньо опитування виявило недостатню обізнаність осіб з ЦД щодо зберігання інсуліну в побутових умовах. Не приділяється достатня увага можливості впливу низьких температур в побутових холодильниках при зберіганні інсуліну. Дане питання потребує подальшого вивчення з більш репрезентативною вибіркою учасників.

Аналіз офіційних та наукових джерел

Всі учасники ланцюгу «виробник – споживач» термолабільних препаратів зобов'язані забезпечити їх транспортування та зберігання при температурі від +2°С до +8°С, моніторинг температури та сертифіковані (паспортизовані) холодильники та транспортні системи, що визначено рекомендаціями Належної дистриб'юторської практики (Good Distribution Practice) [14]. Аналогічні рекомендації щодо зберігання ПІ надає Адміністрація з харчових продуктів та лікарських засобів (Food and Drug Administration, FDA) [15]. Інструкції з застосування інсуліну зазначають умови також при його використанні (після першого відкриття флакону). Можна зберігати ПІ при температурі від +2°С до +25°С або +30°С, але при цьому використання можливе протягом 4–8 тижнів (залежно від продукту та виробника ПІ).

Основний ресурс, в якому зазначені умови зберігання ПІ, це офіційні Інструкції із застосування лікарських засобів, що надають фармацевтичні виробники для конкретного препарату та лікарської форми.

Проведено детальний аналіз умов зберігання ПІ, найменування яких увійшли у «Реєстр референтних цін (цін відшкодування) на препарати інсуліну станом на 01 лютого 2021 року» (наказ МОЗ України від 26.02.2021 № 363, що відпускаються з аптек за системою реімбурсації.

Умови доставки ПІ з аптеки додому також потребують уваги та залежать від багатьох факторів: часу доби та періоду року; зовнішньої температури; тривалості доставки; виду транспортування; приладів для доставки; кількості, форми та упаковки інсуліну [16], про що пацієнт має бути проінформований. Для цього необхідно знати максимально допустимий час експозиції при різних температурах (якщо це зроблено одноразово, після чого ПІ кладуть у холодильник) [17]:

- від -20°С до -10°С не більше 15 хвилин;
- від -10°С до -5°С не більше 30 хвилин;
- від -5°С до +2°С не більше 2 годин;
- від +8°С до +15°С не більше 96 годин;
- від +15°С до +30°С не більше 48 годин;
- від +30°С до +40°С не більше 6 годин.

Визначаючи важливість зберігання термолабільних лікарських засобів (ЛЗ) у кінцевого споживача (пацієнта), науковцями

проводяться дослідження щодо ризику замерзання ПІ в побутових холодильниках. Але таких досліджень вкрай мало. Так, досліджувались умови зберігання ПІ після отримання їх пацієнтом: вивчали температуру в холодильниках у пацієнтів з ЦД в США та Європі. Встановлено, що ПІ дуже часто зберігалися поза рекомендованим діапазоном (від +2°С до +8°С). У 1 з 4 холодильників температура ПІ понизилася нижче температури замерзання. В середньому ПІ зберігалися при занадто холодній температурі один день на місяць [18].

Інсулін, який піддавався заморожуванню, не має повної активності, та його використання призводить до неоптимального контролю глікемії. Особливо це важливо для молодих пацієнтів з ЦД, які більш чутливі до змін активності інсуліну та для користувачів інсулінових помп. Зафіксовані випадки госпіталізації в лікарню при діабетичному кетоацидозі, що спричинено було застосуванням інсуліну, який був випадково заморожений [19]. Гіпоглікемія та кетоацидоз були поширеними серед пацієнтів, які неправильно зберігали інсулін всередині холодильника та неправильно обирали місця ін'єкції інсуліну [20]. Особам з ЦД правильне зберігання в домашніх умовах допоможе уникнути подібних епізодів.

Інше дослідження показало, що температура всередині побутових холодильників коливається з часом, і на різних полицях (відсіках) в одному холодильнику температура може сильно відрізнятися. Так, антиревматичні біологічні препарати, яким рекомендовано температурний діапазон від +2°С до +8°С, зберігалися лише половину часу зберігання (54,8 % часу) належним чином [21], і лише один із восьми антитіл з фактором некрозу пухлини зберігався правильно в холодильнику вдома [22].

Для повного розуміння температурного режиму зберігання ПІ необхідно навести деякі інші дослідження щодо впливу підвищеної температури та світла на його властивості. Так, якщо ПІ тримати в темному місці при кімнатній температурі, після року зберігання інсулін втратить тільки 10 % своєї активності [23]. Дослідження в Індії продемонструвало, що ефективність інсуліну у флаконі, який використовувався, знизилась на 14 % при температурі +32°С та на 18 % при +37°С відповідно після 28 днів відкриття [24]. Взагалі термін придатності безпечного зберігання, який рекомендовано, більше базується на занепокоєнні щодо його стерильності, чим активності дії [25]. Зберігання ПІ при кімнатній температурі робить консерванти більш ефективними щодо знезараження бактерій, які можуть попасти у флакон при повторному використанні для ін'єкцій [26].

Інше дослідження визначало вплив температури на стабільність базального інсуліну в картриджах через 28 днів після відкриття. Через 28 днів відсоток інсуліну, що зберігався в холодильнику (+2°С –+8°С) при кімнатній температурі (середня температура +29,7°С) чи інкубаторі (+37°С), порівняно з контролем статистично значущим не був. Однак, спостерігалась тенденція до різної стабільності між прозорим аналогом інсуліну та суспензійним інсуліном NPH. Зроблено висновок, що температура до +37°С та незначне коливання температур не впливали на стабільність інсуліну в шприц-ручці, що використовується [27].

Цей висновок підтверджує останнє дослідження, що опубліковано у лютому 2021 р. Науковці вимірювали коливання температури між +25°С і +37°С при тропічних температурах (табор біженців Дагахал, Північна Кенія) протягом чотирьох тижнів. Результат вивчення біоактивності інсуліну у зразках, який зберігався при температурі, що коливалась протягом періоду використання, показав ідентичну біологічну активність зразків, що витримувались при +2°С–+8°С. Дослідники припускають, що це дозволяє усунути бар'єр холодного зберігання під час використання [28].

Не має необхідності тримати ПІ в темному місці, оскільки він також добре зберігається при денному світлі (але не при сонячному світлі) [29, 30]. Проводилися дослідження щодо ефективного зберігання флаконів з інсуліном у напівпористому глиняному горщику, що містить воду в умовах

пустелі. Шість тижнів зберігання не спричинило явної втрати потенціалу та біодоступності інсуліну [31].

Рекомендації

Ендокринологи, сімейні лікарі, медсестри, лектори шкіл самоконтролю для осіб з ЦД та фармацевти при консультації можуть користуватися інформацією, яка наведена в Інструкціях до ЛЗ, але вона недостатня та часто не має практичних аспектів.

Враховуючи, що відповідальність за доставку ПІ з аптеки та їх зберігання вдома покладається на пацієнта, необхідно забезпечити обізнаність пацієнтів з цього важливого питання спеціалістами (лікарями, медсестрами, лекторами шкіл самоконтролю та провізорами, фармацевтами). Для цього необхідно мати чіткі та практичні рекомендації. Ці заходи сприятимуть забезпеченню гарантії якості ПІ.

Визначаючи важливість питання зберігання ПІ, рекомендації (настанови) щодо зберігання ПІ розробляють державні, муніципальні організації, професійні, пацієнтські асоціації [10, 11, 32, 33, 34] і навіть окремі лікарні [35].

Враховуючи актуальність останніх наукових результатів європейський регіон Міжнародної діабетичної федерації (IDF-Europe) опублікував інформаційний документ «Storage of insulin» (Зберігання інсуліну) для підвищення обізнаності щодо безпечного зберігання інсуліну та надав рекомендації медичним працівникам, особам з ЦД та пацієнтським організаціям. Приводимо рекомендації працівникам охорони здоров'я, які мають освітній та клінічно-практичний компоненти (табл. 1) [34].

На підставі опрацьованих інформаційних електронних джерел [32–39] та Інструкцій до лікарських засобів інсулінів розроблено рекомендації для осіб з ЦД (табл. 2), які допоможуть оптимізувати процес зберігання ПІ, зокрема, і в домашніх умовах. Дані рекомендації доцільно використовувати при наданні медичної та фармацевтичної допомоги особам з ЦД, що буде сприяти забезпеченню належної якості ПІ та задовільному результату лікування.

Сучасні методи лікування та контролю захворювання дозволяють особам з ЦД вести активний спосіб життя, займатися спортом, подорожувати тощо. Тому доцільно мати поради для пацієнтів, що допоможуть забезпечити відповідні умови зберігання ПІ та контроль захворювання під час подорожі.

У 2020 році Європейський регіон Міжнародної діабетичної федерації (IDF-Europe) випустив інформаційний лист «Подорож та діабет» (Travelling and diabetes) [40], в якому звертається увага на різні аспекти, в тому числі, на зберігання інсуліну. Авторами сформульовано узагальнені практичні поради, які допоможуть зберегти інсулін під час подорожі (табл. 3) [37–42].

Таким чином, дуже важливо, щоб лікарі при наданні консультації та призначенні

Таблиця 1. Рекомендації працівникам охорони здоров'я щодо зберігання інсуліну

Рекомендації працівникам охорони здоров'я щодо зберігання інсуліну (IDF-Europe) [34]
Освітня інформація: • При призначенні інсуліну лікарі повинні переконатись, що особи з ЦД усвідомлюють важливість правильних умов зберігання. • При відпуску інсуліну, провізори (фармацевти) повинні надавати особам з ЦД інформацію про важливість правильних умов зберігання. • Працівники охорони здоров'я повинні допомагати особам з ЦД у подоланні потенційного стресу, який спричинено боротьбою з цим ризиком, та підтримувати пацієнтів практичними порадами щодо зменшення цього стресу. • Працівники охорони здоров'я повинні інформувати осіб з ЦД про передові практики поза офіційною Інструкцією до препарату інсуліну. Сюди входить не тільки захист від підвищеної температури при транспортуванні інсуліну, але і захист від замерзання в побутовому холодильнику вдома.
Клінічна практика: • Враховуйте, що температура зберігання може бути фактором управління (лікування) глюкози в крові. • Коли пацієнти повідомляють, що вони вважають, що їх інсулін погано діє, потенційною причиною може бути вплив високих або низьких температур.

Таблиця 2. Рекомендації для осіб з цукровим діабетом, які застосовують інсулін

Рекомендації для людей з цукровим діабетом, які застосовують інсулін
• Уважно прочитайте Інструкцію до інсуліну, тому що деякі види ЛЗ мають свої особливості зберігання, які визначені виробником препарату. • Флакони/картриджі з інсуліном, які зараз не використовуються, зберігайте в холодильнику при температурі від +2°С до +8°С) до закінчення терміну їх дії, при цьому уникаючи прямого контакту флакона/картриджа з морозильним відділенням або накопичувачем холоду (зберігайте флакони/картриджі не надто близько до морозильної камери). • Ніколи не застосовуйте інсулін, термін придатності якого закінчився. Завжди перевіряйте термін придатності на флаконі/картриджі з інсуліном. Рекомендовано позначати на етикетці дату першого використання флакона – це допоможе запам'ятати, коли припинити його використання. • Не заморожуйте інсулін. • Ніколи не застосовуйте інсулін, який піддавався температурі замерзання. • Не піддавайте інсулін сильному холоду (низька температура), теплу (висока температура) чи прямому сонячному світлу, тому що це може змінити ефективність інсуліну. • Зберігайте флакон інсуліну у зовнішній картонній упаковці з метою захисту від світла. • Після кожної ін'єкції на шприц-ручку знову надягніть ковпачок з метою захисту від світла. • Не тримайте флакони/картриджі з інсуліном у бардачку автомобіля. • Не зберігати шприц-ручку з інсуліном із прикріпленою голкою. • Регулярно перевіряйте зовнішній вигляд вмісту флакону картриджа і не використовуйте препарат, якщо прозорий розчинний інсулін став каламутним (він повинен виглядати чітко) або якщо після струшування суспензія містить пластівці, або якщо частки білого кольору прилипають до дна або стінок флакона, утворюючи ефект морозного візерунка. • Флакони/картриджі/попередньо наповнені шприц-ручки під час використання зберігайте при кімнатній температурі не вище + 30 °С (+25 °С) та викидайте через 4 тижні після відкриття (дивись Інструкцію, термін придатності може бути 5–8 тижнів). • Деякі інсуліни під час використання (після першого відкриття) дозволено зберігати у холодильнику (від +2 °С до +8 °С), якщо кімнатна температура вище + 30 °С. Перед використанням інсулін потрібно дістати з холодильника та потримати його 1–2 години при кімнатній температурі. Майте на увазі, що введення холодного інсуліну може бути болючим, та дія препарату може затягнутися. • При зберіганні інсуліну в холодильнику в домашніх умовах знайте, що може відбуватися коливання температури протягом певного часу, тому, можливо, термостат доведеться періодично регулювати, щоб знизити ризик впливу на інсулін низьких температур (що може зробити його менш ефективним). • Звертайте увагу, що температура між полицями (відсіками) в одному холодильнику може сильно відрізняться, тому перевірте температуру в місці зберігання. Тримайте термометр для вимірювання температури безпосередньо поруч з ліками. • Зверніть увагу, що міні-холодильники зазвичай замерзають частіше, ніж великі побутові холодильники. • Використовуйте герметичний контейнер для зберігання інсуліну всередині побутових холодильників, це зменшить перепад температури. • Під час використання холодових контейнерів (пакетів) з льодом для транспортування інсуліну переконайтесь, що флакони/картриджі/попередньо заповнені шприц-ручки не знаходяться в безпосередньому контакті з пакетами льоду. • Нарешті, якщо виникли сумніви щодо інсуліну, візьміть новий флакон/картридж/ попередньо заповнену шприц-ручку, щоб уникнути неприємних випадків.

інсуліну, а фармацевти — при відпуску його з аптеки, звертали увагу пацієнта на важливість правильних умов зберігання. Лектори шкіл самоконтролю обов'язково мають включати в програму навчання осіб з ЦД детальне пояснення аспектів зберігання інсуліну. Підвищення обізнаності серед людей з ЦД має здійснюватися позитивно та конструктивно. Це сприятиме зменшенню ризику впливу тепла, холоду, світла в побутових умовах зберігання інсуліну та допоможе пацієнтам досягти оптимальних результатів терапії та зменшити ризик негативних наслідків.

МОЗ України повинно сприяти узгодженому підходу між усіма учасниками процесу надання медичної допомоги (лікарі, медсестри, лектори шкіл самоконтролю) та фармацевтичного супроводу (провізори, фармацевти) особам з ЦД, в тому числі з такого важливого питання, як зберігання ПІ. Цей аспект повинен бути включений на етапі додипломної та післядипломної підготовки лікарів, медсестер, провізорів та фармацевтів.

Висновки

1. Опитування осіб з ЦД виявило недостатню обізнаність щодо зберігання інсуліну в побутових умовах. При зберіганні інсуліну не приділяється достатня увага

Таблиця 3. Рекомендації щодо зберігання інсуліну під час подорожі

Рекомендації щодо зберігання інсуліну під час подорожі
• Під час подорожі тримайте флакони/картриджі з інсуліном в картонних упаковках, у якомога прохолоднішому місці. • Під час подорожі літаком кладіть інсулін до ручної поклажі, ні в якому разі не здавайте інсулін у реєстровану поклажу. Перевірте свій інсулін після прибуття на безпеку. Якщо інсулін здається іншим або незвичним, негайно замініть інсулін. • Використовуйте герметичний контейнер при зберіганні інсуліну для захисту препарату від перепадів температури. • При неможливості забезпечити захист від впливу високої температури (відсутність холодильника, перебої електропостачання тощо) візьміть термос, в колбі якого можна зберігати інсулін, що щільно упакований в поліетилен, щоб вода не потрапляла у флакон. Якщо і це неможливо, загорніть інсулін у прохолодну мокру тканину та тримайте її вологою. • Ніколи не зберігайте інсулін у морозильній камері, на прямих сонячних променях (пляж) або в автомобілі. • Якщо Ви їдете далеко від дому чи закордон, візьміть щонайменше вдвічі обчисленої потреби інсуліну. • Переконайтесь, що термін придатності інсуліну, який пакуєте, буде відповідати тривалості подорожі. • Якщо подорожуєте із супутником, розділіть запаси інсуліну в ручній поклажі на випадок втраченої або викраденої ручної поклажі. • Завжди беріть запасну шприц-ручку (інсуліновий шприц) у разі пошкодження або втрати. • Візьміть (при можливості) запасний глюкометр, додаткову батарейку до приладу та достатню кількість тест-смужок. • Візьміть довідку від лікаря (ендокринолога), що Ви потребуєте лікування інсуліном для надання на вимогу (митниця, аеропорт тощо). • Якщо Ви користуєтесь інсуліновою помпою, не проходьте крізь магнітні рамки. Попередьте обслуговуючий персонал аеропорту. • Майте при собі запас харчові продукти та цукор для попередження гіпоглікемії. • Майте при собі інформацію (картку), що хворієте на цукровий діабет, в якій зазначено телефони лікаря, родини, друзів. • Якщо подорожуєте в іншу країну, дізнайтесь адресу діабетичного центру, до якого можна звернутися у разі потреби. Корисними є контакти Діабетологічної асоціації в країні подорожі. • Попередньо поцікавтесь, які заходи потрібно вжити залежно від кліматичних умов країни, куди Ви подорожуєте.

можливості впливу низьких температур в побутових холодильниках.

2. На підставі детального аналізу Інструкцій до ПІ, найменування, які увійшли до оновленого Реєстру референтних цін на препарати інсуліну станом на 01 лютого 2021 року, узагальнено інформацію щодо умов зберігання інсуліну для практичного застосування у своїй діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.
3. На підставі аналізу міжнародних стандартів, документів, останніх наукових досліджень та Інструкцій із застосування ПІ розроблені детальні рекомендації для пацієнтів з ЦД щодо зберігання інсулінів. Звертається увага на високий ризик впливу температури при зберіганні та попередження даних ризиків. Рекомендації розроблені з позицій практичного застосування. Окремо сформульовані поради щодо зберігання інсуліну під час подорожі. Рекомендації розроблені для надання медичної та фармацевтичної допомоги пацієнтам з ЦД та для навчання в школах самоконтролю діабету.
4. Питання належного зберігання ПІ повинно бути включено на етапі додипломної та післядипломної підготовки лікарів, медичних сестер, провізорів, фармацевтів та лекторів шкіл самоконтролю та в програми шкіл самоконтролю діабету.

Література

1. International diabetes federation Diabetes Atlas – 9th edition. http://www. diabetesatlas.org Accessed February 15, 2021.
2. Маньковский Г.Б. Диагностика нарушений углеводного обмена у больных с ишемической болезнью сердца. Медичні перспективи. 2018;18(2):46-52.
3. Кондрацька І.М. Реімбурсація препаратів інсуліну: аналіз даних реєстру 2018. http://health-ua.com/article/40479-rembursatcya-preparatv-nsulnu-analz-danih-restru Accessed February 20, 2021.
4. WHO Model List of Essential Medicines. https://www.who.int/selection_medicines/list/en/]. Accessed February 15, 2021.
5. Storing Insulin. https://www.iddt.org/about/living-with-diabetes/storing-insulin). Accessed February 15, 2021.
6. Arpit B, Varun G, Prashant T, et al. Last mile delivery of cold chain medicines - challenges and recommendations. Indian J Pharm Biol Res. 2018;6(1):34–41.
7. Chandler C, Gryniewicz C.M., Pringle T., Cunningham F. Insulin temperature and stability under simulated transit

conditions. American Journal of Health-System Pharmacy. 2008;65(10):953-63.
8. WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparations. Model guidance for the storage and transport of time- and temperature–sensitive pharmaceutical products. WHO Technical Report Series, No.961, Annex 9; 2011. http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s18683en/s18683en.pdf Accessed February 15, 2021.
9. Nitschke E, Heinemann L, Cartner A, et al. What Do Healthcare Professionals and People With Diabetes Know About Insulin Transport and Storage? A Multinational Survey. Journal of Diabetes Science and Technology 2021;00(0):1-4.
10. Heinemann L, Braune K, Carter A, et al. Insulin Storage: A Critical Reappraisal. Journal of Diabetes Science and Technology. 2021;15(1):147-159.
11. EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management. Bahendeka S, Kaushik R, Babu Swai A. et al. Diabetes Ther 2019;10:341-366.
12. Державний реєстр лікарських засобів. http://www.drlz.com.ua Accessed March 02, 2021.
13. European Medicines Agency (EMA). https://www.ema.europa.eu Accessed March 02, 2021.
14. European Commission. Guidelines of 5 November 2013 on Good Distribution Practice of Medicinal Products for Human Use. Official Journal of the European Union.Commission guideline 2013. C. 343/01- 343/14. https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:C:2013:343:0001:0014:EN:PDF Accessed March 02, 2021.
15. Food and Drug Administration's. https://www.fda.gov/consumers/free-publications-women/insulin. Accessed March 02, 2021.
16. Mahony P. What happens to insulin after it is dispensed? Material of 15 National Rural Health Conference 24-27 march, 2019 Tasmania.
17. Майоров А.Ю. Мельникова О.Г. Национальные рекомендаии для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. Москва, 2012,43с.
18. Braune K, Kraemer LA, Weinstein J, et al, Storage Conditions of Insulin in Domestic Refrigerators and When Carried by Patients: Often Outside Recommended Temperature Range. Diabetes Technology & Therapeutics. 2019;21(5):238-244.
19. Minuto N., Tambroni B., Vannati M., et al. Diabetic ketoacidosis caused by exposure of insulin to low temperature. Diabetes Technology and Therapeutics. 2010;12(9):745-746.
20. Mirghani HO, Alatawi EF, Albelwi NM, et al. The site of insulin storage inside domestic refrigerators is associated with ketoacidosis and hypoglycemic episodes among patient with diabetes mellitus, in Tabuk City, The Kingdom of Saudi Arabia. AMJ 2019;12(12):350–355.
21. Vlieland ND, Gardarsdottir H, Bouvy ML, et al. The majority of patients do not store their biologic diseasemodifying antirheumatic drugs within the recommended temperature range. Rheumatology. 2016;55:704–709.
22. de Jong M, Pierik M, Peters A, et al: Exploring conditions for redistribution of anti-tumor necrosis factors to reduce spillage: A study on the quality of anti-tumor necrosis factor home storage. J Gastroenterol Hepatol. 2018;33:426-430.
23. Ostman J., Andersson D. Diabetes mellitus in the book: Drugs Swedish pharmaceutical company, 1993.474p.
24. Khurana G, Gupta V. Effect on Insulin upon Storage in Extreme Climatic Conditions (Temperature and Pressure) and Their Preventive Measures. J Soc Health Diab. 2019;7:6–10.
25. Grajower MM, Fraser CG, Holcombe JH, et al. How long should insulin be used once a vial is started? Diabetes Care. 2003;26(9):2665-2666.
26. Rathod M., Saravolatz L., Pohlod D., et al. Evaluation of the sterility and stability of insulin from multidose vials used for prolonged periods. Infect Control. 1985;6:491-494.
27. Kongmalai T, Preechasuk L, Junnu S, et al. The Effect of Temperature on the Stability of In-Use Insulin Pens DOI Exp Clin Endocrinol Diabetes. Published online: 2019-10-21.
28. Kaufmann B, Boulle P, Berthou F, et al. Heat-stability study of various insulin types in tropical temperature conditions: New insights towards improving diabetes care. PLoS ONE. 2021;16(2):e0245372.
29. Gregory R, Edwards S, Yateman NA. Demonstration of insulin transformation products in insulin vials by high-performance liquid chromatography. Diabetes Care. 1991;14 (1):42-48.
30. Besser R. Type 1 Diabetes in Children, Adolescents and Young Adults: How to Become an Expert on Your Own Diabetes. CLASS PUBLISHING. Bridgwater, United Kingdom. 2009,400p.
31. Arya S. C. Insulin storage in clay pot. Annals of Saudi Medicine. 2000;20:491-492.
32. Guidelines for insulin storage and handling. http://patientinfo.org.au/Resources/Guidelines%20for%20insulin%20storage%20and%20handling.pdf Accessed February 12, 2021.
33. Insulin storage and syringe safety. American Diabetes Association http://www.diabetes.org/living-with-diabetes/treatment-and-care/medication/insulin/insulin-storage-and-syringe-safety.html Accessed February 12, 2021.
34. Bahendeka S, Kaushik R, Babu Swai A, et al. EADSG Guidelines: Insulin Storage and Optimisation of Injection Technique in Diabetes Management. Diabetes Therapy. 2019;10(2):341-366.
35. Insulin Recommended Safe Practice Guidelines California Hospital Association Medication Safety Committee. https://www.calhospital.org/sites/main/files/file-attachments/tk_insulin_guidelines_rev_9-21-17_final.pdf]. Accessed February 12, 2021.
36. Krämer L, Vlasenko I, Zayani A. Storage of insulin - IDF Europe awareness paper. https://idf.org/our-network/regions-members/europe/publications-and-resources/70-storage-of-insulin-idf-europe-awareness-paper.html Accessed February 12, 2021.
37. Kalra S., Kalra B. Storage of insulin in rural areas. Journal of Academy of Medicinal Science. 2012;2(2):86-89.
38. Practice Guidance on the Care of People with Diabetes. Royal Pharmaceutical Society of Great Britain Diabetes. Task Force:2004,74p. http://studyres.com/doc/8005614/practice-guidance-on-the-care-of-people-with-diabetes Accessed January 20, 2021.
39. Власенко ІО, Давтян ЛЛ, Фармаевтична допомога хворим на цукровий діабет щодо зберігання препаратів інсуліну. Фармацевтичний журнал. 2019;5:21-34.
40. Travelling and diabetes. https://idf.org/our-network/regions-members/europe/publications-and-resources/76-travelling-and-diabetes.html Accessed January 15, 2021.
41. Traveling with insulin: How to keep it cool. https://www.sweettrip.org/traveling-with-insulin/#INSULIN-STORAGE-RULES: Accessed January 29, 2021.
42. How to keep insulin cold while traveling: All you need to know! URL: https://www.dreambigtravelfarblog.com/blog/how-to-keep-insulin-cold-while-traveling Accessed January 30, 2021.

Practical recommendations for storage of medication of insulin medications

I. O. Vlasenko, L. L. Davtyan

Abstract

Biological thermolabile medications, such as insulin, are sensitive to the effects of temperature, light, etc. Improper storage can cause insulin medications to break down, affecting its ability to be effective in control the level of glucose in the patient's blood. Therefore, storage of insulin medications is an important aspect in ensuring its effectiveness and safety. Determining the importance of insulin storage scientists are conducting research on the risk of insulin freezing in household refrigerators. It was found that insulins were very often stored outside the recommended range (from +2°C to +8°C). Insulin that was subjected to freezing does not have full activity and its use melting leads to suboptimal glycemic control. This is especially important for young patients with diabetes mellitus (DM), who are more sensitive to changes in insulin activity and for insulin pumps users. Proper storage at home will help avoid unwanted episodes for patients with diabetes. Based on the analysis of international standards, recommendation, the latest scientific studies and instructions for the use of insulin medications detailed recommendations for the storage of insulins for patients with diabetes were developed. Attention is drawn to the high risk of exposure to temperature during storage and to prevention of these risks. Recommendations are developed from the point of view of practical application. Tips for storing insulin while traveling Separately formulated. The recommendations are designed to provide medical and pharmaceutical care for patients with diabetes and for training in diabetes self-management schools.

Keywords: storage, insulin, diabetes, recommendations.

Стаття надійшла в редакцію / Received: 04.12.2021
Після доопрацювання / Revised: 10.01.2022
Прийнято до друку / Accepted: 10.01.2022

Спрощення складних схем інсулінотерапії за умови збереження належного контролю глікемії при цукровому діабеті 2-го типу

Золтан Тайбані, Балаж Ботійк, Моніка Катко, Андраш Гімесі, Тамаш Варконі

Резюме

Вступ. *Пацієнтам з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, які мають значну гіперглікемію, часто призначають схему лікування, яка передбачає багаторазові щоденні ін'єкції (БЩІ) інсуліну. Якщо токсичні прояви гіперглікемії зникають, схему терапії теоретично можна спростити, але щодо цього немає конкретних настанов, і багато пацієнтів продовжують отримувати схему з БЩІ. У цій роботі ми мали на меті проспективно вивчити безпеку та ефективність переходу зі схеми з БЩІ на лікарський засіб IDegLira (ІДегЛіра) один раз на добу, що являє собою фіксовану комбінацію інсуліну деглюдек та ліраглутиду, у пацієнтів з відносно компенсованим (HbA1c ≤ 7,5%) діабетом 2-го типу, які отримують низьку загальну добову дозу (ЗДД) інсуліну.*

Методи. *У наше дослідження було залучено 62 дорослих пацієнти з діабетом 2-го типу (вік на початку дослідження — 64,06 ± 10,24 років, HbA1c 6,42 ± 0,68 %, ІМТ 33,53 ± 6,90 кг/м^2, маса тіла 93,81 ± 19,26 кг, ЗДД 43,31 ± 10,99 МО/добу, потреба в інсуліні 0,47 ± 0,13 МО/кг, тривалість діабету 10,84 ± 7,50 років (середнє значення ± СВ), які отримували БЩІ ± метформін. Попередні препарати інсуліну було відмінено та розпочато застосування ІДегЛіра один раз на добу. Дозу препарату ІДегЛіра пацієнти титрували до досягнення рівня самостійно вимірюваної глюкози в крові перед сніданком < 6 ммоль/л.*

Результати. *Після періоду спостереження, що тривав в середньому 99,2 доби, середнє значення HbA1c знизилося на 0,30 % до 6,12 ± 0,65 % (p < 0,0001), маса тіла — на 3,11 кг до 90,70 ± 19,12 кг (p < 0,0001), а ІМТ знизився до 32,39 ± 6,71 кг/м^2 (p < 0,0001). Через 3 місяці лікування середня доза препарату ІДегЛіра становила 20,76 ± 6,60 одиниць, а середня потреба в інсуліні знизилася до 0,23 ± 0,08 МО/кг. Було продемонстровано, що і до початку комбінованої терапії 28 пацієнтів (45 %) мали принаймні один епізод підтвердженої або симптомної гіпоглікемії, тоді як протягом періоду спостереження лише 6 (9,67 %) пацієнтів повідомили про 13 підтверджених епізодів гіпоглікемії.*

Висновки. *У повсякденній клінічній практиці перехід від схеми БЩІ з застосуванням невеликої добової дози інсуліну на лікування препаратом ІДегЛіра у пацієнтів з компенсованим ЦД 2-го типу є безпечним, може дозволити втратити зайву масу тіла та досягти аналогічного або кращого глікемічного контролю, а також істотно знизити потребу в інсуліні. Спрощення складних схем лікування зменшує терапевтичний тягар для пацієнтів і може покращити їх прихильність до терапії.*

Номер клінічного дослідження: *NCT04020445.*

Ключові слова: *деінтенсифікація; IDegLira; надмірне лікування; спрощення; цукровий діабет 2-го типу*

Z. Taybani
Перше ендокринологічне відділення, Центральна лікарня округу Бекеш у складі Лікарні Пал Реті, Угорщина

B. Bótyik
Перше ендокринологічне відділення, Центральна лікарня округу Бекеш у складі Лікарні Пал Реті, Угорщина

A. Gyimesi
Перше ендокринологічне відділення, Центральна лікарня округу Бекеш у складі Лікарні Пал Реті, Угорщина

M. Katkó
Підрозділ ендокринології, Кафедра внутрішніх хвороб, Медичний факультет, Дебреценський університет, Угорщина

T. Várkonyi
Перша кафедра внутрішньої медицини, Сегедський університет, Угорщина

Вступ

Пацієнтам з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, які мають значну гіперглікемію, часто призначають схему лікування, яка передбачає багаторазові щоденні ін'єкції (БЩІ) інсуліну. Якщо токсичні прояви гіперглікемії зникають, схему терапії теоретично можна спростити, але щодо цього немає конкретних настанов, і багато пацієнтів продовжують отримувати схему з БЩІ роками, через що значна частина з них зазнає надмірного лікування (надмірне лікування визначається як проведення лікування, навіть якщо потенційна шкода такого лікування перевищує його можливу користь) [1–4].

Вважається, що пацієнти з цукровим діабетом 2-го типу, які отримують надто агресивну терапію цукрознижувальними засобами, через що рівень HbA1c в них постійно нижче від рекомендованого діапазону, зазнають надмірного лікування та надлишкової компенсації. Надмірне лікування ЦД 2-го типу цукрознижувальними препаратами є потенційно шкідливим, особливо у дуже ослаблених людей літнього віку або за наявності супутніх патологій, оскільки такий підхід може збільшувати ризик розвитку таких несприятливих явищ як гіпоглікемія та збільшення маси тіла, це накладає непотрібний терапевтичний тягар на пацієнта та погіршує якість його життя. Багато зовсім нещодавніх досліджень вказують на те, що надмірне лікування є поширеною, але назагал не визнаною проблемою в усьому спектрі пацієнтів з ЦД 2-го типу [5–7]. Іншим варіантом надмірного лікування вважають призначення непотрібно складних схем лікування пацієнтам з компенсованим ЦД 2-го типу замість більш простих альтернатив, які б забезпечували подібний глікемічний контроль, але з меншим терапевтичним тягарем.

Деінтенсифікація — це процес спрощення схем лікування, зменшення доз або повної відміни певних ліків з метою зменшення ризику поліфармакотерапії (надлишкового медикаментозного лікування) та розвитку пов'язаних з нею побічних явищ. Незважаючи на високу частоту застосування складних схем лікування, деінтенсифікація є відносно рідкісним явищем у повсякденній клінічній практиці [8–10]. На жаль, наразі ми не маємо доказово обґрунтованих стратегій запобігання надмірного лікування в осіб з ЦД 2-го типу та спрощення схем інсулінотерапії з БЩІ. Крім того, на рівні медичних працівників, широкої громадськості та системи охорони здоров'я загалом відчувається багато перешкод щодо прийняття концепції деінтенсифікації терапії [11, 12].

Першим кроком до попередження шкідливих медичних наслідків та погіршення якості життя, спричинених надмірним лікуванням, мав би стати аналіз досліджень з подальшим спостереженням, покликаних оцінити результати спрощення підходів до лікування.

Комбінації з фіксованим співвідношенням (КФС), що складаються з базального інсуліну тривалої дії та агоніста рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (АР ГПП-1), являють собою новий підхід до інсулінотерапії. Одна з таких комбінацій — препарат IDegLira (ІДегЛіра), що містить базальний аналог інсуліну тривалої дії другого покоління (інсулін деглюдек, 100 Од/мл) та АР ГПП-1 ліраглутид (3,6 мг/дл). Якщо порівнювати з базально-болюсною терапією, препарат ІДегЛіра забезпечує аналогічний рівень глікемічного контролю, але має менший ризик гіпоглікемії та позитивно впливає на масу тіла [13].

У дослідженні, про яке йдеться у цій статті, ставили на меті проспективно вивчити безпеку та ефективність переходу від схеми з БЩІ на препарат ІДегЛіра один раз на день у пацієнтів з відносно компенсованим (HbA1c ≤ 7,5 %) ЦД 2-го типу із застосуванням низької загальної добової дози інсуліну (ЗДД).

Методи

Схема дослідження та учасники

Це проспективне клінічне дослідження в одній групі за участі пацієнтів з ЦД 2-го типу проводилося в умовах реальної клінічної практики. Дослідження проводили в Центрі діабету при Центральній лікарні округу

Бекеш у складі Лікарні Пал Реті (Бекешчаба, Угорщина) з січня 2016 року до 2019 року.

У дослідження увійшли пацієнти з ЦД 2-го типу у віці від 18 років, у яких вдавалося отримати рандомні показники сироваткового С-пептиду не натще (≥ 1,1 нг/мл; діапазон норми: 1,1–4,1 нг/мл), а рівень HbA1c становив ≤ 7,5 %; учасники повинні були отримувати цукрознижувальне лікування за схемою БЩІ (стабільні добові дози інсуліну вводили щонайменше протягом 90 днів до вступного візиту (ВВ)) ± метформін (МФ) з відносно низькою ЗДД інсуліну. Під час ВВ низьку ЗДД визначали як ЗДД ≤ 70 МО/добу або ЗДД ≤ 0,6 МО/кг/добу. Вочевидь «надмірно інсулінізовані» пацієнти, які мали тяжкі або повторні симптомні епізоди гіпоглікемії протягом місяця до ВВ з ЗДД ≤ 70 МО/добу або 0,8 > ЗДД > 0,6 МО/кг/добу, також допускалися до участі у дослідженні. Оскільки ІДегЛіра є відносно дорогим лікарським препаратом в Угорщині, навіть незважаючи на те, що його призначення покривається медичним страхуванням, до дослідження включали лише пацієнтів, які погодилися з такими витратами.

Критеріями виключення вважали цукровий діабет 1-го типу, лікування ЦД 2-го типу будь-якими цукрознижувальними засобами, крім інсуліну або метформіну, протягом 90 днів до ВВ, активну стадію злоякісного захворювання, анемію (гемоглобін < 100 г/л) та гостру чи хронічну хворобу нирок із розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації < 30 мл/хв/1,73 м^2.

Процедури у дослідженні

Під час ВВ усі попередні препарати інсуліну були скасовані, натомість призначали препарат ІДегЛіра за схемою один раз на день, який призначали у будь-який час дня незалежно від прийому їжі, і далі застосовували приблизно в один і той же час щодня. Препарат ІДегЛіра розпочинали вводити з 16 одиниць (кожна одиниця препарату містить 1 одиницю інсуліну деглюдек та 0,036 мг ліраглутиду), а титрування дози проводили кожні 3 дні на 2 одиниці з метою досягти самостійно вимірюваних рівнів глюкози крові (СВГК) перед сніданком в межах 5–6 ммоль/л [14]. Максимальна добова доза препарату ІДегЛіра становила 50 одиниць. Метформін розпочинали або продовжували і збільшували дозу на 500 мг щотижня до 3000 мг або до максимальної переносимої дози. Пацієнтів просили щодня розплановано вимірювати рівень глюкози в крові (одне вимірювання перед сніданком і один тест перед обідом або вечерею) та записувати результати СВГК у свої щоденники.

Через 2 тижні після зміни терапії пацієнти навідувалися до Центру діабету, де проводили повторну перевірку результатів їх самостійного титрування дози та побічних ефектів (візит 0).

За пацієнтами проводили динамічне спостереження в межах звичайного для них медичного обслуговування, клінічні характеристики оцінювали на вихідному етапі та щоквартально (кожні три місяці) після початку застосування ІДегЛіра. У цій статті ми наводимо результати, отримані за три місяці терапії препаратом ІДегЛіра (тобто зібрані під час візиту 1).

Критерії оцінки ефективності

Первинною кінцевою точкою вважали зміни рівня HbA1c від вихідного рівня до 3 місяців. Додаткові точки включали зміни у масі тіла, ЗДД та частоту підтверджених (СВГК < 3,9 ммоль/л) або симптомних епізодів гіпоглікемії після 3 місяців лікування. Крім того, відстежували епізоди тяжкої гіпоглікемії, які потребували допомоги інших особ та інші клінічно значущі побічні явища.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз виконували у програмному забезпеченні Graph-Pad Prism 6 (GraphPad Software, Сан-Дієго, Каліфорнія, США). Дані наводяться у вигляді середніх значень ± СВ або медіан з 25-м та 75-м процентилями (інтерквартильний діапазон, ІКД) для безперервних змінних із нормальним та ненормальним розподілами, відповідно, а також у кількісному вираженні n (%) для частотних даних. Клінічні та демографічні змінні, виміряні до та після переходу

на іншу терапію, порівнювали за допомогою двостороннього парного t-критерію для нормально розподілених даних та знакового рангового критерію Уілкоксона для ненормально розподілених даних. Значення $p < 0,05$ вказували на статистично значущі відмінності.

Етичне схвалення та інформована згода

Наше дослідження відповідало рекомендаціям Гельсінської декларації та Міжнародної конференції з питань гармонізації належної клінічної практики щодо медичних досліджень у людей. Протокол дослідження був схвалений комісіями з етичної експертизи закладу та Радою з досліджень у галузі медицини. Усі пацієнти надавали свою письмову інформовану згоду перед вступом у дослідження.

Результати

У період з лютого 2016 року по липень 2018 року 69 пацієнтів з ЦД 2-го типу, які відповідали критеріям включення у дослідження, були переведені на терапію препаратом ІДегЛіра. Незабаром після цього переходу троє пацієнтів припинили терапію з фінансових причин, один пацієнт поступово зменшував дозу і зрештою припинив застосування препарату ІДегЛіра через низькі рівні СВГК перед 1-м візитом, при цьому монотерапія метформіном дозволяла йому утримувати належну компенсацію діабету; інший пацієнт припинив лікування препаратом через кілька днів через появу помірних небажаних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту, ще двоє пацієнтів не змогли відновити запланований рівень глікемічного контролю. Таким чином, на контроль через 3 місяці після початку лікування препаратом ІДегЛіра (1-й візит) з'явилися 62 пацієнти (вихідний вік 64,06 ± 10,24 років, HbA1c 6,42 ± 0,68%, ІМТ 33,53 ± 6,90 кг/м^2, маса тіла 93,81 ± 19,26 кг, ЗДД 43,31 ± 10,99 МО/добу, потреба в інсуліні 0,47 ± 0,13 МО/кг, тривалість діабету 10,84 ± 7,50 років; середнє значення ± СВ), дані яких були включені в аналіз (таблиця 1).

На вихідному рівні 49 (79 %) пацієнтів отримували базально-болюсну інсулінотерапію, що включала одну ін'єкцію базального інсуліну та три ін'єкції прандіального інсуліну (38 використовували людський інсулін, 11 — аналоги інсуліну), а 13 (21 %) пацієнтів отримували дві або три дози готових сумішей (премікс) людського або аналогового інсулінів (рис. 1). На момент ВВ 38 (61 %) пацієнтів приймали МФ (середня доза становила 1500 [0–2000] мг), середня кількість ін'єкцій інсуліну на день становила 3,69 ± 0,69, а середній рівень С-пептиду — 4,00 ± 2,52 нг/мл .

Після середнього періоду спостереження у 99,2 доби показники HbA1c, маси тіла та ІМТ значуще зменшилися (рис. 2, 3).

Середній рівень HbA1c зменшився на 0,30 % до 6,12 ± 0,65 % ($p < 0,0001$), маса тіла зменшилася на 3,11 кг до 90,70 ± 19,12 кг ($p < 0,0001$), а ІМТ знизився до 32,39 ± 6,71 кг/м^2 ($p < 0,0001$).

Через три місяці спостереження середня доза препарату ІДегЛіра становила 20,76 ± 6,60

Таблиця 1. Характеристики пацієнтів на вихідному рівні та через 3 місяці спостереження

Параметр	Вихідний показник	Через 3 місяці (1-й візит)	Розрахункова середня різниця (95 % ДІ)	Значення p*
HbA1c (%)	6,42 (0,68)	6,12 (0,65)	– 0,30 (від – 0,42 до – 0,18)	p < 0,0001
Маса тіла (кг)	93,81 (19,26)	90,70 (19,12)	– 3,11 (від – 4,04 до – 2,18)	p < 0,0001
ІМТ (кг/м^2)	33,53 (6,90)	32,39 (6,71)	– 1,14 (від – 1,47 до – 0,81)	p < 0,0001
Загальна добова доза інсуліну (одиниці)	43,31 (10,99)	20,76 (6,60)	– 22,55 (від 24,96 до – 20,14)	p < 0,0001
Потреба в інсуліні (МО/кг)	0,47 (0,13)	0,23 (0,08)	– 0,24 (від – 0,27 до – 0,21)	p < 0,0001
Доза метформіну (мг/добу)	1500 [0–2000]	2000 [1000–2000]	н/д	p < 0,0001

Примітки: показники наводяться у вигляді середніх значень (СВ) або медіан [ІКД]. * Із застосуванням знакового рангового критерію Уілкоксона для дози метформіну та парного t-критерію для інших параметрів.

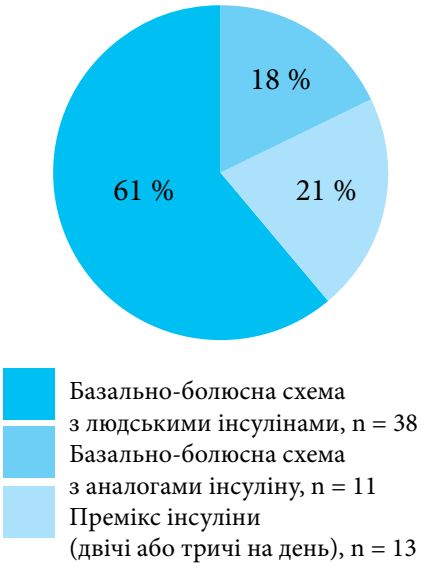


Рис. 1. *Частки пацієнтів, які застосовували різні типи інсулінотерапії на вихідному рівні*

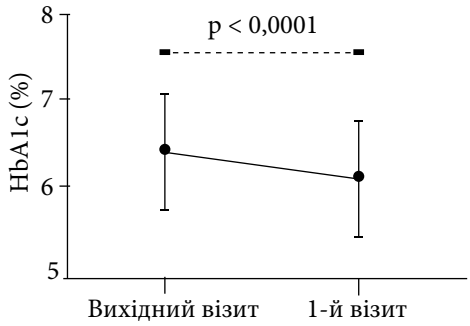


Рис. 2. *Рівень HbA1c (середнє ± СВ) у пацієнтів на вихідному рівні та через 3 місяці*

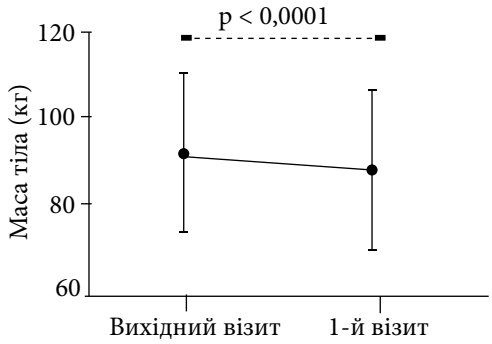


Рис. 3. *Маса тіла (середнє ± СВ) у пацієнтів на вихідному рівні та через 3 місяці*

одиниць (середня доза ліраглутиду — 0,75 мг), медіанна доза метформіну становила 2000 (1000–2000) мг, а середня потреба в інсуліні знизилася до 0,23 ± 0,08 МО/кг.

Встановлено, що комбінована терапія препаратом ІДегЛіра + метформін є безпечною і загалом добре переноситься. На минущі побічні явища з боку шлунково-кишкового тракту (відсутність апетиту, нудоту чи діарею) скаржилися 14 пацієнтів (22,5 %), а один пацієнт — на минущу хронічну субдепресію (дистимію). Зареєстровано лише один випадок серйозного несприятливого явища (гострий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST), який, на нашу думку, не був пов'язаний з терапією препаратом ІДегЛіра.

Протягом місяця до ВВ у 28 пацієнтів (45 %) було зафіксовано принаймні один епізод задокументованої (самостійно вимірювана глюкоза в плазмі крові < 3,9 ммоль/л) або симптомної гіпоглікемії, тоді як під час періоду спостереження тільки 6 (9,67 %) пацієнтів повідомили про 13 підтверджених епізодів гіпоглікемії (1 безсимптомний і 12 легких). Випадків тяжкої гіпоглікемії, яка потребувала допомоги інших осіб, зареєстровано не було (рис. 4).

Середньодобова кількість ін'єкцій змінилася з 3,69 до 1, а самі пацієнти повідомили про значне зменшення кількості аналізів глюкози крові, які вони виконували щодня.

Частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c ≤ 7% та HbA1c ≤ 6,5 %, становила

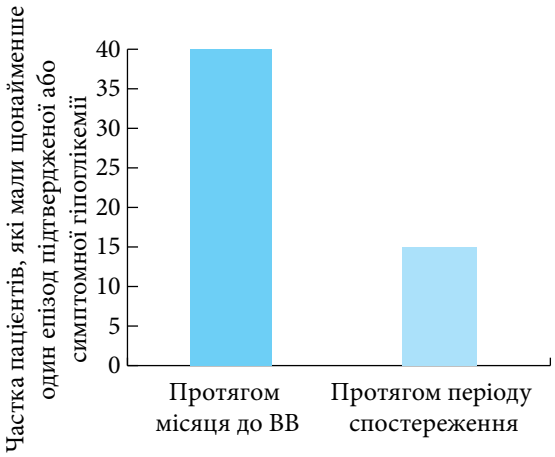


Рис. 4. *Частка пацієнтів, які мали щонайменше один епізод підтвердженої (самостійно вимірювана глюкоза в плазмі крові < 3,9 ммоль/л) або симптомної гіпоглікемії протягом місяця до вихідного візиту (ВВ), становила 45 %, а відповідний відсоток пацієнтів на контрольному візиті через 3 місяці складав 9,67 %*

92 % (n = 57) та 66 % (n = 41), відповідно (рис. 5). Частка пацієнтів, які досягли HbA1c ≤ 7 % та HbA1c ≤ 6,5 % без збільшення маси тіла, становила 79 % (n = 49) та 53 % (n = 33), відповідно. Частка пацієнтів, які досягли HbA1c ≤ 7 % та HbA1c ≤ 6,5 % без розвитку гіпоглікемії, становила, відповідно, 82,25 % (n = 51) та 56,45 % (n = 35). Нарешті, частка пацієнтів, які досягли рівня HbA1c ≤ 7 % та HbA1c ≤ 6,5 % без збільшення маси тіла та без розвитку гіпоглікемії, становила, відповідно, 72,58 % (n = 45) та 46,77 % (n = 29).

Обговорення

Схему інсулінотерапії з БЩІ спеціалісти рекомендують призначати у якості початкової пацієнтам, у яких рівень глюкози крові перевищує 16,7 ммоль/л, HbA1c ≥ 10 % або наявні симптоми гіперглікемії (тобто поліурія, полідипсія) [15]. Основна перевага інсуліну перед іншими цукрознижувальними препаратами полягає в тому, що він знижує рівень глюкози дозозалежно у широкому діапазоні та практично до будь-якого цільового показника глікемії. Найважливішою перешкодою у реалізації його потужного цукрознижувального потенціалу є ризик гіпоглікемії, який існує при застосуванні багатьох схем введення інсуліну. Коли у пацієнта починають зникати прояви токсичного впливу високих рівнів глюкози, теоретично складну схему терапії, яка запроваджується від початку, можна спростити, але наразі відсутні клінічні рекомендації щодо деінтенсифікації медикаментозного лікування, і велика кількість пацієнтів протягом багатьох років так і отримують надмірне лікування за схемою з БЩІ [1–3]. Надмірне лікування також має місце у тих випадках, коли пацієнти з ЦД 2-го типу досягають тривалого глікемічного контролю в межах цільового діапазону показників глюкози на тлі занадто складної схеми інсулінотерапії. Це призводить до накопичення значущого терапевтичного тягаря та погіршення якості життя, ніж у разі застосування більш простих альтернативних схем лікування, які, проте, дозволяють не гірше контролювати глікемію.

Клінічні протоколи давно зосереджені на питанні інтенсифікації терапії з метою дуже швидкого досягнення цільових показників HbA1c після встановлення діагнозу діабету. Інтенсифікація лікування наразі передбачає поетапне додавання нових неінсулінових цукрознижувального засобів, початок інсулінотерапії або перехід на більш складну схему застосування інсуліну. Тривалий інтенсивний глікемічний контроль може зменшувати ризик розвитку опосередкованих діабетом мікросудинних ускладнень, але вирішальну роль в успіху терапії відіграють тип лікування

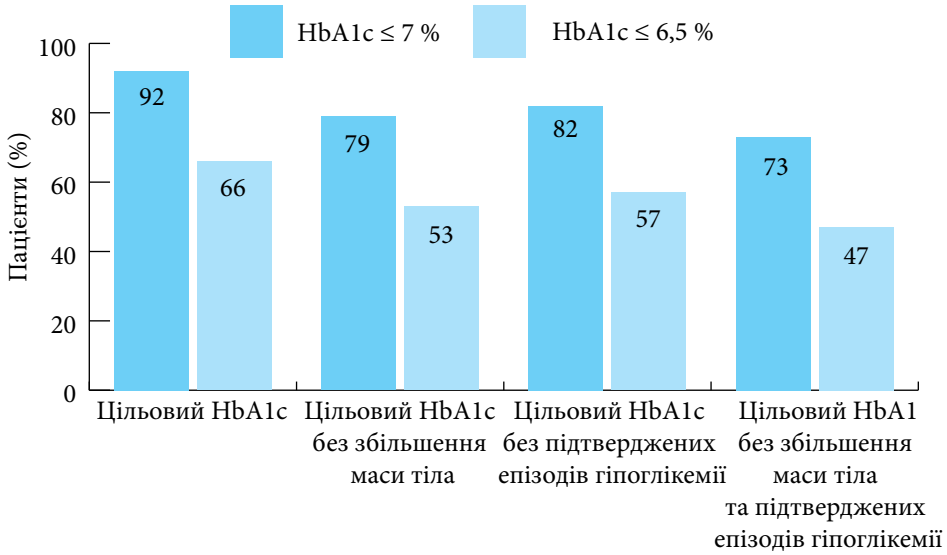


Рис. 5. *Частки пацієнтів, які досягли різних цільових показників глікемії на момент 1-го візиту*

та стан пацієнта. Застосування інтенсивної, але складної схеми інсулінотерапії у більш літніх пацієнтів з різними супутніми захворюваннями може призвести до того, що пацієнт досягне ідеального рівня HbA1c, але при цьому отримає підвищений ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла [5, 16]. Такий варіант надмірного лікування є згубним для більшості пацієнтів [17]. З огляду на це, останні протоколи рекомендують деінтенсифікацію схем лікування у літніх людей [3]. Крім того, загальновизнано, що як більш старші, так і молодші пацієнти зазнають надмірного лікування, якщо отримують занадто агресивну терапію, а показники HbA1c в них надовго залишаються нижчими за їх індивідуально визначені цільові діапазони. Нещодавні дослідження свідчать про те, що надмірне лікування є поширеною, але назагал не визнаною проблемою серед пацієнтів з ЦД 2-го типу, і частота випадків деінтенсифікації фармакотерапії у повсякденній клінічній практиці залишається низькою, оскільки обґрунтовані доказові стратегії запобігання надмірного лікування та правил спрощення схем терапії досі не розроблені [5–9]. Загалом, деінтенсифікація терапії при ЦД 2-го типу передбачає зменшення доз ліків, відміну якогось препарату та спрощення складної схеми терапії.

Результати деінтенсифікації схем лікування вивчали лише у декількох дослідженнях на невеликій вибірці пацієнтів з ЦД 2-го типу більш старшого віку, які отримували цукрознижувальні препарати, тоді як опублікованих даних щодо процесу спрощення складних схем інсулінотерапії у пацієнтів з добре компенсованим діабетом взагалі немає [12]. Метою нашого проспективного дослідження в умовах реальної практики було вивчити безпеку та ефективність переходу від схеми терапії з БЩІ на застосування препарату ІДегЛіра один раз на день у пацієнтів з відносно добре компенсованим ЦД 2-го типу (HbA1c ≤ 7,5 %), що отримують низьку ЗДД інсуліну. На вихідному рівні більшість пацієнтів, які застосовували складні схеми інсулінотерапії, що були включені до нашого дослідження, мали оптимальний глікемічний контроль. У цих випадках фармакотерапію спрощували задля зменшення терапевтичного тягаря та покращення якості життя. Однак, оскільки у деяких наших пацієнтів показники HbA1c були занадто низькими, що давало високий ризик розвитку гіпоглікемії, додатковими цілями дослідження ми вважали зменшення частоти епізодів гіпоглікемії та досягнення належного глікемічного контролю.

Результати дослідження у пацієнтів похилого віку з ЦД 2-го типу (n = 65) з одним або кількома епізодами гіпоглікемії, виявленими протягом безперервного моніторингу глюкози (БМГ), показали, що перехід зі схеми з БЩІ на схему однієї ін'єкції базального інсуліну (гларгін U100) може зменшувати ризик гіпоглікемії та стресу, пов'язаного із хворобою, без шкоди для глікемічного контролю [11]. У нашому дослідженні замість однієї ін'єкції базального інсуліну тривалої дії ми використовували препарат ІДегЛіра (комбінований препарат з фіксованим співвідношенням базального інсуліну тривалої дії та АР ГПП-1) для деінтенсифікації схеми фармакотерапії, оскільки було встановлено, що ІДегЛіра дозволяє досягти значно більш відчутного поліпшення загального глікемічного контролю, ніж базальний інсулін (завдяки ефекту від ліраглутиду натще та після їди), а також значущого зменшення частоти розвиту епізодів гіпоглікемії та позитивного впливу на масу тіла [18, 19]. Порівняно з монотерапією обома компонентами у високих дозах, ми використовуємо менші дози як інсуліну деглюдек, так і ліраглутиду в комбінації з їх фіксованим співвідношенням, що може давати менший ризик побічних ефектів.

Інші публікації в літературі також спонукали нас до застосування ІДегЛіра для спрощення схеми з БЩІ. Наприклад, дослідження DUAL VII показало, що ІДегЛіра виявляє цукрознижувальний ефект, що є зіставним з ефектом від схеми з БЩІ, у пацієнтів з некомпенсованим ЦД 2-го типу, які отримують гларгін U100 разом із метформіном. Це дослідження показало, що застосування препарату ІДегЛіра супроводжується

меншою частотою епізодів гіпоглікемії та зниженням маси тіла порівняно із збільшенням маси тіла при застосуванні схеми з БЩІ. Крім того, дослідження з оцінки серцево-судинних результатів LEADER та DEVOTE підтвердили серцево-судинні переваги та безпеку застосування ліраглутиду та інсуліну деглюдек[13, 20, 21].

Зважаючи на те, що С-пептид є широко використовуваним показником функції бета-клітин підшлункової залози, ми включали у наше дослідження лише пацієнтів, у яких вдавалося визначати показники цього маркера. С-пептид виробляється в еквімолярних кількостях з ендогенним інсуліном, але виводиться з більш стабільною швидкістю протягом більш тривалого періоду [22].

Одним з описових параметрів, проаналізованих у нашому дослідженні, була ЗДД. Середня добова продукція інсуліну у здорових чоловіків становить приблизно 0,7–0,8 МО/кг. Середня ЗДД при ЦД 2-го типу може значно варіювати в залежності від рівня інсулінорезистентності та функції бета-клітин, але у пацієнтів європеоїдної раси, які отримували схеми з БЩІ, ЗДД зазвичай становить від 0,9 до 1,4 Од/кг маси тіла [13, 23, 24]. Нами було зроблено припущення, що у разі, коли за низької ЗДД інсуліну вдається досягти нормального або майже нормального рівня HbA1c, мабуть це пояснюється збереженою до певної міри ендогенною секрецією інсуліну. Низьку потребу в інсуліні ми визначали як середню ЗДД на рівні ≤ 0,6 МО/кг маси тіла, і використовували це визначення разом із рівнем С-пептиду для визначення потенційних кандидатів-учасників нашого дослідження. Незважаючи на низький вихідний рівень ЗДД, комбіноване застосування ліраглутиду та інсуліну деглюдек призвело до подальшого зниження ЗДД та підтримки відмінного глікемічного контролю.

Існує два основних пояснення інсулінозберігаючої дії ліраглутиду. З одного боку, ліраглутид має потужний цукрознижувальний ефект, що випливає із глюкозозалежного посилення секреції інсуліну та інгібування секреції глюкагону. З іншого боку, застосування ліраглутиду пов'язане з істотною втратою маси тіла, через що знижується потреба в інсуліні. Безпеку наших пацієнтів забезпечував сам дизайн дослідження, оскільки максимальна добова доза ІДегЛіра становила 50 одиниць, тоді як до участі у дослідженні ми допускали лише пацієнтів, які станом на ВВ мали ЗДД ≤ 70 Од/добу, з тим, аби вони могли подолати побічні наслідки попередньої складної схеми лікування. Терапевтичний успіх деінтенсифікації спостерігався і за іншими параметрами, окрім зменшення вдвічі середньої потреби в інсуліні та середньої втрати 3 кг від вихідної маси тіла. Незважаючи на те, що вихідний глікемічний контроль був прийнятним, ми спостерігали подальше зниження середнього рівня HbA1c, а під час контрольного візиту через 3 місяці було встановлено, що ризик гіпоглікемії знизився значуще. Переваги деінтенсифікації підкреслюються тим, що на контрольному візиті у 92 % наших пацієнтів рівень HbA1c становив ≤ 7 %, а 72 % учасників досягали цього цільового показника без збільшення маси тіла або епізодів гіпоглікемії.

Наші спостереження показують, що комбінована терапія препаратом ІДегЛіра + метформін є безпечною і загалом добре переноситься. Про минущі несерйозні побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту (відсутність апетиту, нудота чи діарея) повідомили 14 пацієнтів (22,5 %), а в одного пацієнта була зафіксована минуща дистимія. Частота, тяжкість та минуща природа цих симптомів з боку ШКТ були подібними до тих, про які повідомляли в іншому дослідженні ІДегЛіра у пацієнтів з ЦД 2-го типу [13]. У нашому дослідженні протягом періоду спостереження стався лише один випадок серйозного несприятливого явища (гострий інфаркт міокарда без підйому сегмента ST), який, на нашу думку, не був пов'язаний з терапією препаратом ІДегЛіра.

Однією з наших цілей було описати характеристики пацієнтів з компенсованим ЦД 2-го типу, які отримують лікування за схемою з БЩІ, але підходять під критерії спрощення фармакотерапії; ми бажали

продемонструвати можливість переходу зі схеми з БЩІ на препарат ІДегЛіра у пацієнтів цієї групи у повсякденній клінічній практиці. Результати нашого дослідження показали, що у дорослих пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримують низькі дози інсуліну (ЗДД ≤ 0,6 МО/кг або ЗДД ≤ 70 МО/добу), з HbA1c ≤ 7,5 % та рандомно визначеним рівнем С-пептиду в сироватці крові не натще (≥ 1,1 нг/мл), що вказує на наявність деякої ендогенної секреції інсуліну, можна спрощувати складні схеми інсулінотерапії. Ми шукали пацієнтів з добре компенсованим діабетом, але протягом дослідження було встановлено, що деякі з наших учасників мали надмірну компенсацію, оскільки отримували надто агресивну терапію та мали показники HbA1c нижче цільового діапазону, через що вони зазнавали високого ризику гіпоглікемії.

Як показали отримані нами результати, вимірювання рівнів HbA1c, С-пептиду та обчислення ЗДД може допомогти клініцистам у виявленні компенсованих, але надмірно лікованих пацієнтів, яким буде краще від деінтенсифікація фармакотерапії. Ми показали, що фізіологічно цілком можливо переводити пацієнтів зі схеми з БЩІ на ІДегЛіра, оскільки пацієнти, які від початку отримували надмірне лікування, у нашому дослідженні досягали аналогічних або кращих значень HbA1c, мали менше епізодів гіпоглікемії, втрачали масу тіла і при цьому робили лише одну ін'єкцію ІДегЛіра після переходу з попередньої складної схеми інсулінотерапії. Наші спостереження підтверджують гіпотезу про те, що комбіноване лікування ліраглутидом з інсуліном деглюдек має довгострокові переваги перед схемою терапії з БЩІ. Досягнення цільового значення HbA1c знижує ризик розвитку мікросудинних ускладнень, а втрата маси тіла, що спостерігається при застосуванні ІДегЛіра, доповнює сприятливий вплив цього ефекту на чутливість до інсуліну. Крім того, необхідність вводити ін'єкції лише один, а не 2–4 рази на добу, а також зменшення ризику розвитку гіпоглікемії при застосуванні ІДегЛіра помітно покращують якість життя та дотримання режиму терапії.

Однак наше проспективне дослідження з аналізом даних до та після втручання, проведене в умовах реальної практики, все ж має ряд обмежень. Дослідження було нерандомізованим, не засліпленим, без контрольних груп та проводилося в одному центрі. Крім переходу на ІДегЛіра, титрування дози метформіну також впливало на ефективність зниження рівня HbA1c, але ми не могли оцінити потужність цього ефекту. Можливо також, що у пацієнтів, які отримували людський інсулін, перехід на аналог базального інсуліну другого покоління призводив до зниження ризику гіпоглікемії та більш якісного глікемічного контролю. Крім того, період спостереження був досить коротким, а розмір вибірки був порівняно невеликим, тому в нашому центрі триває набір учасників, оскільки ми хочемо підтвердити наші результати у більш широкій групі пацієнтів та протягом більш тривалого періоду подальшого спостереження.

Висновки

Наші попередні дані свідчать про те, що переведення пацієнтів з добре компенсованим (або надмірно компенсованим) ЦД 2-го типу різного віку зі схеми БЩІ з низькою ЗДД інсуліну на ІДегЛіра в повсякденній клінічній практиці є безпечним методом, який дозволяє отримати аналогічний або кращий глікемічний контроль, значно знижує потребу в інсуліні та спричиняє втрату зайвої маси тіла. Слід зазначити, що такий підхід, однак, може бути пов'язаний з минущими травними симптомами.

Спрощення складних схем терапії зменшує терапевтичний тягар і може покращити прихильність пацієнтів до лікування.

Вперше опубликовано: Z. Taybani, B. Botyik. Monika Katko, A. Gyimesi, T. Varkonyi. Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes. Diabetes Ther (2019) 10:1869–1878. https://doi.org/10.1007/s13300-019-0673-8.

Стаття надрукована за ліцензією CC Attribution-ShareAlike 4.0 International.

Література

1. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetes Care. 2015;38:140–9.
2. Jermendy G, Gaa l Z, Gero} L, Hidvegi T, et al. Clinical practice guideline—diagnosis, antihyperglycaemic treatment and care of patients with diabetes in adulthood. Diabetol Hungar. 2017;25(1):3–77.
3. American Diabetes Association. 11. Older adults: standards of medical care in diabetes—2018. Diabetes Care. 2018;41(Suppl. 1):S119–25.
4. Chassin MR, Galvin RW. The urgent need to improve health care quality. Institute of Medicine National Roundtable on Health Care Quality. JAMA. 1998;280(11):1000–5.
5. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. JAMA Intern Med. 2015;175(3):356–62.
6. Tseng CL, Soroka O, Maney M, Aron DC, Pogach LM. Assessing potential glycemic overtreatment in persons at hypoglycemic risk. JAMA Intern Med. 2014;174(2):259–68.
7. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treated glycosylated hemoglobin levels in individuals with diabetes mellitus vary little by health status: a retrospective cohort study. Medicine (Baltimore). 2016;95(24):e3894.
8. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, et al. Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus. JAMA Intern Med. 2015;175(12):1942–9.
9. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treatment deintensification is uncommon in adults with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2017;10(4):e003514.
10. Maciejewski ML, Mi X, Sussan J, et al. Overtreatment and deintensification of diabetic therapy among Medicare beneficiaries. J Gen Intern Med. 2018;33(1):34–41.
11. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. JAMA Intern Med. 2016;176(7):1023–5.
12. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications—use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. J Diabetes Complications. 2018;32(4):444–50.
13. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. Diabetes Care. 2018;41(5):1009–16.
14. Gough SC, Jain R, Woo VC. Insulin degludec/liraglutide (IDegLira) for the treatment of type 2 diabetes. Expert Rev Endocrinol Metab. 2016;11(1):7–19.
15. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2019. Diabetes Care. 2019;42(Suppl. 1):S90–102.
16. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. Diabetes Care. 2015;38(4):588–95.
17. Khunti K, Davies MJ. Clinical inertia versus overtreatment in glycaemic management. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018;6(4):266–8. https://doi. org/10.1016/S2213-8587(17)30339-X.
18. Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(11):885–93.
19. Gough SC, Bode BW, Woo VC, et al. One-year efficacy and safety of a fixed combination of insulin degludec and liraglutide in patients with type 2 diabetes: results of a 26-week extension to a 26-week main trial. Diabetes Obes Metab. 2015;17(10):965–73.
20. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2016;375(4):311–22.
21. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017;377(8):723–32.
22. Leighton E, Sainsbury CA, Jones GC. A practical review of C-peptide testing in diabetes. Diabetes Ther. 2017;8(3):475–87.
23. Rosenstock J, Ahmann AJ, Colon G, Scism-Bacon J, Jiang H, Martin S. Advancing insulin therapy in type 2 diabetes previously treated with glargine plus oral agents. Diabetes Care. 2008;31(1):20–5.
24. Hollander P, Cooper J, Bregnhøj J, Pedersen CB. A 52-week, multinational, open-label, parallel-group, noninferiority, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine in a basal–bolus regimen with mealtime insulin aspart in patients with type 2 diabetes. Clin Ther. 2008;30(11): 1976–87.

Simplifying Complex Insulin Regimens While Preserving Good Glycemic Control in Type 2 Diabetes

Zoltán Taybani, Balázs Bótyik, Mónika Katkó, András Gyimesi,Tamás Várkonyi

Abstract

Introduction. Type 2 diabetic patients suffering from severe hyperglycemia are often assigned a regimen involving multiple daily injections (MDI) of insulin. If the glucose toxicity resolves, the regimen can potentially be simplified, but there are no guidelines for this, and many patients are left on the MDI regimen. We aimed to prospectively examine the safety and efficacy of switching from MDI to once-daily IDegLira, a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide, in relatively well controlled (HbA1c ≤ 7.5 %) subjects with type 2 diabetes on a low total daily insulin dose (TDD).

Methods. 62 adults with type 2 diabetes (baseline age 64.06 ± 10.24 years, HbA1c 6.42 ± 0.68%, BMI 33.53 ± 6.90 kg/m^2, body weight 93.81 ± 19.26 kg, TDD 43.31 ± 10.99 IU/day, insulin requirement 0.47 ± 0.13 IU/kg, duration of diabetes 10.84 ± 7.50 years, mean ± SD) treated with MDI ± metformin were enrolled in our study. Previous insulins were stopped and once-daily IDegLira was started. IDegLira was titrated by the patients to achieve a self-measured pre-breakfast blood glucose concentration of < 6 mmol/L.

Results. After a mean follow-up period of 99.2 days, mean HbA1c had decreased by 0.30% to 6.12 ± 0.65% ($p < 0.0001$), body weight had decreased by 3.11 kg to 90.70 ± 19.12 kg ($p < 0.0001$), and BMI had reduced to 32.39 ± 6.71 kg/m^2 ($p < 0.0001$). After 3 months of treatment, the mean dose of IDegLira was 20.76 ± 6.60 units and the mean insulin requirement had decreased to 0.23 ± 0.08 IU/kg. IDegLira ± metformin combination therapy was found to be safe and generally well tolerated. During the month before the baseline visit, 28 patients (45 %) had at least one episode of documented or symptomatic hypoglycemia, while only 6 (9.67 %) patients reported a total of 13 documented episodes during the follow-up.

Conclusion. In everyday clinical practice, switching from low-dose MDI to IDegLira in patients with well-controlled type 2 diabetes is safe, may result in weight loss and similar or better glycemic control, and substantially reduces the insulin requirement. Simplifying complex treatment regimens decreases treatment burden and may improve adherence to therapy.

Keywords: Deintensification, IDegLira, Overtreatment, Simplification, Type 2 diabetes.

Clinical Trial Number: NCT04020445.

Позитивні ефекти Вілдагліптину та його комбінації з Метформіном при терапії цукрового діабету 2-го типу у пацієнтів з коморбідною патологією

Я. А. Саєнко

Резюме

Останніми роками в патогенезі таких захворювань, як цукровий діабет, ожиріння, гіпертензія, розглядається і така важлива ланка патогенезу, як запалення. Запалення будь-якого ґенезу включає у свій розвиток порушення мікроциркуляції, які в свою чергу асоційовані з ендотеліальною дисфункцією, тому остання вважається спільною ланкою патогенезу цукрового діабету 2-го типу, ожиріння та їх ускладнень. Сучасне лікування цукрового діабету 2-го типу передбачає застосування препаратів Метформіну та високо селективних інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), зокрема Вілдагліптину. Використовуються також і комбінації цих двох препаратів, як, наприклад, у складі препарату «Айглімет» виробництва АТ «Фармак». У даному огляді узагальнені результати найновіших світових досліджень ефектів комбінованих препаратів Метформіну та Вілдагліптину на перебіг цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, серцево-судинних захворювань, когнітивних дисфункцій, тощо. Наведені також дані щодо молекулярних механізмів ендотеліопротективної функції зазначених препаратів.

Вступ

Протягом останніх років у патофізіології був значно змінений погляд на типовий патологічний процес запалення, що раніше розглядався, переважно, як гострий стан у відповідь на пошкодження клітин чи потрапляння до організму хвороботворного агента. Тепер запалення розглядається, як ланка патогенезу таких захворювань, що раніше не вважалися запальними, серед яких і цукровий діабет (особливо 2-го типу), і ожиріння, і гіпертензія та інші хронічні порушення. При цьому запалення за цих патологій носить переважно хронічний, затяжний та слабко виражений характер [1, 2, 3].

Запалення будь-якого ґенезу включає у свій розвиток порушення мікроциркуляції, що ведуть до уражень нормальної перфузії тканин, гіпоксичних явищ, накопичення метаболітів, тощо. Порушення мікроциркуляції безпосередньо асоційовані з ушкодженою функцією ендотелію судин, так званою, ендотеліальною дисфункцією. Тому прийнято вважати, що саме ендотеліальна дисфункція є спільною ланкою патогенезу таких захворювань, як, зокрема, ожиріння та цукровий діабет 2-го типу, а також серцево-судинних захворювань, що розвинулися як самостійно, так і внаслідок зазначених патологій [4].

Сучасне лікування цукрового діабету 2-го типу передбачає застосування препаратів Метформіну та високо селективних інгібіторів дипептидилпептидази 4 (ДПП-4), зокрема Вілдагліптину. Використовуються також і комбінації цих двох препаратів, як, наприклад, у складі препарату «Айглімет» виробництва АТ «Фармак». Такі комбіновані препарати мають ряд переваг не тільки у лікуванні гіперглікемії та цукрового діабету 2-го типу, а й у покращенні ендотеліальної дисфункції, зниженні запальних явищ, захисті ендотелію, покращенні мікроциркуляції. Вони також здатні не підвищувати

Я. А. Саєнко, *к. мед. н.*

Кафедра діабетології Національного університету охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

ризик серцево-судинних подій та ускладнень і справляють позитивні ефекти на когнітивні функції. Ці та інші результати нових світових досліджень в цьому напрямку узагальнені у представленому огляді.

Молекулярні механізми дії комбінації Метформіну та інгібіторів ДПП-4

Незважаючи на широке використання як Метформіну та інгібіторів ДПП-4, механізми їх дії лишаються не до кінця з'ясованими. Так відомо, що Метформін справляє свій гіпоглікемічний ефект переважно через зниження глюконеогенезу в печінці, а також через протидію глюкагону та опосередкованої ним внутрішньоклітинної сигналізації. Основним внутрішньоклітинним компартментом, де справляє свій ефект Метформін, є мітохондрії, а однією з головних його молекулярних мішеней є протеїнкіназа, що активується АМФ (AMP-activated protein kinase (AMPK)) [5].

В той самий час ендотеліопротекторний, антидіабетичний та інші спектри терапевтичної активності інгібіторів ДПП-4 пов'язані, зокрема, не тільки з ефектами, опосередкованими глюкагоноподібним пептидом. У діабетичних мишей була продемонстрована здатність Вілдагліптину активувати на ендотеліоцитах кальцієвий канал під назвою Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 4. Через цей канал відбувається вхід кальцію всередину клітини, що, серед іншого, призводить до активації вже згаданої мішені Метформіну: протеїнкінази, що активується АМФ. Все це разом дозволяє протидіяти утворенню активних форм кисню та іншим патологічним наслідкам гіперглікемії. Такий механізм призводить не тільки до зниження та контролю глікемії але й безпосередньо пояснює властивості препарату попереджувати та покращувати перебіг ендотеліальної дисфункції [6].

Відтак стає очевидним, що комбіновані засоби лікування цукрового діабету 2-го типу, що містять у своєму складі обидва компоненти (Метформін та Вілдагліптин) будуть справляти посилений, більш виражений та комплексний ефект, активуючи двома різними шляхами протеїнкіназу, що активується АМФ, та справляючи виражений ендотеліопротекторний ефект, запобігаючи, відтак, порушенням мікроциркуляції та іншим патологічним процесам, що супроводжують цукровий діабет 2-го типу, ожиріння та інші супутні патології.

Результати клінічних досліджень

Протягом останніх років була проведена досить велика кількість клінічних досліджень ефектів Метформіну та Вілдагліптину, як поокремо, так і в комбінації, при різних патологіях, що часто супроводжують цукровий діабет 2-го типу та ожиріння. Як вказувалося вище, майже при всіх таких патологіях спільною ланкою патогенезу є ендотеліальна дисфункція.

Результати досліджень Вілдагліптину

Зокрема у роботі A. Schiappacassa та співавторів досліджувався цілий спектр параметрів, що невідкладно реагують на введення Метформіну чи Вілдагліптину. Одним з таких параметрів була постпрандіальна ліпідемія, що сама по собі є фактором ризику серцево-судинних подій. В дослідженні брали участь наївні пацієнти із цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням (індекс маси тіла більше 30 кг/м^2, всього 38 осіб віком від 19 до 50 років), які отримували збагачену ліпідами їжу та були рандомізовані за прийомом або Метформіну, або Вілдагліптину. Функція ендотелію у цьому дослідженні оцінювалася за допомогою відео капіляроскопії та лазерного допплер флоуметра натще та через 30, 60, 120 і 180 хвилин після прийому збагаченої ліпідами дієти. Паралельно досліджувалися густина плазми крові, біомаркери запалення та окисного стресу, деякі гастро-інтестинальні пептиди та метаболічний профіль пацієнтів. При відсутності різниці між параметрами учасників дослідження на його початку, пізніше були виявлені деякі незалежні ефекти Метформіну та Вілдагліптіну. Зокрема, останній підвищував глюкагоно-подібний пептид 1, у порівнянні з Метформіном, суттєво змінював рівень інсуліну та, очікувано, пригнічував активність ДПП-4. Метформін

спричинював збільшення функціональної щільності капілярів та їх залучення у мікроциркуляцію, а Вілдагліптин попереджував постпрандіальні зміни мікроциркуляції та вазомоторики [7].

Такі результати, продемонстровані на окремих препаратах, свідчать про гарні перспективи застосування комбінації Метформіну та Вілдагліптину для попередження ендотеліальної дисфункції, зокрема постпрандіальної, викликаної дієтою з високим вмістом ліпідів.

Ці дані чудово узгоджуються із великим тайванським дослідженням щодо впливу Вілдагліптину на розвиток серцево-судинних подій у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, ожирінням та гострим коронарним синдромом чи інсультом в анамнезі. Було досліджено 3750 пацієнтів з страхової бази даних Тайваню, 1250 з яких отримували лікування Вілдагліптином. Таке лікування, як показало статистичне дослідження, не асоціювалося із підвищеним ризиком серцево-судинної смертності, інфаркту міокарду, інсульту чи госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Це опосередковано вказує на вазопротекторні властивості Вілдагліптину та на відсутність необхідності не призначати його, чи переривати лікування ним, у разі наявності серцево-судинних подій в анамнезі пацієнта [8].

Схожі дані були також отримані японськими дослідниками. В ході трирічного постмаркетингового вивчення серцево-судинної ефективності та безпечності Вілдагліптину в 3831 пацієнта із цукровим діабетом 2-го типу при середній тривалості лікування препаратом 2,7 років частота великих серцево-судинних подій становила 6 випадків на 1000 осіб в рік, що свідчить про високу толерантність до Вілдагліптину та, відповідно, його безпечність у відношенні серцево-судинних захворювань [9].

Нарешті ще одне подібне дослідження виявило, що у порівнянні з плацебо, Вілдагліптин не має суттєвих ефектів на фракцію викиду лівого шлуночка, але призводить до підвищення об'єму лівого шлуночка у пацієнтів із серцевою недостатністю та систолічною дисфункцією лівого шлуночка на тлі цукрового діабету 2-го типу, що, попри недостатню клінічну ясність, не асоціювалося із збільшенням частоти серцево-судинних подій чи госпіталізації у зв'язку із серцевою недостатністю [10, 11].

Таким чином, раннє застосування інгібіторів ДПП-4 дозволяє забезпечити гарний глікемічнй контроль та захист ендотелію, що позитивно впливає не тільки на перебіг цукрового діабету 2-го типу, а й дозволяє попередити розвиток його ускладнень. Зокрема були продемонстровані властивості Вілдагліптину попереджувати розвиток ураження нирок навіть у пацієнтів, що вже при виявленні цукрового діабету 2-го типу мали низьку клубочкову фільтрацію [12], знижувати ризик виникнення гострого панкреатиту [13], а також у пацієнтів із іншими ускладненнями [14]. Продемонстрована також ефективність додавання Вілдагліптину до терапії інсуліном у пацієнтів, що перебувають на гемодіалізі [15].

Проте ще більш перспективним видається раннє застосування комбінованих препаратів Метформіну та Вілдагліптину, таких як, наприклад, препарат «Айглімет» виробництва АТ «Фармак», про що детальніше мова піде нижче.

Результати досліджень Вілдагліптину в комбінації з Метформіном

Велике світове дослідження в реальних умовах під назвою GUARD мало на меті дослідити ефективність та безпечність лікування як Вілдагліптином окремо, так і його комбінацією з Метформіном. Зокрема єгипетське крило цього дослідження, що включало 2786 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу (з них 655 пацієнтів отримували тільки Вілдагліптин, а 2131 — його комбінацію з Метформіном) продемонструвало значне зниження глікозильованого гемоглобіну HbA1c протягом 24 тижнів на 1,47 та 1,62 % відповідно. При чому обидва методи лікування переносилися легко, що документувалося наявністю побічних ефектів та дій [16].

Подібні результати спостерігалися у єгипетських пацієнтів із цукровим діабетом

2-го типу, що перебували додатково й на інсуліновій терапії. Так на 12-й тиждень лікування рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c знизився на 1,3 ± 0,9 % (p < 0,0001) у групі, що отримували Вілдагліптин та Метформін й на 1,1 ± 0,9 % (p = 0,0001) у групі пацієнтів, що отримували тільки Вілдагліптин, 27,1 % та 11,1 % пацієнтів відповідно досягли рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c < 7 % [17].

Інше рандомізоване, подвійно-сліпе, паралельне дослідження VERIFY мало на меті порівняти вплив на тривалість глікемії, яка оцінювалася за рівнем глікозильованого гемоглобіну HbA1c, початкової терапії у пацієнтів з перше виявленим діабетом 2-го типу одразу комбінацією Метформіну з Вілдагліптіном з класичним покроковим стартом терапії одним лише Метформіном чи одним лише Вілдагліптином. Дослідження виявило, що раннє застосування комбінованої терапії забезпечує більш значний та швидкий вплив на нормалізацію рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c, при чому такий ефект і тривав значно довше. Результати цього дослідження ставлять під певний сумнів правильність покрокового призначення терапії у пацієнтів з вперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу, оскільки для прийняття рішення про подальше лікування у класичній схемі необхідно дочекатися декомпенсації вуглеводного обміну, а також через додаткову ендотеліопротекцію, яку забезпечує комбінована схема [18, 19, 20].

Ще одним важливим дослідженням безпечності та ефективності поєднання Метформіну та Вілдагліптину в одній таблетці для пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу є рандомізоване, обсерваційне, мультицентрове випробування в умовах «реального життя» G-FORCE. Це дослідження включало 1230 пацієнтів, частина з яких отримувала Метформін та Вілдагліптин окремими формами випуску, а інша частина лікувалася поєднанням цих речовин у одній таблетці. Досліджуваним параметром ефективності лікування був рівень глікозильованого гемоглобіну HbA1c, а безпечність препарату визначалася за частотою виникнення побічних явищ чи ускладнень основного захворювання. Дане випробування показало, що у «реальному житті» протягом 180-ти днів спостереження поєднання Вілдагліптину та Метформіну в одній таблетці було не менш ефективним щодо контролю глікемії та не більш небезпечним, ніж одночасна терапія цими препаратами в різних формах випуску [21].

Таке дослідження наглядно демонструє безпечність ефективність та зручність застосування препарату «Айглімет» виробництва АТ «Фармак» у пацієнтів із цукровим діабетом другого типу.

Крім того, додавання Вілдагліптину до терапії Метформіном у пацієнтів похилого віку із ризиком розвитку порушень зі сторони психіки ефективно попереджувало розвиток когнітивних дисфункцій у порівнянні з монотерапією [22].

Отже, раннє застосування комбінованих препаратів Метформіну та Вілдагіптину на кшталт препарату «Айглімет» виробництва АТ «Фармак» забезпечує потужний своєчасний глікемічний контроль, ендотеліопротекторну функцію, попередження розвитку ускладнень цукрового діабету другого типу та більше відповідає сучасному розумінню ланок патогенезу, залучених у розвиток цукрового діабету другого типу, ожиріння та інших асоційованих із ними захворювань.

Література

1. E. P. C. van der Vorst, L. J. F. Peters, M. Müller, S. Gencer, Y. Yan, C. Weber, Y. Döring, G-Protein Coupled Receptor Targeting on Myeloid Cells in Atherosclerosis, Front Pharmacol 10, 531 (2019).
2. M. Abbasalizad Farhangi, M. Vajdi, L. Nikniaz, Z. Nikniaz, The interaction between dietary inflammatory index and 6 P21 rs2010963 gene variants in metabolic syndrome, Eat Weight Disord (2019), doi:10.1007/s40519-019-00729-1.
3. E. G. Bentley, G. Pugh, L. R. Gledhill, R. J. Flynn, An analysis of the immune compartment within bovine adipose tissue, Dev. Comp. Immunol. 100, 103411 (2019).
4. Е.А. Шестакова. Возможности ранней комбинированной терапии сахарного диабета 2-го типа. // Проблемы эндокринологии, 5, 2015. doi: 10.14341/probl201561556-59.
5. Ida Pernicova & Márta Korbonits. Metformin—mode of action and clinical implications for diabetes and cancer. // Nature Reviews Endocrinology, 2014;Vol.10,pp143–156.

6. Peng Gao, Li Li, Xiao Wei, et al. Activation of Transient Receptor Potential Channel Vanilloid 4 by DPP-4 (Dipeptidyl Peptidase-4) Inhibitor Vildagliptin Protects Against Diabetic Endothelial Dysfunction // Hypertension. 2020;75:00-00. DOI: 10.1161/Hypertensionaha.119.13778.
7. Alessandra Schiappacassa, Priscila A. Maranhão, Maria das Graças Coelho de Souza, et al. Acute E_ects of Metformin and Vildagliptin after a Lipid-Rich Meal on Postprandial Microvascular Reactivity in Patients with Type 2 Diabetes and Obesity: A Randomized Trial. // J. Clin. Med. 2020, 9, 3228; doi:10.3390/jcm9103228.
8. Dong-Yi Chen, Yan-Rong Li, Chun-Tai Mao, et al. Cardiovascular outcomes of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus after acute coronary syndrome or acute ischemic stroke. // J Diabetes Investig. 2020;11(1):110-124. doi: 10.1111/jdi.13078.
9. Yosuke Ishida, Hiroki Murayama, Yohei Shinfukuб et al. Cardiovascular safety and effectiveness of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a 3-year, large-scale post-marketing surveillance in Japan. // Expert Opinion on Drug Safety, 2020, DOI: 10.1080/14740338.2020.1740679
10. John J.V. McMurray, Piotr Ponikowski, Geremia B. Bolli, et al. Effect of Vildagliptin on Left Ventricular Function in Patients With Type 2 Diabetes and Congestive Heart Failure;(NCT00894868) (J Am Coll Cardiol HF 2017)
11. Демидова Т.Ю., Куленок С.Г., Гасанзаде П.А. Патогенетические предпосылки применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в управлении сахарным диабетом типа 2. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 23–28.
12. Roberto Trevisan. The Role of Vildagliptin in the Therapy of Type 2 Diabetic Patients with Renal Dysfunction. // Diabetes Ther. 2017, DOI 10.1007/s13300-017-0302-3.
13. Rachael Williams, Wolfgang Kothny, Carmen Serban, Sandra Lopez-Leon, Raymond Schlienger. Pancreatic safety of vildagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A European, noninterventional, postauthorization safety study. // Endocrinol Diab Metab. 2019;2:e00052. DOI: 10.1002/edm2.52.
14. Gillian M. Keating. Vildagliptin: A Review of Its Use in Type 2 Diabetes Mellitus. // Drugs (2014) 74:587–610, DOI 10.1007/s40265-014-0199-3
15. Marion Munch, Laurent Meyer, Thierry Hannedouche, et al. Effect of adding vildagliptin to insulin in haemodialysed patients with type 2 diabetes: The VILDDIAL study, a randomized, multicentre, prospective study. // Diabetes Obes Metab. 2020;22:978–987. DOI: 10.1111/dom.13988
16. Salah Shelbaya & Sameh Rakha (2017): Effectiveness and safety of vildagliptin and vildagliptin add-on to metformin in real-world settings in Egypt – results from the GUARD study, Current Medical Research and Opinion, DOI: 10.1080/03007995.2016.1277199.
17. Ibrahim El Ebrashy, Nabil El Kafrawy, Rana Raouf, Diana Yousry. Effectiveness, safety, and tolerability of vildagliptin or vildagliptin/metformin combination in patients with type 2 diabetes uncontrolled on insulin therapy in a real-world setting in Egypt: The OMEGA study. // Diabetes research and clinical practice, 162, (2020), 108042. https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108042
18. David R Matthews, Päivi M Paldánius, Pieter Proot, et al. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. // Lancet. 2019;394(10208):1519-1529. doi: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
19. Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Доверяй и VERIFY: роль комбинированной терапии метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в дебюте сахарного диабета 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):334–339. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339.
20. М.В. Шестакова, М.Б. Анциферов, А.С. Аметов, и др.. Какие новые возможности для клинической практики открывает исследование Verify и какова его ценность для пациентов с впервые выявленным сд 2 типа? Совместное заключение по итогам экспертного совета. 6 ноября 2019 г. // Сахарный диабет. 2020;23(1):106-110. doi: 10.14341/DM12404.
21. Luc Van Gaal . Michel P. Hermans . Evis Daci. Effectiveness and Tolerability of Vildagliptin and the Single Pill Combination of Vildagliptin and Metformin in "Real-World" Management of Type 2 Diabetes Mellitus: The G-FORCE Study. Diabetes Ther. 2019, https://doi.org/10.1007/s13300-019-0601-y.
22. Esra Ates Bulut, Zehra Yagmur Sahin Alak, Ozge Dokuzlar, et al. Cognitive and metabolic outcomes of vildagliptin addition to the therapy in patients with type 2 diabetes mellitus: 26 week follow-up study. // Archives of Gerontology and Geriatrics 88 (2020) 104013. https://doi.org/10.1016/j.archger.2020.104013.

Positive effects of Vildagliptin and its combinations with Metformin in therapy of patients with type 2 diabetes and comorbid pathology

Ya. A. Sayenko

Abstract

In recent years, in the pathogenesis of such diseases as diabetes, obesity, hypertension, such an important link of pathogenesis as inflammation is also considered. Inflammation of any genesis is included in its own in the development of microcirculation disorders, which in turn are associated with endothelial dysfunction. Therefore, the latter is considered a common link in the pathogenesis of type 2 diabetes, obesity and their complications. Modern treatment of type 2 diabetes involves the use of Metformin and highly selective dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors, in particular Vildagliptin. There are also combinations of these two medications, as, for example, in the composition of the medication "Aiglimet" produced by Ukrainian company Farmak. This review summarizes the results of the latest global research effects of combination of the medications Metformin and Vildagliptin on the course of type 2 diabetes, obesity, cardiovascular diseases, cognitive dysfunctions, etc. There are also data on molecular mechanisms of the endothelioprotective functions of these medications.

Keywords: type 2 diabetes, endothelial dysfunction, treatment of type 2 diabetes, dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) inhibitors.

НОБЕЛІВСЬКА ПРЕМІЯ. ЛАУРЕАТИ З МЕДИЦИНИ ТА ФІЗІОЛОГІЇ 2021 РОКУ

Цього року премію отримали Девід Джуліус та Ардем Патапутіан «за відкриття рецепторів температури та дотику». Їхні дослідження дозволили зрозуміти, яким чином теплові та механічні подразники сприймаються органами людини та як перетворюються на електричні імпульси, аби передати сигнал у мозок. Обоє науковців працювали в незалежних групах у 90-тих роках XX століття. На той момент вже було відомо, що подразнення із зовнішнього середовища передаються до мозку сенсорними нервовими волокнами. За це відкриття у 1944 році Джозеф Елангер та Герберт Гассер отримали Нобелівську премію з фізіології та медицини. Також вже було відомо, що клітини нервової системи "спілкуються між собою" за допомогою електричних імпульсів. Останні виникають за рахунок потоків іонів. Тому вчені припускали, що слід шукати іонні канали — спеціалізовані білки у вигляді пори на поверхні клітини, які відповідають за іонний обмін між клітиною і довколишнім середовищем.

ВІДКРИТТЯ

Науковці відкрили рецептори, які реагують на механічні подразники шкіри та внутрішніх органів.

Зокрема Девід Джуліус використав капсаїцин, гостру сполуку з перцю чилі, яка спричиняє печіння, щоб ідентифікувати рецептори у нервових закінченнях шкіри, які реагують на тепло. Коли ми їмо перець чилі, то відчуваємо печіння — його викликає хімічна сполука капсаїцин. Капсаїцин активує нервові клітини, спричиняючи больові відчуття, але механізм його дії до 1990-х років був невідомий. Девід Джуліус відкрив рецептор капсаїцину, який пізніше отримав назву TRPV1.

Згодом, це привело дослідника й до інших відкриттів.

Коли Джуліус досліджував здатність білка реагувати на тепло, він зрозумів, що виявив термочутливий рецептор, який активується при холодних температурах. Девід Джуліус і Ардем Патапутіан незалежно один від одного використовували ментол для виявлення цього рецептора. Таким чином, науковці ідентифікували рецептор TRPM8, який активується холодом.

АРДЕМ ПАТАПУТІАН

Народився 1967 року в Бейруті, Ліван. В молодості він переїхав зі зруйнованого війною Бейруту до Лос-Анджелеса, США. Отримав ступінь доктора філософії у 1996 році у Каліфорнійському технологічному інституті, Пасадена, США. Він був докторантом Каліфорнійського університету в Сан-Франциско. З 2000 року працює в Scripps Research, Ла-Хойя, Каліфорнія, де в теперішній час працює професором. З 2014 року — дослідник медичного інституту Говарда Х'юза. В його лабораторії вдалось виявити та описати іонні канали, які активуються змінами теплової енергії й, таким чином, функціонують як молекулярні термометри людського організму.

Вчені визначили іонні канали, пов'язані з TRPV1 і TRPM8, які активувалися від різних температур.

МЕХАНІЗМИ ПОЧУТТІВ ТИСКУ ТА ДОТИКУ

Поки дослідження про механізми відчуття температури розгорталися, залишалося незрозумілим, як механічні подразники можуть бути перетворені в наші почуття дотику та тиску.

Патапутіан для цього дослідження використав чутливі до тиску клітини. Він брав участь у дослідженні Scripps Research, Ла-Хойя, Каліфорнія і помітив, що клітини однієї з клітинних ліній формували електричний сигнал у відповідь на натискання мікропіпеткою. Ардем і його колеги одразу зрозуміли, що ті клітини мали рецептори (іонні канали), тому виділили 72 гени, які, можливо, були генами рецепторів, і по черзі їх «вимикали». Так внаслідок дослідження був відкритий новий механочутливий іонний канал, який отримав назву Piezo1 (від грецького «тиск»).

Згодом був відкритий другий ген, який назвали Piezo2. Він реагує не лише на тиск, а й відповідає за наше відчуття положення різних частин тіла відносно одне одного та у просторі. Патапутіан довів, що Piezo2 являється основним рецептором в цьому процесі, а люди, в яких бракує цього гену, стають перед труднощами при ходьбі в темноті.

Науковці встановили, що Piezo1 and Piezo2 — це чутливі іонні канали, які активуються під час тиску на клітинні мембрани. Крім того, канали Piezo1 та Piezo2 регулюють важливі фізіологічні процеси, зокрема артеріальний тиск, дихання та контроль сечового міхура.

ВАЖЛИВІСТЬ ВІДКРИТТЯ

Відкриття цьогорічних лауреатів важливі не лише з фундаментальної точки зору, адже вони дозволили пояснити, як людина відчуває температуру і дотик. Вони також стали підґрунтям для розробки препаратів проти тяжких захворювань, зокрема, хронічного болю.

За матеріалами
https://suspilne.media
https://medprosvita.com.ua

ДЕВІД ДЖУЛІУС

Народився 1955 р. в Нью-Йорк, США. Отримав ступінь доктора філософії у 1984 році у Каліфорнійському університеті, Берклі та був докторантом Колумбійського університету в Нью-Йорку. Девід Джуліус був прийнятий на роботу до Каліфорнійського університету в Сан-Франциско в 1989 році, де він і зараз є професором. В останнє десятиріччя вивчає молекулярні механізми, які допомагають людям відчувати дотики та біль. Група вчених під його керівництвом виявила ціле сімейство чутливих до температури рецепторів, дозволяючи нервовим волокнам визначати високі й низькі температури, використовуючи при цьому властивості натуральних продуктів, в тому числі гострого перцю.