

D

ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ



№5 (XI) 2022

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



ФОРКСІГА

(дапагліфозин)

КОЛИ ЗАХИСТ ДАРУЄ ЖИТТЯ

Показання:

- ЛІКУВАННЯ ЦД 2 типу
- ЛІКУВАННЯ СНЗнФВ

NEW

ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ ХВОРОБИ НИРОК



ФОРКСІГА – ПЕРШИЙ ТА ЄДИНИЙ ІНЗКТГ-2,

що знижує прогресування ХХН, термінальну стадію
ниркової недостатності та знижує загальну смертність
у пацієнтів з ХХН^{1*}

ЦД – цукровий діабет, СНЗнФВ – серцева недостатність зі зменшеною фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нірок, ІНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного транспортера глюкози 2 типу.

¹ Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІГА, затверджена Наказом МОЗ України №814 від 16.05.2022, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02 термін дії необмежений з 30.11.2018

* єдиний ІНЗКТГ-2, який рекомендований для лікування ХХН за даними Державний реєстр лікарських засобів України, <http://www.drz.com.ua> дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфозин).¹ Склад: діюча речовина: дапагліфозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієвого транспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапії, коли застосування метформи вважається неможливим через непереносимість лікарських засобів; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зменшеною фракцією викиду. Хронічна хвороба нірок. Лікарський засіб Форксига показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нірок. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфозину в поєднанні з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Хронічна хвороба нірок. Рекомендована доза дапагліфозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нірок. Лікарський засіб Форксига потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Таблетки слід ковтати цілими. Корекція дози залежно від функції нірок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при такому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нірок відповідає відомому профілю безпеки дапагліфозину. **Особливості застосування.** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфозином пацієнтів з ШКФ < 45 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрозорніальна ефективність дапагліфозину зменшується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нірок. Тому, якщо показник ШКФ < 45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпотізімічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового глікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфозину для лікування хронічної хвороби нірок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високими рівнями глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міокардіальної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити мониторинг ступеня зменшення об'єму міокардіальної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних операцій або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід припинити; лікування дапагліфозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечею може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекції сечовивідних шляхів; таким чином, при лікуванні пієлонефриту або уросепсису може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфозину. При підозрі на гангрену Фурунгу, застосування препарату Форксига необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфозин не слід застосовувати під час годування груддю. Вплив дапагліфозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. Діти. Безпека та ефективність дапагліфозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. **Упаковка.** По 10 таблеток у бістері, по 3 бістері у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Реєстраційні посвідчення** МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018. **Інформація, представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу.** Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксига. Ця інформація для лікарів. Призначено тільки для поширення на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики, а також для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. **Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича було відмічено виникнення побічної реакції чи випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії АстраЗенека, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенека Україна» одним із наведених нижче способів. Це можливо за телефоном: +38 044 39152 82 (запросити відповідальний за фармакологію) або електронною поштою Ukraine@astrazeneca.com. Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням: <https://contactastamedical.astrazeneca.com/content/astazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html> (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-MedInfo@astrazeneca.com.**





ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 5 (XI) 2022

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

- 6 Слово редактора

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 9 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 Scherthaner
- 23 Особливості перебігу гострого коронарного синдрому у хворих на цукровий діабет
Галушко О. А., Болюк М. В.
Features of the course of acute coronary syndrome in patients with diabetes
Halushko O.A., Boliuk M.V.
- 30 Тривожно-депресивні розлади у пацієнтів з ожирінням
Величко В. І., Лагода Д. О., Данильчук Г. О., Паненко А. В., Венгер Я. І., Колотвіна Л. І., Недашківська В. Г.
Anxiety-depressive disorders in obese patients
Velichko V.I., Lahoda D.O., Danylchuk G.O., Panenko A.V., Venher Y.I., Kolotvina L.I., Nedashkivska V.H.

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

Редакційна колегія
Біссельс Гірт-Ян (Нідерланди)
Власенко М. В. (Україна)
Галушко О. А. (Україна)
Глонті Саломе (Грузія)
Груп Пер-Хендрік (Фінляндія)
Дразнін Борис (США)
Зіглер Ден (Німеччина)
Зіммет Пол (Австралія)
Караченцев Ю. І. (Україна)
Кепмлер Пітер (Угорщина)
Комісаренко С. В. (Україна)
Кравчун Н. О. (Україна)
Кучмеровська Т. М. (Україна)
Міщенко Т. С. (Україна)
Нагібін В. С. (Україна)
Паньків В. І. (Україна)
Саєнко Я. А. (Україна)
Урбанович А. М. (Україна)
Чуприняк Лешек (Польща)

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

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

ЗАСНОВНИК
ВГО «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 симпозиумах 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.

Електронну версію журналу представлено на сайті
www.diabetes-ukraine.org.ua, а також на сайті
Національної бібліотеки імені В. І. Вернадського
в розділі «Наукова періодика України».

Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтєнер лише
1 капсула
на тиждень!*

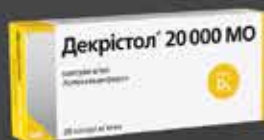
Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень



(незалежно від початкового рівня
у період з листопада по квітень)



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень



(протягом 6–12 тижнів)

ПОТІМ

1 капсула
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі жовті капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № ДА/17901/01/01, наказ МОЗ України від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Вільна детальна інформація вислана в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО, вітаміну D₃. Показання: Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком, як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання: Підвищена чутливість до активних речовин, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпералбуміноз. Гіперліпідемія. Гіперхолестеролемія. Гіперфосфатемія. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зареєстровані на тлі прийому Німєсто (від 1/1000 до < 1/100): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mib

Виробник: mib GmbH Arzneimittel, Іспанія www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Холосківський узви, 13
Тел./факс: (044) 254-39-36(38)

Інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ, лікарів та фармацевтичних працівників, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 5 (XI) 2022

Зміст

ДОСЯГНЕННЯ ТА ЗАСТОСУВАННЯ

38 Метаболічні ефекти емпагліфлозину

Кедик А. В., Куцин О. О.

Metabolic effects of empagliflozine

Kedyk A. V., Kutsyn O. O.

ОГЛЯДИ

57 Цукровий діабет та інсульт

Маньковський Б. М.

Diabetes and stroke

Mankovsky B. M.

ПОДІЇ

70 Науково-медична конференція з міжнародною участю
GRAND ROUND 2022

Scientific and medical conference with international participation
GRAND ROUND 2022

73 Нобелівська премія з медицини та фізіології 2022

Nobel Prize in Medicine and Physiology 2022



Обкладинка п'ятого номера журналу «Діабет Ожиріння Метаболічний синдром» присвячена трагічним подіям, що відбулися в Україні у жовтні 2022 року. А саме масовані терористичні атаки росії по мирним українським містам та енергетичним об'єктам.



УКРАЇНСЬКА АСОЦІАЦІЯ ДІАБЕТОЛОГІВ

VIRA
PRODIGECT

АКАДЕМІЯ ДІАБЕТУ: ВІД А ДО Я



МІЖНАРОДНИЙ ОСВІТНІЙ ПРОЄКТ

Проєкт має на меті презентацію актуальної сучасної інформації про всі аспекти діагностики й лікування цукрового діабету для лікарів усіх спеціальностей, що цікавляться проблемами діабету



■ Борис Маньковський



■ Борис Дразнін



■ Яніна Саєнко



■ Євген Мошкович

ПРОЄКТ, ЩО НАДИХАЄ ПРАЦЮВАТИ!

diabetes-academy.org



Дорогі колеги!

Дозвольте подякувати Вам за активну участь у конференції Grand Round, яка відбулася наприкінці жовтня у Львові з одночасною on-line трансляцією. Незважаючи на війну, обстріли наших міст, великі проблеми з електрикою, ми змогли зібратися і обговорити останні досягнення діабетології! Дуже дякую, шановні колеги, за Вашу участь, інтерес та підтримку!

У новому номері нашого журналу, як завжди, ми пропонуємо до Вашої уваги оригінальні публікації та огляди літератури вітчизняних вчених-клініцистів та іноземних колег.

Борис Маньковський

З глибокою повагою,
Щиро Ваш,
Борис Маньковський

Джардінс®
(емпагліфлозин)

Сінджарді®
(емпагліфлозин /
метформіну гідрохлорид)

При лікуванні цукрового діабету 2 типу¹

СИЛА ДОСЯГТИ БІЛЬШОГО¹-³

ДЖАРДІНС®

- Знижує ризик серцево-судинної смертності на 38%^{†**}
- Подовжує життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ССЗ від 1 до 5 років⁵

СІНДЖАРДІ®

- Комбінація переваг Джардінс® і метформіну в 1 таблетці²

ЗПА — захворювання периферичних артерій; ІМ — інфаркт міокарда; СС — серцево-судинний; ССЗ — серцево-судинне захворювання; ЦД — цукровий діабет; рШКФ — розрхнукова швидкість клубочкової фільтрації

*На додану до зниження рівня глюкози, лікарський засіб ДЖАРДІНС® продемонстрував зниження ваги і артеріального тиску, лікарський засіб ДЖАРДІНС® не показаний для зниження ваги чи зниження артеріального тиску. **Дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА чи ІМ або інсультом в анамнезі^{1,2,3}.

1. Джардінс®. Інструкція для медичного застосування, серпень 2022 р. 2. Сінджарді®. Інструкція для медичного застосування, грудень 2021 р. 3. Häring H, Merker L, Seewaldt-Becker E, et al. EMPA-REG MET Trial Investigators. Empagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetes Care*. 2014;37(6):1650-1659. 4. Zinman B, Wanner C, Lachin J, et al. EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128. 5. Claggett et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trials (CVCT) Forum, 30 November-2 December 2017, Washington DC, USA.

† У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захо́рюванням.

‡ Зниження відносного ризику СС смертності на 38% було досягнуто в загальній популяції дослідження EMPA-REG OUTCOME® (дорослі пацієнти з недостатньо контрольованим цукровим діабетом 2 типу та ІХС, ЗПА або ІМ та інсультом в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49; 0,77; p < 0,001).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®. Склад діючої речовини: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг допоміжних речовин: лактоза, моногідрат та інші. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті. Інші препарати для зниження рівня глюкози в крові, за винятком інсуліну. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичної вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемічними лікарськими засобами. Щодо результатів дослідження комбінованої терапії, зокрема контролю глікемії та серцево-судинних ускладнень, див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Серцева недостатність.** Джардінс® показаний дорослим пацієнтам для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності. **Спосіб застосування та дози.*** Дозування. Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована початкова доза становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу як монотерапія або у складі комбінованої терапії з іншими лікарськими засобами, що застосовуються при цукровому діабеті. Для пацієнтів, які добре переносять емпагліфлозин у дозі 10 мг 1 раз на добу та які мають рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² і потребують більш суворого глікемічного контролю, дозу можна збільшити до 25 мг 1 раз на добу. Максимальна добова доза становить 25 мг (див. нижче і розділ «Особливості застосування»). У пацієнтів з нирковою недостатністю (рШКФ 30–60 мл/хв/1,73 м²) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² становить 10 мг емпагліфлозину 1 раз на добу. **Спосіб застосування.** Таблетки можна приймати з їжею або без їжі, запиваючи водою, не розжовуючи. У разі пропуску дози її слід прийняти, як тільки пацієнт згадає, проте не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. **Побічні реакції.*** Найбільш часті побічні реакції були гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в Інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина. Р.П., в Україні: № UA/14980/01/01, № UA/14980/01/02. Термін дії реєстраційних посвідчень: необмежений з 10.12.2020. * Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Джардінс®.

Коротка інструкція* для препарату Сінджарді®. Склад діючої речовини: емпагліфлозин, метформіну гідрохлорид. 1 таблетка містить 12,5 мг емпагліфлозину та 1000 мг метформіну гідрохлориду;

допоміжні речовини: таблетки 12,5 мг/1000 мг: крохмаль кукурудзяний, коповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, магнію стеарат, плівкова оболонка Opadry® Purple 028200006. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовують при цукровому діабеті. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. **Показання.** Лікування цукрового діабету 2-го типу у дорослих як доповнення до дієти та режиму фізичних навантажень: якщо застосування максимально переносимої дози одного лише метформіну недостатньо; якщо застосування метформіну в комбінації з іншими лікарськими засобами для лікування діабету не забезпечує достатнього глікемічного контролю; якщо пацієнти вже отримують терапію із застосуванням комбінації емпагліфлозину і метформіну у вигляді окремих препаратів. Щодо результатів дослідження застосування комбінації, впливу на глікемічний контроль та серцево-судинні захворювання див. розділи «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Фармакологічні властивості». **Спосіб застосування та дози.*** Дози. Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ ≥ 90 мл/хв) Рекомендована доза становить 1 таблетка двічі на добу. Дозу препарату підбирають індивідуально на основі поточного режиму пацієнта, ефективності та переносимості рекомендованої добової дози 10 мг або 25 мг емпагліфлозину, при цьому не перевищуючи максимальну рекомендовану добову дозу метформіну. **Спосіб застосування.** Препарат СІНДЖАРДІ застосовують двічі на добу під час їжі для зменшення побічних реакцій з боку шлунково-кишкового тракту, пов'язаних із застосуванням метформіну. Таблетки слід ковтати цілими, запиваючи водою. Всі пацієнти повинні продовжувати дотримуватися дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватися низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти ніколи скоріше. Не слід приймати подвійну дозу препарату в один і той же день. **Протипоказання.** Гіперчутливість до діючих речовин або до будь-якої з допоміжних речовин; будь-який тип метаболічного ацидозу (лактоїдоз, діабетичний кетозидоз) (див. розділ «Особливості застосування»), діабетична прекома; тяжка ниркова недостатність (ШКФ < 30 мл/хв) (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»); гострі стани, що можуть змінювати ниркову функцію, такі як зневоднення, тяжка інфекція, шок (див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції»); гострі або хронічні захворювання, що можуть спричинити тяжкий гіпоглікемічний або дихальний недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алергічна інтоксикація, алкоголізм (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Побічні реакції.* Найчастішими побічними реакціями у клінічних дослідженнях були гіпоглікемія (у разі застосування з інсуліном та/або сульфонілсечовиною) та шлунково-кишкові симптоми (нудота, блювання, діарея, біль у животі та втрата апетиту). Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі в Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інґельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інґельхайм Еллас А. Е, Греція або PATEON ФРАНЦІЯ, Франція. Р.П. в Україні: № UA/15722/01/01. Термін дії реєстраційного посвідчення: необмежений з 16.12.2021. * Повна інформація міститься в Інструкції для медичного застосування лікарського засобу Сінджарді®.

інформація про лікарський засіб для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених виключно для професіоналів сфери охорони здоров'я, а також для розповсюдження під час проведення семінарів, конференцій, симпозіумів на медичну тематику або у якості індивідуально спрямованої інформації згідно потреб конкретних професіоналів сфери охорони здоров'я.

При підозрі на побічні реакції, з питаннями щодо якості та помилок при застосуванні лікарських засобів компанії «Берінгер Інґельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом: +380 44 494 12 75 або моб. +380 98 163 7650, або електронною поштою: PV_local_Ukraine@boehringer-ingelheim.com

Питання стосовно медичної інформації, будь ласка, надсилайте на електронну адресу: MEU@BMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

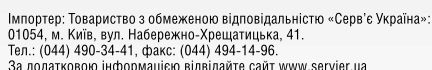
Представництво «Берінгер Інґельхайм РЦБ ГмбХ энд Ко КГ» в Україні: 04073, м. Київ, проспект Степана Бандери, 28А, 3-й поверх; тел.: (044) 494-12-75.

**Boehringer
Ingelheim**

ЗАДЛЯ КРАЩОЇ ПРИХИЛЬНОСТІ*

* Можливість збільшити прихильність до лікування та зменшити кількість візитів в аптеку. Brown M.T. et al. Medication Adherence: WHO Cares? Mayo Clin Proc. 2011; 86 (4): 304–314.

* Для отримання повної інформації ознайомтесь з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон® MR (р/п № UA/2158/02/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).



Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.
Copyright © 2022 ТОВ «Сервіс Україна».
Всі права захищені DMR-C1-2 (2021-2022)-28

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 Scherthaner

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

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 пан-

демією Covid-19 [1]. Серед безлічі проблем, з якими доводиться справлятися, 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 Scherthaner

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'являтися 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 відмінняє 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 ризику тяжкого перебігу та смерті від Covid-19 зростають порівняно з особами, які не страж-

дають 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 залишатися 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 (iNKGKT2) 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]. Суккупні 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 на-

слідки 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. 1а) [14–21]. Це значною мірою зумовлено численними прогалинами в знаннях, що означає, що ми досі не можемо остаточно сказати, чи кожен клас глюкозознижувачих препаратів має негативний, позитивний чи нейтральний вплив на результати Covid-19. Зокрема, ми виявили, що вказівки щодо того, як відновити глюкознижувачу 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 глюкозознижувачі 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 глюкозознижжучих препаратів у веденні цукрового діабету 2-го типу при Covid-19

Публікація	Метформін	Інгібітори НГКГ2	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-Boysse [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 інгібіторами ДПП-4 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 саксипітину та алогліптіну 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 депіратції 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 гіпоглікемічних 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 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 нетоспіталізованих 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 рекомендуваний для пацієнтів у критичному стані з тяжким захворюванням (у вигляді інфузії), але його можна застосовувати у всіх пацієнтів.
Shm [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 стані

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 сплутаними факторами, і досі не зрозуміло, чи забезпечує будь-який із гіпоглікемічних 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 Великій 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 важкого захворювання або смерті.

В рекомендаціях щодо глюкозознижуючої 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

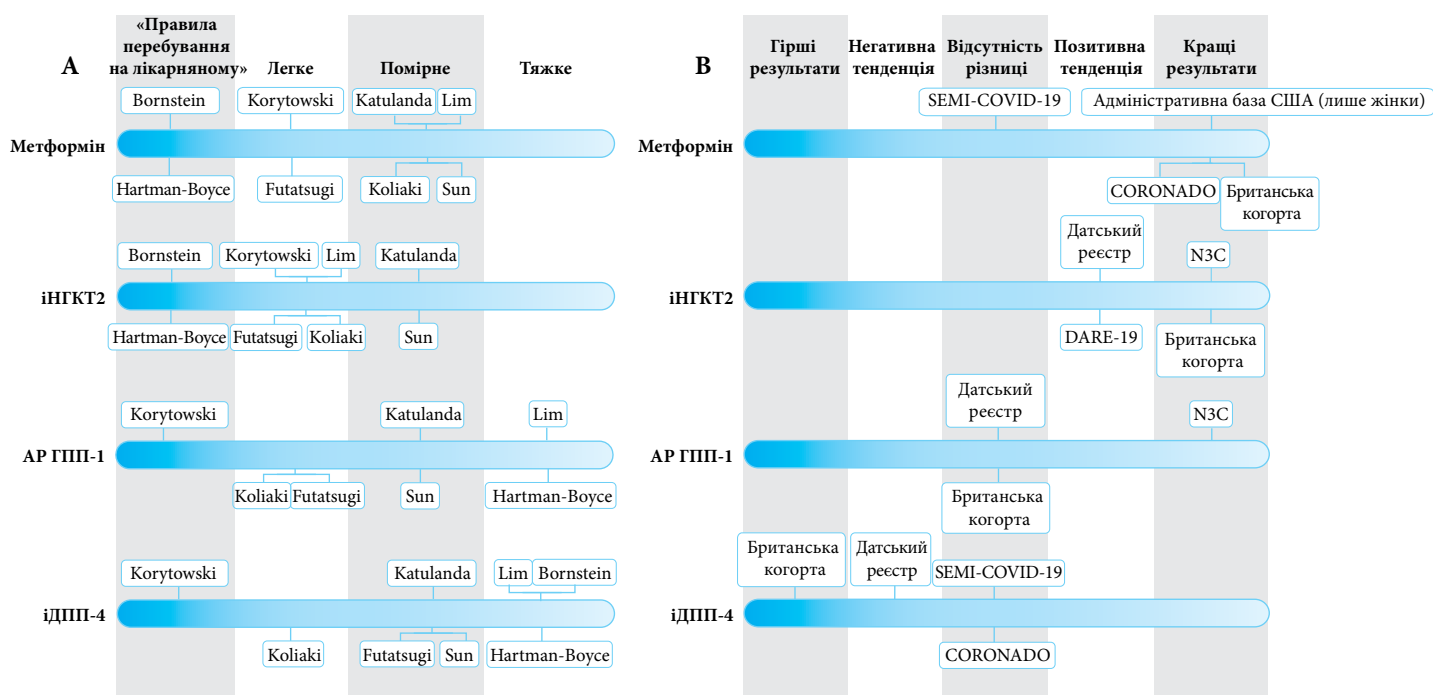


Рис. 1. Рекомендації та дані щодо застосування класів глюкозознижуючих препаратів у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу при Covid-19

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 iНГКТ2	Відсутність значних відмінностей у смертності від Covid-19 порівняно з відсутністю АР ГПП-1	Вища смертність від Covid-19 порівняно з відсутністю iДПП-4	Вища смертність від Covid-19 порівняно з відсутністю інсуліну
~12 500 пацієнтів з позитивним результатом тесту на Covid-19 у лонгitudіній когорті в США (N3C) [88]	Не досліджувались	Нижчі показники 60-денної смертності, викилику швидкої допомоги та госпіталізації порівняно з iДПП-4	Нижчі показники 60-денної смертності, викилику швидкої допомоги та госпіталізації порівняно з iДПП-4	Вищі показники 60-денної смертності, викилику швидкої допомоги та госпіталізації порівняно з iНГКТ2 або АР ГПП-1	Не досліджувались
1970 осіб, які отримують АР ГПП-1, iНГКТ2 або iДПП-4 у загальнонаціональних реєстрах в Данії, які були інфіковані Covid-19 [95]	Не досліджувались	Відсутність значних відмінностей порівняно з АР ГПП-1 або iДПП-4, але тенденція щодо зниження 30-денної смертності порівняно з iДПП-4	Відсутність значних відмінностей порівняно з iНГКТ2	Незначуща тенденція щодо підвищення 30-денної смертності порівняно з iНГКТ2	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 iДПП-4 [96]	Вища 28-денна смертність порівняно з метформіном
~25 000 пацієнтів, які отримували iНГКТ2 або iДПП-4 в умовах первинної допомоги у Великобританії [122]	Не досліджувались	Схожа ймовірність зараження Covid-19, що і для iДПП-4	Не досліджувались	Схожа ймовірність зараження Covid-19, що і для iНГКТ2	Не досліджувались
Рандомізоване контрольоване випробування дапафліозину 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 гіпоглікемії та результати огляду літератури, яка тут обговорюється, ми сформулювали основні принципи глікозознижуючої 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 глікозознижуючої терапії, особливо за відсутності систематичного процесу відновлення лікування.

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

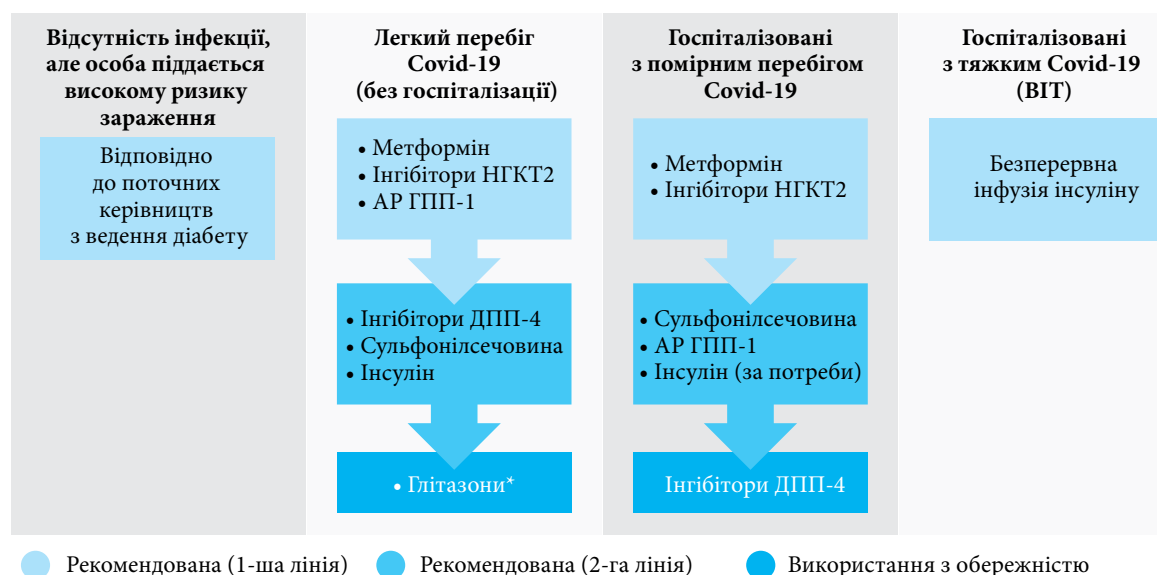


Рис. 2. Запропоновані принципи глікозознижуючої терапії з приводу цукрового діабету 2-го типу при зараженні Covid-19

Примітки: У світлі обмежених наявних даних, включно зі спостережними дослідженнями та дослідженнями DARE-19, разом з рекомендаціями щодо цукрового діабету, розробленими до пандемії, ми обережно пропонуємо ці принципи глікозознижуючої 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 глюкозознижуючу 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 ускладнюються 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 iHГКТ2 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 підхо-

дящих пацієнтів не отримують iHГКТ2 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].

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. Scherthaner G, et al. Worldwide inertia to the use of cardiovascular 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.

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

Вперше опубліковано: Czupryniak et al. The management of type 2 diabetes before, during and after 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.

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. Petrone 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://doi.org/10.1093/eurjpc/zwaa155>.
77. Singh AK, Singh R, Saboo B, Misra A. Non-insulin anti-diabetic 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. 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. Scherthaner 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. Scherthaner 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 cardio-metabolic 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 ND. 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 Czurpryński, 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.

Особливості перебігу гострого коронарного синдрому у хворих на цукровий діабет

Галушко О. А., Болюк М. В.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2022-5-02>

Резюме

Гострий коронарний синдром (ГКС) залишається частою причиною госпіталізації хворих на цукровий діабет (ЦД). Через частий розвиток діабетичної нейропатії вважається, що для даної категорії пацієнтів характерна висока частота атипового перебігу гострого коронарного синдрому, але дані про це досить суперечливі.

Мета дослідження. Визначити особливості клінічного перебігу та проявів больового синдрому у хворих на ГКС із супутнім цукровим діабетом.

Матеріали і методи. У дослідженні взяло участь 36 пацієнтів з ЦД (22 чоловіки та 14 жінок) віком 44–86 років, що були госпіталізовані з приводу ГКС. Оцінка больового синдрому проводилася на момент госпіталізації та одразу після реваскуляризації коронарних артерій за наступними критеріями: візуально-аналоговою шкалою (ВАШ), цифровою оцінювальною шкалою (NRS), клінічними даними і біохімічними маркерами.

Результати. Більша частина пацієнтів (91,67 %) на момент госпіталізації скаржилася на біль у грудях, решту не турбував жоден біль. Під час опитування хворі описували біль як «печіння» (30,56 %), «стискання» (30,56 %), «здавлення» (25,0 %), «поколювання» (5,56 %). Також були скарги на важкість під час дихання (13,89 %), відчуття нестачі повітря (11,1 %), серцебиття (41,67 %). Появу надмірного потовиділення зауважили 16,67 % пацієнтів. Статистично значущої відмінності між результатами оцінки болю за ВАШ та NRS не виявлено ($p > 0,1$). Середнє значення рівня глікемії на момент госпіталізації становило $8,19 \pm 3,45$ ммоль/л (у чоловіків — $8,17 \pm 3,61$ ммоль/л, у жінок — $8,28 \pm 3,13$ ммоль/л). Глікемія більше 10,0 ммоль/л виявлена у 8 пацієнтів, що становило 22,22 % усіх хворих. Серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі з сильним больовим синдромом (62,5 %).

Висновки. У пацієнтів з інфарктом міокарда та цукровим діабетом переважала типова клінічна картина ГКС (91,67 % пацієнтів) над безбольовою формою. До реваскуляризації помірний та сильний біль зустрічався з однаковою частотою; відсутня статистична відмінність між рівнями артеріального тиску, ЧСС та глікемії ($p > 0,1$) у пацієнтів з сильним та помірним больовим синдромом. Гіперглікемія ($\geq 10,0$ ммоль/л) виявлена у 22,22 % хворих, серед яких переважали хворі з сильним больовим синдромом.

Ключові слова: цукровий діабет; гострий коронарний синдром; больовий синдром

Галушко О. А., д. мед. н., проф.
Кафедра сімейної медицини
і амбулаторно-поліклінічної допомоги,
Національний університет охорони
здоров'я України імені П. Л. Шупика,
м. Київ
orcid.org/0000-0001-7027-8110

Болюк М. В., аспірант
Кафедра анестезіології
та інтенсивної терапії,
Національний університет
охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, м. Київ
orcid.org/0000-0002-9394-4179

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, кількість хворих на цукровий діабет (ЦД) у 2021 році становила 537 млн осіб. Поширеність ЦД в Україні збільшилася за останні 10 років наполовину й становила у 2017 році 1,2 мільйони хворих. У 2021 році в Україні налічувалося вже 2 млн 325 тисяч хворих на ЦД, а поширеність цукрового діабету у дорослих у віці від 20 до 79 років становить — 7,1% [1].

Серцево-судинні захворювання, зокрема гострий коронарний синдром (ГКС), залишаються частою причиною госпіталізації хво-

рих на ЦД. Так, за даними Центрів з контролю та профілактики захворювань в США (Centers for Disease Control and Prevention), у 2020 році серед 7,8 мільйонів дорослих пацієнтів, у яких при виписці зі стаціонару одним діагнозів був ЦД, поширеність серцево-судинної патології становила 75,5 на 1000 хворих, у тому числі ІХС була у 18,9 на 1000 пацієнтів [2].

Зважаючи на частий розвиток нейропатії у хворих на діабет [3–5], є думка, що для даної категорії пацієнтів характерна висока частота атипового перебігу гострого коронарного синдрому, та дані про це досить суперечливі [6–8]. Вважається також, що хворі на ЦД рідше скаржаться на тривалий загрудинний біль, задишку та пітливість [9, 10].

Мета

Визначити особливості клінічного перебігу та проявів больового синдрому у хворих на ГКС із супутнім цукровим діабетом.

Матеріали і методи

Було проаналізовано медичні карти та результати опитування 36 пацієнтів (22 чоловіки та 14 жінок) віком 44–86 років, госпіталізованих в ургентному порядку.

До дослідження включено пацієнтів з раніше встановленим ЦД 1-го та 2-го типу та діагностованим гострим інфарктом міокарда (ІМ), яким в ургентному порядку проведено діагностичну коронарографію та стентування. Критеріями невключення досліджуваних були кардіогенний шок; тяжкі невиліковні супутні захворювання.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964–2013 рр.), та наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Кожен пацієнт підписував інформовану згоду на участь у дослідженні.

На госпітальному етапі пацієнтам проводився стандартний набір діагностичних заходів (фізикальне обстеження, інструментальних: ЕКГ, пульсоксиметрія, неінвазивне вимірювання артеріального тиску, лабора-

торних: визначення маркерів пошкодження міокарду Тропонін І, МВ-КФК, загальний та біохімічний аналізи крові, визначення глюкози крові).

Лікування гострого коронарного синдрому відбувалося за стандартною програмою згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів [11] та МОЗ України [12].

Стандартне лікування передбачало:

- 1) медикаментозну терапію (антитромбоцитарна терапія, призначення антикоагулянтів, β -блокаторів, нітратів за показаннями);
- 2) оксигенотерапію за показаннями;
- 3) реваскуляризацію шляхом первинного черезшкірного коронарного втручання зі стентуванням коронарних артерій.

Хірургічні втручання виконувалися в умовах рутинної седації та аналгезії (рівень седації II–III за Ramsey) діазепамом та/або фентанілом та/або морфіном.

Оцінка больового синдрому проводилася на момент госпіталізації та одразу після діагностичної коронарографії та стентування коронарних артерій за наступними критеріями: візуально-аналоговою шкалою, цифровою шкалою, клінічними даними (пітливість, тремор, артеріальний тиск, пульс), біохімічними маркерами (глюкоза крові).

Візуальна аналогова шкала (ВАШ), Visual Analogue Scale (VAS). Цей метод суб'єктивної оцінки болю полягає в тому, що пацієнта просять відзначити на неградуйованій лінії завдовжки 10 см точку, яка відповідає мірі вираженості болю. Ліва межа лінії відповідає визначенню «0» (відсутність болю), права — «10» (біль нестерпний). Як правило, використовуються паперова, картонна або пластмасова лінійка завдовжки 10 см. Зі зворотного боку лінійки нанесені сантиметрові поділки, за якими лікар відмічає отримане значення й заносить у лист спостереження. До безумовних переваг цієї шкали відносяться її простота та зручність. При динамічній оцінці зміна інтенсивності болю вважається об'єктивною й істотною, якщо справжнє значення ВАШ відрізняється від попереднього більш ніж на 13 мм. Візуально-аналогова шкала відображає інтенсивність болю, що відчуває пацієнт на час

обстеження. Інтенсивність болю пацієнт відзначає самостійно [13, 14].

Цифрова оцінювальна шкала (Numerical Rating Scale, NRS). Це шкала, за якою пацієнт може оцінити свій біль від 0 (зовсім не болить) до 10 (нестерпний біль). За результатами шкали біль класифікують наступним чином:

- 0–3 бали — відсутність болю або слабкий біль, що мало турбує;
- 4–6 балів — біль помірний або середнього ступеня інтенсивності;
- 7–10 балів — біль сильної інтенсивності [15, 16].

В ході дослідження виявилось, що серед обстежених пацієнтів було більше чоловіків (22 осіб, 61,11 %), ніж жінок (14 осіб, 38,89 %). Вік пацієнтів варіював від 44 років до 86 років. Середній вік чоловіків складав $60,47 \pm 10,41$ років, жінок — $64,0 \pm 5,66$ років. Половину хворих складали пацієнти віком 55–65 років (19 осіб, 52,78 %). Серед пацієнтів переважали хворі з ЦД 2-го типу ($n=33$; 91,67 %), також було 3 пацієнти (8,33 %) з ЦД 1-го типу. Серед ускладнень ЦД спостерігалися поодинокі випадки діабетичної нефропатії та діабетичної полінейропатії. Четверть пацієнтів мала в анамнезі інфаркт міокарда різної локалізації, 2 пацієнти (5,56 %) раніше перенесли гострий ішемічний інсульт.

Усім пацієнтам проводили діагностичну коронарографію та стентування інфаркт-залежної коронарної артерії. Середня тривалість втручання становила $27,27 \pm 6,47$ хвилин. Найчастіше (у 83,33 % випадків) пацієнтам імплантували 1 стент, у решті ви-

падків (16,67 %) встановлено 2 стенти. Багатосудинні ураження зі стенозами (>60 % просвіту судини) та/або оклюзіями кількох коронарних артерій чи їх гілок спостерігалися у 66,67 % випадків. При цьому ураження 3 гілок вінцевих артерій виявлено в 16 пацієнтів (44,44 %).

Статистичне опрацювання отриманих даних проводили з використанням програмного статистичного пакета STATISTICA 12 та MS Excel. Для порівняння даних використовувався критерій χ^2 Пірсона та t-критерій для залежних вибірок, статистично значущими вважалися результати при $p < 0,05$.

Результати

Характеристика больового синдрому та скарги. Більша частина пацієнтів (91,67 %) на момент госпіталізації скаржилася на біль у грудях, решту не турбував жоден біль. Під час опитування хворі описували біль як «печіння» (30,56 %), «стискання» (30,56 %), «здавлення» (25,0 %), «поколювання» (5,56 %). Також були скарги на важкість під час дихання (13,89 %), відчуття нестачі повітря (11,1 %), серцебиття (41,67 %). Появу надмірного потовиділення зауважили 16,67 % пацієнтів.

Середнє значення оцінки за ВАШ на момент госпіталізації становило $6,29 \pm 1,76$, після відновлення перфузії — $3,17 \pm 1,49$. За NRS середнє значення оцінки болю спочатку становило $6,17 \pm 1,63$, після реваскуляризації — $3,29 \pm 1,23$. Детальна характеристика суб'єктивної оцінки болю відображена у таблиці 1.

Статистично значущої відмінності між результатами оцінки за ВАШ та NRS не вияв-

Таблиця 1. Характеристика больового синдрому за шкалами самооцінки

Шкала	Оцінка, бали	Інтерпретація	При госпіталізації		Після реваскуляризації	
			N	%	N	%
Візуально-аналогова шкала (ВАШ)	0–3	Відсутній/слабкий	3	8,33	23	63,89
	4–6	Помірний	17	47,22	13	36,11
	7–10	Сильний	16	44,44	0	0
Цифрова оцінювальна шкала (NRS)	0–3	Відсутній/слабкий	3	8,33	24	66,67
	4–6	Помірний	18	50,00	12	33,33
	7–10	Сильний	15	41,66	0	0

Таблиця 2. Оцінка показників гемодинаміки залежно від інтенсивності болю

Середнє значення	Пацієнти з сильним боєм під час госпіталізації	Пацієнти з помірним боєм під час госпіталізації	Пацієнти з відсутнім/слабким боєм під час госпіталізації
САТ під час госпіталізації, мм рт. ст.	133,64±20,72	138,82±16,54	130,00±28,28
ДАТ під час госпіталізації, мм рт. ст.	84,27±16,87	82,45±12,00	87,50±24,75
ЧСС під час госпіталізації, уд./хв.	70,17±9,28	72,82±10,16	68,00±2,83
САТ після ревазуляризації, мм рт. ст.	126,33±12,88	127,33±10,01	120,00±28,28
ДАТ після ревазуляризації, мм рт. ст.	85,00±11,10	77,11±11,88	76,50±19,09
ЧСС після ревазуляризації, уд./хв.	70,17±9,28	74,33±10,59	69,50±20,51

лено ($p > 0,1$). Результати суб'єктивної оцінки больового синдрому за ВАШ та NRS свідчать, що до ревазуляризації помірний та сильний біль зустрічався з однаковою частотою. Після проведеного лікування суттєве зниження болю відчували більше половини пацієнтів (відповідно 63,89 % та 66,67 % згідно з ВАШ та NRS). Та все ж значна частина хворих продовжувала скаржитися на помірний біль (від 33,33 % за NRS до 36,11 % за ВАШ).

Оцінка гемодинаміки. Під час госпіталізації середнє значення систолічного артеріального тиску (САТ) становило 135,71±18,70 мм рт. ст., діастолічного (ДАТ) — 83,71±14,67 мм рт. ст., частоти серцевих скорочень (ЧСС) — 73,08±11,35 уд./хв. Детальну характеристику показників гемодинаміки відображено у табл. 2. Статистично значущого

коливання артеріального тиску та ЧСС до та після втручання у пацієнтів з різною інтенсивністю болю не спостерігалось ($p > 0,1$).

Оцінка рівня глікемії. Середнє значення рівня глікемії на момент госпіталізації становило 8,19±3,45 ммоль/л (у чоловіків — 8,17±3,61 ммоль/л, у жінок — 8,28±3,13 ммоль/л). Глікемія більше 10,0 ммоль/л виявлена у 8 пацієнтів, що становило 22,22 % усіх хворих. Серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі з сильним больовим синдромом (62,5 %). Гіпоглікемія не спостерігалася. У пацієнтів з сильним боєм за ВАШ та NRS середній рівень глікемії був 7,85±2,84 ммоль/л та 8,47±3,48 ммоль/л відповідно. За відсутності або слабкому больовому синдромі рівень глюкози крові становив у середньому 6,25±0,21 ммоль/л. Статистично значущої відмінності між рівнями глікемії у

Таблиця 3. Оцінка рівня глікемії у хворих з різною інтенсивністю больового синдрому

Середнє значення	Пацієнти з сильним боєм під час госпіталізації	Пацієнти з помірним боєм під час госпіталізації	Пацієнти з відсутнім/слабким боєм під час госпіталізації
Глікемія під час госпіталізації, ммоль/л	7,85±2,84	8,89±4,23	6,25±0,21
Глікемія після ревазуляризації, ммоль/л	5,90±1,83	7,03±1,42	6,00±0,71

пацієнтів з сильним та помірним больовим синдромом не виявлено ($p > 0,1$). Детальну характеристику рівня глікемії під час госпіталізації відображено у табл. 3.

Обговорення результатів

У нашому дослідженні серед пацієнтів переважали чоловіки (22 осіб, 61,11 %), яких було більше, ніж жінок (14 осіб, 38,89 %). Вік пацієнтів варіював від 44 років до 86 років. Середній вік чоловіків складав $60,47 \pm 10,41$ років, жінок — $64,0 \pm 5,66$ років. За даними великих обсерваційних досліджень, у які було включено 21 994 пацієнти (Китай) [18], 3367 пацієнтів (США) [19], 24 390 пацієнтів (Шотландія) [20] серед хворих з гострим коронарним синдромом та ЦД було більше жінок, віком більше 60 років, з супутньою артеріальною гіпертензією.

Автори великого проспективного дослідження, проведеного у США стверджують, що безсимптомний перебіг інфаркту міокарда переважав у пацієнтів з ЦД [7]. У нашому випадку частка безбольової форми спостерігалася лише у 3-х пацієнтів (8,33 % від усієї досліджуваної групи). Нещодавно у Британському медичному журналі опублікували статтю, в якій автори проаналізували інтерв'ю 39 пацієнтів, госпіталізованих у лікувальні заклади Великої Британії інфарктом міокарда та ЦД 1-го та 2-го типу. [8]. Більшість пацієнтів скаржилися на біль у грудях та інші симптоми, та, за словами хворих, больові відчуття не були настільки інтенсивними, як при «справжньому серцевому нападі» [9]. Таку відмінність вчені пояснюють різним застосуванням термінів та визначень, наприклад, слід диференціювати атипові чи стерті клінічні прояви ГКС від так званого «тихого» чи «нерозпізаного» інфаркту міокарда («silent or unrecognized myocardial infarction»). Адже випадок безсимптомного перебігу інфаркту міокарда може бути зареєстрований як задовго після епізоду гострої ішемії за допомогою електрокардіографії (ЕКГ) чи магнітно-резонансної томографії (МРТ) серця, так і одразу, за умови появи ускладнень [21].

Суб'єктивна оцінка за ВАШ та NRS є добре вивченою та невід'ємною складовою дослідження [17, 22]. У нашому дослідженні ми не виявили достовірної відмінності у показниках цих шкал. Також було визна-

чено динаміку артеріального тиску та ЧСС у групах з помірним та сильним болем, які за даними дослідників можуть корелювати з появою ноцицептивних стимулів [23]. Але суттєвої відмінності цих показників нами не виявлено, що може бути пов'язаним із застосуванням нітрогліцерину, β -блокаторів згідно зі стандартами лікування ГКС [11, 12, 24], відносно коротким інтервалом спостереження (тривалість ендovasкулярного втручання становила $27,27 \pm 6,47$ хвилин).

Для хворих на ЦД рівень глікемії є важливим показником стану організму та є визначальним для прогнозу перебігу ГКС. Так, метааналіз 15 досліджень показав, що у пацієнтів із рівнем глюкози в крові більше 180–198 мг/дл ($10\text{--}12$ ммоль/л) є підвищений ризик летальних наслідків. Однак цей аналіз 2000 року, ймовірно, не передбачає впливу сучасних методів реперфузії та тромболізу. Більш релевантний звіт японського дослідження ГКС (80 % пацієнтам проводили черезшкірне коронарне втручання) демонструє лінійну залежність між моніторингом рівня глюкози в крові та смертністю у пацієнтів [25]. У нашому дослідженні глікемія більше 10,0 ммоль/л виявлена у 8 хворих (22,22 %). Серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі з сильним больовим синдромом (62,5 %).

Висновки

На підставі проведеного дослідження можна виділити наступні особливості больового синдрому у пацієнтів з інфарктом міокарда та супутнім цукровим діабетом:

- переважання типової клінічної картини ГКС (91,67 % пацієнтів) над безбольовою формою;
- до реваскуляризації помірний та сильний біль зустрічався з однаковою частотою (статистично значущої відмінності між результатами оцінки за ВАШ та NRS не виявлено ($p > 0,1$);
- після проведеного лікування суттєве зниження болю відчули більше половини пацієнтів;
- відсутня статистична відмінність між рівнями артеріального тиску, ЧСС та глікемії ($p > 0,1$) у пацієнтів з сильним та помірним больовим синдромом;
- гіперглікемія ($\geq 10,0$ ммоль/л) виявлена у 8 пацієнтів, що становило 22,22 % усіх хво-

рих, серед цієї категорії пацієнтів переважали хворі з сильним больовим синдромом (62,5 %).

Перспективи подальших досліджень. Відсутність відмінності між значеннями досліджуваних критеріїв болю у пацієнтів з помірним та сильним больовим синдромом за суб'єктивними шкалами оцінки може бути зумовлена розміром вибірки, низькою чутливістю критеріїв, розвитком діабетичної нейропатії, тому існує необхідність у подальшому дослідженні феномену больового синдрому у пацієнтів з ГКС та цукровим діабетом.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

Література

1. IDF Diabetes Atlas 2021 – 10th edition. Access: www.diabetesatlas.org.
2. Chen L, Islam RM, Wang J, Hird TR, Pavkov ME, et al. A systematic review of trends in all-cause mortality among people with diabetes. *Diabetologia*. 2020 Sep;63(9):1718-1735. doi: 10.1007/s00125-020-05199-0. Epub 2020 Jul 6. PMID: 32632526.
3. Feldman EL, Callaghan BC, Pop-Busui R, Zochodne DW, Wright DE, Bennett DL, Bril V, Russell JW, Viswanathan V. Diabetic neuropathy. *Nat Rev Dis Primers*. 2019 Jun 13;5(1):41. doi: 10.1038/s41572-019-0092-1. PMID: 31197153.
4. Iqbal Z, Azmi S, Yadav R, Ferdousi M, Kumar M, Cuthbertson DJ, Lim J, Malik RA, Alam U. Diabetic Peripheral Neuropathy: Epidemiology, Diagnosis, and Pharmacotherapy. *Clin Ther*. 2018 Jun;40(6):828-849. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.04.001. Epub 2018 Apr 30. PMID: 29709457.
5. Sloan G, Selvarajah D, Tesfaye S. Pathogenesis, diagnosis and clinical management of diabetic sensorimotor peripheral neuropathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2021 Jul;17(7):400-420. doi: 10.1038/s41574-021-00496-z. Epub 2021 May 28. PMID: 34050323.
6. Ångerud KH, Thylén I, Sederholm Lawesson S, Eliasson M, Näslund U, Brulin C; SymTime Study Group. Symptoms and delay times during myocardial infarction in 694 patients with and without diabetes; an explorative cross-sectional study. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016 May 26;16(1):108. doi: 10.1186/s12872-016-0282-7. PMID: 27386934; PMCID: PMC4937542.
7. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, Ornato JP, Barron HV, Kiefe CI. Prevalence, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *JAMA*. 2000 Jun 28;283(24):3223-9. doi: 10.1001/jama.283.24.3223. PMID: 10866870.
8. Berman N, Jones MM, De Coster DA. 'Just like a normal pain', what do people with diabetes mellitus experience when having a myocardial infarction: a qualitative study recruited from UK hospitals. *BMJ Open*. 2017 Sep 15;7(9):e015736. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015736. PMID: 28918410; PMCID: PMC5640147.
9. Halushko O, Boluk M. The risks and difficulties of diagnosing myocardial infarction in diabetic patients (review and own experience). *Emergency medicine*. 2020, 16(2): 37-41. doi:10.22141/2224-0586.16.2.2020.203139
10. Johnson CAH, Pitta NC, Dessotte CAM, Dantas RAS, Rossi LA. Knowledge, attitudes, and beliefs about acute coronary syndrome among patients with type 2 diabetes. *Rev Lat Am Enfermagem*. 2021 Nov 19;29:e3503. doi: 10.1590/1518-8345.5435.3503. PMID: 34816872; PMCID: PMC8616171.
11. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet JP, Falk V, Head SJ, Juni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferović PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019 Feb 20;14(14):1435-1534. doi: 10.4244/EIJY19M01_01. PMID: 30667361.
12. Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrenoyi, pervynnoyi, vtoryynnoyi (spetsializovanoi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoi) medychnoyi dopomohy ta kardioreabilitatsiyi «hostryy koronarnyy syndrom z elevatsiyeyu sehmenta ST». Approved by the Order of the Ministry of Health of Ukraine of September 14, 2021 №1936. Available at: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1936282-21#Text>
13. Sung YT, Wu JS. The Visual Analogue Scale for Rating, Ranking and Paired-Comparison (VAS-RRP): A new technique for psychological measurement. *Behav Res Methods*. 2018 Aug;50(4):1694-1715. doi: 10.3758/s13428-018-1041-8. PMID: 29667082; PMCID: PMC6096654.
14. Heller GZ, Manuguerra M, Chow R. How to analyze the Visual Analogue Scale: Myths, truths and clinical relevance. *Scand J Pain*. 2016 Oct;13:67-75. doi: 10.1016/j.sjpain.2016.06.012. Epub 2016 Jul 27. PMID: 28850536.
15. Shafshak TS, Elnemr R. The Visual Analogue Scale Versus Numerical Rating Scale in Measuring Pain Severity and Predicting Disability in Low Back Pain. *J Clin Rheumatol*. 2021 Oct 1;27(7):282-285. doi: 10.1097/RHU.0000000000001320. PMID: 31985722.
16. Kim YS, Park JM, Moon YS, Han SH. Assessment of pain in the elderly: A literature review. *Natl Med J India*. 2017 Jul-Aug;30(4):203-207. doi: 10.4103/0970-258X.218673. PMID: 29162753.
17. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *J Clin Nurs*. 2005 Aug;14(7):798-804. doi: 10.1111/j.1365-2702.2005.01121.x. PMID: 16000093.
18. Fu R, Li S-D, Song C-X, Yang J-A, Xu H-Y, Gao X-J, et al. Clinical significance of diabetes on symptom and patient delay among patients with acute myocardial infarction-an analysis from China Acute Myocardial Infarction (CAMI) registry. *J Geriatr Cardiol*. May 2019;16(5):395-400. doi: 10.11909/j.issn.1671-5411.2019.05.002. PMID: 31217792; PMCID: PMC6558571.
19. Arnold SV, Spertus JA, Lipska KJ, Tang F, Goyal A, McGuire DK, et al. Association between diabetes mellitus and angina after acute myocardial infarction: analysis of the TRIUMPH prospective cohort study. *Eur J Prev Cardiol*. 2015 Jun;22(6):779-87. doi: 10.1177/2047487314533622. Epub 2014 Apr 16. PMID: 24740679; PMCID: PMC4199926.
20. Read SH, Fischbacher CM, Colhoun HM, Gasevic D, Kerssens JJ, McAllister DA, et al. Trends in incidence and case fatality of acute myocardial infarction, angina and coronary revascularisation in people with and without type 2 diabetes in Scotland between 2006 and 2015. *Diabetologia*. 2019 Mar;62(3):418-425. doi: 10.1007/s00125-018-4796-7. Epub 2019 Jan 17. PMID: 30656362; PMCID: PMC7019674.
21. McDermott JH, Thabit H, Kiernan TJ, O'Neill J, Sreenan S, McDermott JH. A silent myocardial infarction in the diabetes outpatient clinic: case report and review of the literature. *Endocrinol Diabetes Metab Case Rep*. 2013;2013:130058. doi: 10.1530/EDM-13-0058. Epub 2013 Oct 28. PMID: 24616778; PMCID: PMC3921998.
22. Tracey I, Woolf CJ, Andrews NA. Composite Pain Biomarker Signatures for Objective Assessment and Effective Treatment. *Neuron*. 2019 Mar 6;101(5):783-800. doi: 10.1016/j.neuron.2019.02.019. PMID: 30844399; PMCID: PMC6800055.
23. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: the use of physiological markers. *Anaesthesia*. 2015 Jul;70(7):828-47. doi: 10.1111/anae.13018. Epub 2015 Mar 14. PMID: 25772783.
24. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7;41(2):255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Dec 1;41(45):4317. PMID: 31497854.
25. Hirsch IB, O'Brien KD. How to best manage glycemia and non-glycemia during the time of acute myocardial infarction. *Diabetes Technol Ther*. 2012 Jun;14 Suppl 1(Suppl 1):S22-32. doi: 10.1089/dia.2012.0095. PMID: 22650221; PMCID: PMC3388496.

Features of the course of acute coronary syndrome in patients with diabetes

Halushko O.A., Boliuk M.V.

Abstract

Acute coronary syndrome (ACS) remains a common cause of hospitalization for patients with diabetes mellitus (DM). Due to the frequent development of diabetic neuropathy, it is believed that this category of patients is characterized by a high frequency of atypical acute coronary syndrome, but data on this are quite contradictory. The objective. To determine the features of the clinical course and manifestations of pain syndrome in patients with ACS with accompanying diabetes.

Materials and methods. The study involved 36 patients with diabetes (22 men and 14 women) aged 44-86 years, hospitalized urgently for ACS. Pain syndrome was assessed at the time of hospitalization and immediately after coronary artery revascularization according to the following criteria: visual analog scale (VAS), Numerical Rating Scale (NRS), clinical data, and biochemical markers.

Results. The majority of patients (91.67%) at the time of hospitalization complained of chest pain, the rest were not bothered by any pain. During the survey, patients described pain as "burning" (30.56%), "squeezing" (30.56%), "squeezing" (25.0%), "tingling" (5.56%). There were also complaints of difficulty breathing (13.89%), shortness of breath (11.1%), palpitations (41.67%). The appearance of excessive sweating was noticed by 16.67% of patients. There was no statistically significant difference between the results of pain assessment by VAS and NRS ($p > 0.1$). The average value of glycemia at the time of hospitalization was 8.19 ± 3.45 mmol / l (men – 8.17 ± 3.61 mmol / l, women – 8.28 ± 3.13 mmol / l). Glycemia greater than 10.0 mmol / l was detected in 8 patients, which was 22.22% of all patients. This category of patients was dominated by patients with severe pain (62.5%).
Conclusions. In patients with ACS and diabetes, the typical clinical picture of ACS prevailed (91.67% of patients) over the painless form. Prior to revascularization, moderate and severe pain occurred with equal frequency; there is no statistical difference between blood pressure, heart rate and glycemia ($p > 0.1$) in patients with severe and moderate pain. Hyperglycemia (≥ 10.0 mmol / l) was found in 22.22%, among this category of patients was dominated by patients with severe pain.

Key words: diabetes mellitus; acute coronary syndrome; pain syndrome.

Тривожно-депресивні розлади у пацієнтів з ожирінням

Величко В. І., Лагода Д. О., Данильчук Г. О., Паненко А. В., Венгер Я. І., Колотвіна Л. І., Недашківська В. Г.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2022-5-03>

Резюме

Ймовірність розвитку великого депресивного розладу (ВДР) та тривоги (Т) зростає залежно від кількості супутніх метаболічних порушень, таких як дисліпідемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння. Дослідження вказують на те, що для виникнення такого зв'язку необхідне тривале запалення, спричинене зниження фізичної активності, сидячою поведінкою, не правильними харчовими звичками, що у свою чергу може призвести до метаболічних розладів.

Метою нашого дослідження було виявити можливі тривожно-депресивні розлади у пацієнтів з ожирінням та дослідити розповсюдженість таких розладів у пацієнтів Одеського регіону. Згідно до дизайну дослідження було обстежено 67 пацієнта з ожирінням, які проходили лікування на базі кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету. Пацієнтам які увійшли до нашого дослідження було запропоновано пройти огляд за загальноприйнятим алгоритмом, антропометричне обстеження з обчислення ІМТ та визначення вмісту вісцерального жиру. Окрім цього пацієнтам було запропоновано пройти ряд опитувальників, а саме: опитувальник рівня фізичної активності, госпітальну шкалу тривог та депресій HADS, шкалу депресії Бека, анкету генералізованого тривожного розладу (GAD-7), анкету PHQ-9 та опитувальник M.I.N.I. (Міжнародний нейропсихіатричний опитувальник). В результаті збору анамнезу було встановлено, що переважна більшість мали коморбідні захворювання у вигляді: АГ — 36 пацієнтів (56,72 %), цукровий діабет 2-го типу — 29 пацієнтів (43,28 %), переддіабет 15 (22,39 %), дисліпідемію було діагностовано у 39 пацієнтів (58,21 %). Опитувальник M.I.N.I. був нами застосований задля визначення підтипу депресивного розладу у наших пацієнтів. Так, нами було встановлено, що найрозповсюдженішими підтипами були: ВДР (26,87 %), депресивний розлад з меланхолією (16,42 %) та дистимія (17,91 %). На нашу думку є доцільним застосування психологічних опитувальників у практиці лікарів різних спеціальностей, корі взаємодіють із пацієнтами, які живуть із ожирінням. При виявленні за допомогою діагностичного скринінгу, а саме опитувальників, пацієнтів з ТДР необхідно направити їх на подальшу консультацію до лікаря-психотерапевта.

Ключові слова: надмірна маса тіла, ожиріння, тривога, депресія, коморбідна патологія

Величко В. І., д. мед. н., професор

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>

Лагода Д. О., к. мед. н., асистентка

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії,
Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-5647-4593>

Данильчук Г. О., к. мед. н.

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії,
Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна
<https://orcid.org/0000-0003-0783-6225>

Паненко А. В., д. мед. н., професор

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії
Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна

Венгер Я. І., к. мед. н.

Кафедра сімейної медицини та поліклінічної терапії,
Одеський національний медичний університет,
м. Одеса, Україна
<https://orcid.org/0000-0002-1314-4850>

Колотвіна Л. І., к. мед. н., доцент

Одеський міський центр здоров'я,
м. Одеса, Україна

Недашківська В. Г., лікар психіатр, психотерапевт

Одеський міський центр здоров'я,
м. Одеса, Україна

Актуальність

Наразі у світі панує декілька пандемій. У своїй статті ми звернули увагу на дві з них, а саме на пандемію ожиріння та пандемію тривожно-депресивних розладів (ТДР).

Згідно до ряду публікацій встановлено, що збільшення індексу маси тіла (ІМТ) є одним із чинників хронізації симптомів ТДР [1, 2]. Разом із цим встановлено, що імовірність розвитку великого депресивного розладу (ВДР) та тривоги (Т) зростає залежно від кількості супутніх метаболічних порушень, таких як дисліпідемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія (АГ) та ожиріння [3, 4]. Одним із можливих механізмів взаємозв'язку цих патологій є те, що ожиріння пов'язане з різними структурними та функціональними змінами в головному мозку, які надзвичайно схожі на ті, що спостерігаються при ТДР. Наприклад, специфічне для конкретного регіону збільшення щільності клітин і порушення нервового зв'язку та збудливості [5, 6].

Дослідження вказують на те, що для виникнення такого зв'язку необхідне тривале запалення, спричинене зниження фізичної активності, сидячою поведінкою, не правильними харчовими звичками, що у свою чергу може призвести до метаболічних розладів. Клінічні спостереження, засновані на тваринних моделях з ожирінням, які демонстрували поведінку подібну до ТДР, виявилися цінними для розкриття імунометаболічних та нервових механізмів взаємозв'язку цих двох патологій [7, 8].

Тривожно-депресивні розлади є виснажливими станами, які виникають у наслідок поєднання генетичних, епігенетичних та екологічних факторів. Депресія (Д) може проявлятися різними способами, модулюючи гомеостатичні функції, такі як апетит і сон, що, у свою чергу, може ще більше змінити настрій. Тривога супроводжує депресію в більшості випадків і вказує на погіршення психічного здоров'я.

Меланхолійна депресія найпоширеніша форма ТДР у світі. Вона характеризується гіпофагією, гіпосомнією та ангедонією (знижена здатність відчувати та передчувати задоволення). Проте, часто ті ж самі симптоми зустрічаються у пацієнтів з атиповим

перебігом ТДР. Люди які живуть з ожирінням, особливо з ознаками метаболічного синдрому, мають тенденцію до розвитку саме атипового підтипу ТДР [9]. Ця форма депресії має сильніший зв'язок із периферичним [10, 11] та центральним [12] видом запалення. Пацієнти з атиповим перебігом ТДР часто мають більш прогресивний перебіг та менше піддаються традиційному лікуванню [13, 14].

Оскільки атипова депресія, часто виникає в наслідок переїдання та збільшення маси тіла (МТ), а метаболічні ризики можуть бути посилені лікуванням певними групами антидепресантів, які сприяють збільшенню МТ, таким чином утворюється порочне коло, яке може сприяти прогресуванню обох захворювань.

Зв'язок між ожирінням та депресією є добре вивчений. Так, встановлено двонаправлений зв'язок між надмірною масою тіла (НадМТ) ($IMT \geq 25-29,99$) та ТДР у чоловіків і жінок, який ще більше проявляється у пацієнтів із ожирінням ($IMT \geq 30$) [15]. Метааналітичний огляд показує, що дорослі люди з ожирінням, мають на 23–36 % більше шансів на розвиток депресивного настрою порівняно з контрольною групою без ожиріння, тоді як клінічно діагностовані випадки ВДР підвищуються на 14–34 % [2, 22].

Разом із цим імовірність встановлення діагнозу ТДР у пацієнта з ожирінням є вищою при оцінці співвідношення об'єму талії до стегон [16, 17], що вказує на необхідність визначення вісцерального ожиріння та метаболічної дисфункції як більш діагностично впливового критерію, ніж окреме визначення ІМТ [18].

Важливе раннє виявлення ожиріння та ТДР у підлітків, адже дослідження вказують на те, що підлітки з ожирінням мають на 40 % більший ризик розвитку Д [19]. Подібний позитивний зв'язок спостерігається у підлітків з Т: ожиріння підвищує ймовірність тривожного розладу або симптомів тривоги (наприклад, страху, тривоги) на 30 % і 40 % відповідно [1, 20]. Встановлено, що ряд факторів може впливати на перебіг ТДР у пацієнтів, які живуть з ожирінням, а саме ступінь ожиріння, наявність серцево-метаболічних супутніх захворювань та тип ТДР [1,21].

Лікарі первинної ланки є першими, хто стикається з пацієнтами, які живуть з ожирінням та мають ту чи іншу коморбідну патологію. Використання опитувальників може мати позитивний вплив на виявлення ТДР у пацієнтів, їх подальше ведення та лікування.

Зважаючи на все вищеперераховане метою нашого дослідження було виявити можливі тривожно-депресивні розлади у пацієнтів з ожирінням та дослідити розповсюдженість таких розладів у пацієнтів Одеського регіону.

Матеріали та методи дослідження.

Згідно до дизайну дослідження було обстежено 67 пацієнта з ожирінням, які проходили лікування на базі кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії Одеського національного медичного університету.

Дослідження проводилось за критеріями виключення/включення, де критерії включення були: згода до включення у дослідження, ІМТ більше 30 кг/м², вік пацієнтів від 18 до 60 років. Діагноз ожиріння був виставлений згідно до наказом МОЗ України від 05.08.2009 № 574 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги пацієнтам з ендокринними захворюваннями», Європейської Асоціації з вивчення ожиріння (EASO) та відповідно до настанови 00499 «Оцінка пацієнтів з ожирінням» (2017).

Пацієнтам, які увійшли до нашого дослідження, було запропоновано пройти огляд за загальноприйнятим алгоритмом, антропометричне обстеження з обчислення ІМТ та визначення вмісту вісцерального жиру. Окрім цього, пацієнтам було запропоновано пройти ряд опитувальників, а саме: опитувальник рівня фізичної активності, госпітальну шкалу тривог та депресій HADS, шкалу депресії Бека, анкету генералізованого тривожного розладу (GAD-7), анкету PHQ-9 та опитувальник M.I.N.I. (Міжнародний нейропсихіатричний опитувальник).

Індекс маси тіла розраховували за формулою:

$$IMT = m/p^2,$$

де m – маса тіла (кг); p – зріст (м²).

Для оцінки частки жирової та м'язової маси використовували метод біоелектричної імпедансометрії (BEI), за допомогою вагів-імпедансометрія OMRON BF 51 (Японія). Метод діагностики BEI простий у виконанні, відносно дешевий і неінвазивний, окрім цього можливе швидке отримання результату. Імпедансометрія — це комплексний опір тканин, який складається з омичного (активного) і ємнісного (реактивного) опору, що відбиває електробиологічний потенціал клітин живої тканини. Для побудови шкали щодо визначення складу тіла прилад, який ми використовували, враховує повний електричний опір, а також вік, стать, масу тіла, зріст. Потім обчислює показники, які вже переведені у відсоток вмісту жиру, вмісту м'язів у організмі в цілому та вісцерального жиру. Дані зчитуємо на дисплеї.

Рівень фізичної активності оцінювався суб'єктивно за опитувальниками та об'єктивно за допомогою крокоміра Torneo A-946BTRN.

Для діагностики ТДР ми використовували шкалу HADS, яка складається із 14 тверджень, що розділені на дві частини: 7 призначені для оцінки рівня тривоги (непарні твердження) та позначаються літерою «Т», а інші 7 — депресії (парні твердження) та позначені літерою «Д». Підрахунок балів здійснювався окремо для категорії тривоги та депресії. Сума балів від 0 до 7 свідчить про відсутність достовірно виражених симптомів тривоги та/або депресії; від 8 до 10 балів — про субклінічно виражену тривогу та/або депресію, 11 балів і більше — клінічно виражену тривогу та/або депресію [28, 29].

Ще одна шкала, яку ми використовували для оцінки симптомів депресії — шкала депресії Бека. Вираженість депресії оцінювалась ґрадуально за когнітивно-афективною субшкалою: пункти 1–13 та субшкалою соматичних проявів депресії: пункти 14–21. Сума балів від 0 до 9 свідчить про відсутність депресії, від 10 до 15 — про легку депресію (субдепресія), від 16 до 19 — про помірну депресію, від 20 до 29 балів — про депресію середньої важкості, від 30 і більше — про важку депресію.

Ще одним інструментом для визначення ТДР була анкета генералізованого тривожного розладу (GAD-7). Оцінка GAD-7 розраховується шляхом присвоєння балів 0, 1, 2 і 3 категорії

Таблиця 1. Антропометричний анамнез обстежених пацієнтів

Показник	ІМТ, кг/м ²	Жирова маса, %	М'язова маса, %	Вісцеральний жир, %
Результат	33,41±1,42	41,52±2,39	25,37±1,17	12,95±1,14

ям відповідей «зовсім», «кілька днів», «більше половини днів» і «майже щодня», відповідно, та додавання балів за сім запитань. Оцінки 5, 10 і 15 прийняті як граничні точки для легкої, помірної та сильної тривоги відповідно. У разі використання цієї анкети, як інструменту скринінгу, рекомендується подальше оцінювання психологічного стану людини, якщо бал становить 8 або більше.

Опитувальник M.I.N.I. ділиться на модулі, позначені літерами, кожна з яких відповідає діагностичній категорії. На початку кожного діагностичного модуля (окрім модуля про психотичні розлади) скринінгові запитання, які відповідають головним критеріям розладу, подаються у сірому полі. Укінці кожного модуля діагностичні віконця дозволяють лікарю вказати, чи досягнуто діагностичних критеріїв.

Слід розглянути всі запитання. Оцінювання здійснюється у правій стороні кожного запитання, обводячи відповіді ТАК або НІ. У позначенні відповідей повинна застосовуватися клінічна оцінка експерта, який проводить опитування. Опитувач повинен попросити

навести приклади, якщо це необхідно, щоб гарантувати точність відповідей. Пацієнт може вільно питати прояснення будь-якого, не зовсім зрозумілого, запитання.

За допомогою опитувальника M.I.N.I. клініцист може встановити чи є в пацієнта один із варіантів Д: великий депресивний епізод, великий депресивний епізод з симптомами меланхолії, дистимія, суїцидальність, (гіпо) маніакальний епізод, панічний розлад, агарофобія тощо.

Дослідження виконано з урахуванням всіх стандартів належної клінічної практики та вимог Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації "Етичні принципи медичних досліджень за участю людини у якості об'єкта дослідження".

Статистичну обробку результатів дослідження проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики. Достовірність оцінювали за t критерієм Ст'юдента. Відмінності визнавалися істотними при рівні значущості $p \leq 0,05$. Кореляційний зв'язок встановлювався за

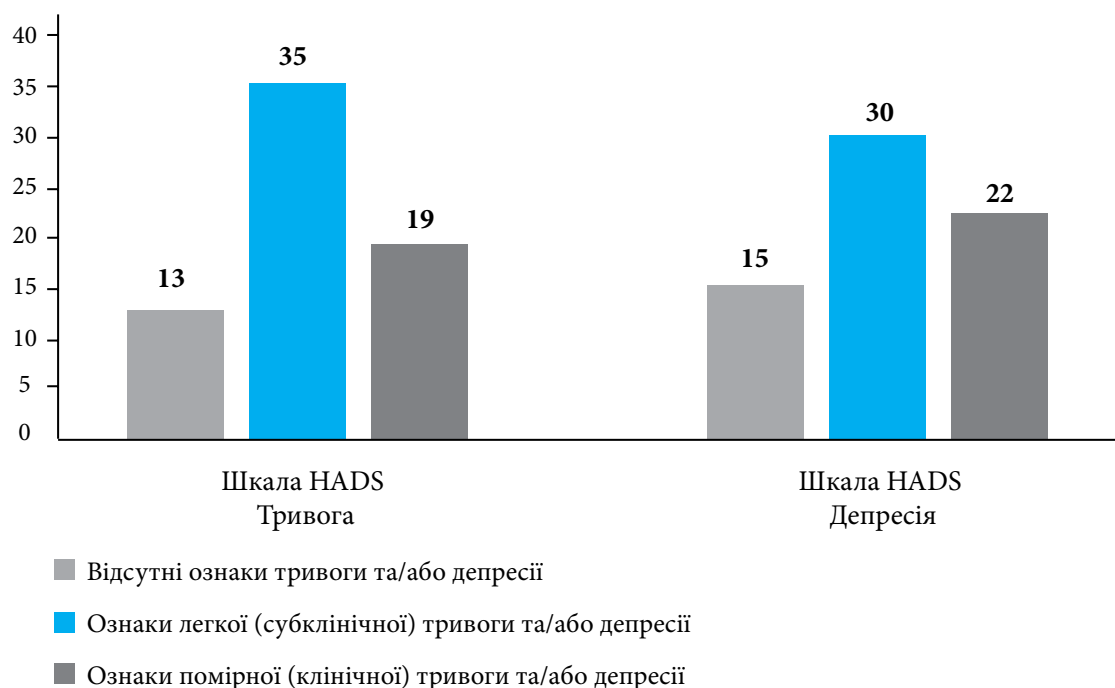


Рис. 1. Результати за шкалою HADS обстежених пацієнтів

допомогою критерія кореляції Спірмена та кореляційно-регресивного аналізу за Пірсоном.

Результати

Згідно до дизайну у наше дослідження увійшли 67 дорослих пацієнтів, середній вік яких склав $36 \pm 3,14$ років. Серед них більше жінок, а саме 41 (61,19 %) та 26 чоловіків (38,81 %).

В результаті збору анамнезу було встановлено, що переважна більшість мали коморбідні захворювання у вигляді: АГ — 36 пацієнтів (56,72 %), цукровий діабет 2-го типу — 29 пацієнтів (43,28 %), переддіабет — 15 (22,39 %), дисліпідемію було діагностовано у 39 пацієнтів (58,21 %).

Антропометричний анамнез представлено у таблиці 1.

У таблиці 1 видно, що всі пацієнти, які увійшли до нашого дослідження, мали ожиріння різного ступеню, що відповідає дизайну дослідження. Окрім цього, необхідно відмітити, що пацієнти мали показники жирової маси тіла та вісцерального жиру, які перевищували референтні для популяції, та знижений вміст м'язової маси тіла.

Характеристика розповсюдженості ТДР у пацієнтів з ожирінням за шкалою HADS представлена на рисунку 1.

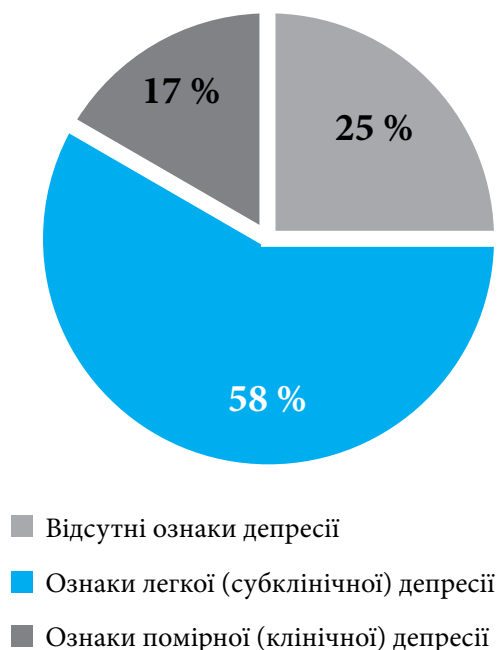


Рис. 2. Результати за шкалою Бека (%) обстежених пацієнтів

На рисунку 1 видно, що більшість пацієнтів мали ТДР різної інтенсивності, а саме: 13 (19,40 %) та 15 (22,39 %) пацієнтів за шкалою HADS не мали ознак тривоги та депресії відповідно, 35 (52,24 %) та 30 (44,78 %) мали ознаки субклінічно вираженої тривоги та депресії, 19 (28,36 %) та 22 (32,84 %) — клінічно вираженої тривоги та депресії.

За шкалою Бека ми отримали дещо інші результати, які представлені на рисунку 2.

З рисунку 2 видно, що за шкалою Бека нами було отримано наступні дані: 17 (25,32 %) осіб не мали ознак депресії, 39 (58,21 %) опитаних мали ознаки субклінічної депресії, 11 (16,47 %) — ознаки клінічно вираженої депресії.

Щодо наявності у пацієнтів тривожного розладу дані представлено на рисунку 3.

На рисунку 3 видно, що більшість пацієнтів мали тривожні розлади різного ступеню, а саме 27 пацієнти — помірні (40,30 %), 15 (22,34 %) — тяжкі та 11 пацієнтів (16,42 %) — легкі прояви тривожного синдрому.

Опитувальник PHQ-9 має іншу градацію вираженості депресії, тому ми також включили цей опитувальник до нашого дослідження (рис.4).

На рисунку видно, що більшість пацієнтів мали мінімальний або легкий перебіг Д (38,81 % та 41,79 % відповідно) та на-

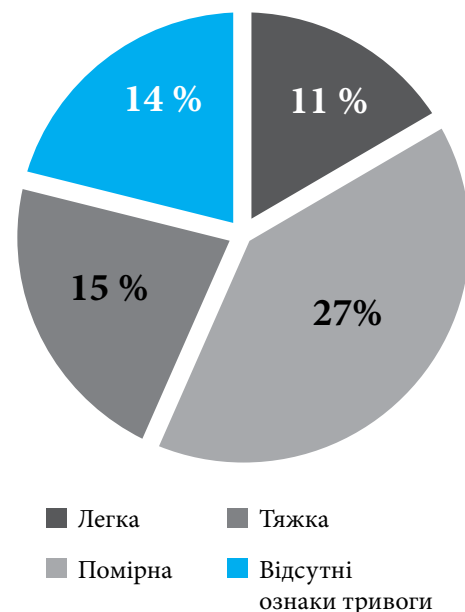


Рис. 3. Результати опитувальника GAD-7 обстежених пацієнтів

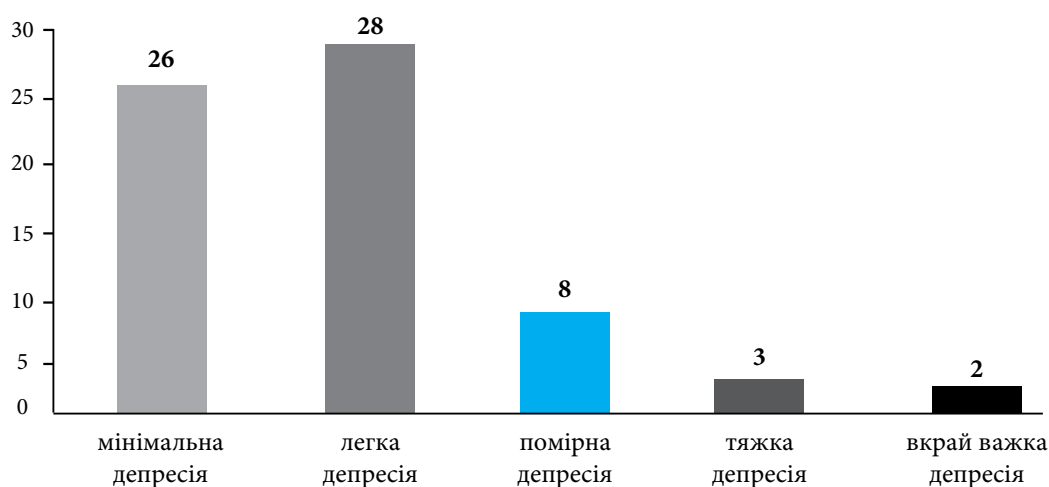


Рис. 4. Результат опитувальника PHQ-9 обстежених пацієнтів

жаль 7,46 % пацієнтів у сумі мали тяжку та вкрай тяжку депресію. Опитувальник M.I.N.I. був нами застосований задля визначення підтипу депресивного розладу у наших пацієнтів. Так, нами було встановлено, що найрозповсюдженішими підтипами були: ВДР (26,87 %), депресивний розлад з меланхолією (16,42 %) та дистимія (17,91 %).

При статистичній обробці отриманих результатів ми визначили ряд кореляційних зв'язків. Так, нами був встановлений прямий тісний кореляційний зв'язок за Пірсоном між показником ІМТ та ТДР за опитувальника HADS, Бека та GAD-7 ($r=0,75$, $r=0,69$, $r=0,71$, $p<0,05$).

Окрім цього, при визначення кореляційних зв'язків цих же опитувальників з вмістом вісцерального жиру ми отримали аналогічні дані за Спірменом ($\rho=0,68$, $\rho=0,72$, $\rho=0,71$; $p<0,05$). При оцінці даних опитувальника PHQ-9 ми встановили, що чим нижча фізична активність тим більш тяжкий перебіг депресії ($\rho=-0,72$; $p<0,05$).

Обговорення

Ожиріння та тривожно-депресивні розлади є пандеміями сьогодення. Поєднання ожиріння, тривоги або депресії є взаємообтяжливими станами, які запускають каскад реакцій у організмі пацієнта.

Тож, на нашу думку є доцільним застосування психологічних опитувальників у практиці лікарів різних спеціальностей, котрі взаємо-

діють із пацієнтами, які живуть із ожирінням. При виявленні за допомогою діагностичного скринінгу, а саме опитувальників, пацієнтів з ТДР необхідно направити їх на подальшу консультацію до лікаря-психотерапевта.

Висновки

- 1) Переважна більшість пацієнтів з ожирінням, які прийняли участь у нашому дослідженні, мали тривожно-депресивні розладами різного ступеню тяжкості.
- 2) У нашому дослідженні були встановлені прямі тісні кореляційні зв'язки між індексом миси тіла пацієнта та наявними тривожно-депресивними розладами за опитувальниками HADS, Бека та GAD-7 ($r=0,75$, $r=0,69$, $r=0,71$, $p<0,05$).
- 3) Було встановлено, що вісцеральний тип ожиріння впливає на наявність тривожно-депресивних розладів у пацієнта ($\rho=0,68$, $\rho=0,72$, $\rho=0,71$; $p<0,05$).
- 4) Низька фізична активність є одним із предикторів більш тяжкого перебігу депресивних розладів у пацієнтів з ожирінням ($\rho=-0,72$; $p<0,05$).

Література

1. Zhao G., Ford E. S., Dhingra S., Li C., Strine T. W., Mokdad A. H. Depression and anxiety among US adults: associations with body mass index. *Int J Obes.* 2009. Vol. 33, N 2. P. 257–266. DOI: 10.1038/ijo.2008.268.
2. Milanesechi Y., Simmons W. K., van Rossum E. F. C., Penninx B. W. Depression and obesity: evidence of shared biological mechanisms. *Mol Psychiatry.* 2019. Vol. 24, N 1. P. 18–33. DOI: 10.1038/s41380-018-0017-5.
3. Jokela M., Hamer M., Singh-Manoux A., Batty G. D., Kivimäki M. Association of metabolically healthy obesity with

- depressive symptoms: pooled analysis of eight studies. *Mol Psychiatry*. 2014. Vol. 19, N 8. P. 910–914. DOI: 10.1038/mp.2013.162.
4. Tang F., Wang G., Lian Y. et al. Association between anxiety and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of epidemiological studies. *Psychoneuroendocrinology*. 2017. Vol. 77. P. 112–121. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2016.11.025
5. Rapuano K. M., Laurent J. S., Hagler Jr D. J. et al. Nucleus accumbens cytoarchitecture predicts weight gain in children. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020. Vol. 117, N 43. P. 26977–26984. DOI: 10.1073/pnas.2007918117.
6. Opel N., Thalamuthu A., Milaneschi Y. et al. Brain structural abnormalities in obesity: relation to age, genetic risk, and common psychiatric disorders: evidence through univariate and multivariate mega-analysis including 6420 participants from the ENIGMA MDD working group. *Mol Psychiatry*. 2021. Vol. 26, N 9. P. 4839–4852. DOI: 10.1038/s41380-020-0774-9.
7. Farruggia M. C., Small D. M. Effects of adiposity and metabolic dysfunction on cognition: a review. *Physiol Behav*. 2019. Vol. 208. P. 112578. DOI: 10.1016/j.physbeh.2019.112578.
8. Kendig M. D., S.-J. Leigh, Morris M. J. Unravelling the impacts of western-style diets on brain, gut microbiota and cognition. *Neurosci Biobehav Rev*. 2021. Vol. 128. P. 233–243. URL: <http://hdl.handle.net/10453/154999>.
9. Milaneschi Y., Lamers F., Peyrot W. J. et al. Genetic association of major depression with atypical features and obesity-related immunometabolic dysregulations. *JAMA Psychiatry*. 2017. Vol. 74, N 12. P. 1214–1225. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3016.
10. Rudolf S., Greggersen W., Kahl K. G., Hüppe M., Schweiger U. Elevated IL-6 levels in patients with atypical depression but not in patients with typical depression. *Psychiatry Res*. 2014. Vol. 217, N 1/2. P. 34–38. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.02.016.
11. Yoon H. K., Kim Y.-K., Lee H.-J., Kwon Do-Y., Kim L. Role of cytokines in atypical depression. *Nord J Psychiatry*. 2012. Vol. 66, N 3. P. 183–188. DOI: 10.3109/08039488.2011.611894.
12. Woelfer M., Kasties V., Kahlfuss S., Walter M. The role of depressive subtypes within the neuroinflammation hypothesis of major depressive disorder. *Neuroscience*. 2019. Vol. 403. P. 93–110. DOI: 10.1016/j.neuroscience.2018.03.034.
13. Thase M. E. Recognition and diagnosis of atypical depression. *J Clin Psychiatry*. 2007. Vol. 68, Suppl 8. P. 11–16.
14. Henkel V., Mergl R., Allgaier A.-K., Kohnen R., Möller H.-J., Hegerl U. Treatment of depression with atypical features: a meta-analytic approach. *Psychiatry Res*. 2006. Vol. 141, N 1. P. 89–101. DOI: 10.1016/j.psychres.2005.07.012.
15. Luppino F. S., de Wit L. M., Bouvy P. F. et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010. Vol. 67, N 3. P. 220–229. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.2.
16. Zhao G., Ford E. S., Li C., Tsai J., Dhingra S., Balluz L. S. Waist circumference, abdominal obesity, and depression among overweight and obese U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *BMC Psychiatry*. 2011. Vol. 11. P. 130. DOI: 10.1186/1471-244X-11-130.
17. Xu Q., Anderson D., Lurie-Beck J. The relationship between abdominal obesity and depression in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Obes Res Clin Pract*. 2011. Vol. 5, N 4. P. e267–360. DOI: 10.1016/j.orcp.2011.04.007.
18. Ross R., Neeland I. J., Yamashita S. et al. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a consensus statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nat Rev Endocrinol*. 2020. Vol. 16, N 3. P. 177–189. DOI: 10.1038/s41574-019-0310-7.
19. Mannan M., Mamun A. A., Clavarino A. Prospective associations between depression and obesity for adolescent males and females- a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *PLoS One*. 2016. Vol. 11. e0157240. DOI: 10.1371/journal.pone.0157240.
20. Gariepy G., Wang J. L., Lesage A. D., Schmitz N. The longitudinal association from obesity to depression: results from the 12-year National Population Health Survey. *Obesity (Silver Spring)*. 2010. Vol. 18, N 5. P. 1033–1038. DOI: 10.1038/oby.2009.333.
21. Ozhirinnya ta rozladi harchovoyi povedinki: diagnostika, profilaktika i terapiya: posibnik / [O. Ye. Abaturov, L. M. Yur'yeva, V. I. Velychko ta in.] ; za red. O. Ye. Abaturova ta L. M. Yur'yevoyi. – Lviv : Vidavec Marchenko T. V., 2021. – 268 s. ISBN 978-617-7937-10-3
22. Velychko V., Mankovskij B., Tatarchuk T., Lahoda D., Todurov I. ta Lishishina O. (2021). Suchasnij poglyad na likuvannya ozhirinnya u doroslih: oglyad literaturi. *Reproduktivna endokrinologiya*, 2021 № 61 R. 45–50.

Для кореспонденції: Лагода Дар'я Олександрівна, доктор філософії з медицини (PhD), асистентка кафедри сімейної медицини та поліклінічної терапії, Одеського національного медичного університету, пров. Валіховський 2, Одеса, Україна 65000, dlagoda19@gmail.com

For correspondence: Daria Lahoda, Doctor of Philosophy in Medicine (PhD), Assistant Professor of the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy, Odesa National Medical University, ave. 2 Valikhovskiy St., Odesa, Ukraine 65000, dlagoda19@gmail.com

Anxiety-depressive disorders in obese patients

Velichko V.I.¹, Lahoda D.O.¹, Danylchuk G.O.¹, Panenko A.V.¹, Venher Y.I.¹, Kolotvina L.I.², Nedashkivska V.H.²

¹ Odesa National Medical University, Odessa, Ukraine

² City Health Center, Odessa, Ukraine

Abstract

The likelihood of developing major depressive disorder (MDD) and anxiety (T) increases with the number of comorbid metabolic disorders, such as dyslipidemia, insulin resistance, hypertension (AH), and obesity. Research indicates that long-term inflammation caused by reduced physical activity, sedentary behavior, and poor eating habits is necessary for this connection to occur, which in turn can lead to metabolic disorders. The aim of our study was to identify possible anxiety-depressive disorders in obese patients and to investigate the prevalence of such disorders in patients of the Odesa region. According to the research design, 67 obese patients who were treated at the Department of Family Medicine and Polyclinic Therapy of Odesa National Medical University were examined. Patients included in our study were asked to undergo an examination according to a generally accepted algorithm, an anthropometric examination to calculate BMI and determine the content of visceral fat. In addition, patients were asked to complete a series of questionnaires, namely: the physical activity level questionnaire, the HADS Hospital Anxiety and Depression Scale, the Beck Depression Scale, the Generalized Anxiety Disorder Questionnaire (GAD-7), the PHQ-9 questionnaire, and the M.I.N.I. (International Neuropsychiatric Questionnaire). As a result of taking anamnesis, it was established that the vast majority had comorbid diseases in the form of: hypertension - 36 patients (56.72%), type 2 diabetes - 29 patients (43.28%), prediabetes - 15 (22.39%), dyslipidemia was diagnosed in 39 patients (58.21%). Questionnaire M.I.N.I. was used by us to determine the subtype of depressive disorder in our patients. Thus, we found that the most common subtypes were: ADHD (26.87%), depressive disorder with melancholia (16.42%) and dysthymia (17.91%). In our opinion, it is appropriate to use psychological questionnaires in the practice of doctors of various specialties who interact with patients living with obesity. When patients with TDD are identified using diagnostic screening, namely questionnaires, they should be referred for further consultation with a psychotherapist.

Key words: overweight, obesity, anxiety, depression, comorbid pathology.

Метаболічні ефекти емпагліфлозину

Кедик А. В., Куцин О. О.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2022-5-04>

Резюме

Потенційно сприятливі метаболічні ефекти емпагліфлозину залишаються “в тіні” беззаперечних переваг препарату щодо кардіо- та ренопротекції. На сьогодні існує великий масив даних (метааналізи, систематичні огляди і окремі когортні дослідження з емпагліфлозином), які підтверджують сприятливий вплив цього препарату на різні обмінні процеси, що було систематизовано у даному науковому огляді. Наголошено на тому, що антигіперглікемічний ефект препарату не залежить від секреції інсуліну β -клітинами підшлункової залози та інсулінорезистентності, він проявляється лише в умовах глюкозурії та лімітований розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації. Емпагліфлозин добре поєднується з усіма пероральними та парентеральними цукрознижуючими препаратами; комбінація з препаратами, що мають потенційний ризик гіпоглікемії (інсулін та препарати сульфамідсечовини), потребує редукції дози останніх. Довговічність емпагліфлозину дозволяє тривало утримувати досягнуті рівні глікованого гемоглобіну та відтерміновувати початок інсулінотерапії. Зниження ваги на фоні застосування препарату корегує показники артеріального тиску та інсулінорезистентності. В сукупності зі здатністю знижати рівень сечової кислоти та відтерміновувати призначення протиподагричних препаратів, можна вважати емпагліфлозин засобом, що має багатовекторний вплив на різні ланки метаболічного синдрому. Перспективними напрямками застосування препарату є зниження ризику нефролітіазу, стеатозу та уповільнення прогресування фіброзу печінки.

Ключові слова: інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, емпагліфлозин, цукровий діабет 2-го типу, серцево-судинні захворювання, нефропротекція, неалкогольна жирова хвороба печінки, гіперурикемія

Антигіперглікемічний ефект ІНЗКТГ2

Інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу (ІНЗКТГ2) є ефективним класом засобів для лікування гіперглікемії при цукровому діабеті (ЦД) 2-го типу, вони дозволяють досягти зниження глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) на 7–10 ммоль/моль (0,6–0,9 %) порівняно з плацебо [1]. Грунтуючись на інгібуванні реабсорбції глюкози з первинної сечі, цукрознижуючий ефект ІНЗКТГ2 виникає лише в гіперглікемічному / глюкозуричному стані та, порівня-

но з іншими гіпоглікемічними препаратами, їх ефект не залежить від функції β -клітин підшлункової залози, чутливості периферичних тканин до інсуліну; прийом ІНЗКТГ2 не супроводжується ризиком гіпоглікемії, навіть у пацієнтів без діабету [2].

Антигіперглікемічна ефективність цих препаратів прогресивно знижується зі зниженням концентрації глюкози в крові, тому у пацієнтів з добре контрольованим діабетом спостерігається лише легка глюкозурія. Призначення гліфлозинів особам без діабету з нормоглікемією супроводжується незначною екскрецією глюкози із сечею і незначним зниженням глікемії [3]. Гіпоглікемія при використанні ІНЗКТГ2, принаймні у вигляді монотерапії, є рідкістю. Іншим фактором, що впливає на ступінь цукрознижувального ефекту, є розрахункова швидкість клубочкової фільтрації (рШКФ): чим вище рШКФ, тим більшою є абсолютна кількість глюкози, яка виділяється з сечею. І навпаки,

Кедик А. В., к. мед. н., асистент

Кафедра госпітальної терапії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0000-0002-7021-9644>

Куцин О. О., к. мед. н., доцент

Кафедра госпітальної терапії, ДВНЗ «Ужгородський національний університет»
<https://orcid.org/0000-0001-7902-4598>

чим нижче рШКФ, тим менше глюкозурія. У середньому на 0,79 % відбувається зниження рівня HbA1c при нормальній функції нирок, на 0,3–0,4 % знижується рівень HbA1c при рШКФ 30–59 мл/хв/1,73 м², а при зниженні рШКФ нижче 30 мл/хв/1,73 м² гіпоглікемічний ефект майже відсутній [4].

Застосування іНЗКТГ2 провокує зміну рівня гормонів, які залучені до метаболізму глюкози, можливо, компенсаторно у відповідь на посилення глюкозурії, що проявляється у вигляді зниження рівня інсуліну та підвищення рівня глюкагону в плазмі [3, 5]. Нещодавно повідомлялося про збільшення на фоні іНЗКТГ2 експресії гена пре-проглюкагону, впливаючи безпосередньо на α-клітини підшлункової залози [5].

Довговічність іНЗКТГ2

Довговічність цукрознижувального засобу — це здатність підтримувати контроль HbA1c з часом і відстрочувати необхідність інтенсифікації протидіабетичного лікування. Прогресуюча втрата функції β-клітин, що характеризує природний перебіг ЦД 2-го типу, є основним причинним фактором загрозливого погіршення глікемічного контролю.

Лише кілька досліджень оцінювали довговічність іНЗКТГ2. Деякі автори підраху-

вали, що час нейтральності HbA1c (тобто повернення рівня HbA1c до значень, які були на початку призначення препаратів) становив 6–8 років для канагліфлозину та повної дози емпагліфлозину; цей результат подібний до результату для максимальної дози розиглітазону та піоглітазону, але кращий, ніж для метформіну (5 років) та інгібіторів дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) і препаратів класу сульфонілсечовини (3–4 роки) [6]. Нещодавно опублікований аналітичний звіт дослідження EMPA-REG OUTCOME задокументував довговічність емпагліфлозину на основі помітно відстроченого часу до початку інсулінотерапії: імовірність нової ініціації інсулінотерапії через 4 роки терапії емпагліфлозином на 60 % нижче порівняно з плацебо. Важливим є швидке розходження кривих з помітними відмінностями уже через півроку та подальшим ще більш вираженим розходженням кривих протягом 4 років спостережень за порівнюваними групами (рис. 1) У цьому ж дослідженні зафіксовано раннє, але стійке зниження добової дози інсуліну у пацієнтів, які вже отримували його (рис. 2) [7].

Поліпшення функції β-клітин на фоні прийому іНЗКТГ2 та покращення чутливості периферичних тканин до дії інсуліну пояснює відстрочку / зменшення потреби в інсуліні. Ці ефекти, продемонстровані як

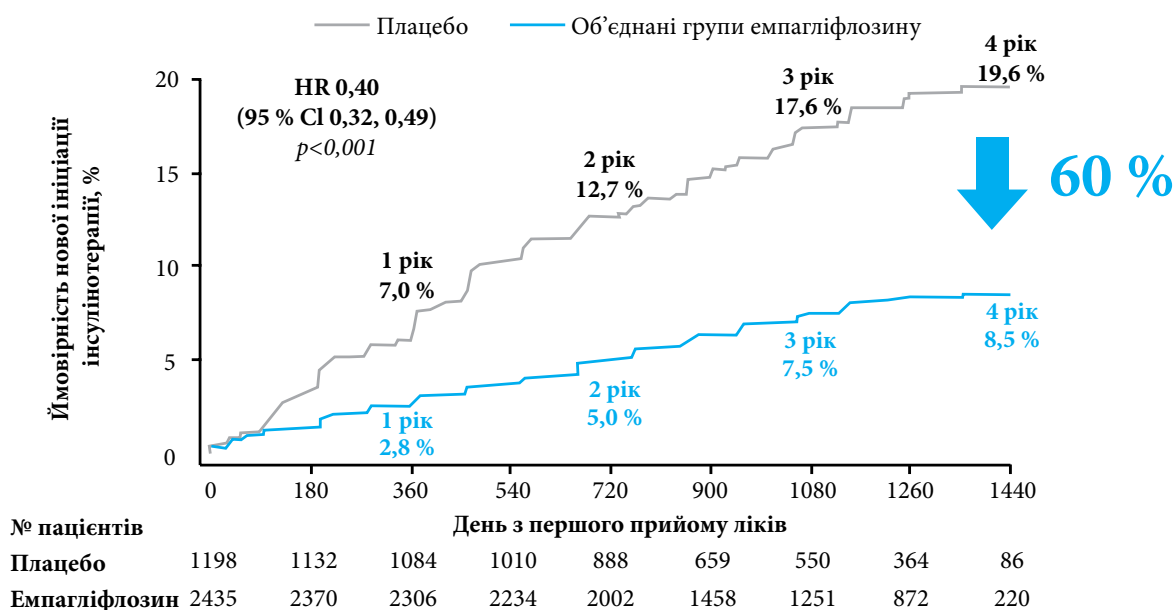


Рис. 1. Вплив емпагліфлозину на початок інсулінотерапії у інсулін-наївних пацієнтів

Примітка: n=3633.

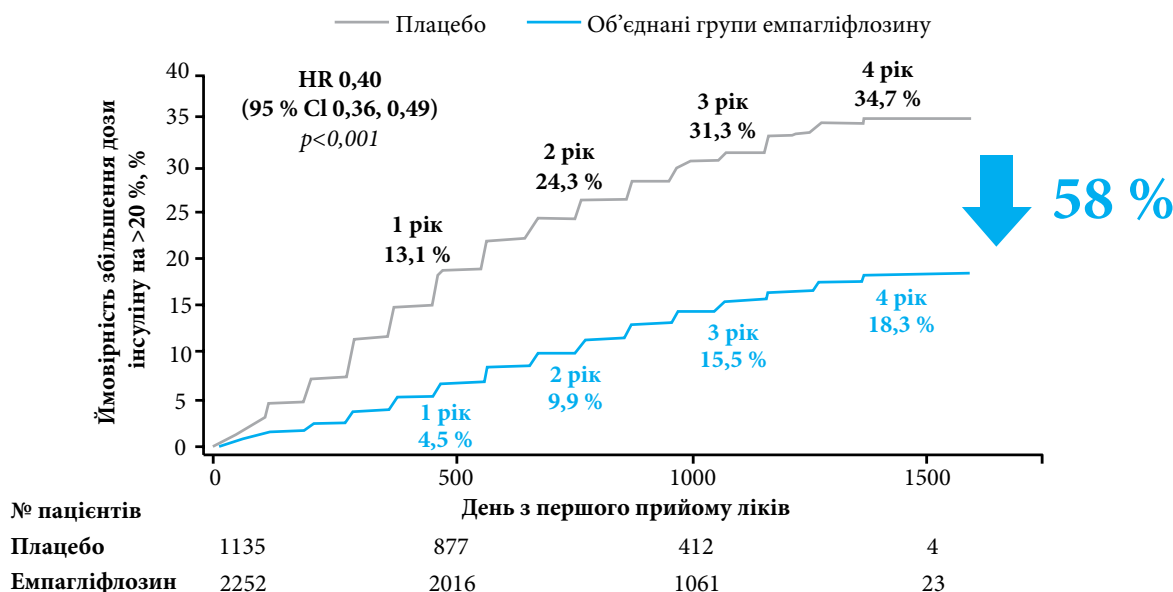


Рис. 2. Вплив емпагліфлозину на загально-добову дозу інсуліну

Примітка: $n=3633$.

на експериментальних моделях, так і в дослідженнях у людській популяції, можуть бути результатом зниження глюкозотоксичності, зменшення маси тіла і жиру у печінці, зниження тканинного запалення, зміни продукції цитокінів адипоцитами, і збільшення проліферації β -клітин [8–10].

Комбінація іНЗКТГ2 з іншими антигіперглікемічними препаратами

Застосування іНЗКТГ2 у комбінації з іншими протидіабетичними препаратами було предметом вивчення у різноманітних дослідженнях. Застосування іНЗКТГ2 з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) може запобігти зниженню рівня інсуліну та підвищенню рівня глюкагону в плазмі крові, викликане гліфлозинами, і призвести до більшого зниження рівня глюкози в циркулюючій крові та більшого зниження маси тіла [11]. За даними метааналізу рандомізованих клінічних досліджень (РКД), призначення максимальної дози арГПП-1 на додаток до іНЗКТГ2 порівняно з ізольованим використанням іНЗКТГ2 призвело до значимого зниження HbA_{1c} на 0,91 %, маси тіла на 1,95 кг, систолічного артеріального тиску (САТ) на 3,64 мм рт.ст. Щоправда, платою за ці переваги є підвищення ризику будь-якої гіпоглікемії та шлунково-кишкових побічних явищ [12].

У систематичному огляді та метааналізі 14 РКД, що включали 4828 пацієнтів, які раніше не отримували лікування, або пацієнтів, які отримували лише метформін, комбінована терапія іНЗКТГ2 з інгібітором дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) значимо знизил HbA_{1c} (-0,71 %), масу тіла (-2,05 кг) і САТ (-5,90 мм рт.ст.), проте підвищила загальний холестерин (ЗХС) на 3,24 %, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) на 6,15 % і холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) на 2,55 % і ризик генітальних інфекцій порівняно з монотерапією іДПП-4 [13]. Крім того, було показано, що низькі дози іНЗКТГ2 можуть бути кращим вибором, коли потрібна комбінована терапія; така терапія асоціюється незначним, але значимим зниженням ваги та діастолічного АТ із меншим негативним впливом на показники ліпідогрaми (майже не спостерігається підвищення ЗХС та ХС ЛПНЩ). За результатами мета-аналізу з непрямым порівнянням використання іНЗКТГ2 дозволило досягти кращого контролю глікемії та більшого зниження ваги, ніж використання іДПП-4, без підвищення ризику гіпоглікемії у пацієнтів з ЦД 2-го типу, які на фоні застосування інсуліну не мали адекватного контролю глікемії [14].

Нещодавній огляд узагальнив переваги, отримані в результаті клінічних випробувань

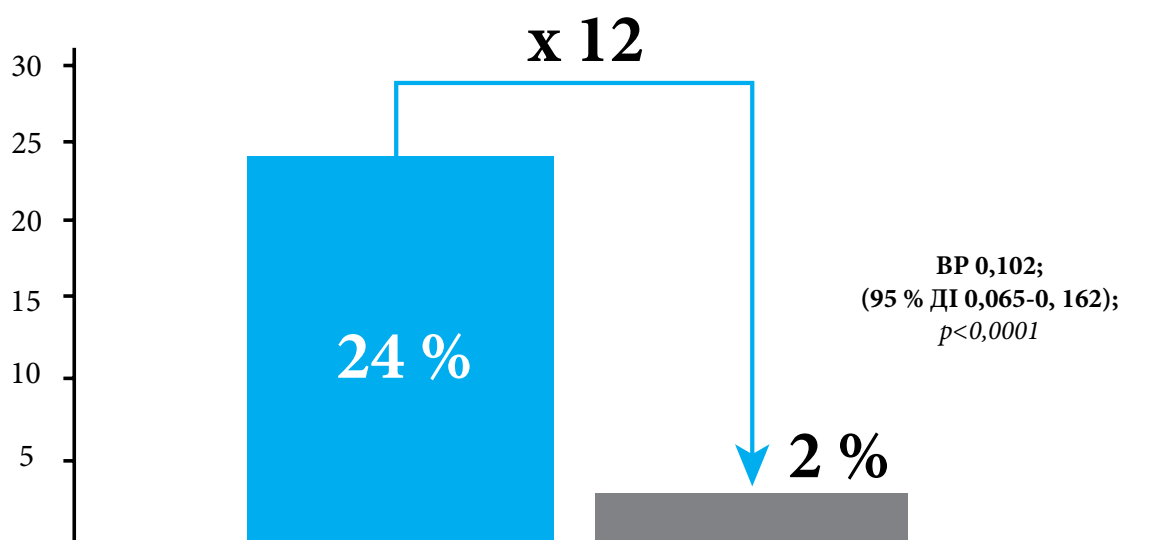


Рис. 3. Співставна ефективність емпагліфлозину та глімепіриду щодо впливу на HbA1c

Примітки: Синім — емпагліфлозин; сірим — глімепіриду.

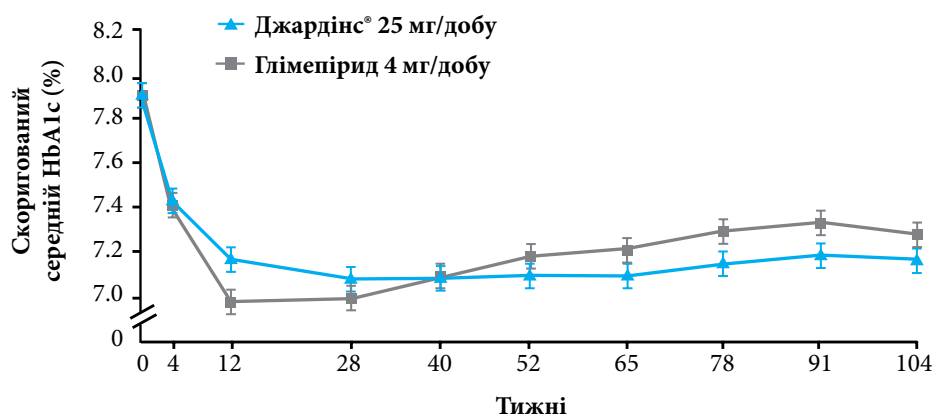
і метааналізу комбінованого використання іНЗКТГ2 та інсулінотерапії як схеми лікування пацієнтів із ЦД 2-го типу. Порівняно з плацебо, іНЗКТГ2 на додаток до інсулінотерапії здатні значно знизити HbA1c, добову потребу в інсуліні та масу тіла. Іншими перевагами є покращення резистентності до інсуліну та функції β -клітин, а також зниження артеріального тиску та об'єму вісцерального жиру. На тлі цих бажаних ефектів підвищується ризик генітальних інфекцій, еуглікемічного діабетичного кетоацидозу і рівень гематокриту. Загалом, комбінована терапія є ефективним терапевтичним варіантом для інсулінотерапії ЦД 2-го типу за умови забезпечення ретельного моніторингу побічних явищ [15, 16].

Комбінована терапія іНЗКТГ2 з піоглітазоном може теоретично сприяти кільком перевагам. Діуретичний ефект гліфлозинів може зменшити затримку рідини, яка провокується піоглітазоном, особливо у пацієнтів із ризиком розвитку серцевої недостатності (СН). Накопичення жиру в організмі і збільшення ваги, що спостерігається при застосуванні тіазолідиндіону, також можуть бути ослаблені додаванням іНЗКТГ2 [17]. Відомо, що додавання іНЗКТГ2 до піоглітазону може покращити контроль глікемії та зменшити як масу тіла, так і САТ, збільшуючи ризик генітальних інфекцій [18].

У подвійному сліпому дослідженні дорослі пацієнти з ЦД 2-го типу та концентрації

єю HbA1c 7–10 %, незважаючи на лікування метформіном та консультації щодо дієти та фізичних вправ, були розподілені випадковим чином у співвідношенні 1:1 за допомогою штучно генерованої випадкової послідовності, стратифікованою за HbA1c, рШКФ до групи емпагліфлозину (25 мг один раз на день перорально) або глімепіриду (1–4 мг один раз на день перорально) як доповнення до метформіну на 104 тижнів терапії [19]. Первинною кінцевою точкою була зміна рівня HbA1c порівняно з вихідним на 52-му та 104-му тижнях. Емпагліфлозин за своєю ефективністю виявився співставним з глімепіридом як на 52-му, так і на 104-му тижнях (рис. 3), але давав у 12 разів менше епізодів гіпоглікемії (рис. 4) [20].

Оновлені настанови Американської діабетичної асоціації (2022 р.) рекомендують використовувати іНЗКТГ2 з продемонстрованою серцево-судинною (СС) користю у пацієнтів з ЦД 2-го типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (ССЗ) або кількома факторами ризику ССЗ (а саме емпагліфлозин, канагліфлозин), щоб зменшити ризик великих (серйозних) серцево-судинних подій та/або госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (СН). Це стосується як пацієнтів, які уже приймають метформін, так і тих, хто лише розпочинає лікування діабету та не залежить від досягнення цільових рівнів показників глікемічного контролю. У хворих на ЦД 2-го ти-



Зниження рівня HbA1c на Джардінс® 25 мг/добу у порівнянні з глімепіридом в дозі 4 мг/добу було:

- ✓ співставним;
- ✓ більш довготривалим

Рис. 4. Низький ризик гіпоглікемій при застосуванні емпагліфлозину порівняно з глімепіридом

Рекомендації KDIGO 2021 р.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) + ЦД:

- як перша лінія терапії розглядається застосування метформіну з додатковим застосуванням інгібітора НЗКТГ2 при наявності ХХН, навіть якщо це не потрібно для контролю глікемії.

Для пацієнтів, у яких додаткове зниження рівня глюкози може збільшити ризик розвитку гіпоглікемії (наприклад, ті, хто лікується інсуліном або сульфонілсечовиною і в даний час досягають цільових показників глікемії), може знадобитися припинення або зменшення дози антигіперглікемічного препарату, але не метформіну, щоб полегшити додавання інгібітора НЗКТГ2.

пу при встановленому діагнозі СНзнСФ рекомендується інгібітор НЗКТГ2 з доведеною користю (емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, ертугліфлозин) для зниження ризику погіршення перебігу СН (декомпенсації) та попередження СС смерті [21]. Ці ж настанови рекомендують при лікуванні пацієнтів із ЦД 2-го типу з діабетичною нефропатією (із рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м² та співвідношенням альбумін/креатинін у сечі ≥ 300 мг/г) використовувати канагліфлозин, емпагліфлозин або дапагліфлозин для зменшення прогресування діабетичної нефропатії та СС подій [22].

Особливості функціонування нефрона у хворих на цукровий діабет

Об'єм ниркової реабсорбції глюкози підвищується при цукровому діабеті через надмірну

експресію НЗКТГ2 у клітинах проксимальних звивистих каналців, що можна пояснити постійним впливом на них високих рівнів глюкози [23]. Дослідження на тваринних моделях з ЦД показали підвищення рівня вироблення матричними РНК НЗКТГ2 на 38–56 %, пов'язане з посиленою експресією у гепатоцитах ядерного транскрипційного фактора-1 α [24, 25]. Нещодавнє дослідження показало, що рівень глюкози в плазмі регулює як утворення, так і вплив цього фактора транскрипції на експресію НЗКТГ2 [26]. Відомо, що пацієнти з ЦД мають вищий поріг екскреції глюкози із сечею та вищу ступінь реабсорбції глюкози, ніж здорові люди [27, 28]. Ці патофізіологічні зміни мінімізують глюкозурію та створюють вадове коло, яке посилює затримку глюкози в організмі.

Збільшення натрій-залежної реабсорбції глюкози при гіперглікемії через НЗКТГ1 і

НЗКТГ2-канали призводить до зниження концентрації натрію у низхідному коліні канальців [29]. Наприкінці петлі Генле щільною плямою юкстагломерулярного апарату ця концентрація хибно сприймається як ефективна гіповолемія, і це запускає механізм канальцево- клубочкового зворотнього зв'язку (ККЗЗ). Зокрема, високий рівень натрію в клітинах пригнічує перетворення АТФ у потужний вазодилататор аденозин. У результаті активується менше рецепторів аденозину, що призводить до зменшення вазодилатації аферентної артеріоли. З іншого боку, внутрішньониркова активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи звужує еферентну артеріолу [30, 31]. Наслідком таких змін є підвищення внутрішньоклубочкового тиску, що супроводжується гіперфільтрацією та пошкодженням клубочків із виділенням альбуміну з сечею. Абсолютне та понаднормове підвищення ШКФ спостерігається на ранніх стадіях природного розвитку у 10–67 % та у 6–73 % пацієнтів із ЦД 1-го та ЦД 2-го типу відповідно [32].

Для задоволення потреб у синтезі аденозинтрифосфату (АТФ), необхідного для функціонування транспортерів, нирки фізіологічно потребують дуже велику кількість кисню, поступаючи лише потребам серця. Оскільки приблизно 80 % енергії нирок витрачається на реабсорбцію натрію з первинної сечі, більша частина кисню споживається у проксимальних звивистих канальцях [33]. Таким чином, ще одним наслідком глюкозурії є збільшення витрат енергії на активність Na^+/K^+ -АТФ-ази та підвищення потреби кіркового шару і зовнішнього мозкового шару нирок у кисні, що зумовлює локальну гіпоксію [34]. На тваринних моделях з ЦД було продемонстровано збільшення ниркового споживання кисню на 40 % у кортикальних сегментах і на 16 % — у сегменті збірних трубочок [35].

Інші механізми роблять діабетичну нирку особливо схильною до гіпоксії. При діабетичній нефропатії не відбувається збільшення кількості генів, регуляція яких здійснюється індукованим гіпоксією фактором 1 α , зокрема не зростає рівень еритропоєтину. Це, швидше за все, пов'язано з тубулоінтерстиціальною дисфункцією, спровокованою гіпоксією, що призводить до

зменшення кількості еритроцитів і подальшого зниження доставки кисню [36, 37]. Крім того, гіпоксія стимулює активацію запальних і профіброзних процесів, що визначає втрату навколосанальцевих капілярів і ішемічне пошкодження, яке посилює гіпоксію [38].

Ниркові ефекти пригнічення НЗКТГ2: корекція гіперфільтрації, альбумінурії та гіпоксії

Спільне розташування NHE3-транспортерів і НЗКТГ забезпечує потенційний механізм, за допомогою якого іНЗКТГ2 може здійснювати захист нирок при діабеті, впливаючи на обидва транспортери [39]. Блокування НЗКТГ2 та NHE3-транспортерів корегує надмірну реабсорбцію у проксимальних звивистих канальцях, типову для ЦД. іНЗКТГ2 посилюють глюкозурію та натрійурез, відновлюють ККЗЗ шляхом збільшення доставки натрію до macula densa та сприяють вазоконстрикції аферентних і вазодилатації еферентних артеріол [40].

Змінюючи ниркову гемодинаміку, іНЗКТГ можуть зменшити клубочкову гіпертензію, гіперфільтрацію та їх наслідки, якими є баротравма та альбумінурія. Усі ці ранні ефекти іНЗКТГ мають велике значення для профілактики розвитку діабетичної нефропатії та гальмування її прогресування у довгостроковій перспективі. Це було виявлено серед моделей-гризунів з ЦД 2-го типу, у яких спостерігалася клубочкова гіперфільтрація [41–44]. У нещодавньому дослідженні на мишачій моделі з ЦД 1-го типу емпагліфлозин збільшив виділення аденозину з сечею та зменшив гіперфільтрацію через звуження аферентних артеріол, вимірюване *in vivo* за допомогою багатофотонної мікроскопії [45]. Ренопротекція, продемонстрована великими проспективними дослідженнями у пацієнтів з ЦД 2-го типу, може бути спричинена іншими механізмами, відмінними від описаних для ЦД 1-го типу. Жорсткість артерій, типова для пацієнтів старшого віку з ЦД 2-го типу, може обмежити потенціал прегломерулярної вазоконстрикції, таким чином пояснюючи нижчий внутрішньоклубочковий тиск і менш виражену гіперфільтрацію порівняно з пацієнтами з ЦД 1-го типу. У таких пацієнтів нефропротекторну роль може грати збіль-

шення продукції простагландину, який запобігає каналцево-клубочковому механізму прегломерулярної вазоконстрикції і стимулює постгломерулярну вазодилатацію [46].

Як повідомлялося в кількох дослідженнях, зміни ниркової гемодинаміки під впливом іНЗКТГ2 можуть призвести до початкового падіння рШКФ з наступною стабілізацією [45, 47–49]. Довготривале лікування іНЗКТГ2 порівняно з плацебо пов'язане з більш повільним зниженням рШКФ і зниженням альбумінурії на 30–50 % у пацієнтів із ЦД 2-го типу [50, 51]. Ці кінцеві точки були досягнуті незалежно від змін АТ або контролю рівня глюкози, навіть у суб'єктів із явною діабетичною нефропатією [52, 53]. Збільшення екскреції альбуміну, що спостерігається як серед пацієнтів із ЦД 1-го типу, так і серед пацієнтів із ЦД 2-го типу, здебільшого пов'язане з порушенням клубочкового-фільтраційного бар'єру та ураженням подоцитів [54, 55].

Підвищений парціальний тиск кисню у нирках є вторинним, він виникає через зниження використання кисню для реабсорбції натрію і може сприяти нефропротекторним ефектам іНЗКТГ [56, 57].

Ґрунтуючись на демонстрації посиленої активності та експресії NHE3 на фоні гіперглікемії у мезангіальних клітинах, можна припустити, що інгібування NHE3 у цих клітинах є потенційним механізмом, за допомогою якого іНЗКТГ2 може запобігти гломерулосклерозу та уповільнити прогресування діабетичної нефропатії [58].

Ниркові ефекти пригнічення іНЗКТГ2: вплив на метаболізм у нирках

Не схоже на те, що СС переваги при застосуванні іНЗКТГ2 виникають через корекцію метаболічних порушень, пов'язаних з гіперглікемією, з трьох простих причин. По-перше, ці переваги непропорційні відносно невеликому ступеню зниження HbA1c (0,6–1,0 %); по-друге, іНЗКТГ2 справляють подібний ефект у пацієнтів з діабетом і без нього; по-третє, прагнення до інтенсивного контролю глікемії у великих клінічних дослідженнях, розроблених попередньо, не призвело до отримання значимого результату щодо впливу на СС

події. Субаналіз EMPA-REG OUTCOME, проведений Inzucchi та співавт., показав незначний внесок зниження HbA1c щодо виявлених у РКД кардіопротекторних ефектів емпагліфлозину [59]. Як і артеріальна гіпертензія, хронічна гіперглікемія є основним фактором ризику розвитку діабетичної нефропатії, прогресування ниркових порушень та є основною причиною діалізу та ниркової трансплантації в усьому світі [60].

Реабсорбція глюкози у нирках є незалежним від інсуліну процесом і збільшується пропорційно концентрації глюкози у плазмі. При ЦД або перевантаженні глюкозою, клітини клубочків та проксимальних звивистих каналців переключаються на негліколітичні шляхи утилізації глюкози. Це призводить до глікозилювання білків, генерації кінцевих продуктів глікозилювання та активації відповідних рецепторів, які сприяють мітохондріальній дисфункції, окислювальному стресу, запаленню та апоптозу [61]. Знижуючи рівень глюкози в плазмі, іНЗКТГ2, як і будь-яка цукрознижувальна терапія, може запобігти цим несприятливим метаболічним ефектам. Тим не менш, ренопротекція, яка спостерігалася в дослідженні CREDENCE, є непропорційною щодо помірного зниження рівня глюкози в крові, а препарати з більшою ефективністю зниження рівня глюкози не дали таких же швидких і помітних переваг, як іНЗКТГ2 [62].

Вплив іНЗКТГ на масу тіла. іНЗКТГ2 був спеціально розроблений для сприяння глюкостурії та, таким чином, втрати калорій, що є унікальною особливістю порівняно з усіма іншими цукрознижувальними препаратами. Розраховано, що щоденні втрати енергії через глюкостурію на фоні іНЗКТГ2 становлять приблизно 200–300 ккал. Втрати ваги сприяє також активація катаболічних процесів, таких як посилення ліполізу та окислення жиру [63].

Клінічні випробування застосування іНЗКТГ2 зареєстрували втрату ваги приблизно на 2–3 кг протягом перших 6–12 місяців терапії. Щоб додатково підтвердити втрату ваги, пов'язану з використанням цього класу препаратів, метааналіз 29 РКД з низьким ризиком зміщення показав, що середня втрата ваги у 12 000 пацієнтів коливалася від -2,26

кг до -0,79 кг [64]. Спочатку втрата ваги відбувалася в основному через втрату рідини, але згодом — через втрату жирової тканини, в тому числі з вісцеральних депо [65]. Хоча підвищений індекс маси тіла є добре відомим фактором серцево-судинного ризику (ССР), незалежно пов'язаним із більшим ризиком ХХН та потреби у гемодіалізі, помірна втрата ваги не може пояснити значне зниження СС смертності [66–68].

Вплив іНЗКТГ2 на рівень сечової кислоти в сироватці крові

Підвищений рівень сечової кислоти пов'язаний з ССЗ, запаленням і оксидативним стресом та є потенційним фактором ризику розвитку та прогресування ХХН [69, 70]. Гіперурикемія викликає запалення в ади-поцитах, а також ендотеліальну дисфункцію, що знижує біодоступність оксиду азоту та призводить до інсулінорезистентності. Підвищений рівень сечової кислоти погіршує поглинання глюкози скелетними м'язами [71]. Гіперінсулінемія при ЦД 2-го типу веде до підвищення рівня сечової кислоти через зниження ниркової екскреції останньої [72].

Регуляція транспорту та концентрації сечової кислоти відбувається за допомогою білків GLUT9a та GLUT9b, локалізованих на апікальній та базальній поверхні клітин проксимальних звивистих каналців. J. Zhou та співавт. виявили, що виділення сечової кислоти з сечею прямо корелює з екскрецією глюкози з сечею. Підвищена концентрація глюкози в сечі через дію іНЗКТГ2 може зменшувати реабсорбцію сечової кислоти в проксимальному звивистому каналці через GLUT9b [73]. Частково зниження урикемії може відбуватися через зменшення маси тіла на фоні застосування іНЗКТГ2. Попередні дослідження показали сильну позитивну кореляцію між індексом маси тіла та рівнем сечової кислоти сироватки [74, 75].

Згідно результатів субаналізу РКД EMPA-REG OUTCOME з оцінки впливу емплагліфлозину на рівень сечової кислоти, призначення протиподагричних препаратів та виникнення приступів подагри встановлено, що емплагліфлозин знижував рівні сечової кислоти плазми крові (у середньому на 22,0 мкмоль/л, більш виражене зниження було характерне у пацієнтів

із вихідними рівнями сечової кислоти $\geq 416,4$ мкмоль/л), та сукупний показник перших нападів подагри та призначення протиподагричних препаратів: серед 6607 пацієнтів, які не приймали протиподагричних препаратів на початковому етапі, 5,2 % у групі плацебо мали перший епізод подагри або розпочали лікування антигіперурикемічними препаратами проти 3,6 % у групі емплагліфлозину відповідно: співвідношення ризиків 0,67 (95% ДІ 0,53, 0,85; $P = 0,001$). Отримані результати були співставні для доз 10 та 25 мг емплагліфлозину та не залежали від наявності ХХН [76].

Метааналіз 62 РКД (34 941 пацієнт з ЦД 2-го типу, Y. Zhao et al.) надає переконливі докази помірного зниження рівня сечової кислоти (-37,73 мкмоль/л, ДІ [-40,51, -34,95], 73,5%) в сироватці крові на фоні застосування будь-якого іНЗКТГ2, яке зберігається протягом всього періоду лікування цими препаратами, але відсутнє у пацієнтів із рШКФ < 60 мл/хв [77]. Лікування емплагліфлозином має найбільший вплив на зниження сироваткового рівня сечової кислоти порівняно з іншими представниками цього класу (-45,83 мкмоль/л, 95% ДІ [-53,03, -38,63]) [77].

Метааналіз 31 РДК (Y. Xin et al.) вивчав зміни сироваткового рівня сечової кислоти на фоні застосування 5 препаратів іНЗКТГ2 у пацієнтів з ЦД 2-го типу (13650 пацієнтів). Усі іНЗКТГ2 значно знижували рівень урикемії порівняно з плацебо: канагліфлозин сприяв зниженню сечової кислоти сироватки на -37,02 мкмоль/л (95% ДІ [-38,41, -35,63]), дапагліфлозин — на -38,05 мкмоль/л (95% ДІ [-44,47, -31,62]), емплагліфлозин — на -42,07 мкмоль/л (95% ДІ [-46,27, -37,86]), тофогліфлозин — на -18,97 мкмоль/л (95% ДІ [-28,79, -9,16]) та іпрагліфлозин — на -19,75 мкмоль/л (95% ДІ [-28,17, -11,34]) [78].

Метааналіз 55 РДК (Akbari A. et al.) дозволив оцінити дані 23 494 пацієнтів, які отримували іНЗКТГ2, порівняно з даними 12 721 пацієнта, які отримували плацебо. Середня різниця змін урикемії становила приблизно -34,07 мкмоль/л (95% ДІ [-37,00, -31,14], $I^2 = 78,8$ %) серед хворих на ЦД 2-го типу. Емплагліфлозин продемонстрував найбільший потенціал у зниженні рівня сечової кислоти, тоді як іпрагліфлозин сприяв найменшим змінам урикемії [79].

Вплив іНЗКТГ2 на ризик нефролітазу

Нещодавно опубліковані дані обсерваційного дослідження за участю 24 650 осіб з ЦД 2-го типу (12 325 пацієнтів приймали іНЗКТГ2 та 12 325 пацієнтів — арГПП-1) показують, що терапія іНЗКТГ2 пов'язана зі зниженим ризиком розвитку нефролітазу на 50 %, порівняно з терапією арГПП-1 [80].

Згідно результатів метааналізу 20 РКД (15 081 пацієнт з ЦД 2-го типу, 10 177 пацієнтів приймали емплагліфлозин 10 мг або 25 мг та 4904 пацієнтів — плацебо) прийом емплагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику сечокам'яної хвороби приблизно на 40 % порівняно з плацебо [81].

Близько 75–80 % усіх ниркових каменів складаються з солей кальцію (оксалату кальцію, фосфату кальцію), а решта 20–25% каменів складаються з сечової кислоти, струвиту або цистину. Підвищена концентрація літогенних речовин у сечі разом зі зниженим відтоком сечі сприяє кристалізації солей, що утворюють камені. Одним із запропонованих механізмів зниження ризику утворення каменів при застосуванні іНЗКТГ2 є збільшення швидкості сечовипускання внаслідок осмотичного діурезу, спричиненого глюкозурією, натрійурезу та подальших змін концентрації літогенних речовин у сечі. Об'єм сечі збільшується на 200–400 мл/добу на початку лікування іНЗКТГ2 і, швидше за все, супроводжується відповідним збільшенням споживання рідини. Терапія іНЗКТГ2 призводить до значного збільшення екскреції цитрату з сечею, що призводить до підвищення рН сечі, знижує концентрацію кальцію в сечі шляхом утворення комплексів цитрату з іонами кальцію, і, в результаті, робить сечу менш літогенною. Крім того, у лужному середовищі добре розчиняються кристали сечової кислоти, тому навіть високий вміст уратів у сечі не супроводжується утворенням ниркових каменів [82].

З метою оцінки впливу емплагліфлозину на надмірне насичення сечі оксалатом кальцію, фосфатом кальцію та сечовою кислотою в осіб з сечокам'яною хворобою без ЦД проводиться РКД SWEETSTONE, результати якого очікуються наприкінці 2022 року [83].

Саме вивчення літогенного профілю сечі у осіб з сечокам'яною хворобою після інгібування НЗКТГ2 може дати розуміння точних механізмів, що лежать в основі зниження ризику нефролітазу, спричиненого цією групою препаратів.

Вплив іНЗКТГ2 на ліпіди сироватки

Проведено метааналіз 36 РКД (17 561 пацієнт з ЦД 2-го типу), згідно результатів якого, на фоні застосування іНЗКТГ2 щонайменше протягом 24 тижнів спостерігається помірне зниження рівня тригліцеридів і підвищення рівнів холестерину ЛПВЩ і ХС ЛПНЩ [84].

З патофізіологічної точки зору іНЗКТГ2 можуть збільшити забезпечення печінки субстратами холестерину шляхом посилення ліполізу, що призводить до збільшення синтезу холестерину, зниження активності рецепторів ЛПНЩ у гепатоцитах і, як результат, підвищення рівня холестерину ЛПНЩ у сироватці крові. З іншого боку, посилення ліполізу та збільшення чутливості до інсуліну, внаслідок зменшення системної глюкозотоксичності, може знизити рівень тригліцеридів у сироватці крові та підвищити рівень холестерину ЛПВЩ [85]. Зміни ліпідного профілю, викликані іНЗКТГ2, у значній мірі відповідають необхідним корекціям «атерогенної тріади», компонентами якої є гіпертригліцеридемія, високий рівень ХС ЛПНЩ та знижений рівень ХС ЛПВЩ [85].

іНЗКТГ2 та атеросклероз

Хоча наявних доказів для прямого підтвердження антиатеросклеротичного механізму дії іНЗКТГ2 недостатньо, деякі доклінічні та клінічні дослідження на тваринах доводять, що іНЗКТГ2 здатні пригнічувати прогресування атеросклерозу, впливаючи на рівні прозапальних інтерлейкінів в сироватці крові, пригнічуючи ендотеліальну дисфункцію, проліферацію та міграцію судинних молекул адгезії, макрофагів, утворення пінистих клітин, активацію тромбоцитів та утворення вільних радикалів. Оскільки дослідження EMPA-REG OUTCOME показало сприятливий вплив емплагліфлозину на людей зі встановленими атеросклеротичними ССЗ, включаючи ішемічну хворобу серця, до-

слідження EMPA-CARD було розроблено, щоб зосередитися на молекулярних ефектах емплагліфлозину у пацієнтів із ЦД 2-го типу та ІХС та краще зрозуміти вплив цього препарату на процеси запалення, як одного з найважливіших механізмів розвитку атеросклерозу [86]. Первинною кінцевою точкою дослідження є вплив емплагліфлозину на зміни інтерлейкіну-6 (IL-6) плазми крові після 26 тижнів лікування. Вторинними кінцевими точками є зміни інших запальних біомаркерів (інтерлейкіну 1-бета та високочутливого С-реактивного білка), маркерів оксидативного стресу, функції тромбоцитів та глікемічного статусу. Дослідження досі триває, результати будуть відомі пізніше.

З іншого боку, хоча клінічні дослідження з іНЗКТГ2 щодо впливу на СС події, показали значне зниження СС смертності, проте вони не продемонстрували жодних переваг у зменшенні нефатальних атеросклеротичних СС подій, таких як інфаркт міокарда та інсульт. Можливою причиною є переважна роль інших механізмів щодо зниження СС смертності та короткий час спостереження [87–89].

іНЗКТГ2 та когнітивні порушення

Когнітивна дисфункція у хворих на ЦД є багатофакторною проблемою, яка спричинена комбінацією механізмів інсулінорезистентності, епізодів гіпоглікемії, церебральної мікро- та макроангіопатії спричиненої гіперглікемією, а також відкладенням амілоїду. ЦД асоціюється з підвищенням ризику когнітивної дисфункції у 1,5 рази, зростанням ризику деменції у 1,9 разів та збільшенням ризику інсульту у 2,2 рази [90]. Відповідно до результатів метааналізу, проведеного Zhang J. та співавт., пацієнти з ЦД 2-го типу мають на 53 % вищий відносний ризик виникнення хвороби Альцгеймера порівняно з особами без діабету (ОР 1,53, 95% ДІ: 1,42–1,63) [91].

Доведено, що при хворобі Альцгеймера порушується метаболізм глюкози у центральній нервовій системі, тому її іноді називають «діабетом 3-го типу» або «діабетом мозку».

іНЗКТГ2 може мати потенційний нейропротекторний ефект при виникненні церебральної ішемії. Дванадцять досліджень *in vivo* та *in vitro* досліджували основний механізм впливу іНЗКТГ2 на розвиток ішемії

при інсульті. Лікування емплагліфлозином після двосторонньої оклюзії сонної артерії, спричиненої ішемією та наступною реперфузією у щурів, зменшувало розмір інфаркту та покращувало нейроповедінкові функції дозозалежним чином [92].

З'являється все більше доказів того, що іНЗКТГ2 мають нейропротекторний потенціал, оскільки в мишачій змішаній моделі цукрового діабету та хвороби Альцгеймера емплагліфлозин зменшив церебральні мікросудинні та когнітивні розлади [93]. Багатообіцяючий вплив іНЗКТГ2 на центральну нервову систему описано Bathina S. та співавт. для емплагліфлозину, який значно підвищив церебральний рівень мозкового нейротрофічного фактора у мишей, який бере участь у зростанні, виживанні та пластичності нейронів, передачі сигналів між нейронами та є важливим фактором для процесів навчання та запам'ятовування [94].

іНЗКТГ2 є жиророзчинними та проникають через гематоенцефалічний бар'єр. Вони мають здатність безпосередньо впливати на свою мішень, оскільки корецептори НЗКТГ1 та НЗКТГ2 експресуються в центральній нервовій системі людини і відіграють важливу роль у підтримці гомеостазу глюкози. НЗКТГ1 присутні в пірамідних клітинах кори головного мозку, клітинах Пуркінє у мозочку, пірамідних і гранулярних клітинах гіпокампу, в гліальних клітинах вентромедіального гіпоталамусу [95]. Експресія НЗКТГ2 у мозку нижча, ніж НЗКТГ1; вона відбувається в основному в мікросудинах гематоенцефалічного бар'єру, а також у мигдалевидному тілі, гіпоталамусі, у ядрі солітарного тракту [96]. Ті ділянки мозку, де присутні НЗКТГ, як було доведено, відповідають за процеси навчання, споживання їжі, гомеостаз енергії та глюкози, а також центральну серцево-судинну та вегетативну регуляцію [96].

Когортне дослідження Wium-Andersen та співавт. (11 619 пацієнтів із ЦД 2-го типу) виявили, що використання іНЗКТГ2 було пов'язане із значно нижчим ризиком деменції (співвідношення шансів (OR), 0,58; 95 % ДІ: 0,42–0,81) [97].

Нещодавно (у березні 2022 р.) були опубліковані результати когортного дослідження щодо впливу емплагліфлозину на когні-

тивну функцію. Загалом 162 немічних людей похилого віку із СНЗбСФ та діабетом успішно завершили дослідження. Показники Монреальської когнітивної оцінки на початку та через 1 місяць становили $19,80 \pm 3,77$ проти $22,25 \pm 3,27$ ($P < 0,001$) у групі емпагліфлозину, $19,95 \pm 3,81$ проти $20,71 \pm 3,56$ ($P = 0,26$) у групі метформіну та $19,00 \pm 3,56$ ($P = 0,26$) проти $19,1 \pm 3,56$ ($P = 0,81$) у групі інсуліну. Це перше дослідження, яке показало значні сприятливі ефекти інгібітора НЗКТГ2 емпагліфлозину на когнітивні та фізичні порушення у немічних людей похилого віку з діабетом і СНЗбСФ [98].

ІНЗКТГ2 та очні захворювання

У метааналізі 41 РКД щодо встановлення зв'язку між прийомом іНЗКТГ2 та розвитком очних захворювань у пацієнтів з ЦД 2-го типу [99]. Порівняно з контрольною групою, використання іНЗКТГ2 у пацієнтів із ЦД 2-го типу не було пов'язане із розвитком нових випадків катаракти, глаукоми, захворювань сітківки та скловидного тіла. Ертугліфлозин ($RR=0,47$, $P=0,01$) знижував ризик захворювання сітківки, тоді як емпагліфлозин ($RR=0,44$, $P=0,05$) знижував ризик діабетичної ретинопатії порівняно з контрольною групою [99].

Інгібітори НЗКТГ2 ($RR=0,50$, $P=0,02$), переважно за рахунок емпагліфлозину ($RR=0,47$, $P=0,06$), знижували ризик захворювань сітківки порівняно з іншими антигіперглікемічними засобами. Канагліфлозин ($RR=4,50$, $P=0,03$) підвищував ризик захворювання склоподібного тіла порівняно з плацебо [99].

Вплив ІНЗКТГ2 на еритропоез

Усі іНЗКТГ2 продемонстрували невелике збільшення (2–4 %) гематокриту у клінічних дослідженнях СС подій, що ймовірно, залежало від гемоконцентрації, викликаной посиленням діурезу. Однак розбіжності у часі між посиленням діурезу та зміною гематокриту дозволяє розглядати інші механізми, зокрема стимуляцію еритропоезу відповідно до супутнього підвищення рівня еритропоетину та ретикулоцитів під час лікування іНЗКТГ2 [100, 101]. У недавньому РКД, емпагліфлозин підвищив концентрацію гемоглобіну та гема-

токрит через 3 місяці лікування, що, враховуючи одночасне підвищення утилізації заліза, швидше було пов'язане саме з посиленням еритропоезу, а не гемоконцентрацією [102]. Еритропоетин виробляється нирковими інтерстиційними фібробластами та регулюється гіпоксією індукованими факторами [103].

Дослідження на тваринах показали, що селективне ушкодження проксимальних звивистих каналців індукує трансдиференціацію еритропоетин-продукуючих фібробластів у міофібробласти, які активно синтезують молекули, відповідальні за фіброз, проте втрачають здатність виробляти еритропоетин [104]. Виходячи з цього, гіпоксичне мікросередовище в проксимальних каналцях при ЦД 2-го типу може пояснити, чому рівень еритропоетину в сироватці крові у таких пацієнтів низький, навіть коли функція нирок нормальна, і надалі знижується у міру підвищення рівня глікозильованого гемоглобіну [105].

Зменшуючи реабсорбцію глюкози іНЗКТГ2 може зменшити метаболічний стрес проксимальних каналців і знизити тубуло-інтерстиціальну гіпоксію, таким чином спонукаючи міофібробласти до відновлення вироблення еритропоетину. Зрештою, підвищення гематокриту під час терапії іНЗКТГ2 вказуватиме на відновлення тубуло-інтерстиціальної функції діабетичної нирки [100]. Посилення еритропоезу за допомогою іНЗКТГ2 у хворих на діабет спостерігають як при нормальній, так і при зниженій функції нирок [101]. Серед пацієнтів із ХХН інгібування НЗКТГ2 було пов'язано зі зниженим ризиком виникнення подій, асоційованих з анемією, зокрема потреби у лікарських засобах, що стимулюють еритропоез [106].

Підвищення рівня еритропоетину може бути одним із механізмів, що опосередковують захист нирок за допомогою іНЗКТГ2, що підтримується даними, отриманими на тваринних моделях з діабетичною нефропатією [107]. Подібним чином збільшення кількості еритроцитів може сприяти покращенню постачання кисню тканинам міокарда та зменшенню маси ЛШ у хворих на цукровий діабет з ішемічною хворобою серця [108, 109]. У субаналізі даних дослідження EMPAREG OUTCOME, було оцінено, що зміна гематокриту та гемоглобіну

відповідно опосередковувала на 51 % та 54 % зниження ризику серцево-судинної смерті, переважно за рахунок зменшення подій, пов'язаних із СН [110].

ІНЗКТТ 2 та неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП)

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) — це метаболічний розлад, спричинений складною взаємодією генетичних, гормональних і харчових факторів [111]. Ожиріння та метаболічний синдром є найважливішими факторами ризику НАЖХП, а ЦД 2-го типу та артеріальна гіпертензія асоціюються з подальшим прогресуванням захворювання [112, 113]. Важливим механізмом патогенезу як НАЖХП, так і ЦД 2-го типу є інсулінорезистентність. ЦД 2-го типу також посилює стеатоз печінки, що призводить до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), фіброзу та цирозу печінки та, зрештою, до підвищення ризику розвитку гепатоцелюлярної карциноми [114]. З іншого боку, пацієнти з НАЖХП мають підвищений ризик цукрового діабету [115]. Крім того, фіброз печінки відомий як незалежний фактор прогнозування смертності [116, 117] і вважається незалежним фактором ризику фатальних та не фатальних СС подій [118]. Деякі дані свідчать про те, що НАЖХП пов'язана з серцевою аритмією та венозним тромбозом [118]. Стеатоз печінки, який є основним критерієм діагностики НАЖХП, можна виявити за допомогою неінвазивних розрахункових індексів (FLI, SteatoTest, NAFLD-scale), за рівнем печінкових ферментів чи даними УЗД [119]. «Золотим стандартом» діагностики фіброзу є біопсія печінки; з метою оцінки ризику фіброзу було також впроваджено кілька візуалізаційних методів, включаючи транзиторну еластографію з вібраційним контролем або магнітно-резонансну еластографію. Неінвазивні індекси (NAFLD fibrosis score, Fibrosis-4 (FIB-4), European Liver Fibrosis panel (ELF) або FibroTest та ін.), розраховані на основі демографічних, антропометричних і лабораторних параметрів, дають можливість оцінити поширеність і вплив медикаментозних втручань на ризик фіброзу печінки у великих когортах пацієнтів [120, 121].

З метою оцінки впливу лікування емплагліфлозином у осіб із ЦД 2-го типу та встановленими ССЗ на показники стеатозу та фіброзу печінки, на глікемію та масу тіла, а також на серцево-ниркові події та смертність від усіх причин у групах з різним ризиком стеатозу та фіброзу було проведено субаналіз дослідження EMPA-REG OUTCOME [122]. Для того, щоб оцінити ризик стеатозу та фіброзу, було розраховано Далласський індекс стеатозу, індекс стеатозу печінки, проведено оцінку фіброзу НАЖХП та оцінку фіброзу-4. На початковому етапі 73 % і 84 % учасників мали високий ризик стеатозу за індексом стеатозу Далласа та індексом стеатозу печінки відповідно, тоді як 23 % і 4 % мали високий ризик розвиненого фіброзу за шкалою фіброзу НАЖХП та шкалою фіброзу-4 (FIB-4). Емплагліфлозин може зменшити ризик стеатозу, але не фіброзу, у осіб із діабетом 2-го типу та ССЗ. Вплив емплагліфлозину на розвиток стеатозу у довгостроковій перспективі також може вплинути на виникнення фіброзу [122]. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME кількість тромбоцитів, яка включена в знаменник у формулі для розрахунку FIB-4 і віднімається в формулі для розрахунку NFS, була дещо нижчою при застосуванні емплагліфлозину порівняно з плацебо протягом усього часу лікування та могла сприяти отриманню “нейтрального” ефекту на ризик фіброзу. Зменшення серцево-ниркових подій і смертності, пов'язані з терапією емплагліфлозином, не залежать від ризику стеатозу та фіброзу [122].

Зміни вихідної аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) оцінювали окремо у кількох дослідженнях: EMPA-REG OUTCOME® (n = 7020), об'єднаних даних чотирьох 24-тижневих плацебо-контрольованих досліджень (n = 2477) і дослідженні емплагліфлозин проти гліметіпіриду протягом 104 тижнів (n = 1545) [123]. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME® середні \pm SE зміни від початкового рівня АЛТ на 28 тижні становили $-2,96 \pm 0,18$ та $-0,73 \pm 0,25$ Од/л для емплагліфлозину та плацебо відповідно (коригована середня різниця: $-2,22$ [95% ДІ $-2,83, -1,62$]; $p < 0,0001$). Зниження АЛТ було найбільшим у найвищому тертилі АЛТ (середня різниця, скоригована за пла-

цебо на 28 тижні: -4,36 Од/л [95% ДІ -5,51, -3,21]; $p < 0,0001$). Скоригована середня різниця в зміні АЛТ становила -3,15 Од/л (95% ДІ -4,11, -2,18) з емпагліфлозином порівняно з плацебо на 24 тижні в об'єднаних 24-тижневих даних і -4,88 Од/л (95% ДІ -6,68, -3,09) з емпагліфлозином проти глімепіриду на 28-му тижні. Зниження АЛТ не залежало від змін ваги або HbA1c. Зміни АСТ показали подібні моделі до АЛТ, але зниження було значно нижчим. Ці узгоджені результати свідчать про те, що емпагліфлозин знижує аминотрансферази в осіб з ЦД 2-го типу за схемою (зниження АЛТ > АСТ), яка потенційно відповідає зменшенню жиру в печінці, особливо коли рівні АЛТ високі.

Було проведено проспективне рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, яке включало 106 пацієнтів з НАЖХП та ЦД 2-го типу, їх було розділено для прийому емпагліфлозину 10 мг ($n = 35$), піоглітазону 30 мг ($n = 34$) або плацебо ($n = 37$) протягом 24 тижнів. Вміст жиру в печінці та жорсткість печінки вимірювали за допомогою фібросканів (перехідна еластографія). Оцінку складу тіла проводили за допомогою двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DEXA). Первинною кінцевою точкою була зміна стеатозу печінки порівняно з вихідним рівнем, використовуючи показник контрольованого параметра ослаблення хвилі (controlled attenuation parameter – CAP) [124]. При застосуванні емпагліфлозину спостерігалось значуще граничне зниження показника CAP порівняно з плацебо, середня різниця: - 29,6 дБ/м (від - 39,5 до - 19,6) проти - 16,4 дБ/м (від - 25,0 до - 7,8), відповідно; $p = 0,05$. За допомогою багатфакторного аналізу було виявлено значне зниження змін вимірювання жорсткості печінки (LSM) з поправкою на плацебо при застосуванні емпагліфлозину порівняно з піоглітазоном: - 0,77 кПа (- 1,45, - 0,09), $p = 0,02$, проти 0,01 кПа (95 % ДІ) - 0,70, 0,71, $p = 0,98$, $p = 0,03$. Зміни АСТ і АЛТ, інсуліну натще, гомеостатичної моделі оцінки резистентності до інсуліну (HOMA-IR), HOMA2-IR, індексу фіброзу-4, оцінки фіброзу НАЖХП, індекс співвідношення АСТ / тромбоцити, співвідношення андройд/

гінекоїд та індекс скелетних м'язів були подібними між двома групами лікування, тоді як значне зменшення маси тіла та площі вісцерального жиру спостерігалось лише в групі емпагліфлозину ($p < 0,001$ і $p = 0,01$ відповідно) і обидва показники були збільшені в групах плацебо та піоглітазону [124].

Невелике дослідження було проведено щодо оцінки впливу емпагліфлозину у дозі 25 мг/добу на гістологічну картину НАСГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу і підтвердженням біопсією НАСГ. У цьому відкритому пілотному дослідженні, дев'ять пацієнтів із ЦД 2-го типу та НАСГ, підтвердженим біопсією, отримували емпагліфлозин у дозі 25 мг щодня протягом 24 тижнів. Біопсія печінки була повторена в кінці лікування [125]. Гістологічні результати порівнювали з групою плацебо в попередньому 48-тижневому клінічному дослідженні. Усі гістологічні компоненти або залишилися незмінними, або покращилися, за винятком одного пацієнта, у якого погіршилося балонування. Емпагліфлозин призвів до вираженішого зменшення стеатозу (67 % проти 26 %, $p = 0,025$), балонування (78 % проти 34 %, $p = 0,024$) та фіброзу (44 % проти 6 %, $p = 0,008$) у порівнянні з плацебо. Це пілотне дослідження надає первинні гістологічні докази того, що емпагліфлозин може бути корисним для лікування НАСГ та повинен спонукати до більш масштабних клінічних випробувань для оцінки ефективності емпагліфлозину у лікуванні НАСГ у пацієнтів із ЦД 2-го типу.

Дослідження E-LIFT (вплив емпагліфлозину на вміст жиру в печінці у пацієнтів з діабетом 2-го типу) було ініційованим дослідником, проспективним, відкритим, рандомізованим клінічним дослідженням для вивчення ефекту емпагліфлозину в дозі 10 мг/день, включеного до стандарту лікування ЦД 2-го типу порівняно зі стандартним лікуванням без емпагліфлозину у пацієнтів з ЦД 2-го типу та НАЖХП [126]. П'ятдесят пацієнтів з діабетом 2-го типу та НАЖХП були випадковим чином розподілені до групи емпагліфлозину (стандартне лікування діабету 2-го типу плюс емпагліфлозин 10 мг на день, 25 пацієнтів) або контрольної групи (стандартне лікування без емпагліфлозину, 25 пацієнтів) протягом 20 тижнів. Дві

групи продемонстрували суттєву різницю щодо зміни рівня АлАТ у сироватці крові ($P = 0,005$) і несуттєві відмінності для рівнів АсАТ ($P = 0,212$) і ГГТ ($P = 0,057$).

Також було проведено дослідження з вивчення впливу емплагліфлозину на стеатоз і фіброз печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2-го типу [127]. У цьому проспективному рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому клінічному дослідженні учасники з НАЖХП були рандомізовані для емплагліфлозину (10 мг/день) ($n = 43$) або плацебо ($n = 47$) протягом 24 тижнів. У групі емплагліфлозину спостерігалось значне зниження вмісту жиру в печінці при візуальному аналізі ультразвукових зображень, АсАТ, АлАТ і рівнів інсуліну натще, тоді як у групі плацебо змін не спостерігалось. Емплагліфлозин покращує стеатоз печінки і, що більш важливо, показники фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП без ЦД 2-го типу.

Згідно практичних рекомендацій Американської асоціації клінічної ендокринології з діагностики та лікування НАЖХП та Американської асоціації з вивчення захворювань печінки 2022 року, особам із ЦД 2-го типу та підтвердженим біопсією НАСГ рекомендовано застосовувати піоглітазон або арГПП-1. Зважаючи на значний протективний кардіометаболічний та нирковий ефект, інгібітори ІНЗКТГ 2 можна розглядати у якості допоміжної фармакотерапії для осіб із ЦД 2-го типу та НАЖХП, оскільки вони зменшують стеатоз печінки проте вплив на стеатогепатит та фіброз печінки потребують проведення додаткових РКД в тому числі з використанням біопсії печінки [128].

Висновки

Емплагліфлозин є новою універсальною молекулою, якій вдалося змінити глюкозоцентричний підхід в ендокринології на органопротективний. Результати базових клінічних досліджень, проведених з емплагліфлозином (EMPA-REG-OUTCOME, EMPEROR-REDUCED, EMPEROR-PRESERVED та EMPULSE), дозволяють впевнено стверджувати про здатність препарату знижувати СС смерть та госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та уповільнювати прогресування хронічної хвороби нирок.

У той же час клініцисти часто нехтують метаболічними ефектами емплагліфлозину, які відіграють важливу роль у поліморбідного пацієнта. Серед підтверджених та потенційно сприятливих метаболічних наслідків прийому емплагліфлозину слід зазначити наступні:

- вибіркового антигіперглікемічного ефекту лише в умовах гіперглікемії/глюкозурії, що не залежить ані від продукції інсуліну, ані від чутливості периферичних тканин до інсуліну, а лімітований тільки рШКФ; цей ефект дозволяє уникати гіпоглікемії навіть у пацієнтів без діабету;
- препарат є одним з найбільш довговічних серед пероральних цукрознижуючих засобів і дозволяє протягом 6–8 років утримувати досягнуті значення HbA1c, відстрочуючи ініціацію інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу;
- емплагліфлозин у пацієнтів з ЦД 2-го типу переважав плацебо у запобіганні смертності внаслідок серцево-судинних захворювань, нелетального інфаркту міокарда або нелетального інсульту;
- можливе поєднання з іншими пероральними та ін'єкційними цукрознижуючими препаратами; при поєднанні з препаратами сульфанілсечовини або інсуліном, останні потребують корекції дози у бік її зменшення;
- втрата до 2–3 кг ваги на фоні емплагліфлозину є очікуваним явищем, яке здатне модифікувати показники АТ та резистентність до інсуліну;
- корекція рівня сечової кислоти призводить як до зменшення появи перших нападів подагри, так і до відтермінування призначення протиподагричних препаратів;
- прийом емплагліфлозину асоціювався зі зниженням ризику сечокам'яної хвороби приблизно на 40 %;
- препарат здатний знижувати стеатоз та покращувати показники фіброзу печінки у пацієнтів з НАЖХП;
- виявлений сприятливий вплив препарату на: когнітивні порушення та зниження ризику деменції; стимуляцію еритропоезу; зниження ризику розвитку та прогресування діабетичної ретинопатії;
- клінічні дослідження, які проводяться на даний момент та заплановані на

найближчий час дозволять розширити клінічні показання до застосування емпагліфлозину при різноманітних метаболічних порушеннях.

Література

1. Thomas, M.C., Cherney, D.Z.I. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia* 61, 2098–2107 (2018). <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>
2. Vallon V, Thomson SC. Targeting renal glucose reabsorption to treat hyperglycaemia: the pleiotropic effects of SGLT2 inhibition. *Diabetologia*. 2017 Feb;60(2):215–225. doi: 10.1007/s00125-016-4157-3.
3. Merovci A, Solis-Herrera C, Daniele G, Eldor R, Fiorentino TV, Tripathy D, Xiong J, Perez Z, Norton L, Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):509–14. doi: 10.1172/JCI70704.
4. van Bommel EJ, Muskiet MH, Tonneijck L, Kramer MH, Nieuwdorp M, van Raalte DH. SGLT2 Inhibition in the Diabetic Kidney-From Mechanisms to Clinical Outcome. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr 3;12(4):700–710. doi: 10.2215/CJN.06080616.
5. Ferrannini E, Muscelli E, Frascerra S, Baldi S, Mari A, Heise T, Broedl UC, Woerle HJ. Metabolic response to sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in type 2 diabetic patients. *J Clin Invest*. 2014 Feb;124(2):499–508. doi: 10.1172/JCI72227.19
6. Cherukuri L, Smith MS, Tayek JA. The durability of oral diabetic medications: Time to A1c baseline and a review of common oral medications used by the primary care provider. *Endocrinol Diabetes Metab J*. 2018 Sep;2(3):<http://researchopenworld.com/wp-content/uploads/2018/07/EDMJ-2018-105-John-A.-Tayek-USA.pdf>. Epub 2018 Jul 8.
7. Vaduganathan M, Inzucchi SE, Sattar N, Fitchett DH, Ofstad AP, Brueckmann M, George JT, Verma S, Mattheus M, Wanner C, Zinman B, Butler J. Effects of empagliflozin on insulin initiation or intensification in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease: Findings from the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2775–2784. doi: 10.1111/dom.14535.
8. Jurczak MJ, Lee HY, Birkenfeld AL, Jornayvaz FR, Frederick DW, Pongratz RL, Zhao X, Moeckel GW, Samuel VT, Whaley JM, Shulman GI, Kibbey RG. SGLT2 deletion improves glucose homeostasis and preserves pancreatic beta-cell function. *Diabetes*. 2011 Mar;60(3):890–8. doi: 10.2337/db10-1328.
9. Obata A, Kubota N, Kubota T, Iwamoto M, Sato H, Sakurai Y, Takamoto I, Katsuyama H, Suzuki Y, Fukazawa M, Ikeda S, Iwayama K, Tokuyama K, Ueki K, Kadowaki T. Tofogliflozin Improves Insulin Resistance in Skeletal Muscle and Accelerates Lipolysis in Adipose Tissue in Male Mice. *Endocrinology*. 2016 Mar;157(3):1029–42. doi: 10.1210/en.2015-1588.
10. Merovci A, Abdul-Ghani M, Mari A, Solis-Herrera C, Xiong J, Daniele G, Tripathy D, DeFronzo RA. Effect of Dapagliflozin With and Without Acipimox on Insulin Sensitivity and Insulin Secretion in T2DM Males. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016 Mar;101(3):1249–56. doi: 10.1210/jc.2015-2597.
11. Meier JJ, Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in biology and pathology. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005 Mar-Apr;21(2):91–117. doi: 10.1002/dmrr.538.
12. Singh AK, Singh R. Metabolic and cardiovascular benefits with combination therapy of SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. *World J Cardiol*. 2022 Jun 26;14(6):329–342. doi: 10.4330/wjc.v14.i6.329.
13. Li D, Shi W, Wang T, Tang H. SGLT2 inhibitor plus DPP-4 inhibitor as combination therapy for type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2018 Aug;20(8):1972–1976. doi: 10.1111/dom.13294.
14. Min SH, Yoon JH, Hahn S, Cho YM. Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2818.
15. Yang Y, Zhao C, Ye Y, Yu M, Qu X. Prospect of Sodium-Glucose Co-transporter 2 Inhibitors Combined With Insulin for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020 Apr 15;11:190. doi: 10.3389/fendo.2020.00190.
16. Lu J, Tang L, Meng H, Zhao J, Liang Y. Effects of sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors in addition to insulin therapy on glucose control and safety outcomes in adults with type 1 diabetes: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019 Oct;35(7):e3169. doi: 10.1002/dmrr.3169.
17. Forst T, Heise T, Plum-Morschel L. Pharmacological Intervention in Type 2 Diabetes Mellitus – A Pathophysiologically Reasoned Approach? *Curr Diabetes Rev*. 2016;12(4):429–439. doi: 10.2174/1573399812666160613111959.
18. Liao HW, Wu YL, Sue YM, Lee M, Ovbiagele B. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor plus pioglitazone vs pioglitazone alone in patients with diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrinol Diabetes Metab*. 2018 Nov 15;2(1):e00050. doi: 10.1002/edm2.50.
19. Ridderstråle M, Svaerd R, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Rationale, design and baseline characteristics of a 4-year (208-week) phase III trial of empagliflozin, an SGLT2 inhibitor, versus glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes mellitus with insufficient glycemic control. *Cardiovasc Diabetol*. 2013 Sep 5;12:129. doi: 10.1186/1475-2840-12-129. PMID: 24007456; PMCID: PMC3844307.
20. Ridderstråle M, Andersen KR, Zeller C, Kim G, Woerle HJ, Broedl UC; EMPA-REG H2H-SU trial investigators. Comparison of empagliflozin and glimepiride as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes: a 104-week randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014 Sep;2(9):691–700. doi: 10.1016/S2213-8587(14)70120-2. Epub 2014 Jun 16. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015 Sept;3(9):e7. PMID: 24948511.
21. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 10. Cardiovascular Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S144–S174. doi: 10.2337/dc22-S010. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 07; Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2178–2181.
22. American Diabetes Association Professional Practice Committee, Draznin B, Aroda VR, Bakris G, Benson G, Brown FM, Freeman R, Green J, Huang E, Isaacs D, Kahan S, Leon J, Lyons SK, Peters AL, Prahallad P, Reusch JEB, Young-Hyman D. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. *Diabetes Care*. 2022 Jan 1;45(Suppl 1):S175–S184. doi: 10.2337/dc22-S011. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Mar 1;45(3):758. Erratum in: *Diabetes Care*. 2022 Sep 1;45(9):2182–2184.
23. Vallon V. The proximal tubule in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011 May;300(5):R1009–22. doi: 10.1152/ajp-regu.00809.2010.
24. Freitas HS, Anhe GF, Melo KF, Okamoto MM, Oliveira-Souza M, Bordin S, Machado UF. Na(+) -glucose transporter-2 messenger ribonucleic acid expression in kidney of diabetic rats correlates with glycemic levels: involvement of hepatocyte nuclear factor-1alpha expression and activity. *Endocrinology*. 2008 Feb;149(2):717–24. doi: 10.1210/en.2007-1088.
25. Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, Masuda T, Satriano J, Mayoux E, Koepsell H, Thomson SC, Rieg T. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Jan;306(2):F194–204. doi: 10.1152/ajprenal.00520.2013.
26. Kaur P, Behera BS, Singh S, Munshi A. The pharmacological profile of SGLT2 inhibitors: Focus on mechanistic aspects and pharmacogenomics. *Eur J Pharmacol*. 2021;5:904:174169. doi: 10.1016/j.ejphar.2021.174169.
27. Rabizadeh S, Nakhjavani M, Esteghamati A. Cardiovascular and Renal Benefits of SGLT2 Inhibitors: A Narrative Review. *Int J Endocrinol Metab*. 2019. 22;17(2):e84353. doi: 10.5812/ijem.84353.
28. Vlotides G, Mertens PR. Sodium-glucose cotransport inhibitors: mechanisms, metabolic effects and implications for the treatment of diabetic patients with chronic kidney

- disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2015 Aug;30(8):1272-6. doi: 10.1093/ndt/gfu299.
29. Vallon V, Rose M, Gerasimova M, Satriano J, Platt KA, Koepsell H, Cunard R, Sharma K, Thomson SC, Rieg T. Knockout of Na-glucose transporter SGLT2 attenuates hyperglycemia and glomerular hyperfiltration but not kidney growth or injury in diabetes mellitus. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2013 Jan 15;304(2):F156-67. doi: 10.1152/ajprenal.00409.2012.
 30. Vallon V, Schroth J, Satriano J, Blantz RC, Thomson SC, Rieg T. Adenosine A(1) receptors determine glomerular hyperfiltration and the salt paradox in early streptozotocin diabetes mellitus. *Nephron Physiol*. 2009;111(3):p30-8. doi: 10.1159/000208211.
 31. Vallon V, Thomson SC. Renal function in diabetic disease models: the tubular system in the pathophysiology of the diabetic kidney. *Annu Rev Physiol*. 2012;74:351-75. doi: 10.1146/annurev-physiol-020911-153333.
 32. Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, van Bommel EJ, Heerspink HJ, van Raalte DH, Joles JA. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Apr;28(4):1023-1039. doi: 10.1681/ASN.2016060666.
 33. Evans RG, Harrop GK, Ngo JP, Ow CP, O'Connor PM. Basal renal O₂ consumption and the efficiency of O₂ utilization for Na⁺ reabsorption. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Mar 1;306(5):F551-60. doi: 10.1152/ajprenal.00473.2013.
 34. Takiyama Y, Haneda M. Hypoxia in diabetic kidneys. *Biomed Res Int*. 2014;2014:837421. doi: 10.1155/2014/837421.
 35. Layton AT, Laghmani K, Vallon V, Edwards A. Solute transport and oxygen consumption along the nephrons: effects of Na⁺ transport inhibitors. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2016 Dec 1;311(6):F1217-F1229. doi: 10.1152/ajprenal.00294.2016.
 36. Persson P, Palm F. Hypoxia-inducible factor activation in diabetic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2017 Sep;26(5):345-350. doi: 10.1097/MNH.0000000000000341.
 37. García-Pastor C, Benito-Martínez S, Moreno-Manzano V, Fernández-Martínez AB, Lucio-Cazaña FJ. Mechanism and Consequences of The Impaired Hif-1 α Response to Hypoxia in Human Proximal Tubular HK-2 Cells Exposed to High Glucose. *Sci Rep*. 2019 Nov 1;9(1):15868. doi: 10.1038/s41598-019-52310-6.
 38. Basile DP, Donohoe D, Roethe K, Osborn JL. Renal ischemic injury results in permanent damage to peritubular capillaries and influences long-term function. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2001 Nov;281(5):F887-99. doi: 10.1152/ajprenal.2001.281.5.F887.
 39. Brenner BM. Hemodynamically mediated glomerular injury and the progressive nature of kidney disease. *Kidney Int*. 1983 Apr;23(4):647-55. doi: 10.1038/ki.1983.72.
 40. DeFronzo RA, Reeves WB, Awad AS. Pathophysiology of diabetic kidney disease: impact of SGLT2 inhibitors. *Nat Rev Nephrol*. 2021 May;17(5):319-334. doi: 10.1038/s41581-021-00393-8.
 41. Thomson SC, Rieg T, Miracle C, Mansoury H, Whaley J, Vallon V, Singh P. Acute and chronic effects of SGLT2 blockade on glomerular and tubular function in the early diabetic rat. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012 Jan 1;302(1):R75-83. doi: 10.1152/ajpregu.00357.2011.
 42. Terami N, Ogawa D, Tachibana H, Hatanaka T, Wada J, Nakatsuka A, Eguchi J, Horiguchi CS, Nishii N, Yamada H, Takei K, Makino H. Long-term treatment with the sodium glucose cotransporter 2 inhibitor, dapagliflozin, ameliorates glucose homeostasis and diabetic nephropathy in db/db mice. *PLoS One*. 2014 Jun 24;9(6):e100777. doi: 10.1371/journal.pone.0100777.
 43. Cherney DZ, Perkins BA, Soleymanlou N, Maione M, Lai V, Lee A, Fagan NM, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, von Eynatten M. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation*. 2014 Feb 4;129(5):587-97. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081.
 44. Skrtić M, Yang GK, Perkins BA, Soleymanlou N, Lytvyn Y, von Eynatten M, Woerle HJ, Johansen OE, Broedl UC, Hach T, Silverman M, Cherney DZ. Characterisation of glomerular haemodynamic responses to SGLT2 inhibition in patients with type 1 diabetes and renal hyperfiltration. *Diabetologia*. 2014 Dec;57(12):2599-602. doi: 10.1007/s00125-014-3396-4.
 45. Kidokoro K, Cherney DZI, Bozovic A, Nagasu H, Satoh M, Kanda E, Sasaki T, Kashihara N. Evaluation of Glomerular Hemodynamic Function by Empagliflozin in Diabetic Mice Using In Vivo Imaging. *Circulation*. 2019 Jul 23;140(4):303-315. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037418.
 46. Corrigendum to "van Bommel EJM, Muskiet MHA, van Baar MJB, et al. The renal hemodynamic effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin are caused by post-glomerular vasodilatation rather than pre-glomerular vasoconstriction in metformin-treated patients with type 2 diabetes in the randomized, double-blind RED trial." *Kidney Int*. 2020;97:202-212. *Kidney Int*. 2020 May;97(5):1061. doi: 10.1016/j.kint.2020.03.009.
 47. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. *Circulation*. 2016 Sep 6;134(10):752-72. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887.
 48. Wanner C, Heerspink HJL, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, Hantel S, Woerle HJ, Broedl UC, von Eynatten M, Groop PH; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Kidney Function Decline in Patients with Type 2 Diabetes: A Slope Analysis from the EMPA-REG OUTCOME Trial. *J Am Soc Nephrol*. 2018 Nov;29(11):2755-2769. doi: 10.1681/ASN.2018010103.
 49. De Nicola L, Gabbai FB, Garofalo C, Conte G, Minutolo R. Nephroprotection by SGLT2 Inhibition: Back to the Future? *J Clin Med*. 2020 Jul 15;9(7):2243. doi: 10.3390/jcm9072243.
 50. Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int*. 2018 Jul;94(1):26-39. doi: 10.1016/j.kint.2017.12.027.
 51. Cherney DZI, Zinman B, Inzucchi SE, Koitka-Weber A, Mattheus M, von Eynatten M, Wanner C. Effects of empagliflozin on the urinary albumin-to-creatinine ratio in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease: an exploratory analysis from the EMPA-REG OUTCOME randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017 Aug;5(8):610-621. doi: 10.1016/S2213-8587(17)30182-1.
 52. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, Fitchett D, von Eynatten M, Mattheus M, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Zinman B; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016 Jul 28;375(4):323-34. doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
 53. Giugliano D, De Nicola L, Maiorino MI, Bellastella G, Garofalo C, Chiodini P, Ceriallo A, Esposito K. Preventing major adverse cardiovascular events by SGLT-2 inhibition in patients with type 2 diabetes: the role of kidney. *Cardiovasc Diabetol*. 2020 Mar 19;19(1):35. doi: 10.1186/s12933-020-01010-x.
 54. Steffes MW, Schmidt D, McCrery R, Basgen JM; International Diabetic Nephropathy Study Group. Glomerular cell number in normal subjects and in type 1 diabetic patients. *Kidney Int*. 2001 Jun;59(6):2104-13. doi: 10.1046/j.1523-1755.2001.00725.x.
 55. Pagtalunan ME, Miller PL, Jumping-Eagle S, Nelson RG, Myers BD, Rennke HG, Coplon NS, Sun L, Meyer TW. Podocyte loss and progressive glomerular injury in type II diabetes. *J Clin Invest*. 1997 Jan 15;99(2):342-8. doi: 10.1172/JCI119163.
 56. Tanaka S, Tanaka T, Nangaku M. Hypoxia as a key player in the AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Dec 1;307(11):F1187-95. doi: 10.1152/ajprenal.00425.2014.
 57. Hesp AC, Schaub JA, Prasad PV, Vallon V, Laverman GD, Bjornstad P, van Raalte DH. The role of renal hypoxia in the pathogenesis of diabetic kidney disease: a promising target for newer renoprotective agents including SGLT2 inhibitors? *Kidney Int*. 2020 Sep;98(3):579-589. doi: 10.1016/j.kint.2020.02.041.
 58. Ganz MB, Hawkins K, Reilly RF. High glucose induces the activity and expression of Na(+)/H(+) exchange in glomerular mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2000 Jan;278(1):F91-6. doi: 10.1152/ajprenal.2000.278.1.F91.
 59. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, Wanner C, Ferrannini E, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Johansen OE, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation

- Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care*. 2018 Feb;41(2):356-363. doi: 10.2337/dc17-1096.
60. Koye DN, Magliano DJ, Nelson RG, Pavkov ME. The Global Epidemiology of Diabetes and Kidney Disease. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2018 Mar;25(2):121-132. doi: 10.1053/j.ackd.2017.10.011.
61. Maeda S, Matsui T, Takeuchi M, Yamagishi S. Sodium-glucose cotransporter 2-mediated oxidative stress augments advanced glycation end products-induced tubular cell apoptosis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2013 Jul;29(5):406-12. doi: 10.1002/dmrr.2407.
62. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, Edwards R, Agarwal R, Bakris G, Bull S, Cannon CP, Capuano G, Chu PL, de Zeeuw D, Greene T, Levin A, Pollock C, Wheeler DC, Yavin Y, Zhang H, Zinman B, Meininger G, Brenner BM, Mahaffey KW; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med*. 2019 Jun 13;380(24):2295-2306. doi: 10.1056/NEJMoa1811744.
63. Ferrannini G, Hach T, Crowe S, Sanghvi A, Hall KD, Ferrannini E. Energy Balance After Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care*. 2015 Sep;38(9):1730-5. doi: 10.2337/dc15-0355.
64. Wang H, Yang J, Chen X, Qiu F, Li J. Effects of Sodium-glucose Cotransporter 2 Inhibitor Monotherapy on Weight Changes in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: a Bayesian Network Meta-analysis. *Clin Ther*. 2019 Feb;41(2):322-334.e11. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.001.
65. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, Johansson L, Wilding J, Langkilde AM, Sugg J, Parikh S. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Mar;97(3):1020-31. doi: 10.1210/jc.2011-2260.
66. Zheng R, Zhou D, Zhu Y. The long-term prognosis of cardiovascular disease and all-cause mortality for metabolically healthy obesity: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol Community Health*. 2016 Oct;70(10):1024-31. doi: 10.1136/jech-2015-206948.
67. Foster MC, Hwang SJ, Larson MG, Lichtman JH, Parikh NI, Vasan RS, Levy D, Fox CS. Overweight, obesity, and the development of stage 3 CKD: the Framingham Heart Study. *Am J Kidney Dis*. 2008 Jul;52(1):39-48. doi: 10.1053/j.ajkd.2008.03.003.
68. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006 Jan 3;144(1):21-8. doi: 10.7326/0003-4819-144-1-200601030-00006.
69. Kimura Y, Tsukui D, Kono H. Uric Acid in Inflammation and the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2021 Nov 17;22(22):12394. doi: 10.3390/ijms222212394.
70. Goldberg A, Garcia-Arroyo F, Sasai F, Rodriguez-Iturbe B, Sanchez-Lozada LG, Lanasa MA, Johnson RJ. Mini Review: Reappraisal of Uric Acid in Chronic Kidney Disease. *Am J Nephrol*. 2021;52(10-11):837-844. doi: 10.1159/000519491.
71. A. F. Cicero, M. Rosticci, M. Bove et al. Serum uric acid change and modification of blood pressure and fasting plasma glucose in an overall healthy population sample: data from the Brisighella heart study. *Annals of Medicine*. 2017; 49 (4):275–282.
72. E. Muscelli, A. Natali, S. Bianchi et al. Effect of insulin on renal sodium and uric acid handling in essential hypertension. *American Journal of Hypertension*. 1996; 9(8):746–752.
73. J. Zhou, Y. Wang, F. Lian et al. Physical exercises and weight loss in obese patients help to improve uric acid. *Oncotarget*. 2017; 8(55):94893–94899.
74. Y. Chino, Y. Samukawa, S. Sakai et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*. 2014; 35(7):391–404.
75. S. M. Nielsen, E. M. Bartels, M. Henriksen et al. Weight loss for overweight and obese individuals with gout: a systematic review of longitudinal studies. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2017; 76(11):1870–1882.
76. Ferreira JP, Inzucchi SE, Mattheus M, Meinicke T, Steubl D, Wanner C, Zinman B. Empagliflozin and uric acid metabolism in diabetes: A post hoc analysis of the EMPA-REG OUTCOME trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022 Jan;24(1):135-141. doi: 10.1111/dom.14559.
77. Y. Zhao, L. Xu, D. Tian et al., "Effects of sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials," *Diabetes, Obesity and Metabolism*, vol. 20, no. 2, pp. 458–462, 2018.
78. Y. Xin, Y. Guo, Y. Li, Y. Ma, L. Li, H. Jiang. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: a systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019; 26(2): 421–426.
79. Akbari A, Rafiee M, Sathiyapalan T, Sahebkar A. Impacts of Sodium/Glucose Cotransporter-2 Inhibitors on Circulating Uric Acid Concentrations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Diabetes Res*. 2022 Feb 17;2022:7520632. doi: 10.1155/2022/7520632.
80. Kristensen KB, Henriksen DP, Hallas J, Pottegård A, Lund LC. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of nephrolithiasis. *Diabetologia*. 2021 Jul;64(7):1563-1571. doi: 10.1007/s00125-021-05424-4.
81. Balasubramanian P, Wanner C, Ferreira JP, Ofstad AP, Elsaesser A, Zinman B, Inzucchi SE. Empagliflozin and Decreased Risk of Nephrolithiasis: A Potential New Role for SGLT2 Inhibition? *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jun 16;107(7):e3003-e3007. doi: 10.1210/clinem/dgac154.
82. Wiederkehr MR, Moe OW. Uric Acid Nephrolithiasis: A Systemic Metabolic Disorder. *Clin Rev Bone Miner Metab*. 2011 Dec;9(3-4):207-217. doi: 10.1007/s12018-011-9106-6. PMID: 25045326;
83. Schietzel S, Bally L, Cereghetti G, Faller N, Moor MB, Vogt B, Rintelen F, Trelle S, Fuster D. Impact of the SGLT2 inhibitor empagliflozin on urinary supersaturations in kidney stone formers (SWEETSTONE trial): protocol for a randomised, double-blind, placebo-controlled cross-over trial. *BMJ Open*. 2022 Mar 14;12(3):e059073. doi: 10.1136/bmjopen-2021-059073.
84. Chen MB, Wang H, Cui WY, Xu HL, Zheng QH. Effect of SGLT inhibitors on weight and lipid metabolism at 24 weeks of treatment in patients with diabetes mellitus: A systematic review and network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2021 Feb 12;100(6):e24593. doi: 10.1097/MD.00000000000024593.
85. Filippas-Ntekouan S, Tsimihodimos V, Filippatos T, Dimitriou T, Elisaf M. SGLT-2 inhibitors: pharmacokinetics characteristics and effects on lipids. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2018 Nov;14(11):1113-1121. doi: 10.1080/17425255.2018.1541348.
86. Gohari, S., Reshadmanesh, T., Khodabandehloo, H. et al. Study rationale and design of a study of EMPAGliflozin's effects in patients with type 2 diabetes mellitus and Coronary Artery disease: the EMPA-CARD randomized controlled trial. *BMC Cardiovasc Disord* 21, 318 (2021). doi.org/10.1186/s12872-021-02131-1
87. Neal, B.; Perkovic, V.; Mahaffey, K.W.; de Zeeuw, D.; Fulcher, G.; Erond, N.; Shaw, W.; Law, G.; Desai, M.; Matthews, D.R.; et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N. Engl. J. Med*. 2017; 377:644–657.
88. Zinman, B.; Wanner, C.; Lachin, J.M.; Fitchett, D.; Bluhmki, E.; Hantel, S.; Mattheus, M.; Devins, T.; Johansen, O.E.; Woerle, H.J.; et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes. *Wiviott, S.D.; Raz, I.; Bonaca, M.P.; Mosenzon, O.; Kato, E.T.; Cahn, A.; Silverman, M.G.; Zelniker, T.A.; Kuder, J.F.; Murphy, S.A.; et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N. Engl. J. Med*. 2019, 380, 347–357.
90. van Sloten TT, Sedaghat S, Carnethon MR, Launer LJ, Stehouwer CDA. Cerebral microvascular complications of type 2 diabetes: stroke, cognitive dysfunction, and depression. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Apr;8(4):325-336. doi: 10.1016/S2213-8587(19)30405-X.
91. Zhang J, Chen C, Hua S, Liao H, Wang M, Xiong Y, Cao F. An updated meta-analysis of cohort studies: diabetes and risk of Alzheimer's disease. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2017 41–47. (https://doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.024)

92. Amin EF, Rifaai RA, Abdel-Latif RG. Empagliflozin attenuates transient cerebral ischemia/reperfusion injury in hyperglycemic rats via repressing oxidative-inflammatory-apoptotic pathway. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020 Oct;34(5):548-558. doi: 10.1111/fcp.12548.
93. Hierro-Bujalance C, Infante-Garcia C, Del Marco A, Herrera M, Carranza-Naval MJ, Suarez J, Alves-Martinez P, Lubian-Lopez S, Garcia-Alloza M. Empagliflozin reduces vascular damage and cognitive impairment in a mixed murine model of Alzheimer's disease and type 2 diabetes. *Alzheimers Res Ther*. 2020 Apr 7;12(1):40. doi: 10.1186/s13195-020-00607-4.
94. Bathina S., Das U.N. Brain-derived neurotrophic factor and its clinical Implications. *Arch. Med. Sci*. 2015;11:1164-1178. doi: 10.5114/aoms.2015.56342.
95. Poppe R., Karbach U., Gambaryan S., Wiesinger H., Lutzenburg M., Kraemer M., Witte O.W., Koepsell H. Expression of the Na⁺-D-glucose cotransporter SGLT1 in neurons. *J. Neurochem*. 1997;69:84-94. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.69010084.x.
96. Koepsell H. Glucose transporters in brain in health and disease. *Pflugers Arch. Eur. J. Physiol*. 2020;472:1299-1343. doi: 10.1007/s00424-020-02441-x.
97. Wiium-Andersen IK, Osler M, Jørgensen MB, Rungby J, Wiium-Andersen MK. Antidiabetic medication and risk of dementia in patients with type 2 diabetes: a nested case-control study. *Eur J Endocrinol*. 2019 Nov;181(5):499-507. doi: 10.1530/EJE-19-0259.
98. Pasquale Mone, Angela Lombardi, Jessica Gambardella, Antonella Pansini, Gaetano Macina, Maria Morgante, Salvatore Frullone, Gaetano Santulli; Empagliflozin Improves Cognitive Impairment in Frail Older Adults With Type 2 Diabetes and Heart Failure With Preserved Ejection Fraction. *Diabetes Care* 1 May 2022; 45 (5): 1247-1251. <https://doi.org/10.2337/dc21-2434>
99. Zhou B, Shi Y, Fu R, Ni H, Gu L, Si Y, Zhang M, Jiang K, Shen J, Li X, Sun X. Relationship Between SGLT-2i and Ocular Diseases in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 May 26;13:907340. doi:10.3389/fendo.2022.907340.
100. Sano M, Goto S. Possible Mechanism of Hematocrit Elevation by Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Associated Beneficial Renal and Cardiovascular Effects. *Circulation*. 2019 Apr 23;139(17):1985-1987. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038881.
101. Sano M, Takei M, Shiraishi Y, Suzuki Y. Increased Hematocrit During Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Therapy Indicates Recovery of Tubulointerstitial Function in Diabetic Kidneys. *J Clin Med Res*. 2016 Dec;8(12):844-847. doi: 10.14740/jocmr2760w.
102. Thiele K, Rau M, Hartmann NK, Möllmann J, Jankowski J, Böhm M, Keszei AP, Marx N, Lehrke M. Effects of empagliflozin on erythropoiesis in patients with type 2 diabetes: Data from a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Dec;23(12):2814-2818. doi: 10.1111/dom.14517.
103. Haase VH. Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2006 Aug;291(2):F271-81. doi: 10.1152/ajprenal.00071.2006.
104. Takaori K, Nakamura J, Yamamoto S, Nakata H, Sato Y, Takase M, Nameta M, Yamamoto T, Economides AN, Kohno K, Haga H, Sharma K, Yanagita M. Severity and Frequency of Proximal Tubule Injury Determines Renal Prognosis. *J Am Soc Nephrol*. 2016 Aug;27(8):2393-406. doi: 10.1681/ASN.2015060647.
105. Symeonidis A, Kouraklis-Symeonidis A, Psiroyiannis A, Leotsinidis M, Kyriazopoulou V, Vassilakos P, Vagenakis A, Zoumbos N. Inappropriately low erythropoietin response for the degree of anemia in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Hematol*. 2006 Feb;85(2):79-85. doi: 10.1007/s00277-005-1102-9.
106. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, Bakris G, Edwards R, Levin A, Mahaffey KW, Neal B, Pollock C, Rosenthal N, Wada T, Wheeler DC, Perkovic V, Heerspink HJL. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020 Nov;8(11):903-914. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30300-4.
107. Yanai H, Katsuyayama H. A Possible Mechanism for Renoprotective Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor: Elevation of Erythropoietin Production. *J Clin Med Res*. 2017 Feb;9(2):178-179. doi: 10.14740/jocmr2857w.
108. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, Teoh H, Leiter LA, Zinman B, Jüni P, Zuo F, Mistry N, Thorpe KE, Goldenberg RM, Yan AT, Connelly KA, Verma S. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2020 Feb 25;141(8):704-707. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.044235.
109. Verma S, Mazer CD, Yan AT, Mason T, Garg V, Teoh H, Zuo F, Quan A, Farkouh ME, Fitchett DH, Goodman SG, Goldenberg RM, Al-Omran M, Gilbert RE, Bhatt DL, Leiter LA, Jüni P, Zinman B, Connelly KA. Effect of Empagliflozin on Left Ventricular Mass in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease: The EMPA-HEART CardioLink-6 Randomized Clinical Trial. *Circulation*. 2019 Nov 19;140(21):1693-1702. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042375.
110. Fitchett D, Inzucchi SE, Zinman B, Wanner C, Schumacher M, Schmoor C, Ohneberg K, Ofstad AP, Salsali A, George JT, Hantel S, Bluhmki E, Lachin JM, Zannad F. Mediators of the improvement in heart failure outcomes with empagliflozin in the EMPA-REG OUTCOME trial. *ESC Heart Fail*. 2021 Dec;8(6):4517-4527. doi: 10.1002/ehf2.13615.
111. Severson TJ, Besur S, Bonkovsky HL. Genetic factors that affect nonalcoholic fatty liver disease: A systematic clinical review. *World J Gastroenterol*. 2016 Aug 7;22(29):6742-56. doi: 10.3748/wjg.v22.i29.6742.
112. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005 Jan;42(1):132-8. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012.
113. Pappachan JM, Antonio FA, Edavalath M, Mukherjee A. Non-alcoholic fatty liver disease: a diabetologist's perspective. *Endocrine*. 2014 Apr;45(3):344-53. doi: 10.1007/s12020-013-0087-8.
114. Petta S, Gastaldello A, Rebelos E, Bugianesi E, Messa P, Miele L, Svegliati-Baroni G, Valenti L, Bonino F. Pathophysiology of Non Alcoholic Fatty Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2016 Dec 11;17(12):2082. doi: 10.3390/ijms17122082.
115. Mantovani A, Petracca G, Beatrice G, Csermely A, Lonardo A, Schattenberg JM, Tilg H, Byrne CD, Targher G. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident chronic kidney disease: an updated meta-analysis. *Gut*. 2022 Jan;71(1):156-162. doi: 10.1136/gutjnl-2020-323082.
116. Taylor RS, Taylor RJ, Bayliss S, Hagström H, Nasr P, Schattenberg JM, Ishigami M, Toyoda H, Wai-Sun Wong V, Peleg N, Shlomai A, Sebastiani G, Seko Y, Bhala N, Younossi ZM, Anstee QM, McPherson S, Newsome PN. Association Between Fibrosis Stage and Outcomes of Patients With Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gastroenterology*. 2020 May;158(6):1611-1625.e12. doi: 10.1053/j.gastro.2020.01.043.
117. Vilar-Gomez E, Calzadilla-Bertot L, Wai-Sun Wong V, et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. *Gastroenterology*. 2018;155(2):443-457.e17. doi:10.1053/j.gastro.2018.04.034.
118. Targher G, Day CP, Bonora E. Risk of cardiovascular disease in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *N Engl J Med*. 2010 Sep 30;363(14):1341-50. doi: 10.1056/NEJMra0912063.
119. Kahl S, Straßburger K, Nowotny B, et al. Comparison of liver fat indices for the diagnosis of hepatic steatosis and insulin resistance. *PLoS One*. 2014;9(4):e94059. doi:10.1371/journal.pone.0094059.
120. EASL-EASD-EASO. Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetologia*. 2016;59(6):1121-1140. doi:10.1007/s00125-016-3902-y.
121. Fedchuk L, Nascimbeni F, Pais R, Charlotte F, Housset C, Ratziu V. Performance and limitations of steatosis biomarkers

- in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2014;40(10):1209-1222. doi:10.1111/apt.12963
122. Kahl S, Ofstad AP, Zinman B, Wanner C, Schüler E, Sattar N, Inzucchi SE, Roden M. Effects of empagliflozin on markers of liver steatosis and fibrosis and their relationship to cardiorenal outcomes. *Diabetes Obes Metab.* 2022 Jun;24(6):1061-1071. doi: 10.1111/dom.14670.
 123. Sattar N. Empagliflozin is associated with improvements in liver enzymes potentially consistent with reductions in liver fat: results from randomised trials including the EMPA-REG OUTCOME* trial / N. Sattar, D. Fitchett, S. Hantel et al. // *Diabetologia.* – 2018. – Vol. 61(10). – P. 2155-2163. doi: 10.1007/s00125-018-4702-3.
 124. Chehreghosha H. Empagliflozin Improves Liver Steatosis and Fibrosis in Patients with Non-Alcoholic Fatty Liver Disease and Type 2 Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial / H. Chehreghosha, M. R. Sohrabi, F. Ismail-Beigi et al. // *Diabetes Ther.* – 2021. – Vol. 12(3). – P. 843-861. doi: 10.1007/s13300-021-01011-3.
 125. Lai LL, Vethakkan SR, Nik Mustapha NR, Mahadeva S, Chan WK. Empagliflozin for the Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Dig Dis Sci.* 2020 Feb;65(2):623-631. doi: 10.1007/s10620-019-5477-1.
 126. Kuchay M. S. Effect of Empagliflozin on Liver Fat in Patients With Type 2 Diabetes and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial (E-LIFT Trial) / M. S. Kuchay, S. Krishan, S. K. Mishra et al. // *Diabetes Care.* 2018 Aug;41(8):1801-1808. doi: 10.2337/dc18-0165.
 127. H. Taheri, M. Malek, F. Ismail-Beigi et al. Effect of Empagliflozin on Liver Steatosis and Fibrosis in Patients With Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Without Diabetes: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Adv Ther.* 2020; 37(11):4697-4708. doi:10.1007/s12325-020-01498-5.
 128. Cusi K, Isaacs S, Barb D, Basu R, Caprio S, Garvey WT, Kashyap S, Mechanick JI, Mouzaki M, Nadolsky K, Rinnella ME, Vos MB, Younossi Z. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice Guideline for the Diagnosis and Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Primary Care and Endocrinology Clinical Settings: Co-Sponsored by the American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD). *Endocr Pract.* 2022;28(5):528-562. doi: 10.1016/j.eprac.2022.03.010.

Metabolic effects of empagliflozine

Kedyk A.V., Kutsyn O. O.

Abstract

Potentially beneficial metabolic effects of empagliflozin remain "overshadowed" by the undeniable benefits of this drug in terms of cardio- and renoprotection. Today, there is a large data array (meta-analyses, systematic reviews and separate cohort studies with empagliflozin) that confirm the beneficial effect of this drug on various metabolic processes, which was systematized in this scientific review. It is emphasized that the antihyperglycemic effect of the drug does not depend on the secretion of insulin by β -cells of the pancreas and insulin resistance, it is manifested only in conditions of glucosuria and limited by eGFR. Empagliflozin combines well with all oral and parenteral hypoglycemic drugs; combination with drugs that have a potential risk of hypoglycemia (insulin and sulfonylurea drugs) requires a dose reduction of the latter. The durability of empagliflozin allows to maintain the achieved levels of glycated hemoglobin for a long time and postpone the start of insulin therapy. Weight loss by drug using corrects blood pressure and insulin resistance. In addition to the ability to reduce the level of uric acid and postpone the appointment of antigout drugs, empagliflozin can be considered a drug that has a multi-vector effect on various component of the metabolic syndrome. Promising areas of the drug using are reducing the risk of nephrolithiasis, steatosis and slowing down the progression of liver fibrosis.

Key words: sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors, empagliflozin, type 2 diabetes, cardiovascular diseases, nephroprotection, non-alcoholic fatty liver disease, hyperuricemia.

Цукровий діабет та інсульт

Маньковський Б. М.

<https://doi.org/10.57105-2415-7252-2022-5-05>

Резюме

Гострі порушення церебрального кровообігу (інсульт) — одні з давно відомих ускладнень цукрового діабету, які, поряд з іншими макросудинними ускладненнями, як-от інфаркт міокарда, ураження периферійних артерій, є основною причиною смертності пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Інсульти є третьою за значенням причиною смертності в економічно розвинених країнах Європи й Північної Америки. Попри великі зусилля, прикладені для зниження ризику інсультів у багатьох розвинених країнах світу, збільшення тривалості життя й зростання поширеності факторів ризику розвитку інсульту (серед яких цукровий діабет відіграє одну з головних ролей) призвели до того, що ймовірність захворюваності інсультом протягом життя, навпаки, зросла з 22,8 % у 1990 році до 24,9 % у 2016 році. В цьому огляді, що базується на аналізі сучасних досліджень, розглядаються питання етіології, патогенезу та фактори ризику інсультів у пацієнтів з цукровим діабетом.

Ключові слова: інсульт, смертність, фактори ризику інсультів, цукровий діабет



Густав Клімт. Смерть та життя, 1910–1915 рр.

Відомо, що Клімт помер від грипу — «іспанки» 1918 року. Утім з погляду сьогодення коректніше сказати, що паралізована після порушення мозгового кровообігу людина померла «з» «іспанкою», а не «від» неї.

Гострі порушення церебрального кровообігу (інсульти) — одні з давно відомих ускладнень цукрового діабету, які, поряд з іншими макросудинними ускладненнями, як-от інфаркт міокарда, ураження периферійних артерій, є основною причиною смертності пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Інсульти є третьою за значенням причиною смертності в економічно розвинених країнах Європи й Північної Америки. Попри великі зусилля, прикладені для зниження ризику інсультів у багатьох розвинених країнах світу, збільшення тривалості життя й зростання поширеності факторів ризику розвитку інсульту (серед яких цукровий діабет відіграє одну з головних ролей) призвели до того, що ймовірність захворюваності інсультом протягом життя, навпаки, зросла з 22,8 % у 1990 році до 24,9 % у 2016 році [1]. За статистичними даними США, щороку приблизно в 795 тисяч людей діагностують гостре порушення церебрального кровообігу, з них у 610 тисяч інсульт відбувається вперше, а у 185 тисяч людей діагностують повторне порушення церебрального кровообігу. Згідно з даними Європейського товариства кардіологів, у країнах, що входять до складу цієї організації, середній показник захворюваності інсультом становить 143,4 на 100 тисяч осіб, а поширеність — 1276 на 100 тисяч населення з великими відмінностями між країнами — від 570 в Італії до 1869 в Латвії. У 2017 році в країнах, що входять у Європейський Союз, зареєстровано один мільйон 120 тисяч випадків інсульту, 460 тисяч смертельних випадків, спричинених гострими порушеннями церебрального кровообігу, і понад 9 мільйонів 500 тисяч людей, які пережили інсульти в попередні роки. Розрахували, що в 2047 році захворюваність на інсульт ще більше зросте (на 40 тисяч), а число осіб з порушеннями

церебрального кровообігу зросте майже на 2 млн 600 тисяч [2]. До того ж поширеність інсульту набагато вища в країнах Східної Європи порівняно із Західною Європою, а також вища в країнах із середнім економічним розвитком порівняно з країнами з високим рівнем життя, що робить проблему інсульту особливо актуальною для нашої країни [3]. Інсульти призводять до тяжких наслідків у людей, що перехворіли на них, — навіть за сучасних можливостей лікування й реабілітації в двох третин пацієнтів зберігаються виразні фізичні (неврологічні) й психологічні наслідки, які помітно знижують якість життя пацієнтів і часто-густо призводять до формування інвалідності, потреби стороннього догляду, що, відповідно, спричиняє великі економічні витрати й стає умовою важливого медико-соціального значення порушень церебрального кровообігу [4]. Основними типами інсультів є ішемічний (який відзначають у 87 % випадків), геморагічний (у 10 %) і субарахноїдальний крововилив (у 3 %) [5].

Цукровий діабет є встановленим чинником ризику розвитку інсульту, що переконливо показано в багатьох дослідженнях, як крос-секційних, так і проспективних. У дослідженні INTERSTROKE, здійсненому в 22 країнах, яке мало на меті виявити фактори ризику інсульту в сучасних медико-соціальних умовах, підтвердили статистично значуще зростання ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів з цукровим діабетом — на 36 % проти осіб відповідного віку без діабету [6]. У нещодавно опублікованому великому дослідженні, проведеному в Данії, аналізувався ризик смертності від різних причин протягом 5-річного періоду в більш ніж 150 тисяч пацієнтів з уперше діагнованим цукровим діабетом 2-го типу. До того ж виявили, що навіть з використанням сучасних можливостей лікування цукрового діабету та профілактики ускладнень в умовах однієї з найрозвиненіших країн світу й соціально орієнтованої медичної допомоги в пацієнтів з діабетом смертність унаслідок інсульту залишається в 2,2 раза вищою, ніж у групі людей відповідного віку, які хворіють на діабет. Навіть більше, розрахували, що гострі порушення

Маньковський Б. М.,
доктор медичних наук, професор, член-кор.
Національної академії медичних наук України,
завідувач кафедри діабетології
Національний університет охорони
здоров'я України ім. П. Л. Шупика
Науково-практичний медичний центр
дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України
<https://orcid.org/0000-0001-8289-3604>

Таблиця 1. Ризик інсульту в пацієнтів з діабетом

Автори	Популяція дослідження	Тривалість спостереження, роки	Відносний ризик
Stegmayr, Asplund, 1999	Швеція, 241 тисяча осіб віком 35–74 років	8	Чоловіки — 4,1; Жінки — 5,8
Kannel, McGee, 1979	Фремінгемське дослідження, 5209 осіб віком 30–62 років	20	Чоловіки — 2,5; Жінки — 3,6
Abbott et al., 1987	Програма вивчення серця в Гонолулу, 690 пацієнтів з цукровим діабетом і 6908 без діабету віком 45–70 років	12	2,0
Lehto et al., 1986	Фінляндія, 1059 пацієнтів з цукровим діабетом і 1373 без діабету віком 45–64 роки	7	Чоловіки — 3,3 ; Жінки — 5,4
Niskanen et al., 1998	133 пацієнти середнього віку зі щойно діагнованим цукровим діабетом 2-го типу і 144 особи віком 45–64 років у групі контролю	15	Чоловіки — 2,4; Жінки — 6,8
Folsom et al., 1999	Дослідження ризику атеросклерозу в громадах, 15792 осіб віком 45–64 роки	6-8	У осіб з глюкозою натще > 140 мг/дл — 3,7 У осіб з глюкозою натще > 126 мг/дл — 3,23
Wannamethee et al., 1999	Велика Британія, 7735 чоловіків віком 40–59 років	16,8	2,07 (у осіб з раніше діагнованим діабетом) 2,27 (у осіб з діабетом, діагнованим під час дослідження)
Abu-Lebdeh et al., 2001	Округ Олмстед, штат Міннесота, США, 9936 осіб (449 з діабетом) віком 40–70 років	15	3,5
Kuusisto et al., 1994	Фінляндія, 1298 осіб (229 з діабетом) віком 65–74 роки	3,5	Чоловіки — 1,36; Жінки — 2,25
Hart et al., 2000	Пейслі/Ренфрюшир, Шотландія, 7052 чоловіки, 8354 жінки віком 45–64 років	20	Чоловіки — 1,52; Жінки — 2,83
Manson et al., 1991	США, Дослідження здоров'я медсестер, 116 177 жінок віком 30–55 років	8	5,4
Aronow, Ahn, 2002	США, латиноамериканці, 201 чоловік, 302 жінки віком 70–90 років	3,5	Чоловіки — 3,5; Жінки — 5,0
Mulnier et al., 2006	Велика Британія, загальна практика, 41 799 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, 202 733 без діабету віком 35–89 років	7,5	Чоловіки — 2,08; Жінки — 2,32
Almdal et al., 2004	Данія, Копенгаген, 13 105 осіб	20	Чоловіки — 1,5-2; Жінки — 2-6,5 (оцінювали відносний ризик першого інсульту, випадків і шпиталізацій)
Ottenbacher et al., 2004	США, американці мексиканського походження, 3050 осіб, 690 з цукровим діабетом віком понад 65 років	7	1,8
Schramm et al., 2008	Данія, загальне населення (понад 3 млн), 71 802 пацієнти з цукровим діабетом	5	Чоловіки — 2,51; Жінки — 2,45
Jeerakathil et al., 2007	Саскачеван, Канада 12 272 пацієнти зі щойно діагнованим цукровим діабетом 2-го типу	5	Від 1,8 у осіб > 75 років до 5,6 у осіб віком 30–44 років

церебрального кровообігу в пацієнтів з діабетом призводять до скорочення тривалості життя на 6,4 місяця, що, з усього видно, є дуже суттєвим зменшенням для 5-річного терміну спостереження [7]. Результати основних, найбільших досліджень, у яких ставили за мету порівняти ризик розвитку інсультів у осіб, хворих на діабет, і тих, що не хворіє на цукровий діабет, подано в таблиці 1.

Слід зазначити, що, беручи до уваги велику кількість людей, у яких цукровий діабет залишається недіагностованим протягом тривалого часу, показники підвищеного ризику розвитку інсульту під час діабету можуть змінюватися в двох напрямках. У разі інсульту в людей, які хворіють на діабет, однак не зареєстровані як пацієнти із цим захворюванням, вказане значення діабету, як фактора ризику інсульту, може бути занижене й навпаки. А що число людей з діабетом набагато вище, ніж зафіксоване в медичній документації, то справжні показники захворюваності й поширеності інсультів у осіб з діабетом можуть бути дещо «розбавлені», тобто зменшені. Проте, як доведено в великому дослідженні, спеціально присвяченому цим питанням, значення цукрового діабету як важливого фактора ризику розвитку інсульту принципово не змінюється, навіть якщо припустити набагато більшу кількість хворих з діабетом у популяції проти офіційно зареєстрованої [8].

Підраховали, що ризик інсульту в популяції, зумовлений саме впливом цукрового діабету (тобто, інакше кажучи, кількість випадків інсульту, яким можна було б потенційно запобігти у разі гіпотетичної умови цілковитого запобігання діабету й, відповідно, усунення діабету як захворювання), становить 18 % у чоловіків і 22 % в жінок [8]. Приблизно такий самий показник популяційного ризику інсульту — 21 % унаслідок діабету здобули й у великому дослідженні Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARIS) [9]. Особливо важливу роль у зростанні ризику захворюваності на інсульт відіграє поєднання цукрового діабету й артеріальної гіпертензії, яке, як відомо, дуже часто фіксується в пацієнтів з діабетом. Наприклад, даними популяційних

досліджень, проведених у США, від 37 до 42 % усіх випадків ішемічного інсульту зумовлені цукровим діабетом самостійно або в поєднанні з артеріальною гіпертензією, і то такий виразний негативний вплив діабету відзначали попри етнічну належність пацієнтів, як у білих, так і в чорношкірих жителів країни [10].

Важливо, що значення цукрового діабету як серйозного фактора ризику розвитку інсульту й смертності, зумовленої гострими церебральними порушеннями, великою мірою варіює між країнами залежно від рівня їхнього соціально-економічного розвитку. У великому дослідженні, в якому проаналізували причини смертних випадків у 52 країнах, що належать до різних географічних регіонів, знайшли, що 13 % усіх випадків смерті від інсультів зумовлені цукровим діабетом, до того ж найбільшою мірою «внесок» діабету в зростання смертності від інсульту відзначався в країнах з низьким і середнім економічним розвитком [11]. Хоча це дослідження й не проводилося в Україні, але, беручи до уваги зазначені вище дані про більшу захворюваність інсультом у країнах Східної Європи порівняно з країнами Західної Європи, нам видається, що можна обґрунтовано припустити, що в нашій країні значення цукрового діабету як фактора ризику інсульту є особливо важливим. А що розрахунки діабет-зумовленого підвищеного ризику інсульту ґрунтуються на показниках поширеності й захворюваності діабету, можна з великою часткою впевненості припустити, що цей показник має неухильну тенденцію до зростання, з огляду на те, що, з одного боку, постійно збільшується число осіб, які страждають на цукровий діабет у всіх країнах світу, а, з другого боку, зберігається значно підвищений ризик розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів з цукровим діабетом.

Поєднання цукрового діабету і інсульту є не тільки важливою медичною, а й економічною та соціальною проблемою. Підраховано, що близько 15 % усіх витрат, зумовлених лікуванням і реабілітацією пацієнтів з цереброваскулярними захворюваннями, пов'язані з витратами на лікування цукрового діабету в цих хворих [12]. Серед фахівців-кардіологів практично загальноприйнятим

є положення про те, що цукровий діабет являє собою еквівалент пережитого інфаркту міокарда для оцінювання дальшого ризику розвитку серцево-судинних захворювань і смертності, тобто ризик розвитку гострого інфаркту міокарда набагато підвищений, до того ж однаковою мірою, у людей, які хворіють на цукровий діабет, і в осіб, які вже мали гострий інфаркт міокарда раніше. Мабуть, можна казати про те, цукровий діабет для оцінювання дальшого кардіоваскулярного ризику може вважатися і еквівалентом пережитого інсульту. Наприклад, у дослідженні Women's Pooling Project, яке охоплювало понад 27 000 жінок, яких спостерігали протягом восьми років, доведено, що смертність унаслідок гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів з цукровим діабетом, які мали раніше якісь серцево-судинні захворювання, була вищою, ніж у групі осіб без діабету, які перебули раніше інсульт [13, 14].

Дуже важливими з медичного та соціального погляду є дані про те, що цукровий діабет набагато більшою мірою підвищує ризик розвитку інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом молодого віку проти такого ризику в осіб похилого та старечого віку [15]. З усього видно, як зі старінням накопичуються інші фактори ризику інсульту, що в певній мірі зменшує вклад цукрового діабету в розвиток порушень церебрального кровообігу.

Про взаємозв'язок між цукровим діабетом і ризиком інсульту можуть свідчити також дані про високу поширеність як цукрового діабету, так і гіперглікемії в пацієнтів з гострими порушеннями церебрального кровообігу. Наприклад, частота натрапляння на явний цукровий діабет і порушення толерантності до глюкози в людей з інсультами коливається за даними низки досліджень від 11 до 81 % [16, 17, 18, 19]. Таку велику розбіжність показників поширеності діабету серед пацієнтів з інсультами можна, на наш погляд, пояснити типами інсультів (ішемічний або геморагічний), першим чи повторним порушенням церебрального кровообігу, підбором хворих (у гострому періоді інсульту або на пізнішому, реабілітаційному, етапі) і особливостями їхнього залучення в дослідження, а також (що, напевно, відіграє основну роль у появі таких неоднакових результатів) використаними методами

діагностики цукрового діабету (визначення глікемії тільки натщесерце, у будь-який час доби, проведення тесту на толерантність до глюкози, визначення глікозильованого гемоглобіну або фруктозаміну). Також показано, що поширеність цукрового діабету серед пацієнтів з інсультами має тенденцію до зростання протягом останніх десятиліть, що, з одного боку, може відображати зростання захворюваності й поширеності діабету в світі, а, з другого — певний «перерозподіл» виразності й значення основних факторів ризику розвитку інсультів до більшого впливу саме цукрового діабету.

Важливо наголосити, що цукровий діабет являє собою незалежний фактор ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу. Відомо, що так звані традиційні, класичні фактори ризику інсульту, як-от артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, фібриляція передсердь, серцева недостатність, серцево-судинні захворювання, яких зазнали раніше, набагато частіше трапляються в пацієнтів з цукровим діабетом, проти їхньої поширеності в загальній популяції осіб, порівнюваних за віком. Саме тому, здається привабливим пояснити зростання ризику інсульту в разі цукрового діабету саме більшою частотою цих факторів ризику. Однак показано, що ризик захворюваності й смертності від інсульту в осіб із цукровим діабетом залишався підвищеним приблизно вдвічі проти осіб відповідних вікових груп під час ретельного статистичного аналізу й корекції здобутих результатів, що дає можливість нівелювати вплив цих традиційних факторів ризику, підтверджуючи значення діабету як самостійного фактора ризику інсульту [9]. Інакше кажучи, навіть досягнувши ідеальної корекції всіх відомих факторів ризику, у пацієнтів з діабетом зберігатиметься помітне зростання захворюваності інсультом.

У великому метааналізі 64 досліджень, що охоплювали понад 775 тисяч людей і 12 539 випадків інсульту, ще раз підтвердили значення цукрового діабету як фактора ризику інсульту й водночас виявили гендерні відмінності — підвищення ризику інсульту в жінок з діабетом становило 2,28, а у чоловіків — 1,83, і жінки, які хворіють на діабет, мали на 27 % вищий ризик інсульту порівняно з таким у чоловіків з діабет [20]. Фактори

Таблиця 2. Фактори ризику інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом

Автори	Фактори ризику
Davis et al., 1999	Вік, чоловіча стать, артеріальна гіпертензія, фібриляція передсердь
Lehto et al., 1996	Попередні порушення мозкового кровообігу, артеріальна гіпертензія, куріння, підвищений рівень холестерину та тригліцеридів, низький рівень ЛПВЩ, гіперглікемія, тривалість діабету
Sasaki et al., 1995	Вік, артеріальна гіпертензія, ішемічні зміни на ЕКГ, мікросудинні ускладнення, терапевтичний режим
Abu-Lebdeh et al., 2001	Вік, артеріальна гіпертензія, куріння, вихідний рівень глюкози
Yoshinari et al., 1997	Загальний холестерин, чоловіча стать
Fuller et al., 2001	Систолічний артеріальний тиск, тривалість захворювання (тільки у жінок з діабетом 2-го типу), куріння (у чоловіків з діабетом 2-го типу), ймовірні зміни ЕКГ (у чоловіків з діабетом 1-го типу), можливі зміни ЕКГ (у осіб з цукровим діабетом 2-го типу)
Yang et al., 2007	Вік, HbA1c, співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі та ішемічна хвороба серця
Giorda et al., 2007	Вік та історія інсульту
Mulnier et al., 2006	Молодший вік, жінки, тривалість діабету, куріння, ожиріння, фібриляція передсердь та гіпертонія

ризик інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом, виявлені в клініко-епідеміологічних дослідженнях, узагальнені в таблиці 2. Видається обґрунтованим поділ цих факторів на неспецифічні (тобто загальні для осіб з цукровим діабетом і без цукрового діабету) й специфічні саме для пацієнтів з цукровим діабетом. Такими характерними для осіб з діабетом факторами є тривала гіперглікемія, велика тривалість перебігу діабету, наявність мікро- і макросудинних ускладнень діабету, інсулінорезистентність і зумовлена нею гіперінсулінемія. Кожен із цих факторів самостійно або посилюючи негативний вплив інших факторів може сприяти підвищенню ризику інсульту.

Хоча в більшості епідеміологічних досліджень вивчали негативний вплив цукрового діабету 2-го типу на ризик розвитку інсульту, виявили також зростання захворюваності інсультом і в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. Скажімо, у великому проспективному дослідженні Nurses' Health Study, що охоплювало понад 115 тисяч жінок, яких спостережували протягом тривалого часу — до 26 років, знайшли, що збільшення ризику

розвитку інсульту виражалося в набагато більшому ступені в осіб, які хворіють на цукровий діабет 1-го типу (зростання ризику інсульту проти показника в загальній популяції становило 4,7 раза), ніж у хворих з цукровим діабетом 2-го типу (ризик інсульту у цих пацієнтів був збільшений у 1,8 раза) [21]. Захворюваність інсультом була практично однаковою в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го й 2-го типу та в великому багатонаціональному проекті, що проводиться під егідою Всесвітньої Організації охорони здоров'я (WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes) [22]. Значення цукрового діабету, як важливого фактора ризику інсульту, є особливо актуальним у осіб молодшого віку й дещо знижується в міру старіння людини. У великому проспективному дослідженні, що охоплювало 23 751 пацієнта з цукровим діабетом, діагностованим у них у віці до 30 років, які отримували інсулінотерапію, виявили, що діабет призводить до підвищення смертності внаслідок гострого порушення церебрального кровообігу в 3,1 раза в чоловіків і в 4, 4 раза в жінок проти такого показника в загальній популяції. До

того ж найістотніше збільшення смертності від інсульту знайшли в групі пацієнтів у віці 20–39 років — більш ніж у п'ять разів у чоловіків і більш ніж у сім разів у жінок [23]. В іншому дослідженні, в яке залучили понад 12 000 пацієнтів з уперше виявленим цукровим діабетом 2-го типу, зазначено, що, хоча зростання ризику інсульту внаслідок діабету реєстрували в усіх вікових групах обстежених осіб, найзначущіше збільшення (в 5,6 раза) відзначено в групі в віці 30–44 років [24]. З усього видно, через те що в молодших людей багатьох факторів ризику інсульту нема або вони не настільки виразні, значення цукрового діабету в підвищенні захворюваності та смертності від інсульту стає «опуклішим» саме в таких вікових групах. Ця думка мабуть, підтверджується і опублікованим недавно метааналізом 13 досліджень, в якому знайшли: що більш у старшому віці розвинувся цукровий діабет, то менший ризик серцево-судинних захворювань. Скажімо, кожен рік пізнішого формування цукрового діабету приводив до зниження ризику цереброваскулярних захворювань на два відсотки [25]. Справді, ці результати аж ніяк не нівелюють роль віку як фактора ризику інсультів — наприклад, у пацієнта з діабетом у віці 30 років ризик інсульту, природно, нижчий, ніж у 50-річного пацієнта, проте з досягненням обома пацієнтами віку 60 років імовірність розвитку інсульту буде на чотири відсотки вищою в пацієнта, який захворів у 30-річному віці.

Роль гіперглікемії як фактора ризику інсульту

А що цукровий діабет, як зазначалося вище, являє собою самостійний фактор ризику розвитку інсульту, попри наявність у пацієнтів супутніх захворювань та інших факторів ризику, то буде логічним припустити, що така специфічна для діабету характеристика як хронічна гіперглікемія може відігравати основну роль у зростанні ризику порушень церебрального кровообігу у цьому захворюванні. Це припущення є виправданим і спираючись на той факт, що багатьма епідеміологічними і інтервенційними дослідженнями переконливо доведено, що саме тривала гіперглікемія

призводить до розвитку й прогресування мікросудинних ускладнень діабету, як-от, ретинопатія, діабетична хвороба нирок, і, з іншого боку, підтримка нормоглікемії помітно знижує ризик розвитку цих ускладнень (дослідження DCCT, UKPDS, Kumamoto та інші). Однак досі немає однозначної відповіді на питання, яка роль підвищеного вмісту глюкози в крові в збільшенні ризику інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом. У низці епідеміологічних досліджень виявлено статистично значущий взаємозв'язок між рівнем гіперглікемії й зростанням ризику інсультів, як зі смертельним, так і несмертельним наслідками [26, 27]. У великому, раніше вже згадуваному дослідженні ARIC під час аналізу близько 11 тисяч осіб без діабету й понад 1600 пацієнтів, які хворіють на діабет і за якими спостерігали протягом 8–10 років, з'ясували, що підвищений глікозильований гемоглобін є незалежним чинником ризику інсульту, до того ж у осіб, які хворіють і які не хворіють на цукровий діабет [28]. У метааналізі трьох досліджень показано, що кожен один відсоток збільшеного рівня глікозильованого гемоглобіну (що, як відомо, відображає збільшення середньої глікемії за три місяці, що передують аналізу, на 1,6 ммоль/л) приводив до зростання ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу на 17 % [29]. Певну залежність між зростанням смертності від інсульту й показником глікозильованого гемоглобіну виявили й у дослідженні UKPDS: у пацієнтів, які під час спостережного терміну померли внаслідок гострого порушення церебрального кровообігу, вихідні показники глікозильованого гемоглобіну були вищими, ніж відповідні показники в осіб, у яких теж розвинувся інсульт, що не призвів, однак, до смерті пацієнтів, і кожен 1 % підвищеного глікозильованого гемоглобіну був асоційований зі збільшенням ризику фатального інсульту на 37 % [30]. Цікаво відзначити, що, внесок гіперглікемії в зростання ризику інсульту може різнитися в пацієнтів з цукровим діабетом залежно від віку пацієнтів. Наприклад, пряма залежність між рівнем глікозильованого гемоглобіну й ризиком інсульту виявили

в пацієнтів з діабетом, у яких захворювання розвинулося в віці після 30 років, тоді як у молодих пацієнтів такої залежності не відзначали [31, 32]. Проте в інших дослідженнях, зокрема й у дуже великих, не знайшли залежності між ризиком інсульту й рівнем глікемії або глікозильованого гемоглобіну. В епідеміологічному аналізі даних дослідження UKPDS підраховали, що зі зниженням рівня глікозильованого гемоглобіну на один відсоток можна досягти зниження ризику інсульту тільки на чотири відсотки, що є статистично незначущим, і модель розрахунку ризику інсульту, розроблена на основі результатів цього дослідження, не охоплює рівня глікозильованого гемоглобіну [33].

У деяких дослідженнях вивчали взаємозв'язок між умістом глюкози крові під час тесту на толерантність до глюкози й ризиком інсульту. В аналізі даних трьох великих досліджень — Whitehall Study (який охоплював 10 025 людей), Paris Prospective Study (6629 людей) і Helsinki Policemen Study (631 людину) виявили зростання ризику інсульту в осіб, у яких показник глікемії через дві години після вживання глюкози лежав у межах 2,5 % найвищих значень. Однак в обліку інших можливих чинників цей взаємозв'язок між постпрандіальною гіперглікемією й порушеннями церебрального кровообігу втрачав статистичну значущість [34]. У відомому дослідженні DECODE, в якому чітко показано значення постпрандіальної гіперглікемії як важливого чинника зростання загальної та кардіоваскулярної смертності, не виявили значущого взаємозв'язку між постпрандіальною гіперглікемією й ризиком інсульту [35].

У недавній публікації подано результати аналізу взаємозв'язку між рівнем глікемії й ризиком розвитку ішемічного інсульту на великому масиві даних, здобутих у проспективному дослідженні близько 120 тисяч осіб у рамках двох проектів у Копенгагені (Данія) і понад 440 тисяч осіб у проекті MEGASTROKE. З'ясували, що зростання рівня глікемії на 1 ммоль/л призводило до збільшення ризику ішемічного інсульту на 74 % [36].

Беручи до уваги зростання числа осіб з переддіабетом у всіх країнах, важливо

з'ясувати, чи відіграє роль переддіабет як фактор ризику інсульту. У Whitehall study знайшли зростання ризику інсульту в пацієнтів з явним цукровим діабетом у 3,9 раза й у осіб з порушеною толерантністю до глюкози в 3,2 раза порівняно з особами з нормальною толерантністю до глюкози [37]. Підвищений ризик розвитку інсульту відзначили також у осіб з переддіабетом (порушенням толерантності до глюкози), ще більш зростав у пацієнтів з явним цукровим діабетом [38]. Однак в інших дослідженнях виявили, що тоді як явний цукровий діабет був важливим фактором ризику інсульту, порушена толерантність до глюкози не мала такого значення [39]. Також знайшли, що порушення толерантності до глюкози асоціювалося з підвищеним ризиком інсульту лише в осіб, у яких були субклінічні ознаки ураження судин [40]. Стосовно цього найбільший інтерес, з усього видно, представляють результати нещодавно опублікованого великого метааналізу 129 досліджень, що охоплювало понад 10 млн людей з атеросклеротичними захворюваннями судин або без них, що їх спостерігали пересічно майже 10 років. У цьому метааналізі вивчали взаємозв'язок між переддіабетом і ризиком розвитку серцево-судинних захворювань. Дослідники з'ясували, що переддіабет порівняно з відповідними показниками в осіб з нормоглікемією статистично значущо підвищував відносний ризик розвитку інсульту на 14 %, абсолютний ризик інсульту під час перерахунку на 10 тисяч людино-років — на 3,68 випадку. Водночас у окремо взятій когорті пацієнтів з попередніми атеросклеротичними кардіоваскулярними захворюваннями відносно й абсолютне зростання ризику інсульту в осіб з переддіабетом хоча й зазначалося в кількісних значеннях, проте не досягало рівня статистичної значущості [41].

Отже, на підставі наявних на сьогодні даних досліджень можна зробити висновок про те, що взаємозв'язок між підвищеним умістом глюкози в крові й зростанням ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу й далі залишається не до кінця встановленим, і така асоціація набагато менше виразна, ніж, наприклад,

взаємозв'язок між хронічною гіперглікемією й ризиком мікросудинних ускладнень і ішемічної хвороби серця. Разом з тим з'ясування ролі гіперглікемії в зростанні ризику інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом має важливе значення, і то не лише наукове, а й практичне, бо від відповіді на це питання багато в чому залежить розробка стратегії й розставляння відповідних акцентів у профілактиці інсульту. Результати великих клінічних інтервенційних досліджень, у яких вивчали вплив усіляких підходів до цукрознижувальної терапії стосовно її впливу на ризик розвитку інсульту, розглянуто в цьому розділі трохи нижче.

Також немає чіткої відповіді на питання, чи підвищується ризик інсульту в тривалішому перебігу цукрового діабету. Дослідники з'ясували, що велика тривалість цукрового діабету є фактором, що підвищує ризик інсульту попри інші фактори [42]. Зростання частоти розвитку гострих порушень церебрального кровообігу знайшли тільки в пацієнтів з тривалістю захворювання понад дев'ять років, тоді як у хворих з меншою тривалістю хвороби (менше як шість або 6–9 років) такого збільшення ризику не відзначалося [43]. Заразом у Verona Diabetes Study збільшення тривалості діабету не вело до зростання ризику інсульту, а в дослідженні, проведеному в Канаді, виявили, що ризик гострих порушень церебрального кровообігу зростає у пацієнтів протягом перших п'яти років після діагностики діабету [44, 45]. Звичайно, як уже зазначалося в попередніх розділах, важливо й те сказати, що питання впливу тривалості діабету на розвиток будь-яких ускладнень завжди становить велику складність у отриманні відповіді, бо час справжнього розвитку цукрового діабету 2-го типу й, відповідно, тривалість захворювання часто-густо точно невідомі.

Мікросудинні ускладнення можуть підвищувати ризик розвитку гострих порушень церебрального кровообігу в пацієнтів з діабетом. Доведено, що в хворих з виразною діабетичною ретинопатією суттєво зростає як ризик інсульту, так і смертність унаслідок інсульту [46]. У нещодавно опублікованому аналізі резуль-

татів одного з найбільших досліджень у галузі діабетології — ACCORD, його субдослідження ACCORD-EYE, проаналізовано ризик розвитку інсультів залежно від наявності діабетичної ретинопатії в 2828 пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу впродовж понад 5-річного терміну спостереження. Водночас з'ясували, що діабетична ретинопатія значуще підвищувала ризик розвитку гострих порушень церебрального кровообігу на 52 % проти такого ризику в пацієнтів без ретинопатії. Цей взаємозв'язок був незалежним від проведеної в цьому дослідженні цукрознижувальної, антигіпертензивної або гіполіпідемічної терапії [47].

Важливим фактором ризику є діабетична хвороба нирок. Знайдено чітку залежність між рівнем альбумінурії й захворюваністю інсультом у пацієнтів з цукровим діабетом, яка становила 7,2 %, 11,1 % і 23 % у пацієнтів з нормоальбумінурією, мікроальбумінурією й макроальбумінурією, відповідно [48]. Цей взаємозв'язок є, з усього видно, відображенням так званого кардіоренального метаболічного континіуму, під яким мають на увазі поєднаний і взаємно обтяжувальний розвиток кардіоваскулярної патології та нирок у хворих на цукровий діабет. Очевидно, роль мікросудинних ускладнень цукрового діабету як фактора ризику розвитку інсультів особливо чітко простежується в пацієнтів з цукровим діабетом 1-го типу. У людей з цим типом захворювання виявили чіткий взаємозв'язок між ризиком інсульту, з одного боку, і ураженням нирок, зумовленим мікроангіопатією, і діабетичною ретинопатією — з другого [49].

Ризик розвитку інсульту істотно підвищений у хворих з виявами кардіоваскулярної вегетативної (автономної) нейропатії, і то більшою мірою в зростанні ризику інсульту має значення ураження парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи [50]. З іншого боку, цей ризик набагато зростає в разі наявності в пацієнтів виразної ознаки ортостатичної гіпотензії як вияву автономної нейропатії. Наприклад, показано, що ризик інсульту підвищується вдвічі в пацієнтів з цукровим діабетом, у яких відзначається падіння

сistolічного артеріального тиску на 10 мм рт. ст. та більше зі зміною горизонтального положення на вертикальне [51]. Останніми роками триває активна дискусія про значення для клінічної практики такого комплексу патологічних станів, яким є так званий метаболічний синдром. Як відомо, під цим поняттям розуміють поєднаний розвиток у пацієнтів артеріальної гіпертензії, дисліпідемії (найхарактерніші під час цього гіпертригліцеридемія й зниження вмісту в крові антиатерогенних ліпопротеїдів високої щільності), ожиріння за центральним (або «чоловічим») типом з переважним відкладенням жирової тканини в ділянці передньої черевної стінки, а також порушення з боку вуглеводного обміну в вигляді явного цукрового діабету 2-го типу або переддіабету. Справді, ці захворювання найчастіше розвиваються поєднано в одних і тих самих осіб, ніж це можна було б припускати, зважаючи на теорію ймовірності, що слугувало підставою для Gerald Reaven сформулювати концепцію цього синдрому, який також називається «синдром Х», «поліметаболічний синдром», «смертельний квартет». Дослідники висловили припущення, що загальним патогенетичним чинником, який є підвалиною формування всіх виявів цього синдрому, є інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія, яка розвивається внаслідок цього. Хоча ця концепція набула широкого розвитку, і в низці країн метаболічний синдром визнали за формальний діагноз, Американська діабетологічна асоціація і Європейська асоціація з вивчення цукрового діабету кілька років тому виступили проти широкого використання цього терміну. Як аргументи експерти цих асоціацій вказували на те, що невідомо, чи є зростання ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема й цереброваскулярних, результатом негативного впливу саме метаболічного синдрому або воно зумовлене окремим негативним впливом кожного зі складових частин метаболічного синдрому, що є визнаними кардіоваскулярними факторами ризику. Тобто немає даних про те, що факт діагностики метаболічного синдрому несе в собі окремий додатковий ризик,

що підвищує сумарний ризик кожного з його складових частин. Використання діагнозу метаболічний синдром не підвищує точності оцінювання кардіоваскулярного ризику в людей порівняно з використанням таких широко відомих шкал оцінювання ризику, як PROCAM, SCORE, Framingham. Також вказувалося на те, що лікування хворих з ознаками метаболічного синдрому є лікуванням окремих його складників (цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, дисліпідемії тощо), тоді як специфічного патогенетичного лікування цього синдрому не існує. Не дістала одностайного схвалення й концепція про етіологічну роль інсулінорезистентності в формуванні метаболічного синдрому й, навпаки, можливо, що в багатьох випадках знижена чутливість тканин до інсуліну є вторинним у відповідь на зростання жирової тканини, вмісту вільних жирних кислот у крові в осіб з надлишковою масою тіла і ожирінням.

У контексті обговорення ролі метаболічного синдрому як фактора ризику розвитку інсульту слід, мабуть, звернути увагу на той факт, що в більшості пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу є ті чи інші ознаки метаболічного синдрому. У багатьох випадках вияви метаболічного синдрому передують розвитку явного цукрового діабету 2-го типу та з'являються на багато років раніше. Саме тому метаболічний синдром (насамперед як поєднання низки важливих кардіоваскулярних факторів ризику) часто й густо розглядають як важливий фактор ризику розвитку інсульту в людей, хворих на цукровий діабет 2-го типу. Справді, у осіб з виявами метаболічного синдрому ризик інсульту зростає у 2–3 рази, розрізняючись залежно від популяції залучених осіб і використовуваних визначень метаболічного синдрому [52, 53]. У проспективному дослідженні, що охоплювало 7853 осіб, показали, що наявність метаболічного синдрому підвищувала ризик розвитку ішемічного інсульту на 16–59 % (залежно від використовуваних визначень цього синдрому the WHO, NCEP, NCEP уточненого або IDF) у чоловіків і на 91–168 % у жінок [54]. До того ж ризик геморагічного інсульту в осіб з виявами

метаболического синдрома не збільшується, попри застосовувані діагностичні критерії.

Цікаво згадати результати досліджень, у яких порівнювали ризик інсульту в осіб з метаболічним синдромом, які хворіють на туберкульоз і які не хворіють на явний цукровий діабет. У Framingham Offspring Study зростання ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу становило 2,2 рази в осіб з метаболічним синдромом без діабету, 2,5 рази — у осіб з діабетом без метаболічного синдрому й 3,3 рази в пацієнтів з діабетом та іншими виявами метаболічного синдрому [55]. Водночас підраховували, що так званий популяційний ризик інсульту, зумовлений метаболічним синдромом, був вищий, ніж такий ризик, зумовлений цукровим діабетом, — 19 і 7 % відповідно, до того ж ця різниця найбільшою мірою виразна в жінок — 27 і 5 %, що є доволі зрозумілим, беручи до уваги той факт, що число осіб з метаболічним синдромом набагато перевищує кількість пацієнтів з цукровим діабетом. У проспективному дослідженні, що охоплює понад 14 тисяч людей з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями, знайшли, що самотійний внесок метаболічного синдрому в відносний ризик ішемічного інсульту або минулих порушень церебрального кровообігу становив 1,4 у чоловіків і 2,1 у жінок [56]. Звісно ж, можливо, що в оцінюванні ризику розвитку гострих порушень церебрального кровообігу має значення не тільки наявність метаболічного синдрому або те, що його нема, а й кількість його складників та їхня виразність. У нещодавно опублікованому проспективному дослідженні, що охоплювало понад 13 тисяч людей, яких спостерігають протягом 18,6 року пересічно, довели, що ризик ішемічного синдрому наростає у міру зростання тяжкості метаболічного синдрому, тобто збільшення кількості його складових частин, і був на 75 % вищим у осіб з найвиразнішим синдромом проти людей з найменшою його виразністю [57].

Очевидний інтерес, на наш погляд, становлять результати досліджень про роль інсулінорезистентності як фактора ризику розвитку інсульту. Щоправда, за-

значили, що в осіб з інсультом показники чутливості тканин до інсуліну нижчі, ніж у осіб без інсульту, цей взаємозв'язок не підтверджено в інших дослідженнях, зокрема й такому відомому й важливому, як дослідження UKPDS, у якому було з'ясували, що оцінювання чутливості тканин до інсуліну не надавало жодної додаткової інформації про оцінювання ризику інсульту в пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу [58]. Також немає чітких даних про значення гіперінсулінемії в зростанні ризику інсультів. Щоправда, довели певний взаємозв'язок між зростанням захворюваності й смертністю від інсульту та підвищенням умісту інсуліну в крові, проте статистична значущість такого зв'язку втрачалася, коли брали до уваги наявності ожиріння та низку інших факторів [59, 60]. Слід наголосити, що вивчення ролі гіперінсулінемії в розвитку інсульту становить особливу складність у осіб з цукровим діабетом 2-го типу, бо відомо, що з перебігом захворювання вироблення інсуліну бета-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози зберігає постійну тенденцію до зниження (пересічно на 4 % в рік), що, власне, і визначає прогресивний характер перебігу захворювання, а з іншого боку, суттєво ускладнює виявлення можливих взаємозв'язків між ризиком розвитку макросудинних ускладнень і вмістом інсуліну в крові впродовж тривалого терміну спостереження.

Важливо наголосити, що депресія набагато частіше трапляється в пацієнтів з цукровим діабетом, що ми обговорювали в іншому розділі цієї праці, також вона є чинником ризику розвитку серцево-судинних захворювань загалом і інсультів зокрема. У нещодавно опублікованій праці подано результати багаторічного спостереження за двома великими когортами людей у межах досліджень Emerging Risk Factors Collaboration (162 036 учасників) і UK Biobank (401 219 осіб) і показано чіткий взаємозв'язок між клінічними виявами депресії та зростанням ризику інсультів, до того ж цю залежність зазначали навіть під час невеликої виразності клінічних виявів депресивних розладів, що не давали діагностувати клінічну депресію [61].

Література

- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2021; 44, Supplement 1: S1-S232.
- Wafa HA, Wolfe CDA, Emmett E, et al. Burden of Stroke in Europe: Thirty-Year Projections of Incidence, Prevalence, Deaths, and Disability-Adjusted Life Years. Stroke. 2020;51(8):2418-2427.
- European Society of Cardiology, 2019, Meeting Proceedings.
- Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. Neurology. 2013;80: S5-12.
- American Heart Association, Meeting proceedings, 2020.
- O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. Lancet. 2010;376(9735):112-123.
- Zareini B, Blanche P, D'Souza M, et al. Type 2 Diabetes Mellitus and Impact of Heart Failure on Prognosis Compared to Other Cardiovascular Diseases: A Nationwide Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2020;13(7):e006260. doi: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.006260.
- Stegmayr B, Asplund K. Diabetes as a risk factor for stroke. A population perspective. Diabetologia. 1995; 38: 1061-1068.
- Folsom AR, Rasmussen ML, Chambless ME, et al. Prospective associations of fasting insulin, body fat distribution, and diabetes with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. Diabetes Care. 1999; 22: 1077-1083.
- Kissela BM, Khoury J, Kleindorfer D, et al. Epidemiology of ischemic stroke in patients with diabetes: the greater Cincinnati/Northern Kentucky Stroke Study. Diabetes Care. 2005;28: 355-359.
- Danaei G, Lawes CM, Van der Hoorn, et al. Global and regional mortality from ischaemic heart disease and stroke attributable to higher-than-optimum blood glucose concentration: comparative risk assessment. Lancet. 2006; 368: 1651-1659.
- Currie CJ, Morgan CL, Gill L, et al. Epidemiology and costs of acute hospital care for cerebrovascular disease in diabetic and nondiabetic populations. Stroke. 1997; 28:1142-1146.
- Ho JE, Paultre F, Mosca L for the Women's Pooling Project. Is diabetes mellitus a cardiovascular disease risk equivalent for fatal stroke in women? Data from the Women's Pooling Project. Stroke. 2003; 34: 2812-2816.
- Hu G, Jousilahti P, Sarti C, et al. The effect of diabetes and stroke at baseline and during follow-up on stroke mortality. Diabetologia. 2006; 49: 2309-2316.
- Mulnier HE, Seaman HE, Raleigh VS, et al. Risk of stroke in people with type 2 diabetes in the UK: a study using the General Practice Research Database. Diabetologia 2006; 49: 2859-2865.
- Schramm TK, Gislason GH, Køber L, et al. Diabetes patients requiring glucose-lowering therapy and nondiabetics with a prior myocardial infarction carry the same cardiovascular risk: a population study of 3.3 million people. Circulation. 2008; 117: 1945-1954.
- Gray CS, Scott JF, French JM, et al. Prevalence and prediction of unrecognised diabetes mellitus and impaired glucose tolerance following acute stroke. Age Ageing. 2004;33(1):71-77.
- Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting plasma glucose in the chronic phase of stroke. Cerebrovasc Dis. 2006;22(5-6):368-371.
- Matz K, Keresztes K, Tatschl C, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem. Diabetes Care. 2006;29(4):792-797.
- Peters SA, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. Lancet. 2014;383(9933):1973-1980.
- Janghorbani M, Hu FB, Willett WC, et al. Prospective study of type 1 and type 2 diabetes and risk of stroke subtypes: the Nurses' Health Study. Diabetes Care. 2007; 30:1730-1735.
- Fuller JH, Stevens LK, Wang SL, and the WHO Multinational Study Group. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: The WHO multinational study of vascular disease in diabetes. Diabetologia. 2001; 44: 54-64.
- Laing SP, Sverdlow AJ, Carpenter LM et al. Mortality from cerebrovascular disease in a cohort of 23 000 patients with insulin-treated diabetes. Stroke. 2003; 34: 418-421.
- Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR. Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study. Stroke. 2007; 38: 1739-1743.
- Nanayakkara N, Curtis AJ, Heritier S et al. Impact of age at type 2 diabetes mellitus diagnosis on mortality and vascular complications: systematic review and meta-analyses. Diabetologia. 2021; 64(2): 275-287.
- Niskanen L, Turpeinen A, Penttilä I, Uusitupa MI. Hyperglycemia and compositional lipoprotein abnormalities as predictors of cardiovascular mortality in type 2 diabetes: a 15-year follow-up from the time of diagnosis. Diabetes Care. 1998;21: 1861-1869.
- Abu-Lebdeh HS, Hodge DO, Nguyen TT. Predictors of macrovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. Mayo Clin Proc. 2001; 76: 707-712.
- Selvin E, Coresh J, Shahar E et al. Glycaemia (haemoglobin A1c) and incident ischaemic stroke: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Lancet Neurol 2005; 4: 821-826.
- Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. Ann Intern Med. 2004; 141: 421-431.
- Stevens RJ, Coleman RL, Adler AI, et al. Risk factors for myocardial infarction case fatality and stroke case fatality in type 2 diabetes: UKPDS 66. Diabetes Care. 2004; 27: 201-207.
- Moss SE, Klein R, Klein BEK, Meuer SM. The association of glycemia and cause-specific mortality in diabetic population. Arch Intern Med. 1994; 154: 2473-2479.
- Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al. Diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22-year mortality in black and white men. The Chicago Heart Association Detection Project in Industry Study. Diabetes Care. 1997; 20: 163-169.
- Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study risk engine. Stroke. 2002;33(7):1776-1781.
- Balkau B, Shipley M, Jarrett RJ, et al. High blood glucose concentration is a risk factor for mortality in middle-aged nondiabetic men. 20-year follow-up in the Whitehall Study, the Paris Prospective Study, and the Helsinki Policemen Study. Diabetes Care. 1998;21(3):360-367.
- DECOD Study Group, the European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. Arch Intern Med. 2001;161(3): 397-405.
- Benn M, Emanuelsson F, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. Impact of high glucose levels and glucose lowering on risk of ischaemic stroke: a Mendelian randomisation study and meta-analysis. Diabetologia. 2021. doi: 10.1007/s00125-021-05436-0. Online ahead of print.
- Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, et al. Mortality from coronary heart disease and stroke in relation to degree of glycemia: the Whitehall study. BMJ. 1983; 287: 867-868.
- Oizumi T, Daimon M, Jimbu Y, et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for stroke in a Japanese sample--the Funagata study. Metabolism. 2008; 57: 333-338.
- Qureshi AI, Giles WH, Croft JB. Impaired glucose tolerance and the likelihood of nonfatal stroke and myocardial infarction: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. Stroke. 1998; 29: 1329-1332.
- Kuller LH, Velentgas P, Barzilay J, et al. Diabetes mellitus: subclinical cardiovascular disease and risk of incident cardiovascular disease and all-cause mortality. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2000; 20: 823-829.
- Cai X, Zhang Y, Li M, et al. Association between prediabetes and risk of all cause mortality and cardiovascular disease: updated meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2297. doi:10.1136/bmj.m2297.
- Kuusisto J, Mykkanen L, Pyörälä K, Laakso M. Non-insulin-dependent diabetes and its metabolic control are important predictors of stroke in elderly patients. Stroke. 1994; 25: 1157-1164.
- Lehto S, Rönkämaa T, Pyörälä K, Laakso M. Predictors of stroke in middle-aged patients with non-insulin-dependent diabetes. Stroke 1996; 27: 63-68.
- De Marco R, Locatelli F, Zoppini G, et al. Cause-specific mortality in type 2 diabetes. The Verona Diabetes Study. Diabetes Care. 1999; 22: 756-761.

45. Jeerakathil T, Johnson JA, Simpson SH, Majumdar SR Short-term risk for stroke is doubled in persons with newly treated type 2 diabetes compared with persons without diabetes: a population-based cohort study. *Stroke*. 2007; 38: 1739-1743.
46. Klein R, Sharrett AR, Klein BE et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*. 2002; 109: 1225-1234.
47. Wong KH, Hu K, Peterson C, et al. Diabetic Retinopathy and Risk of Stroke: A Secondary Analysis of the ACCORD Eye Study. *Stroke*. 2020;51(12):3733-3736.
48. Miettinen H, Haffner SM, Lehto S, et al. Proteinuria predicts stroke and other atherosclerotic vascular disease events in nondiabetic and non-insulin-dependent diabetic subjects. *Stroke*. 1996; 27: 2033-2039.
49. Hägg S, Thorn LM, Putaala J, et al. Incidence of stroke according to presence of diabetic nephropathy and severe diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2013; 36(12):4140-4146.
50. Cohen JA, Estacio RO, Lundgren RA, et al. Diabetic autonomic neuropathy is associated with an increased incidence of strokes. *Auton Neurosci*. 2003; 108: 73-78.
51. Toyry JP, Niskanen LK, Lansimies EA, et al. Autonomic neuropathy predicts the development of stroke in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Stroke*. 1996; 27: 1316-1318.
52. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, et al. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Circulation*. 2004; 109: 42-46.
53. Kurl S, Laukkanen JA, Niskanen L, et al. Metabolic syndrome and the risk of stroke in middle-aged men. *Stroke*. 2006; 37: 806-811.
54. Qiao Q, Laatikainen T, Zethelius B, et al. Comparison of definitions of metabolic syndrome in relation to the risk of developing stroke and coronary heart disease in Finnish and Swedish cohorts. *Stroke*. 2009; 40: 337-343.
55. Najarian RM, Sullivan LM, Kannel WB, et al. Metabolic syndrome compared with type 2 diabetes mellitus as a risk factor for stroke: the Framingham Offspring Study. *Arch Intern Med*. 2006; 166: 106-111.
56. Koren-Morag N, Goldbourt U, Tanne D. Relation between the metabolic syndrome and ischemic stroke or transient ischemic attack: a prospective cohort study in patients with atherosclerotic cardiovascular disease. *Stroke*. 2005; 36: 1366-1371.
57. De Boer MD, Filipp SL, Sims M, et al. Risk of Ischemic Stroke Increases Over the Spectrum of Metabolic Syndrome Severity. *Stroke*. 2020;51(8): 2548-2552.
58. Adler AI, Levy JC, Matthews DR, et al. Insulin sensitivity at diagnosis of Type 2 diabetes is not associated with subsequent cardiovascular disease (UKPDS 67). *Diabet Med*. 2005; 22: 306-311.
59. Pyörälä M, Miettinen H, Laakso M, Pyörälä K. Plasma insulin and all-cause, cardiovascular and noncardiovascular mortality. The 22-year follow-up results of the Helsinki Policemen Study. *Diabetes Care*. 2000; 23: 1097-1102.
60. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, et al. Hyperinsulinemia and the risk of cardiovascular death and acute coronary and cerebrovascular events in men: the Kuopio Ischaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Arch Intern Med*. 2000; 160: 1160-1168.
61. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *JAMA*. 2020;324(23): 2396-2405.

Diabetes and stroke

Mankovsky B. M.

Abstract

Acute disorders of cerebral circulation (strokes) are one of the long-known complications of diabetes, which, along with other macrovascular complications, such as myocardial infarction and damage of peripheral arteries are the main cause of death in patients with type 2 diabetes. Strokes are the third leading cause of death in the economically developed countries in Europe and North America. Despite great efforts to reduce the risk of strokes in many developed countries of the world, the increase in life expectancy and the increase in the prevalence of risk factors for the development of stroke (among which diabetes plays a major role) have led to the fact that the probability of having a stroke during one's life has, on the contrary, increased from 22.8% in 1990 to 24.9% in 2016. This review, based on an analysis of the latest available studies, discusses the etiology, pathogenesis, and risk factors for stroke in patients with diabetes mellitus.

Key words: stroke, mortality, risk factors of stroke, diabetes mellitus.

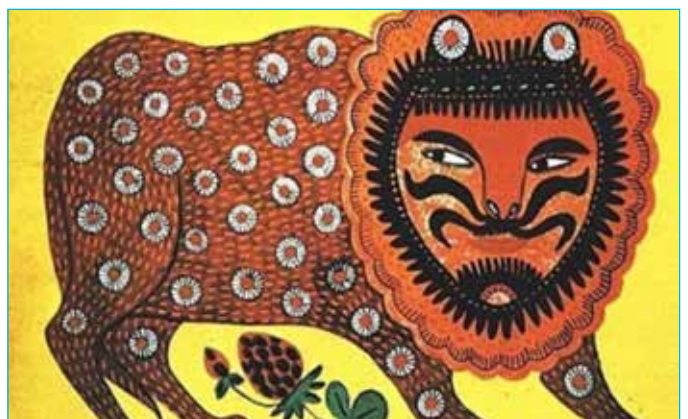


GRAND ROUND 2022

28-29 жовтня у Львові відбувся Grand Round під егідою Української діабетологічної асоціації. Захід було проведено у змішаному форматі за участю провідних українських фахівців та іноземних колег. Як і в минулі роки, метою Grand Round є обговорення найважливіших, головних новин клінічної діабетології. Окрім проблем діабетології обговорювалося актуальне нині питання йодопрофілактики, у умовах ядерної загрози з боку росії.

Після насиченої робочої програми, учасників конференції було запрошено до Національного музею імені Андрія Шептицького, на виставку народної художниці Марії Примаченко «Дарую Україні!».

До експозиції увійшли близько ста творів з приватної колекції. Переважна частина експонованих композицій репрезентує пізній період творчості мисткині, останнє десятиріччя її життя. Відвідувачі мали змогу поринути у фантастичний світ дивовижних істот, звірят, птахів, квітів.





Марію Примаченко називають представницею «наївного» мистецтва. Все життя вона прожила у рідному селі Болотня на Київщині. Дитинство було затьмарене страшною недугою – поліомієлітом. Майстриня не здобула через хворобу середньої освіти, закінчила чотири класи, але навчалась у Школі народних майстрів у Києві. У Майстернях викладали Анатоль Петрицький, Василь Кричевський, Василь Касіян, училися — Тетяна Пата, Параска Власенко, Макар Муха й десятки інших визначних творчих постатей. Несподівана слава прийшла до Примаченко у 27 років. Справжню популярність художниця отримала 1936 року завдяки роботі «Звірі з Болотні». На Всеукраїнській виставці народного мистецтва їй присудили диплом I ступеня. Після цього її картини були на Всесоюзній виставці в Москві, на Міжнародній виставці в Парижі, Варшаві, Софії, Монреалі, Празі. У творчості Марії Примаченко поєдналися вирази українського живописного та поетичного фольклору. Художниця виробила свій

мистецький стиль, для якого характерні: яскрава, гармонійно збалансована колористика творів, різноманітність композиційних рішень, багата орнаментика – рослинна та геометрична, сюжетне різнобарв'я.

Під час навчання Примаченко зустріла своє кохання — земляка з Іванкова Василя Маринчука, котрий приїхав на екскурсію до Лаври, де містилися Майстерні. Закінчивши навчання, Марія Примаченко повернулася у Болотню до чоловіка, попри можливість залишитись у Києві. У 1941 році у них народився син Федір. Чоловік Марії Примаченко загинув на фронті на початку війни, вона сама виховувала сина та навчала його малярству. Дослідники творчості художниці пишуть, що після смерті чоловіка вона 20 років не писала власних картин. У повоєнні часи весь свій талант художниця вкладала в одяг, який шила на замовлення. Зокрема весільні сукні.

За роки натхненної праці класик сучасного українського народного малярства Марія Примаченко створила сотні художніх робіт. Марія Примаченко часто вдавалася





до алегорій, наділяючи звірів людськими рисами доповнювала свої роботи оригінальними текстовими підписами, які органічно пов'язані з малюнками.

Твори Марії Приймаченко свідчать про те, що за ними стоїть велика, різноманітна школа народного мистецтва, багатовікова культура народу. Це ніби згусток емоційних вражень і від казок, і від легенд, і від самого життя. Також майстриня володіє бездоганним відчуттям ритму, її форми завжди добре узгоджені одна з одною. І водночас вони не статичні, а якісь особливо рухливі: рослини, навіть пелюстки квітів подані у взаємодії. До слова, її малюнки використо-

ували у вишивках майстрині з села Іванкова, що поруч Болотні.

Всі елементи утворюють своєрідний ансамбль зі своїм ритмом і формами. В усіх роботах Приймаченко наявний оцей незмінний, спокійний, без кінця і краю орнаментальний рух.

Марія Примаченко створила свою школу-студію оригінального декоративного малюнка, в яку запрошувала талановитих дітей з рідної Болотні.

У 1997 році Марія Оксентіївна на 88 році життя відійшла у вічність, залишивши по собі безмежний та чарівний світ Марії Примаченко.

В серпні 1941 р. у Іванків увійшли гітлеровці. Під час обшуку, забрали все що було в хаті. Знищили всі малюнки та газетні й журнальні статті про Примаченко.

28 лютого 2022 р. російські війська знищили краєзнавчий музей в селищі Іванків Київської області, де зберігалися роботи Марії Примаченко. Однак майже всі твори врятували місцеві жителі.



«Атомна Війна – Будь Проклята Вона! Щоб Люди Не Знали І Горя Не Мали!» (1989 рік)



Марія Примаченко, «Баран круторогий збився з дороги» (1992 рік)

НОБЕЛІВСЬКУ ПРЕМІЮ З ФІЗІОЛОГІЇ ТА МЕДИЦИНИ ПРИСУДИЛИ ЗА ВИВЧЕННЯ ДАВНЬОЇ ЛЮДИНИ

Факхівець з еволюційної генетики, шведський біолог Сванте Паабо став лауреатом Нобелівської премії з фізіології та медицини 2022 року. Про це повідомив 3 жовтня Нобелівський комітет. Премію присудили «за відкриття, що стосуються геномів вимерлих гомінінів та еволюції людини».

Представниця Нобелівського комітету з фізіології та медицини Анна Веделл розповіла, що встановивши нові експериментальні стандарти в цій складній галузі, Сванте Паабо спочатку вирішив отримати та проаналізувати мітохондріальну ДНК неандертальців. Він отримав зразок із кістки неандертальця, який був відкритий у 1856 році. З невеликого шматка цієї кістки йому вдалося витягнути та секвенувати мітохондріальну ДНК. Він порівняв послідовність ДНК з людською і шимпанзе, і виявив, що нова послідовність відрізняється від обох інших. Це була важлива віха, Сванте Паабо довів, що можна отримати та секвенувати ДНК із кісток віком 40 000 років.

Команда Паабо також проаналізувала ДНК кістки древньої людини, яку було знайдено в Денисовій печері в горах Алтаю на півдні Сибіру.

Її команда почала з аналізу мітохондріальної ДНК, яка, на їхній подив, показала, що послідовність відрізнялася від нинішніх людей і неандертальців. Паабо відкрив абсолютно нову людину, аналізуючи та порівнюючи послідовності геномів. Це було сенсаційне відкриття. Новому гомініду було присвоєно ім'я Денісовці. Подальший аналіз показав, що неандертальці та денісовці були сестринськими групами, які розійшлися одна від одної приблизно 600 000 років тому.

«Фундаментальні дослідження Паабо дали початок абсолютно новій науковій дисципліні: палеогеноміці. Виявляючи генетичні відмінності, які відрізняють усіх живих людей від вимерлих гомінідів, його відкриття створюють основу для дослідження того, що робить людей унікальними», — кажуть у Нобелівському комітеті.

Паабо продовжив генерувати послідовності геномів багатьох неандертальців і денісовських людей. Паралельно дослідницькі групи по всьому світу накопичують послідовності геномів стародавніх гомосап'єнс з різних часових проміжків і різних географічних місць. Використовуючи деякі архаїчні послідовності геномів для порівняльних досліджень, можна отримати важливі уроки щодо нашої еволюційної історії, зокрема того, як ми поширювалися планетою.

Сванте Паабо зробив новаторські відкриття, які дозволяють нам вирішити одне з найбільш фундаментальних питань — що робить нас унікальними. Як і ми, неандертальці мали великий мозок. Вони жили групами, користувалися знаряддями праці. Але вони дуже мало змінилися протягом сотень тисяч років, аж поки неандертальці з незрозумілих причин не зникли. Ми бачимо, що Sapiens, з іншого боку, швидко розвинув складні культури, образне мистецтво та передові інновації, вони перетнули відкриті води та поширилися по всіх частинах нашої планети. Основа цього розвитку має лежати в генетичних змінах, які відбулися після того, як ми не так давно відокремилися від неандертальців та денісовців.

«Завдяки своєму новаторському дослідженню Сванте Паабо здійснив щось, здавалося б, неможливе: секвенував геном неандертальця, вимерлого родича сучасної людини. Він же зробив сенсаційне відкриття раніше невідомої Денісовської людини. Паабо також виявив, що передача генів відбулася від цих нині вимерлих гомінідів до Homo sapiens після міграції з Африки близько 70 000 років тому. Цей древній потік генів до сучасних людей має фізіологічне значення сьогодні, наприклад, впливаючи на те, як наша імунна система реагує на інфекції», — йдеться в заяві.

За матеріалами: <https://suspipline.media>

«Відкриття Паабо породили нове розуміння нашої еволюційної історії», — повідомляється у заяві. Досягнення генетика таке вражаюче, адже раніше вважалось неможливим відновити ДНК із кісток віком 40 тис. років.



ДЛЯ НОТАТОК
