ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

DOMC

№4 (XI) 2022
ISSN 2304-6090 (Print)
ISSN 2415-7252 (Online)

Форксіга

(дапагліфлозин)

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 зниженою фракцією викиду, ХХН – хронічна хвороба нирок, іНЗКТГ-2 – інгібітор натрій залежного котранспортера 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.drlz.com.ua,дані на 20.09.2022.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІГА (дапагліфлозин)*. *Склад:* діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. ***Фармакотерапевтична група.*** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2). Код АТХ А10ВК01. ***Показання.*** *Цукровий діабет 2 типу.* Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; - як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; - у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. *Серцева недостатність.* Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. *Хронічна хвороба нирок.* Лікарський засіб Форксіга показаний дорослим для лікування хронічної хвороби нирок. ***Протипоказання.*** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. ***Спосіб застосування та дози.**** *Цукровий діабет 2 типу.* Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як сульфонілсечовина, з метою зниження ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування низьких доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. *Серцева недостатність.* Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. *Хронічна хвороба нирок.* Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-CKD дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування хронічної хвороби нирок. Лікарський засіб Форксіга 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 нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому 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 дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю та у пацієнтів із хронічною хворобою нирок відповідав відомому профілю безпеки дапагліфлозину. ***Особливості застосування.**** Через обмежений досвід не рекомендується починати лікування дапагліфлозином пацієнтам з ШКФ < 25 мл/хв. У пацієнтів з цукровим діабетом цукрознижувальна ефективність дапагліфлозину знижується, коли швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 45 мл/хв, та, ймовірно, відсутня у пацієнтів з тяжкими порушеннями функції нирок. Тому, якщо показник ШКФ <45 мл/хв, потрібно розглянути можливість застосування додаткової гіпоглікемічної терапії для пацієнтів з цукровим діабетом, які потребують додаткового глікемічного контролю. Відсутній досвід застосування дапагліфлозину для лікування хронічної хвороби нирок у пацієнтів без цукрового діабету, які не мають альбумінурії. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниженням 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 дапагліфлозину, 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 міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин 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 дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурньє, застосування препарату Форксіга необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Дапагліфлозин не слід застосовувати під час годування грудю. Вплив дапагліфлозину на репродуктивну функцію у людини не вивчався. *Діти.* Безпека та ефективність дапагліфлозину для дітей віком від 0 до < 18 років на цей час ще не встановлені. ***Упаковка.*** По 10 таблеток у блістері, по 3 блістери 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 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкції 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. *Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитись з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. Перед призначенням ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіга. 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 відповідального за фармаконагляд) або електронною поштою*** PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. ***Також, ви можете повідомити нам дану інформацію за посиланням***: https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть мову та опцію- «повідомити про побічну реакцію»). Запити, що стосуються медичної інформації, направляйте, будь- ласка, за адресою https://contactazmedical.astrazeneca.com/content/astrazeneca-champion/ua/uk/amp-form.html (виберіть опцію «запит медичної інформації»). Також, запит можна відправити електронною поштою: Ukraine-Medinfo@astrazeneca.com.

«ФОРКСІГА» – торгова марка компанії «АстраЗенека»
© AstraZeneca 2013-2022

UA-3788 Approved September 2022

За повною інформацією звертатися до ТОВ «АстраЗенека Україна»: 01033, м. Київ, вул. Сім'ї Прахових, 54, тел.: 391 52 82, факс: 391 52 81.

AstraZeneca

ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 4 (XI) 2022

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

9 Емпагліфлозин зменшує периферичну нейропатію, пов'язану з цукровим діабетом 2-го типу: глюкозо-незалежний ефект через передачу сигналів AMPK
Ноха Ф. Абделькадер, Мараван А. Ельбасет, Шерехан М. Ібрагім

Empagliflozin mitigates type 2 diabetes-associated peripheral neuropathy: a glucose-independent effect through AMPK signaling
Noha F. Abdelkader, Marawan A. Elbaset, Passant E. Moustafa, Sherehan M. Ibrahim

30 Сучасні можливості ефективної нефропротекції у хворих на цукровий діабет
Черенько М. С.

Modern possibilities of effective nephroprotection in patients with diabetes
Cherenko M. S.

ОГЛЯДИ

38 Конгресс EASD – 2022: огляд події

Update of EASD congress – 2022

40 Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології»: звіт з конференції

Conference with international participation «Topics of modern diabetology»: conference update

СИЛАБУС КОНФЕРЕНЦІЇ УДА 2022

43 Шлях пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу
Маньковський Б. М., Саєнко Я. А.

Road map of a patient with type 2 diabetes
Mankovsky B. M., Sayenko Ya. A

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б.М.

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

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

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

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

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ№25095-15035ПР

ПІДПИСАНО ДО ДРУКУ:
07.10.2022 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№341 від 07.10.2022 р.

СУКУПНИЙ НАКЛАД: 5300

Виходить 6 разів на рік

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

Декрістол® D_3

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер 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 м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 мг, що відповідає 0,5 мг, або 20 000 МО, вітаміну D_3. 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 активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпервітаміноз D. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зареєстровані на тій прийому. Нечасто (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 D_3 – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mibe

Виробник: **mibe** GmbH Arzneimittel, Німеччина **www.dekristol.com.ua**
Представник в Україні: ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА», 01021, м. Київ, Хлівський узвіз, 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, симпозіумах з медичної тематики.

ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 4 (XI) 2022

Зміст

СИЛАБУС КОНФЕРЕНЦІЇ УДА 2022

48 Кардіометаболічна медицина: точка зору кардіолога
Марушко Є. Ю.
Cardiometabolic medicine: a cardiologist's perspective
Marushko E. Yu.

50 Алгоритм призначення цукрознижуючих препаратів при цукровому діабеті 2-го типу
Саєнко Я. А.
Prescription algorithm for hypoglycemic medications for the patients with type 2 diabetes
Sayenko Ya. A.

ЛЕКЦІЇ

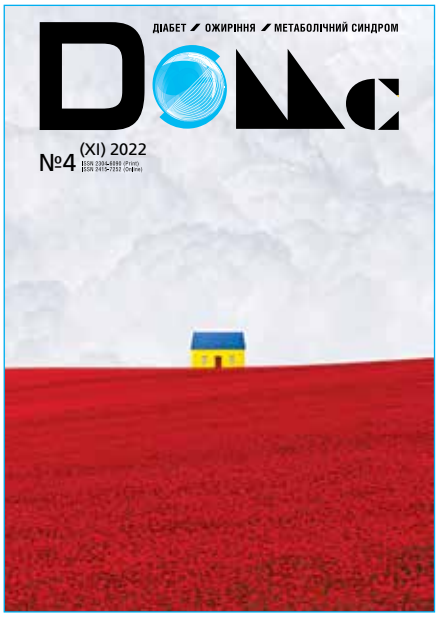
54 Ожиріння: сучасні підходи до лікування
Черенько М. С.
Modern approaches to treatment of obesity
Cherenko M. S.

59 Можливості профілактики та лікування когнітивної дисфункції у осіб з цукровим діабетом
Маньковський Б. М.
Possibilities of prevention and treatment of cognitive dysfunction in people with diabetes
Mankovsky B. M.

ПОДІЇ

72 Атлас «Діабетична нейропатія: недооцінене ускладнення»
Atlas «Diabetic neuropathy: an underestimated complication»

73 Твори художників з хворобою Альцгеймера
Creations of artists with Alzheimer's disease



На обкладинці четвертого номера журналу ДОМС робота польського архітектурного фотографа Олександра Малаховського (Aleksander Małachowski). Польща стала надійним прихистком для багатьох українців, зокрема жінок та дітей, що рятувалися і шукають порятунок і нині від російської війни. Жовто-блакитний будиночок на тлі кольорів польського прапора — лаконічна, але надзвичайно потужна та змістовна робота. Польща стала тимчасовим домом для багатьох українців.

УКРАЇНСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

VIRA PRODGECT

ПЕРЕВІРЕНИЙ ЗАХИСТ ПРИ ЦД 2*

Метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг

БІОЕКВІВАЛЕНТНИЙ ОРИГІНАЛЬНОМУ МЕТФОРМІНУ

ЦД - цукровий діабет

* American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes, 2021

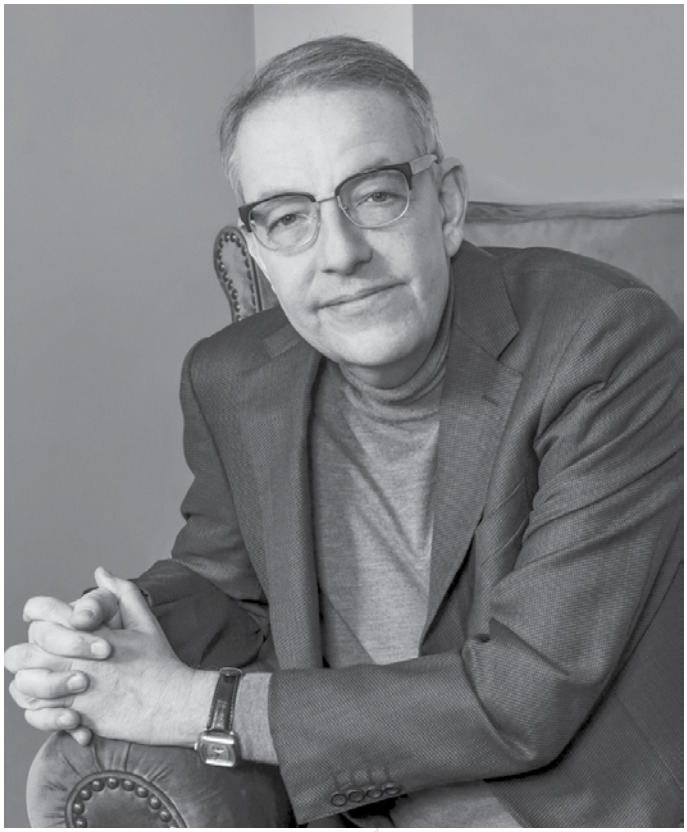
ІНФОРМАЦІЯ ДЛЯ СПЕЦІАЛІСТІВ

Реєстраційне свідоцтво МОЗ України №UA/18164/01/01, №UA/18164/01/02, №UA/18164/01/03 від 26.06.2020 та №UA/18616/01/01 від 16.03.2021.

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики

КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД

Якість без компромісів!



Дорогі колеги!

Після 3-річної перерви відбувся щорічний конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD) в очному форматі. Звичайно, як завжди на таких конгресах, було багато нової та важливої для нас інформації, яку, я сподіваюся, ми зможемо обговорити при зустрічах і на сторінках журналу. Але, я впевнений, головним для нас було вираження повної, абсолютної, безумовної підтримки колег з багатьох країн, які підходили до нас і просили передати Вам, дорогі колеги, слова захоплення, поваги. Наші іноземні колеги дуже високо оцінюють Вашу стійкість, мужність, уміння працювати у найважчих умовах! Я думаю, що Ви погодитеся зі мною, що міжнародна підтримка є дуже важливою для всіх нас.

Ми продовжуємо наші зустрічі і черговий номер нашого журналу виходить напередодні нашого Grand Round, на якому я сподіваюся побачитися з багатьма колегами.

Щиро Ваш,

Борис Маньковський

Київ, Україна

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

*На додачу 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[4,5].

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. Clagget et al. Poster presented at Global Cardiovascular Clinical Trialists (CVCT) Forum, 30 November–2 December 2017, Washington DC, USA.

† У дорослих із цукровим діабетом 2 типу та СС-захворюванням[4].

‡ 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 інсульту в анамнезі) протягом усього періоду дослідження (HR = 0,62; 95% ДІ: 0,49, 0,77; p <0,001).

Коротка інструкція* для препарату Джардінс®. Склад: діюча речовина: емпагліфлозин; 1 таблетка містить емпагліфлозину 10 мг або 25 мг; допоміжні речовини: 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 інсулінів. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікування цукрового діабету 2 типу у дорослих, якщо дотримання дієти та фізичні вправи не забезпечують адекватного контролю глікемії: як монотерапія у разі непереносимості метформіну; у комбінації з іншими гіпоглікемізуючими 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 монотерапії 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 м) розпочинати терапію із 10 мг емпагліфлозину. Серцева недостатність. Рекомендована доза пацієнтам із рШКФ ≥20 мл/хв/1,73 м 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 частою побічною реакцією була гіпоглікемія при застосуванні з сульфонілсечовиною або інсуліном. Повна інформація про побічні реакції наведена у повному обсязі у інструкції для медичного застосування препарату Джардінс®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** Берінгер Інгельхайм 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: діюча речовина: 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 02B200006. **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 дієтотерапії 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 комбінацій, 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 дотримуватись дієти з належним розподілом вживання вуглеводів протягом дня. Пацієнтам з надлишковою вагою слід продовжувати дотримуватись низькокалорійної дієти. У разі пропуску прийому дози її слід прийняти якомога 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 (лактоацидоз, діабетичний кетоацидоз) (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 спричиняти тканинну гіпоксію: серцева або дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок (див. Розділи «Особливості застосування»); печінкова недостатність, гостра алкогольна 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 у Інструкції для медичного застосування препарату Сінджарді®. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробники.** Берінгер Інгельхайм Фарма ГмбХ і Ко. КГ, Німеччина або Берінгер Інгельхайм Еллас А. Е., Греція або ПАТЕОН 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 Інгельхайм», що мають відношення до викладеного вище, слід звертатися за телефоном: +380 44 494 12 75, факсом +380 44 494 12 71 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: MEDUABIMedicalInformation.KBP@boehringer-ingelheim.com

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

Boehringer Ingelheim

PC-UA-101182 Metabolism JARDIANCE-09.22

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

Склад*. *Діюча речовина:* гліклазид; *1 таблетка містить* гліклазиду 60 мг; *допоміжні речовини:*лактози моногідрат та ін. **Лікарська форма*.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група*.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, за винятком інсулінів. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ А10В В09. **Фармакологічні властивості*.** Діабетон® MR 60 мг – це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовиною сульфанілсечовини та відрізняється наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має ендоциклічні зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемоваскулярні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює ранній пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну спостерігається у відповідь на прийняття їжі чи навантаження глюкозою. **Показання*.** Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла. **Протипоказання*.** Підвищена чутливість до гліклазиду або до інших препаратів сульфанілсечовини, сульфонамідів або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз; тяжка ниркова або печінкова недостатність (в таких випадках рекомендоване застосування інсуліну); лікування міконазолом; період годування груддю.**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій*.** Препарати, які ймовірно підвищуватимуть ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: міконазол. Не рекомендоване одночасне застосування: фенілбутазон, алкоголь. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсуліни, акарбоза, метформін, тіазолідиндіони, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуконазол, інгібітори АПФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи Н2-рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитроміцин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпромазин при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування: внутрішньосуглобові, нашкірнв та ректальні препарати) та тетракозактид,внутрішньовенні: ритодрин, сальбутамол, тербуталін, препарати звіробою. Препарати, які можуть спричинити дисглікемію. Комбінації, що потребують обережності: фторхінолони. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфанілсечовини можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна відкоригувати. **Особливості застосування*.** Цей лікарський засіб слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включаючи сніданок). При прийомі препаратів сульфанілсечовини може виникати гіпоглікемія. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії: незадовільне, нерегулярне харчування, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти; дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів; ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність; передозування препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із дефіцитом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії препаратом іншого класу. Випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфанілсечовини у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази Лаппа або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не рекомендовано призначати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю*.** Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена, також недостатньо даних щодо застосування інших препаратів сульфанілсечовини. Для лікування діабету в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перевести жінку з пероральних цукрознижувальних препаратів на інсулін. Діабетон® MR 60 мг протипоказаний під час годування груддю через ризик виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами*.** Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, вміти їх розпізнавати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Спосіб застосування та дози*.** Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Добова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні дози. Добову дозу слід приймати одноразово під час сніданку. 1 таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим вивільненням. Таблетка з модифікованим вивільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та в дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасне застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігуанідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недосягненні адекватного контролю глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років. Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування*.** Передозування препаратів сульфанілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Побічні реакції*.** Найбільш частою побічною реакцією при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювання, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються нижчезазначені небажані ефекти. З боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапульозні висипи, бульозні реакції (такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульозні розлади) та дуже рідко – медикаментозні висипання з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Зазвичай ці явища зникають після відміни лікування. З боку гепатобіліарної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази), гепатит (поодинокі випадки). У разі виникнення холестатичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені небажані ефекти зазвичай зникають після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфанілсечовини: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, панцитопенії, алергічного васкуліту, гіпонатріємії, підвищення рівня печінкових ферментів та навіть порушення функції печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з регресією після відміни препаратів сульфанілсечовини або у поодиноких випадках з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувала життю. **Упаковка*.** По 15 таблеток у блістері (ПВХ/алюміній). По 2 або по 6, або по 8 блістерів у коробці з картону. **Категорія відпуску*.** За рецептом.

* 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).

SERVIER

Імпортер: Товариство з обмеженою відповідальністю «Серв'є Україна»: 01054, м. Київ, вул. Набережно-Хрещатицька, 41.
Тел.: (044) 490-34-41, факс: (044) 494-14-96.
За додатковою інформацією відвідайте сайт www.servier.ua

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 «Серв'є Україна».
Всі права захищені.

DMR-C1-2 (2021-2022)-28

Емпагліфлозин зменшує периферичну нейропатію, пов'язану з цукровим діабетом 2-го типу: глюкозо-незалежний ефект через передачу сигналів AMPK

Noha F. Abdelkader, Marawan A. Elbaset, Passant E. Moustafa, Sherehan M. Ibrahim

Резюме

Діабетична периферична нейропатія (ДПН) являє собою тяжкий мікросудинний стан, який різко впливає на стан пацієнтів з діабетом, незважаючи на достатній контроль глікемії, що призводить до високої захворюваності. Так, останнім часом увагу привертають цукрознижуючі засоби, засновані на глюкозонезалежних механізмах дії. Метою цієї роботи було дослідження потенціалу селективного інгібітора натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу, емпагліфлозину (EMPA) покращувати спричинену стрептозотоцином ДПН у щурів та прояснення його точного сигнального механізму. Щурів розподілили на чотири групи, де контрольні тварини отримували плацебо щодня протягом 2 тижнів. В інших групах ДПН викликали одноразовими внутрішньоочеревинними ін'єкціями свіжоприготованого стрептозотоцину та нікотинаміду (52,5 мг/кг та 50 мг/кг відповідно). Потім EMPA (3 мг/кг/перорально) вводили двом групам окремо або разом з інгібітором AMPK дорсоморфіном (0,2 мг/кг/ інтраперитонеально). Незважаючи на незначний антигіперглікемічний ефект, EMPA покращував гістопатологічні зміни сідничного нерва, мієлінізацію, кількість нервових волокон і швидкість нервової провідності. Крім того, EMPA пом'якшував реакції на різні ноцицептивні стимули разом із покращенням рухової координації. EMPA модулював співвідношення ATP/AMP, підвищував регуляцію p-AMPK, одночасно знижуючи експресію p-p38 MAPK, p-ERK1/2 і, відповідно, p-NF-κB p65, а також його нижчі медіатори (TNF-α та IL-β), на додаток до посилення активності SOD і зниження вмісту MDA. Крім того, EMPA здійснював низхідну регуляцію mTOR і стимулював ULK1, а також беклін-1. Подібним чином EMPA зменшував рівні miR-21, що посилює RECK, зменшивши вміст MMP-2 і -9. Корисні ефекти EMPA майже скасовувались при введенні дорсоморфіну. На заключення, EMPA продемонстрував захисний ефект проти ДПН незалежно від свого цукрознижуючого ефекту, ймовірно, шляхом модуляції шляху AMPK, окисного та запального навантаження, ремоделювання позаклітинного матриксу та аутофагії.

Ключові слова: *емпагліфлозин, дорсоморфін, діабетична периферична нейропатія, AMPK, p38 MAPK, mTOR*

Ноха Ф. Абделькадер (Noha F. Abdelkader)

Кафедра фармакології та токсикології, Фармацевтичний факультет, Каїрський університет, Kasr El-Aini St., Cairo 11562, Egypt

Мараван А. Ельбасет (Marawan A. Elbaset)

Інститут медичних та клінічних досліджень, відділ фармакології, Національний дослідницький центр, Гіза, Єгипет

Шерехан М. Ібрагім (Sherehan M. Ibrahim)1

Кафедра фармакології та токсикології, Фармацевтичний факультет, Каїрський університет, Kasr El-Aini St., Cairo 11562, Egypt

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) — це ендокринне метаболічне захворювання, що характеризується або резистентністю до інсуліну, або частковим / повним дефіцитом секреції інсуліну підшлунковою залозою, що призводить до постійного підвищення рівня глюкози в крові (Американська асоціація з вивчення діабету, 2009). Захворюваність і поширеність ЦД, за прогнозами Міжнародної діабетичної федерації, має перерости у пандемію до 2030 року (Saeedi et al., 2019). Діабетична нейропатія є одним з найбільш серйозних діабетичних мікросудинних ускладнень, яке вражає приблизно половину пацієнтів із ЦД 1-го і 2-го типу (Lederman, 2012), впливаючи на сенсорні, моторні та вегетативні нейрони периферичної нервової системи (Duby et al., 2004).

Діабетична периферична нейропатія (ДПН), найпоширеніший тип діабетичної нейропатії, може призвести до виразки стопи з підвищеним ризиком ампутації нижньої кінцівки (Khdour, 2020). Пацієнти страждають від оніміння та відчуття жару (Backonja та Stacey, 2004), на додаток до сенсорного болю, що вражає дистальні частини кінцівок (Dworkin et al., 2007).

Пов'язаний із цим нейропатичний біль різниться за ступенем тяжкості, що негативно впливає на життя пацієнтів, а також спричиняє значні витрати на медичне обслуговування (Sadosky et al., 2015). Крім того, дисфункція моторних нервів може викликати м'язову слабкість і втрату контролю рівноваги (Khdour 2020).

Кілька встановлених механізмів залучені в патофізіології ДПН, а саме: протеїнкіназа C, поліолові шляхи, формування кінцевих продуктів поширеного глікування та окисного стресу (Duby et al., 2004). Зосереджуючись на окисному стресі, спричиненому гіперглікемією (Obrosova, 2002; Vincent et al., 2004), ушкодження нервів може опосередкуватись індукцією мікроангіопатії нервів і судинних порушень (Cameron et al., 2001). Ці порушення тісно пов'язані з утворенням реактивних форм кисню (ROS), перекисним окисленням ліпідів, а також зниженням антиоксидантних захисних механізмів організму, таких як молекули-поглиначі (Obrosova, 2002). Згодом знижується вироблення нервової енергії (Obrosova, 2002; Vincent et al. 2004), що супроводжується порушенням аксонального транспорту білків (Fernyhough та Schmidt, 2002). У взаємозв'язку між гіперглікемією, мітохондріальною дисфункцією та окисним стресом підвищена внутрішньоклітинна концентрація глюкози стимулює мітохондріальний NADH і, відповідно, доступність електронів для дихального ланцюга, що призводить до утворення ROS (Nishikawa et al., 2000).

Протеїнкіназа, активована аденозинмонофосфатом (AMPK), є можливою молекулою-мішенню для лікування ДПН шляхом підтримки клітинного енергетичного балансу завдяки посиленню катаболічних процесів, що генерують аденозинтрифосфат (ATP), і зменшення анаболічних процесів, що споживають ATP (Shrikanth та Nandini, 2020). Крім того, Roy Chowdhury et al. (2012) виявили, що зменшений каскад AMPK перешкоджає мітохондріальній дисфункції та ушкодженню нейронів. Навпаки, активація шляху AMPK запобігала індукованому стрептозотоцином (STZ) нейрозапаленню у піддослідних тварин шляхом стимуляції мітохондріального біогенезу та аутофагії (Yerra та Kumar 2017). Крім того, це посилювало експресію антиоксидантних ферментів в експерименті in vitro (Lin et al., 2017).

Незважаючи на адекватний контроль глікемії, ДПН все ще може розвиватися серед інших мікросудинних ускладнень, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу. Так, в останні роки увагу привернули нові цукрознижуючі препарати, які можуть зменшити ДПН завдяки глюкозонезалежним механізмам дії (Lee et al., 2018; Eid et al., 2020). Емпагліфлозин (EMPA) є селективним інгібітором натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2), що перешкоджає реабсорбції глюкози з проксимальних канальців нирок (Scott, 2014), призводячи до зниження рівня глюкози в крові та, зрештою, контролю ЦД 2-го типу (Grempler et al., 2012). Незважаючи на цукрознижуючий ефект EMPA, він продемонстрував багатообіцяючу ефективність проти серцево-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2-го типу (Zelniker et al., 2019) на додаток до серцевої недостатності серед інших серцево-судинних захворювань (Zhou та Wu, 2017; Packer et al., 2017). Такий ефект можна пояснити

взаємодією між впливом НЗКТГ-2 на нирки і натрій-водневим обміном, що демонструє високу активність при серцевій недостатності, що сприяє резистентності до лікування діуретиками, або до ендогенних натрійуретичних пептидів (Scott, 2014). Подібним чином, EMPA пригнічує натрій-водневий обмін у серці, зменшуючи ушкодження, гіпертрофію та ремоделювання серця (Scott, 2014). Крім того, корисні ефекти EMPA можуть бути опосередковані зниженням затримки рідини, маси тіла, артеріального тиску, запалення нирок і окисного стресу (Scott, 2014; Lee et al., 2018). Відповідно, EMPA є гарним кандидатом для оцінки можливих глюкозозалежних і незалежних захисних ефектів проти діабетичної нефропатії, як продемонстровано в кількох дослідженнях (Gembardt et al., 2014; Elrouby та Toural, 2017; Eid et al., 2020).

Кілька нещодавніх досліджень підкреслюють можливу роль EMPA для лікування периферичної нейропатії. Lee et al. (2018) у своєму попередньому дослідженні виявили, що EMPA покращував ДПН на моделі ЦД 1-го типу у щурів. Eid et al. (2020) повідомили про подібний ефект на моделі ЦД 1-го типу у мишей 1 db/+; однак EMPA неочікувано не покращував ДПН на моделі ЦД 2-го типу у мишей db/db. Оскільки інгібітори НЗКТГ-2 наразі не схвалені для лікування ЦД 1-го типу, необхідні подальші дослідження з використанням різних тваринних моделей ЦД 2-го типу, щоб перевірити ефективність EMPA при ДПН (Lee et al., 2018; Eid et al., 2020). Крім того, необхідно уточнити можливі сигнальні шляхи, що лежать в основі незалежного від глюкози захисного ефекту EMPA. Таким чином, метою цього дослідження було з'ясувати терапевтичний вплив EMPA на покращення ДПН у щурів із індукованим STZ ЦД 2-го типу, а також вивчити можливий механізм механізму EMPA, націленого на AMPK і відповідні медіатори нижчого рівня, які можуть перетинатися між собою, використовуючи інгібітор AMPK дорсоморфін (DORS).

Матеріали та методи

Піддослідні тварини

Дорослих самців щурів Вістар (170-220 г) придбали в Національному дослідницькому центрі (Гіза, Єгипет). У твариннику Фармацевтичного факультету Каїрського університету (Каїр, Єгипет) тварин утримували протягом тижня для адаптації до проведення експериментів. Їх утримували в контрольованих стандартизованих умовах при температурі 22 ±2 °C, 60 ± 10% відносної вологості і 12-годинному циклі світло/темрява. Усі щури мали необмежений доступ до водопровідної води та стандартної лабораторної їжі. Комітет з етики Фармацевтичного факультету Каїрського університету схвалив це дослідження (номер: PT 1393), яке відповідало вимогам Керівництва Національного інституту охорони здоров'я США щодо догляду та використання лабораторних тварин (публікація NIH № 85-23, переглянута у 2011 р.).

Лікарські та хімічні речовини

Емпагліфлозин придбали у компанії Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals (Інгельхайм, Німеччина), а DORS і STZ були поставлені компанією Sigma-Aldrich Co. (Сент-Луїс, Міссурі, США). Нікотинамід (NA) був наданий компанією Bayer (Ліон, Франція). Усі інші хімічні речовини, використані під час експериментів, мали аналітичний клас і максимальну чистоту. Свіжосуспендований EMPA в 1 % розчині Твіну 80 вводили перорально в дозі 3 мг/кг/д (Lee et al., 2018), тоді як DORS розчиняли свіжим в 1 % диметилсульфоксиді (DMSO) і вводили внутрішньоочеревинно в дозі 0,2 мг/кг/д (Hasanvand et al., 2018). Крім того, NA (50 мг/кг) і STZ (52,5 мг/кг) розчиняли свіжим перед використанням у нормальному фізіологічному розчині та цитратному буфері (0,1 M, pH 4,5) відповідно (Moustafa et al., 2018a; Abdelkader et al., 2022).

Індукування діабету

Нікотинамід вводили внутрішньочеревно щурам натще після ночі, за 15 хвилин до внутрішньочеревної ін'єкції STZ (Moustafa et al., 2018a; Abdelkader et al., 2022). Введення NA передувало STZ, щоб частково захистити β-клітини, що секретують інсулін, від шкідливої дії STZ (додатковий Рис. 1). Після введення STZ всім щурам давали розчин глюкози (5 %) замість водопровідної води протягом 24 годин, щоб уникнути смерті від гіпоглікемічного шоку. Після цього від-

бирали зразки крові з хвостової вени щура для оцінки рівня глюкози в крові (BGL) за допомогою портативного глюкометра ACCU-Check (Roche, Індіанаполіс, IN, США) через 2 дні після введення STZ. Лише щури з рівнем BGL > 200 мг/дл були обрані як тварини з індукованим діабетом (Moustafa et al., 2018b; Mohamed et al., 2020).

Дизайн дослідження

Як показано на Рис. 1, дане дослідження складалося з 3 незалежних експериментів (112 щурів). Під час першого експерименту 40 щурів випадковим чином розподілили на 4 групи (по 10 на групу). У групі I щури отримували 1 % розчин Твіну 80 перорально та 1 % DMSO внутрішньочеревно протягом 15 днів і виступали як контроль. Група II включала щурів з діабетом, індукованим STZ (група STZ). Щурам з діабетом у групі III вводили EMPA (3 мг/кг перорально) щодня протягом 15 днів. Дозу EMPA обрали на підставі попереднього дослідження Lee et al. (2018). Щурам із діабетом у групі IV вводили EMPA (3 мг/кг, перорально) та DORS (0,2 мг/кг, внутрішньовенно) щодня протягом 15 днів.

Усім щурам провели поведінковий аналіз через 1 день після введення останніх препаратів в порядку від найменш до найбільш стресового тесту: оцінка здатності утримуватися на барабані, що обертається; тест Рендалла-Селітто; холодова аллодинія задніх лап і, нарешті, тест на гарячій пластині. Ці тести проводили в звукоізольованій кімнаті під час світлової фази з 1-годинною перервою між експериментами (Abdelkader et al., 2017). Після цього щурів зважували та відбирали зразки крові з хвостової вени =для оцінки BGL за допомогою портативного глюкометра. Потім щурів випадковим чином розділили на 2 групи та піддали евтаназії шляхом обезголовлення. У першій когорті (n=5) обидва сідничні нерви швидко відокремили, промили крижаним фізіологічним розчином, а потім гомогенізували в буфері для лізису, що містив повний комплекс інгібіторів протеази. Гомогенати розділяли центрифугуванням при 15000 x г протягом 15 хвилин при температурі 4 °C. Супернатанти розділяли на аліквоти, потім зберігали при температурі -80 °C для подальшого визначення методом Вестерн-блоттингу фосфорильованої AMPK, мішені рапаміцину у ссавців (mTOR), мітоген-активованої протеїнкінази (p38 MAPK), багатого цистеїном білка, що індукує реверсію, з мотивами Kazal (RECK), фосфорильованого ядерного фактору каппа-B (NF-κB) p65 і фосфорильованої Unc-51-подібної кінази 1, що активує аутофагію (ULK1).

У другій когорті (n=5) сідничні нерви одного щура на групу фіксували протягом ночі в глутаровому альдегіді (2,5%) з какодилатним буфером (0,1 M, pH 7,4) для елек-

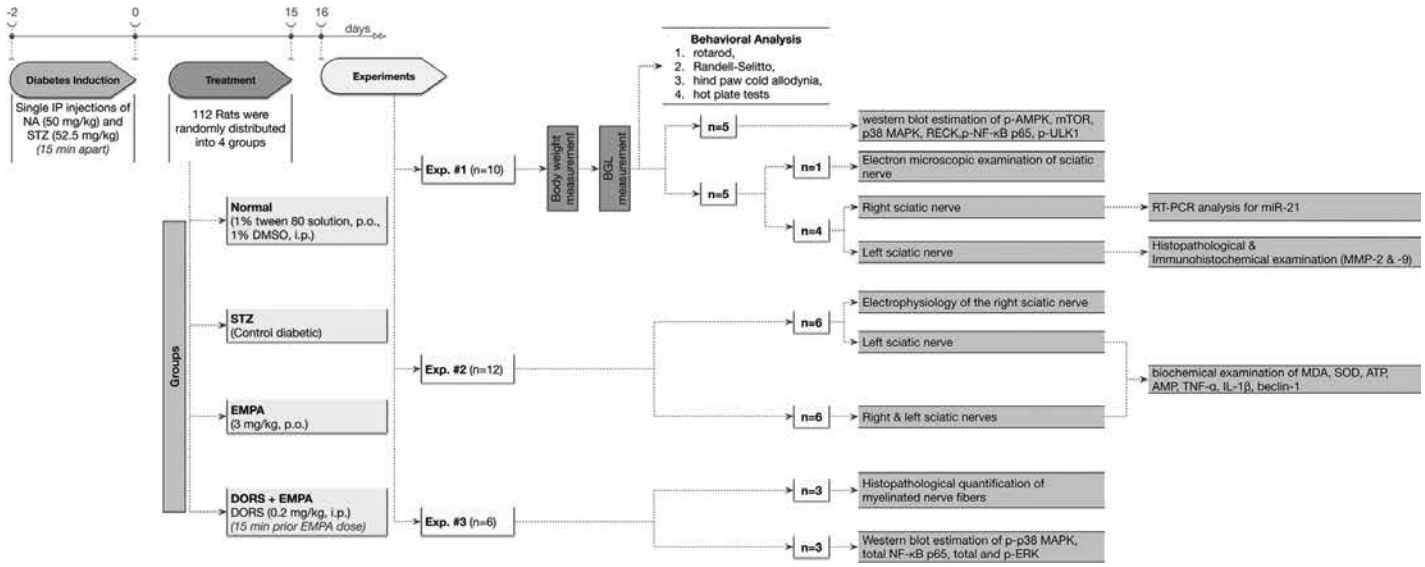


Рис. 1. *Дизайн експерименту*

тронно-мікроскопічного дослідження. Що стосується решти 4 щурів на групу, правий сідничний нерв кожної тварини негайно витягували, промивали та заморожували в рідкому азоті перед зберіганням при температурі -80 °C до використання для визначення мікроРНК-21 (miR-21) методом кількісної ПЛР у реальному часі. Крім того, ліві сідничні нерви фіксували протягом ночі у формаліні з нейтральним буфером (10%) для гістопатологічного дослідження та імуногістохімічного визначення матриксної металопротеїнази (MMP)-2 і MMP-9.

У другому експерименті 48 щурів рандомізували у 4 групи (по 12 на групу) з використанням того ж плану, що й в першому експерименті. Через добу після прийому останніх препаратів було проведено електрофізіологічний аналіз правих сідничних нервів у 6 щурів з кожної групи. Після цього всіх щурів обезголовили. Тканини сідничних нервів з обох боків обережно вирізали (за винятком правих сідничних нервів, які використовувалися в електрофізіологічному експерименті), очистили охолодженим фізіологічним розчином, висушили та зважили. Сідничні нерви від кожних 2 щурів об'єднували та гомогенізували у фосфатному буфері для оцінки біохімічних параметрів (n = 6); малоновий діальдегід (MDA), супероксиддисмутаза (SOD), ATP, аденозинмонофосфат (AMP), фактор некрозу пухлин (TNF)-α, інтерлейкін 1β (IL-1β), ортолог дріжджового Atg6 ссавців (беклін-1).

У третьому експерименті 24 щурів рандомізували у 4 групи (по 6 на групу) з використанням того ж плану, що й в попередніх експериментах. Через день після введення останніх препаратів щурів випадковим чином розділяли на 2 групи та обезголовили, потім обережно вирізали сідничні нерви та промивали охолодженим фізіологічним розчином. Сідничні нерви з першого набору (n = 3) фіксували протягом ночі у формаліні з нейтральним буфером (10 %) для кількісного визначення мієлінізованих нервових волокон. У другій когорті (n=3) сідничні нерви обробляли, як описано вище, для визначення методом Вестерн-блоттингу фосфорильованої p38 MAPK і загального NF-κB p65, а також загальної та фосфорильованої кінази, регульованої позаклітинним сигналом (ERK). Щоб уникнути суб'єктивних похибок в експерименті, під час аналізу було проведене засліплення всіх зразків.

Зміна маси тіла

Масу тіла кожної тварини вимірювали в перший і останній дні експерименту; відсоток зміни маси тіла розраховували за допомогою формули:

$$\%\ \text{Зміна маси тіла} = \frac{\text{маса тіла в останній день} - \text{маса тіла в перший день}}{\text{маса тіла в перший день}} \times 100$$

Поведінковий аналіз

Оцінка здатності утримуватися на барабані, що обертається

Координацію рухів і рівновагу щурів оцінювали за допомогою приладу Ugo Basile для прискореної оцінки здатності утримуватися на барабані, що обертається (модель 47750, Італія), де щурів розміщали в протилежному напрямку обертального стрижня при початковій швидкості 4, яку лінійно збільшували до 40 об/хв. Перед експериментом усіх щурів тренували протягом трьох послідовних днів (один сеанс на день, по 5 хвилин кожен). Результати кожного щура оцінювали, фіксуючи час падіння зі стрижня протягом 5-хвилинного тесту (Lundblad et al., 2003).

Тест Рендалла-Селітто

Механічну гіперчутливість оцінювали за допомогою анальгезиметра Ugo Basile (модель 7200, Італія). Тильну поверхню лівої задньої лапи щура піддавали постійно зростаючому тиску до появи вокалізації або рефлексу відсмикування лапи. Щурів накривали м'якою тканиною, щоб знерухомити їх під час вимірювання порогу механічного відсмикування. Щоб запобігти ушкодженню тканин, було прийнято граничну силу тиску 250 г (Leighton et al., 1988).

Холодова аллодинія задніх лап

Чутливість щурів до болю від холоду оцінювали шляхом обережного занурення задніх лап кожного щура в резервуар із холодною водою, яку підтримували при постійній температурі 4 ± 1 °C. Кожній тварині вимірювали час до відсмикування задньої лапи. Тест

проводили двічі для кожної задньої лапи з 5-хвилинним інтервалом для кожного щура, а час до відсмикування розраховували як середнє значення результатів для обох задніх лап. Під час кожного занурення вимірювали лише одну задню лапу з граничним часом 20 с, щоб уникнути ушкодження тканин. Коротший час контакту з крижаною водою може сприйматися як дуже тяжка аллодинія (Ameyaw et al., 2014).

Тест на гарячій пластині

Чутливість щурів до теплового болю оцінювали за допомогою приладу Ugo Basile для тесту на гарячій пластині (модель 7200, Італія). Окремих щурів поміщали на нагріту пластину, зафіксовану при температурі 55 ± 1 °C. Час до відсмикування або облизування задніх лап або стрибка, щоб уникнути теплового болю, документували як час реакції на гарячій пластині з граничним часом 20 с (Kamel et al., 2022).

Електрофізіологія сідничного нерва

Швидкість нервової провідності, сенсорної (SNCV) і моторної (MNCV) провідності, реєстрували, як описано вище (Ling et al., 2019; Fontanesi et al., 2019). Щурів анестезували розчином ксилазину та кетаміну (20 та 50 мг/кг, внутрішньобрюшинно, відповідно). Стимуляцію правого сідничного нерва проводили за допомогою апарату Ugo Basil ECT (модель 57800, Італія) з такими налаштуваннями: тривалість 0,1 мс, інтенсивність 20 пА та частота 50 Гц. Потім потенціал дії реєстрували за допомогою приладу PowerLab 8SP (AD Instruments, Австралія) при 10 Гц. Відстань між дистальним і проксимальним катодами ділили на різницю часу між проксимальним і дистальним катодами для визначення SNCV і MNCV.

Біохімічний аналіз

Вестерн-блоттинг

Вміст білка кількісно визначали в супернатантах сідничних нервів за допомогою набору для аналізу білка (Bio-Rad, Геркулес, CA, США). Потім зразки білка ізолювали на нітроцелюлозній мембрані за допомогою електрофорезу в додецилсульфаті натрію-поліакриламідному гелі (Amersham Bioscience, Піскатавей, NJ, США). Мембрани блокували 5 % знежиреним сухим молочним розчином у Трис-буферному фізіологічному розчині з Твіном (TBST) протягом 1 години при кімнатній температурі. Після цього мембрани інкубували протягом ночі при температурі 4 °C із розведенням 1:1000 первинних антитіл: кролячих поліклональних антитіл до mTOR (кат. №: ab2732), мишачих поліклональних антитіл до RECK (кат. №: ab88249), кролячих поліклональних антитіл до p(Ser536)-NF-κB p65 (кат. №: ab28856) від Abeam (Уолтем, MA, США), окрім кролячих поліклональних антитіл до p(Ser317)-ULK1 (кат. №: 37762), кролячих поліклональних антитіл до p(Thr172)-AMPK (кат. №: 2535), кролячих моноклональних антитіл до p(Thr180/Tyr182)-p38 MAPK (кат. №: 4511) і кролячих моноклональних антитіл до NF-κB p65 (кат. №:8242) від Cell Signaling Technology (Денверс, MA, США), на додаток до кролячих поліклональних антитіл до p38 MAPK (кат. №: AHO1202), кролячих поліклональних антитіл до ERK1/2 (кат. №: 61-7400), кролячих поліклональних антитіл до p(Thr202/Tyr204)-ERK1/2 (кат. №: 36-8800) від Thermo Fisher Scientific (Ганновер, IL, США). Після промивання TBST козячий антимишачий імуноглобулін, кон'югований пероксидазою хрону, використовували для дослідження мембран (Life Science Inc., Чикаго, IL, США). Нарешті, відповідно до інструкцій виробника, білкові смуги візуалізували за допомогою набору для посиленої хемілюмінесценції (Amersham Bioscience, Піскатавей, NJ, США). Денситометричний аналіз білкових смуг проводили за допомогою скануючого лазерного денситометра (Biomed Instrument Inc., Бруклін, NY, США), і результати нормалізували до експресії білка β-актину.

Кількісний аналіз методом ПЛР-ЗТ в реальному часі

Загальні РНК виділяли з усіх зразків за допомогою набору miRNeasy Serum/Plasma Kit (Qiagen, Хілден, Німеччина) відповідно до інструкцій виробника. Набір TaqMan MicroRNA Reverse Transcription Kit (Thermo Fisher Scientific, Уолтем, MA, США) використовували для отримання одноланцюгової кДНК у реакції зворотної транскрипції з

використанням 5 мкг РНК згідно з протоколом виробника. Умова циклу синтезу кДНК включала інкубацію реакційної суміші при температурі 25 °C протягом 10 хв, при температурі 42 °C протягом 60 хв, при температурі 70 °C протягом 10 хв. Для кожного зразка аналіз проводили з використанням кДНК, $MgCl_2$ (10 мМ), Taq-полімерази (5 од/мкл), буфера для ПЛР, dNTP (10 мМ) і пари специфічних праймерів (10 мкМ) в кінцевому об'ємі реакції 20 мкл. Умови аналізу: початкова денатурація протягом 5 хв при температурі 95 °C, потім 40 циклів, ренатурація 15 с при температурі 95 °C, подовження протягом 20 с при температурі 60 °C і остаточне подовження протягом 40 с при температурі 72 °C. Були використані так праймери: miR-21, F: 5'-TAGCTTATCAGACTGATGTTGA-3' і R: 5'-GAG GTATTCGCACTGGATACG-3' і U6, F: 5'-CTCGCT TCGGCAGCACA-3', і R: 5'-A ACGCTTC ACGAATT TGCGT-3'. Порівняльну методику 2_ΔΔCt використовували для розрахунку відносної експресії досліджуваного гена з використанням U6 як конститутивного гена (Livak та Schmittgen, 2001).

Колориметричний аналіз

Визначення вмісту MDA і SOD у гомогенатах сідничних нервів проводили за допомогою спеціальних колориметричних наборів, отриманих від Bio-diagnostic (кат. №: MD2529 і SD2521, відповідно, Каїр, Єгипет) відповідно до інструкцій виробника.

Імуноферментний аналіз

Відповідно до інструкцій виробника набори для специфічного імуноферментного аналізу (ELISA), надані Mybiosource Inc. (кат. №: MBS723034, MBS7230212, MBS2507393 і MBS825017, Сан Дієго, CA, США), використовували для оцінки ATP, AMP, TNF-α та IL-1 р відповідно. У той же час для вимірювання бекліну-1 у щурів використовували набір для ELISA, отриманий від Cusabio Technology LLC (кат. №: CSB-EL002658RA, Ухань, Китай).

Гістопатологічне дослідження

Світлова мікроскопія

Фіксовані у формаліні зразки сідничних нервів обробляли для парафінування перед тим, як розрізати на зрізи по 4 мкм, а потім фарбували гематоксилін-еозином (HE) і толуїдиновим синім для дослідження під світловим мікроскопом (Culling, 2013).

Ступінь дегенерації волокон сідничних нервів, втрату клітин Шванна та інфільтрацію запальних клітин використовували для оцінки тяжкості патологічних змін у зрізах, пофарбованих HE. Використовували 4-бальну шкалу оцінки (0,1, 2 і 3), що вказувало на відсутність (0%), легкі (1–25 %), помірні (26–50 %) і тяжкі (> 50 %) патологічні зміни, відповідно (Ibrahim et al. 2020). Крім того, кількість мієлінізованих нервових волокон у кожній групі була кількісно визначали за допомогою програмного забезпечення для аналізу зображень Leica QWin (версія 3; Leica Microsystems Ltd, Хербруг, Швейцарія) з використанням 5 випадкових мікроскопічних полів, що не перекривались, для кожного зрізу, пофарбованого толуїдиновим синім.

Імуногістохімія

Для оцінки експресії MMP-2 і MMP-9 використовували залиті парафіном зрізи сідничних нервів (товщиною 4 мкм). Отримані зразки обробляли протягом 30 хвилин при кімнатній температурі 3 % перекисом водню/метанолом, потім промивали забуференим фосфатом фізіологічним розчином. Зрізи обробляли 10% козячою блокуючою сироваткою протягом 1 години при кімнатній температурі. Пізніше зразки інкубували з кролячими моноклональними антитілами до MMP-2 або MMP-9 (розведення 1:100; кат. №: MA5-13590 і MA5-14228, відповідно, Thermo Fisher Scientific, Ганновер, IL, США) протягом ночі при кімнатній температурі. Після промивання зрізи інкубували з біотинільованим вторинним антитілом (Dako, Глоструп, Данія), а потім зі стрептавідином, кон'югованим з пероксидазою хрону, протягом 60 хвилин кожен при кімнатній температурі. Проводили три додаткові промивання, потім реакцію візуалізували за допомогою 3,3'-діамінобензидину тетрагідрохлориду (набір DAB Substrate Kit, Vector Laboratories Inc., Бурлінгейм, CA, США). Скела контрастно фарбували гематоксиліном, зневоднювали, поміщали на прилад та досліджували за допомогою світлового мікроскопа. Відсоток площі імунопозитивних клітин до загальної площі мікроскопічного поля аналізували

за допомогою програмного забезпечення для аналізу зображень Leica QWin (версія 3; Leica Microsystems Ltd, Хербруг, Швейцарія) при 400-кратному збільшенні. Аналіз проводили з використанням 5 випадкових мікроскопічних полів, що не перекривались, для кожного зрізу.

Електронна мікроскопія

Коротко кажучи, зразки сідничних нервів постфіксували в тетроксиді осмію (1%), зневоднювали, заливали, розрізали на зрізи по 1 мкм. Після фарбування уранілацетатом і цитратом свинцю ультраструктуру сідничних нервів досліджували та фотографували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа (Hitachi H-300, Hitachi LTD., Токіо, Японія). Потім їх аналізували за допомогою програмного забезпечення для аналізу зображень Digimizer (версія 5.4.4, © 2005-2020 MedCalc Software LTD), щоб виміряти співвідношення аксонів сідничних нервів до площ мієлінової оболонки (Wang et al., 2018).

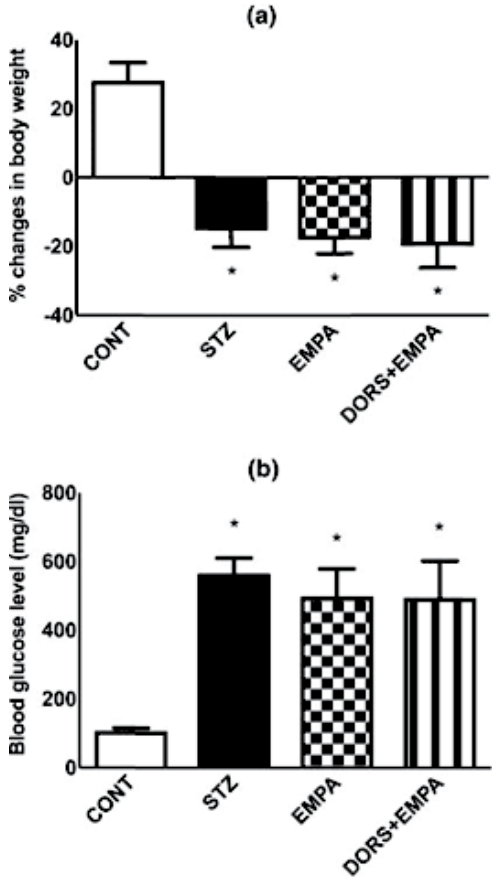


Рис. 2. *Вплив EMPA на масу тіла та рівень глюкози в крові при ДПН, індукованій STZ, у щурів. Графіки відображають (a) % зміни маси тіла та (b) рівень глюкози в крові натще*

Примітки: кожен стовпчик із вертикальною лінією відображає середнє значення ± СВ (n = 10). (*) порівняно з CONT, (@) порівняно з STZ, (#) порівняно з EMPA; P <0,05. CONT — контроль; ДПН — діабетична периферична нейропатія; DORS — дорсоморфін; EMPA — емпагліфлозин; STZ — стрептозотоцин.

Статистичний аналіз

Програмне забезпечення GraphPad Prism (версія 8, Сан-Дієго, CA, США) використовували для статистичного аналізу результатів. Усі набори даних піддавали тесту Шапіро для перевірки нормальності. Дані відображали як середнє значення ± СВ (стандартне відхилення) і аналізували за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу (ANOVA) і критерію множинного порівняння Тьюкі. З іншого боку, патологічні показники відображали як медіану та діапазон і аналізували за допомогою непараметричного U-критерію Манна-Уїтні. Ступінь значущості для всіх статистичних тестів встановлювали на рівні p <0,05. (рис. 2)

Результати

Вплив EMPA на масу тіла та рівень глюкози в крові при ДПН, індукованій STZ, у щурів

У щурів, які отримували STZ, спостерігалося зниження маси тіла (рис. 2a) разом із підвищенням рівня глюкози в крові натщесерце (рис. 2b) до 72 % і 524 %, відповідно, порівняно з контрольною групою. Крім того, введення EMPA не покращувало попередні зміни. Подібним чином у тварин, які отримували DORS + EMPA, відзначались ефекти, які спостерігалися в групах STZ і EMPA.

Вплив EMPA на моторні та сенсорні показники при ДПН, індукованій STZ, у щурів

У групі з індукованим діабетом виявляли погіршення моторних і сенсорних функцій під час поведінкових оцінок, що проявлялося у зниженні часу спадання при оцінці здатності утримуватися на барабані, що обертається (21 %; рис. 3a), граничного часу механічного відсмикування у тесті Рендалла-Селітто (46 %; Рис. 3b), часу відсмикування задньої лапи при холодовій аллодинії (27 %; рис. 3c), а також часу

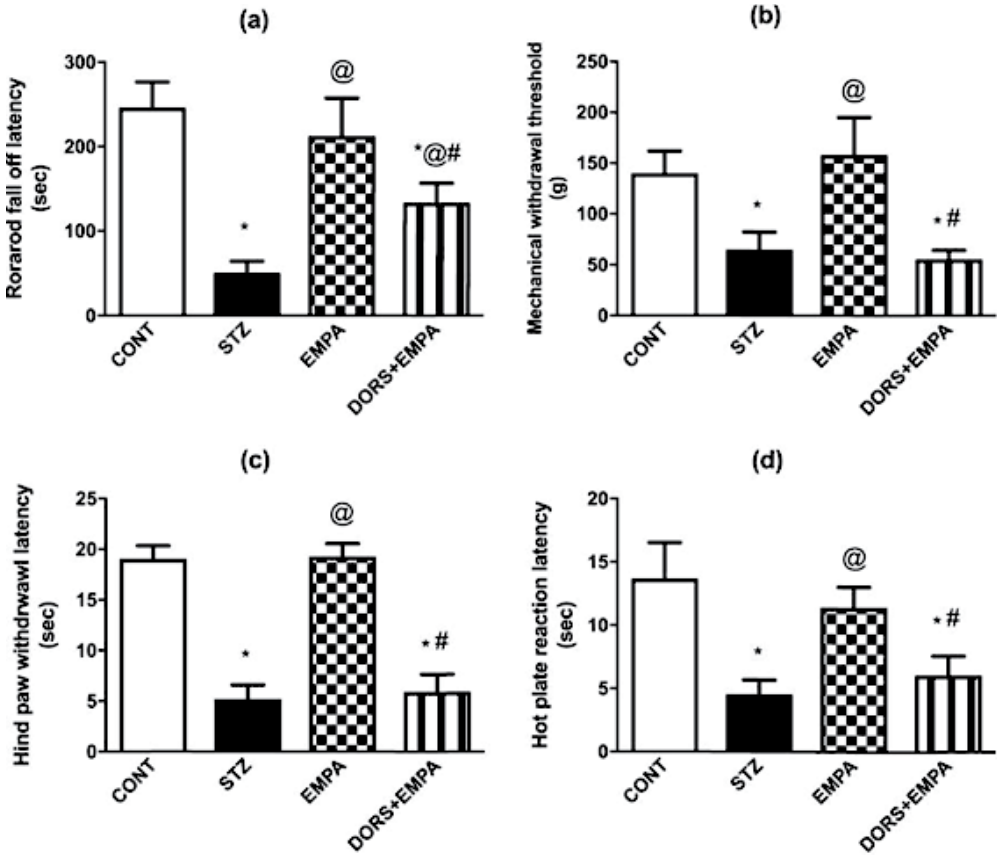


Рис. 3. *Вплив EMPA на моторні та сенсорні показники при ДПН, індукованій STZ, у щурів. Графіки відображають: (a) час спадання при оцінці здатності утримуватися на барабані, що обертається, (b) граничний час механічного відсмикування у тесті Рендалла-Селітто, (c) час відсмикування задньої лапи при холодовій аллодинії, та (d) час реакції у тесті на гарячій пластині.*

Примітки: Кожен стовпчик із вертикальною лінією відображає середнє значення ± СВ (n = 8-10). (*) порівняно з CONT, (@) порівняно з STZ, (#) порівняно з EMPA; P < 0,05. CONT — контроль; ДПН — діабетична периферична нейропатія; DORS — дорсоморфін; EMPA — емпагліфлозин; STZ — стрептозотоцин.

реакції у тесті на гарячій пластині (33 %; рис. 3d), порівняно з контрольними тваринами. Введення EMPA майже нормалізувало ці зміни, тоді як у щурів, які отримували DORS + EMPA, майже скасовувались корисні ефекти EMPA. (Рис. 3., рис. 4.).

Вплив EMPA на гістопатологічні зміни сідничних нервів при ДПН, індукованій STZ, у щурів

Мікроскопічне дослідження зрізів сідничних нервів (рис. 4a) показало, що у контрольних тварин відзначались очевидно інтактні добре організовані мієлінізовані нервові волокна, що містили численні клітини Шванна та тонку ендоневральну сполучну тканину, а також периневральний, епіневральний шар сполучної тканини без аномальних клітинних інфільтратів. Проте у щурів, які отримували STZ, спостерігалися численні осередки аксонопатій, такі як набряк нервових волокон, ендоневральний набряк, випадкова втрата мієлінової оболонки, зменшення кількості клітин Шванна в деяких пучках і значні інфільтрати мононуклеарних запальних клітин епіневральної сполучної тканини. Крім того, щодо зразків, оброблених EMPA, спостерігалось майже покращення зазначених вище змін. У той же час зрізи DORS + EMPA продемонстрували подібні, але менш серйозні ушкодження, ніж STZ. Ці ефекти також були представлені зменшенням патологічних по-

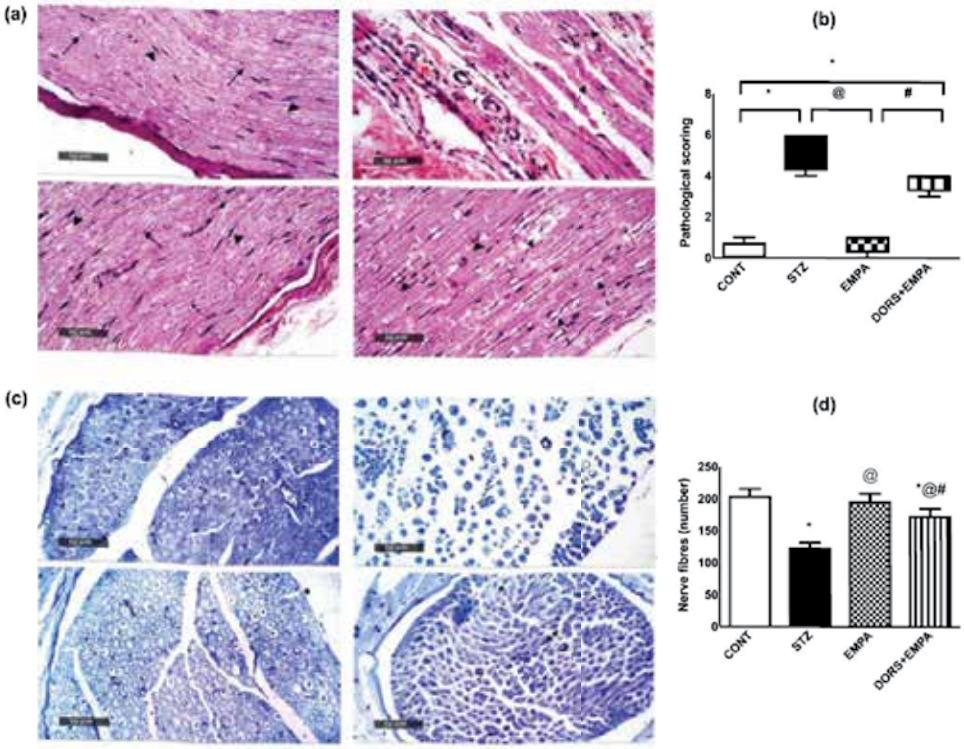


Рис. 4. *Вплив EMPA на гістопатологічні зміни сідничних нервів при ДПН, індукованій STZ, у щурів. (a) Зрізи сідничних нервів, пофарбовані гематоксиліном та еозином. Зріз CONT показує мієлінізовані нервові волокна (стрілка) і розсіяні клітини Шванна (вістря стрілки). Зріз STZ показує втрату мієлінової оболонки (пунктирні стрілки), втрату клітин Шванна (вістря стрілки) і запальні клітини (червона стрілка). Зріз EMPA показує мієлінізовані нервові волокна (стрілка) і розсіяні клітини Шванна (вістря стрілки). Зріз DORS+EMPA показує набряк (пунктирні стрілки) і помірну втрату клітин Шванна (вістря стрілки) (масштабна шкала становить 50 мкм), (b) Патологічні показники. Кожен стовпчик із вертикальною лінією відображає медіану ± діапазон (n=4). (c) Зрізи сідничних нервів, пофарбовані толуїдиновим синім (шкала 50 мкм), (d) Кількість нервових волокон.*

Примітки: Кожен стовпчик із вертикальною лінією відображає середнє значення ± СВ (n=3). (*) порівняно з CONT, (@) порівняно з STZ, (#) порівняно з EMPA; $P < 0.05$. CONT — контроль; ДПН — діабетична периферична нейропатія; DORS — дорсоморфін; EMPA — емпагліфлозин; STZ — стрептозотоцин.

казників у тварин, які отримували EMPA (рис. 4b), порівняно з STZ. Крім того, у групі STZ спостерігалося зменшення кількості нервових волокон (60,5 %) порівняно з групою CONT (рис. 4c, d). Для порівняння, в групі EMPA відзначалось збільшення кількості на 58 % порівняно з групою STZ. Крім того, у групі DORS + EMPA частково покращилась кількість нервових волокон, подібно до групи STZ. (Рис.5.).

Вплив EMPA на мікроморфологічні зміни сідничних нервів при ДПН, індукованій STZ, у щурів

Електронні мікрофотографії сідничних нервів щурів (рис. 5a) показали, що мієлінізовані нервові волокна у групі CONT мають повну та звичайну структуру. У групі STZ виявлено відшарування мієлінових пластинок, атрофію аксонів, деформацію нервових волокон. Проте група EMPA продемонструвала майже добре організовані мієлінові нервові волокна, тоді як в групі DORS + EMPA спостерігались подібні порушення мієлінових оболонок і ушкодження нервових волокон, як і в групі STZ. Крім того, співвідношення площ аксонів і мієлінової оболонки в сідничних нервах відображає ступінь атрофії аксонів і набряк мієлінової оболонки (рис. 5b). Це співвідношення покращилось у щурів, які отримували EMPA, порівняно з групами STZ або DORS+EMPA.

(а)

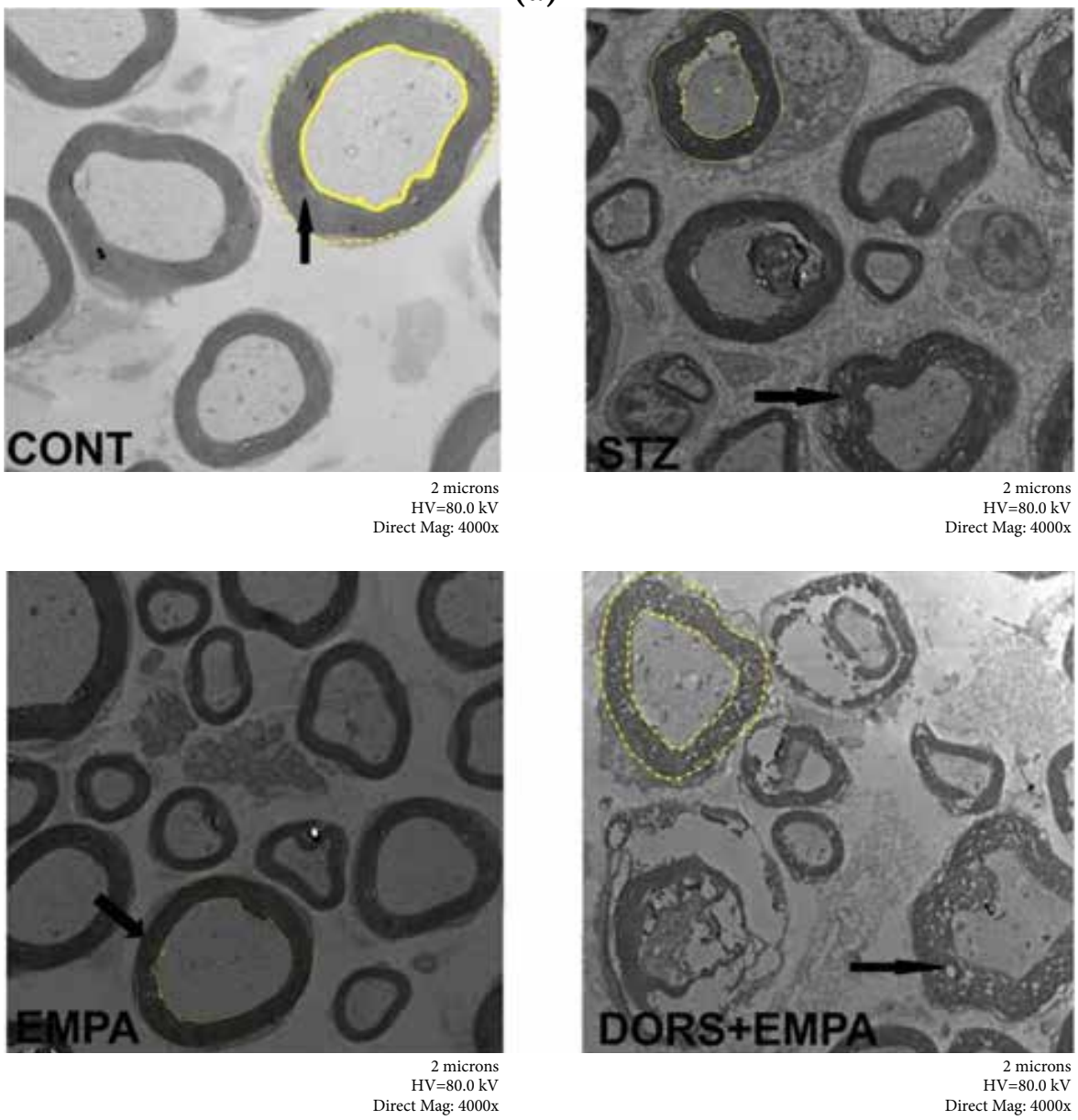


Рис. 5. *Вплив EMPA на мікроморфологічні зміни сідничних нервів при ДПН, індукованій STZ, у щурів. (a) Зрізи сідничних нервів, пофарбовані уранілацетатом і цитратом свинцю. Зріз CONT показує неушкоджену добре сформовану мієлінову оболонку (стрілка). Зріз STZ показує деформовані нервові волокна, атрофію аксонів і відшарування мієлінових пластинок (стрілка). Зріз EMPA показує майже добре сформований аксон з неушкодженою мієліновою оболонкою. Зріз DORS+EMPA показує ушкодження аксона з ділянками втрати мієліну (стрілка) (масштабна шкала становить 2 мкм), (b) Співвідношення площ аксона до площ мієлінової оболонки*

Примітки: CONT — контроль; DORS — дорсоморфін; EMPA — емпагліфлозин; STZ — стрептозотоцин.

(б)

	Площа аксона (нм²)	Площа мієліну (нм²)	Співвідношення
CONT	23.89	41.11	0.81
STZ	13.02	19.54	0.54
EMPA	19.83	29.96	0.79
DORS+EMPA	14.16	23.84	0.56

Вплив EMPA на швидкість провідності сідничних нервів при ДПН, індукованій STZ, у щурів

Згідно з Таблицею 1, SNCV і MNCV знизились на 18% і 11% відповідно у щурів, які отримували STZ, порівняно з нормальними тваринами. Проте обидві швидкості провідності нормалізувались після введення EMPA. Тим не менш, застосування DORS + EMPA незначно знижувало SNCV і значно — MNCV порівняно з групою EMPA.

Вплив EMPA на співвідношення ATP/AMP і експресію AMPK у сідничних нервах при ДПН, індукованій STZ, у щурів

Співвідношення ATP/AMP (рис. 6a) знизилося в групі STZ до 66 %, порівняно з контрольними тваринами, тоді як у щурів, які отримували EMPA, це співвідношення підвищилось на 14 % порівняно з групою з індукованим діабетом. Навпаки, застосування DORS + EMPA запобігало підвищенню співвідношення ATP/AMP, посиленому EMPA.

Крім того, EMPA стимулював експресію p-AMPK (рис. 6b, c) до досягнення 279 % порівняно з групою STZ, в якій спостерігалось зниження експресії p-AMPK до 33 % порівняно з нормальними тваринами. Крім того, введення DORS+EMPA частково скасовувало вплив EMPA на експресію p-AMPK.

Вплив EMPA на експресію NF-κB p65, p38 MAPK, ERK1/2, RECK і miR-21 у сідничних нервах при ДПН, індукованій STZ, у щурів

Введення STZ підвищувало експресію p-NF-κB p65/загального NF-κB p65 (рис. 7a, e), p-p38 MAPK/загальної p38 MAPK (рис. 7b, e), p-ERK1/2/загальної ERK1/2 (рис. 7c, e) і miR-21 (рис. 7f) у 8, 5, 5 та 4 рази, відповідно, пов'язані з контрольними тваринами. Однак застосування EMPA знижувало експресію попередніх біомаркерів на 56 %, 60 %, 57 % і 60 % відповідно порівняно з щурами з індукованим діабетом. Одночасне введення DORS і EMPA повністю запобігало супресивній дії EMPA на експресію p-p38 MAPK/загальної p38 MAPK і p-ERK1/2/загальної ERK1/2, а також miR-21, і частково пригнічувало експресію p-NF-κB p65. (Рис.6.).)

Крім того, експресія RECK (рис. 7d, e) низхідно регулювалась у щурів, які отримували STZ, до 22 %, порівняно з контрольною групою; однак при введенні EMPA ця експресія підда-

Таблиця 1. *Вплив EMPA на швидкість сенсорної та моторної провідності сідничних нервів при ДПН, індукованій STZ, у щурів*

	SNCV (м/с)	MNCV (м/с)
CONT	52.54 ±2.10	48.34±0.90
STZ	42.88 ±3.58*	43.16 ± 1.03*
EMPA	49.71 ±1.90@	50.49 ±2.49@
DORS+EMPA	46.94± 3.63*	45.78 ±2.72#

Примітки: Результати відображені як середнє значення ± СВ (n = 6). CONT — контроль, DORS — дорсоморфін, EMPA —емпагліфлозин, MNCV — швидкість моторної провідності, SNCV — швидкість сенсорної провідності, STZ — стрептозотоцин. *CONT, @STZ, *EMPA; P<0.05

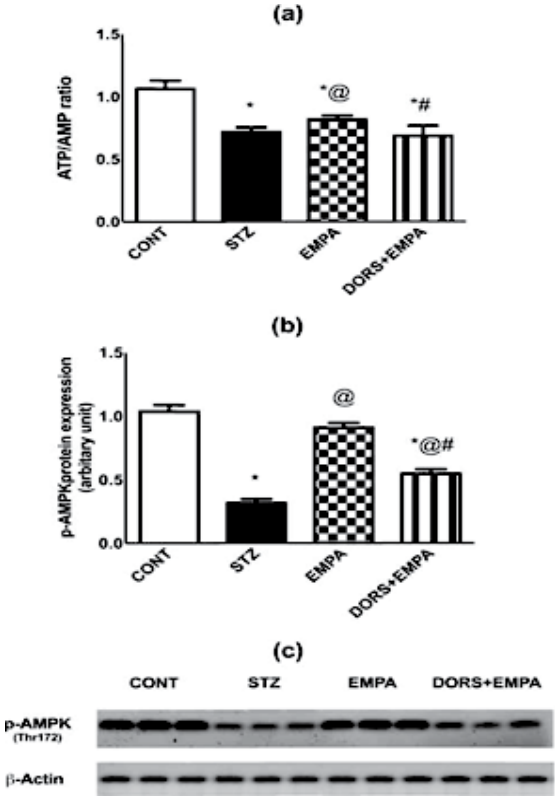


Рис. 6. *Вплив EMPA на співвідношення ATP/AMP та експресію AMPK у сідничних нервах при ДПН, індукований STZ, у щурів. Графіки відображають: (a) співвідношення ATP/AMP, (b) експресію білка p-AMPK (Thr172) і (c) відповідні смуги Вестерн-блоттингу p-AMPK*

Примітки: Результати відображені як середнє значення ± СВ (n= 3-6). (*) порівняно з CONT, (@) порівняно з STZ. (#) порівняно з EMPA; P <0,05. AMP — аденозинмонофосфат; AMPK — аденозинмонофосфаткіназа; ATP — аденозинтрифосфат; CONT — контроль; ДПН — діабетична периферична нейропатія; DORS — дорсоморфін; EMPA — емпагліфлозин; STZ — стрептозотоцин.

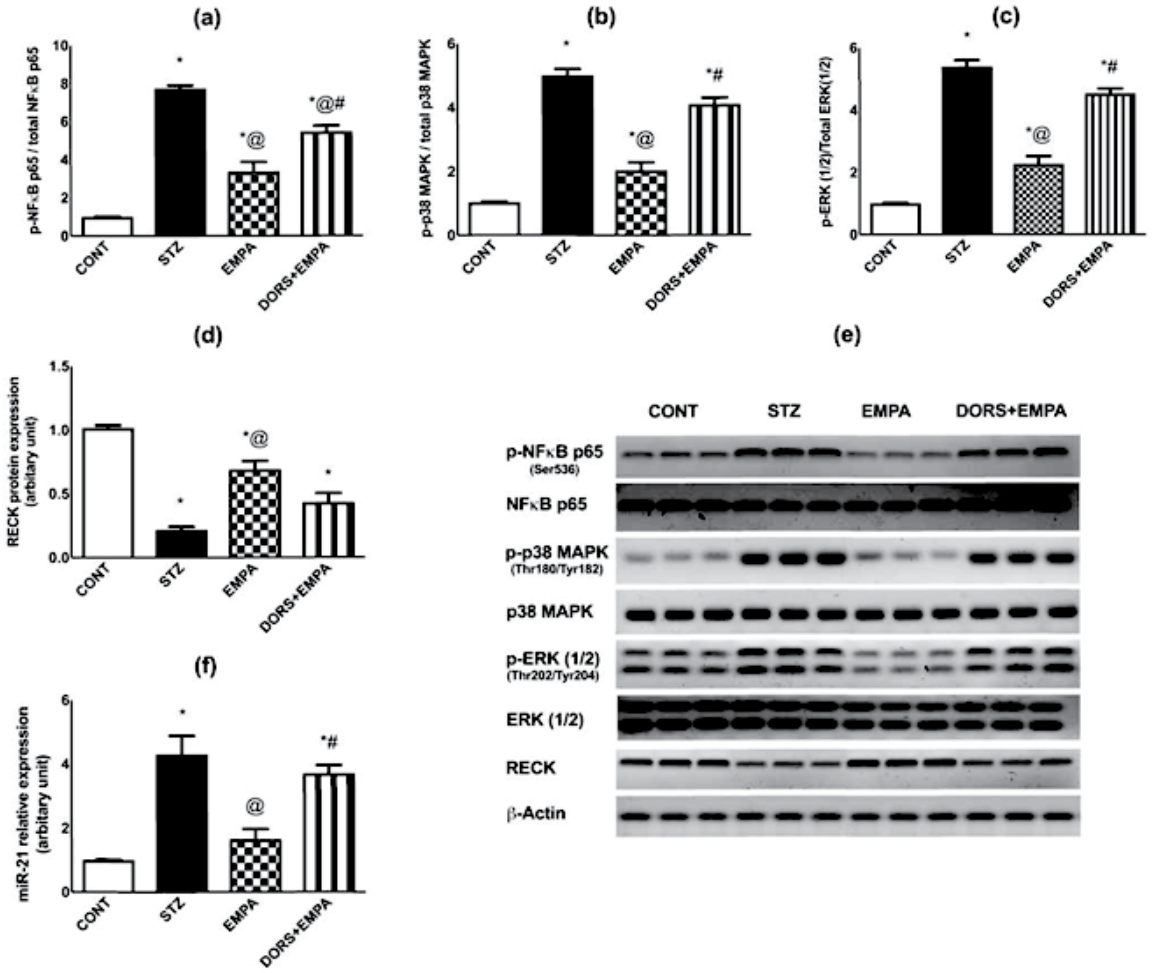


Рис. 7. *Вплив EMPA на експресію NF-κB p65, p38 MAPK ERK1/2, RECK і miR-21 в сідничних нервах при ДПН, індукованій STZ, у щурів. Графіки відображають експресію білка (a) p-NF-κB p65/загального NF-κB p65, (b) p-p38 MAPK/загальної p38 MAPK, (c) p-ERK1/2/загальної ERK1/2, (d) RECK, та (e) відповідні смуги Вестерн-блоттингу разом із відносною експресією (f) miR-21*

Примітки: Результати відображені як середнє значення ± СВ (n = 3-4). (*) порівняно з CONT, (@) порівняно з STZ, (#) порівняно з EMPA; P < 0,05. CONT — контроль; ДПН — діабетична периферична нейропатія; DORS — дорсоморфін; EMPA — емпагліфлозин; ERK — позаклітинні сигнал-регульовані кінази; MAPK — мітоген-активована протеїнкіназа; miR — мікро-РНК; NF-κB — ядерний фактор каппа-B; RECK — багатий цистеїном білок, що індукує реверсію, з мотивами Kazal; STZ — стрептозотоцин.

валась висхідній регуляції на 213%, порівняно з групою STZ. Тим не менш, застосування DORS + EMPA частково зменшувало експресію RECK порівняно з тваринами, які отримували EMPA.

Вплив EMPA на експресію MMP-2 і MMP-9 у сідничних нервах при ДПН, індукованій STZ, у щурів

Імуногістохімічна експресія MMP-2 (рис. 8a, c) і MMP-9 (рис. 8b, d) посилювалась у тварин, які отримували STZ, що підтверджується високим % площі (в 10 і 39 разів, відповідно), а також наявністю коричневого фарбування, порівнянного з нормальними щурами. Крім того, EMPA значно знижував експресію цих металопротеїназ порівняно з тваринами з індукованим діабетом. Тим не менш, введення DORS + EMPA майже блокувало цей ефект у групі EMPA.

Вплив EMPA на експресію mTOR і ULK1 і вміст бекліну-1 у сідничних нервах при ДПН, індукованій STZ, у щурів

У групі STZ спостерігалось підвищення експресії mTOR (рис. 9a, в) в 7,5 рази, порівняно з контрольними тваринами, тоді як введення EMPA знижувало цю експресію на 47 %

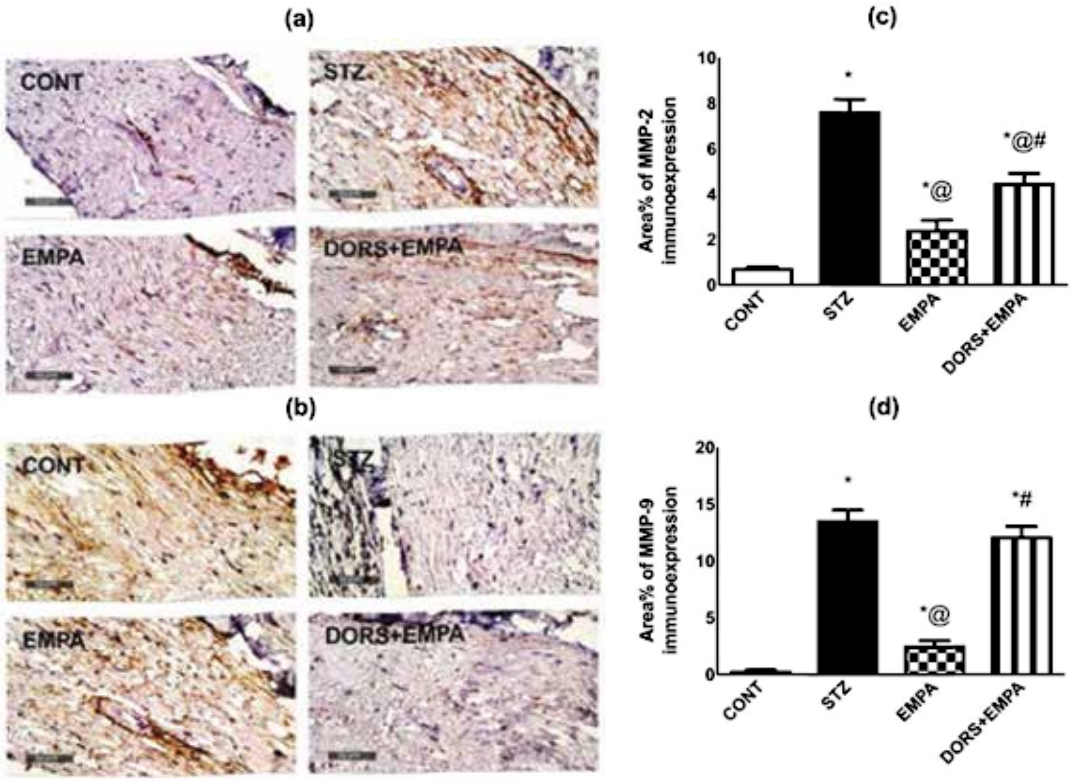


Рис. 8. *Вплив EMPA на експресію MMP-2 та MMP-9 у сідничних нервах при ДПН, індукований STZ, у щурів. Репрезентативні мікрофотографії, що відображають імуногістохімічне фарбування (a) MMP-2 та (b) MMP-9 у сідничних нервах (масштабна шкала становить 50 мкм). Графіки відображають відповідну площу % імуноекспресії (c) MMP-2 та (d) MMP-9*

Примітки: Результати відображені як середнє значення ± СВ (n = 4). (*) порівняно з CONT, (@) порівняно з STZ, (#) порівняно з EMPA; P < 0,05. CONT — контроль; ДПН — діабетична периферична нейропатія; DORS — дорсоморфін; EMPA — емпагліфлозин; MMP — металопротеїназа; STZ — стрептозотоцин.

відносно групи STZ. Натомість у щурів, які отримували DORS + EMPA, спостерігались незначні зміни порівняно з тими, яким вводили STZ.

Крім того, відносна експресія ULK1 (рис. 9b, c) і вміст бекліну-1 (рис. 9d) знижувались в групі STZ до 43 % і 37 % відповідно порівняно з контрольними тваринами, тоді як введення EMPA підвищувало експресію ULK1, а також вміст бекліну-1 у сідничному нерві на 95% і 110% відповідно порівняно з щурами з індукованим діабетом. Крім того, застосування DORS + EMPA скасовувало ефекти EMPA.

Вплив EMPA на вміст TNF-α, IL-1ß і MDA та активність SOD у сідничних нервах при ДПН, індукованій STZ, у щурів

Рівні цитокінів, TNF-α та IL-1 ß, а також біомаркера окисного стресу, MDA, підвищувались в групі STZ на 107 %, 109 % і 170 % відповідно, подібно до контрольних тварин, як показано в Таблиці 2. У той же час застосування EMPA покращувало ці ефекти на 7 %, 5 % і 32 %, порівняно з групою з індукованим діабетиком. І навпаки, у щурів, які отримували DORS+EMPA, ефекти EMPA різною мірою скасовувались. З іншого боку, введення EMPA підвищувало активність SOD на 50 %, порівняно з групою STZ, в якій спостерігалось зниження активності SOD до 52 % порівняно з контрольними тваринами (Таблиця 2). Навпаки, спільне введення DORS і EMPA скасовувало антиоксидантний потенціал EMPA.

Обговорення

Діабетична периферична нейропатія є поширеним ускладненням діабету, що проявляється у вигляді спонтанної аллодинії та гіпералгезії приблизно у половини пацієнтів (Jensen та Finnerup, 2014). У даній роботі, на

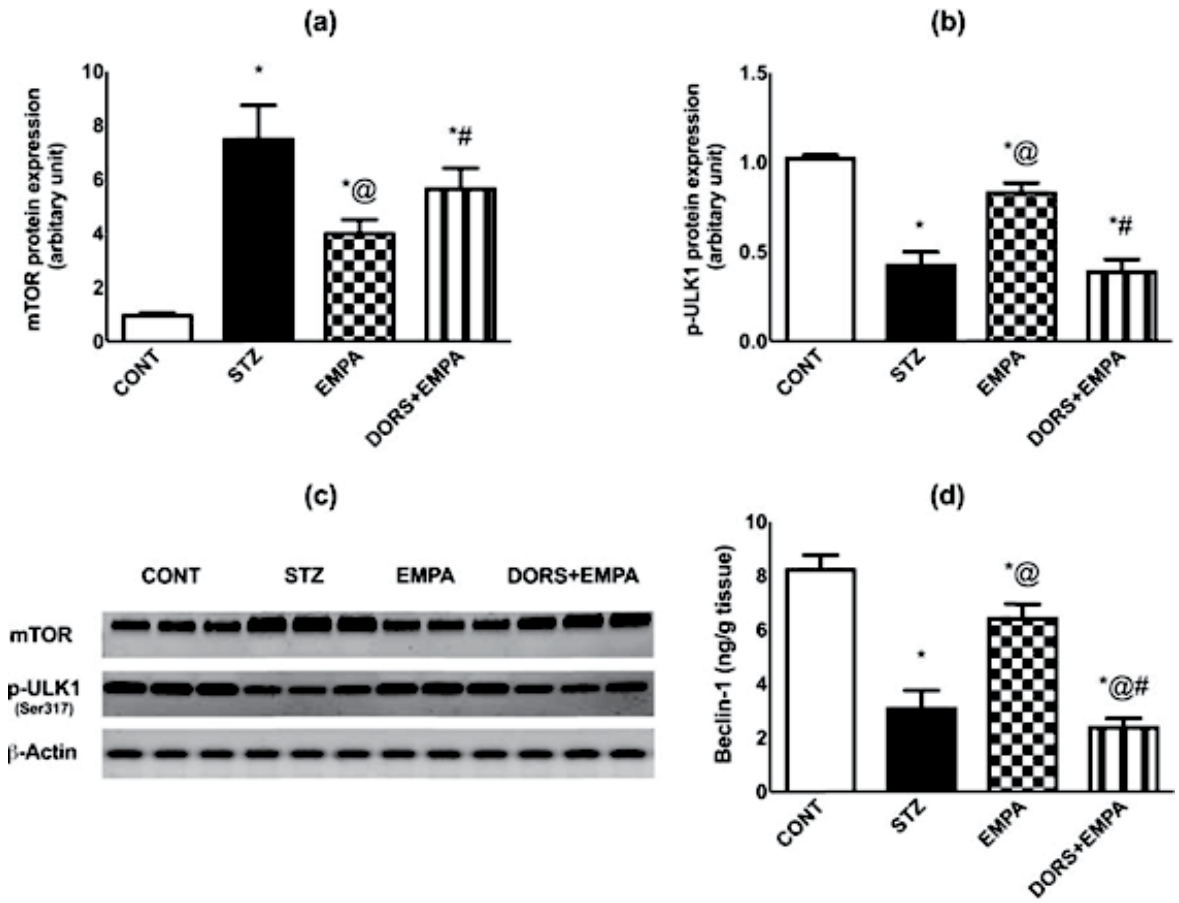


Рис. 9. *Вплив EMPA на експресію mTOR і ULK1 і вміст бекліну-1 у сідничних нервах при ДПН, індукованій STZ, у щурів. Графіки відображають експресію білка (a) mTOR і (b) ULK1 (Ser317), (c) відповідних смуг Вестерн-блоттингу mTOR і ULK1 і (d) вміст бекліну-1*

Примітки: Результати відображені як середнє значення ± СВ (n = 3-6). (*) — порівняно з CONT, (@) — порівняно з STZ, (#) —порівняно з EMPA; P < 0,05. Беклін-1 — ортолог дріжджового Atg6 у ссавців; CONT — контроль; ДПН — діабетична периферична нейропатія; DORS — дорсоморфін; EMPA — емпагліфлозин; mTOR — мішень рапаміцину у ссавців; STZ — стрептозотоцин; ULK1 — Unc-51-подібна кіназа 1, що активує аутофагію.

додаток до антигіперглікемічного ефекту, EMPA полегшував ДПН, індуковану STZ, у щурів шляхом покращення ноцицептивного порогу, що демонструється покращеною відповіддю на температурні стимули відповідно до роботи Lee et al. (2018). Тест на гарячій пластині показав гіперреакцію у тварин з індукованим діабетом, як показано в попередніх дослідженнях (Mabley et al., 2003; Zan et al., 2017). Крім того, введення EMPA модулювало гіпералгезію та холодову аллодинію, ускладнену нейропатичним болем, спричиненим ушкодженням периферичних нервів (Allchorne et al., 2005).

Подібним чином Lee et al. (2018) показали, що EMPA запобігав гіперчутливості у щурів з індукованим діабетом під час тесту з анальгезиметром. Крім того, EMPA модифікував поведінкові тести, пов'язані з ноцицептивним і больовим порогом, і покращував координацію рухів під час оцінки здатності утримуватися на барабані, що обертається, яка порушувалась при ДПН, індукованій STZ, у піддослідних тварин (Sharma et al., 2012; Abdelkader et al., 2022). За даними Lee et al., (2018), поліпшення ДПН при застосуванні EMPA підтверджувалось покращенням гістопатологічної структури сідничних нервів. На додаток до збереження мієліну, виявленого електронним мікроскопом, такі зміни спостерігалися при невропатії, індукованій STZ, у щурів (Zangiabadi et al., 2011, 2014; Lee et al., 2018; Abdelkader et al., 2022).

У поточній роботі, хоча EMPA не підтримував ані рівень глюкози в крові, ані масу

Таблиця 2. *Вплив EMPA на вміст TNF-α, IIL-1ß та MDA та активність SOD у сідничних нервах при ДПН, індукованій STZ, у щурів*

	TNF-α (пг/г тканини)	IL-1ß (пг/г тканини)	MDA (мкмоль/г тканини)	SOD (Од/г тканини)
CONT	405 ±4.5	240 ±3.5	5.6 ±0.29	6.5 ±0.92
STZ	435±7.1*	261 ±5.3*	9.5 ±0.22*	3.4±0.15*
EMPA	406 ±4.3@	248±3.1*@	6.5 ±0.056*@	5.1 ±0.16*@
DORS+EMPA	425±4.5*@#	260±6.2*#	7.1 ±0.24*@#	3.4±0.36*#

Примітки: Результати відображені як середнє значення ± СВ (n = 6). CONT — контроль, ДПН — діабетична периферична нейропатія, DORS — дорсоморфін, EMPA — емпагліфлозин, IL-1ß — інтерлейкін-1ß, MDA — малоновий діальдегід, STZ — стрептозотоцин, SOD — супероксиддисмутаза, TNF-α — фактор некрозу пухлини-α. *CONT, @STZ, #MPA; P<0.05

тіла, він зупиняв окисний стрес шляхом стимуляції активності SOD і зниження перекисного окислення ліпідів. Подібним чином EMPA підвищував рівні p-AMPK, покращував співвідношення ATP/AMP і пригнічував передачу сигналів p-p38 MAPK/p-ERK1/2/p-NF-κB p65/IL-1ß та TNF-α. Слід зазначити, що EMPA перешкоджав експресії miR-21 і посилював експресію RECK, знижуючи експресію матриксної металопротеїнази.

У даній роботі введення EMPA в дозі 3 мг/кг/д не забезпечувало ні контролю глікемії, ні підтримки маси тіла. Цей ефект узгоджується з публікацією Lee et al. (2018), згідно з якою опосередкований EMPA антигіперглікемічний ефект був дозозалежним. Між тим, постійна втрата маси тіла, що спостерігалась в нашій роботі, може бути пов'язана з помірним осмотичним діурезом і втратою калорій із сечею, спричиненою EMPA (Kovacs et al., 2014). Таким чином, потенційний вплив EMPA на лікування ДПН, як НЗКТГ-2 канагліфлозин інгібував комплекс I в ембріональних клітинах нирок і печінки людини, активуючи AMPK і таким чином зменшуючи запалення (Hawley et al., 2016). Що стосується EMPA, він відновлював співвідношення AMP/ATP, що активувало AMPK, таким чином зберігаючи серцеву та мітохондріальну функцію в кардіоміоцитах мишей. Крім того, EMPA може або фосфорилювати, або подовжувати активацію AMPK (Zhou et al. 2018). Крім того, Lu et al. (2020) продемонстрували, що EMPA може активувати AMPK, стимулюючи його активатор вищого рівня — печінкову кіназу B1 (LKB1). Крім того, Ibrahim et al. (2022) показали, що інгібітор НЗКТГ-2 дапагліфлозин безпосередньо фосфорилює LKB1, що призводить до посилення експресії p-AMPK у гіпокампі на моделі хвороби Альцгеймера у щурів із оваріектомією/оброблених D-галактозою.

У поточній роботі опосередкована EMPA активація AMPK у сідничних нервах пригнічувала передачу сигналів MAPK, що відігравало вирішальну роль у невропатичному болю через сенсибілізацію периферичних ноцицепторів і зменшувало рівні білків, пов'язаних із пластичністю (Obata та Noguchi ,2004; Anand et al., 2011). Як зазначено тут, попередні дослідження показали, що фосфорилювання p38 MAPK на Tyr182 і Thr180, а також фосфорилювання ERK на Thr202 і Tyr204 були переважаючими в експериментальних моделях нейропатії (Jin et al., 2003; Schäfers et al., 2003; Tsuda et al., 2004; Zhuang et al., 2005). Крім того, повідомлялось, що використання інгібіторів p38 MAPK або ERK полегшує таку нейропатичну шкоду. Слід зазначити, що активація AMPK негативно регулює p38 MAPK і ERK1/2 шляхом фосфорилювання адапторних білків, які регулюють рецепторні тирозинкінази, а також інгібування малих GTPаз, які є активаторами передачі сигналів MAPK вищого рівня (Asiedu et al., 2016). У цьому контексті індукована EMPA активація AMPK інгібувала p38 MAPK і активацію ERK1/2 у гепатоцитах мишей, інтоксикованих тетрахлоридом водню.

У поточному дослідженні зниження MNCV і SNCV, що спостерігалося у щурів, яким вводили STZ, могло бути опосередковано через стимульоване шляхом поліолу сигналювання p38 MAPK, що призвело до дефіциту NCV (Agthong та Tomlinson, 2002). Введення EMPA покращувало як MNCV, так

і SNCV відповідно до даних Eid et al. (2020), вказуючи на те, що EMPA частково збільшував MNCV і SNCV на моделі ЦД 1 типу у мишей.

Слід зазначити, що EMPA може модулювати NCV шляхом низхідної регуляції p38 MAPK у сідничних нервах, що узгоджується з більш ранньою роботою, яка демонструє репресивний ефект EMPA на p38 MAPK in vitro (Das et al., 2020). Крім того, інгібуюча дія EMPA на p38 MAPK може виникати через пригнічення окисного стресу, яке спостерігалось у нашому дослідженні та представлене зниженням перекисного окислення ліпідів і посиленням активності SOD, що узгоджується зі спостереженнями Das et al. (2020) та Eid et al. (2020), які задокументували антиоксидантну здатність EMPA на різних моделях. Дійсно, збільшення утворення ROS через гіперглікемію призвело до зниження потенціалу мітохондріальних мембран з подальшим виснаженням ATP, що в кінцевому підсумку спричинило ослаблення нервової провідності (Visnagri et al., 2012).

Подібним чином, після ушкодження нерва, p38 MAPK/ERK1/2 здійснювала висхідне регулювання транскрипційного фактору NF-κB p65, як показано тут (Ji та Suter, 2007; Milligan та Watkins, 2009), а також посилювало відповідні медіатори нижчого рівня, а саме IL-1ß і TNF-α (Krakauer, 2004). Ці медіатори запалення стимулюють ноцицептивні нейрони, розвиваючи гіперчутливість до болю (Ji та Suter, 2007). У нашому дослідженні EMPA зменшував шкідливий ефект таких медіаторів запалення шляхом пригнічення експресії p-p38 MAPK/p-ERK1/2/p-NF-κB p65, що збігається з попередніми дослідженнями, які демонструють потенційний вплив EMPA на лікування запальних захворювань нирок, а також запалення печінки та фіброз через пригнічення цієї осі (Das et al., 2020; Abdelhamid et al., 2021).

Слід зазначити, що інгібуюча дія EMPA на NF-κB p65/TNF-α та IL-1ß може бути пов'язана з активацією AMPK, про яку повідомляється в нашому дослідженні. Паралельно з цим, попереднє дослідження продемонструвало зв'язок між цим сигнальним шляхом, де активація AMPK низхідно регулювала NF-κB при повному запаленні тканин шкіри, спричиненому ад'ювантом Фрейнда, таким чином зменшуючи рівні медіаторів запалення, що призводило до зменшення відчуття болю (Xiang et al., 2019).

У поточній роботі mTOR сприяла розвитку ДПН у тварин, які отримували STZ, завдяки зниженій внаслідок гіперглікемії активації AMPK або підвищенню TNF-α, як було задокументовано раніше (He et al., 2019). Крім того, пов'язану з mTOR ДПН можна пояснити зниженням рівнів адапторного білка APPL1, що відіграє вирішальну роль у пластичності синапсів, або активацією mTOR. Таким чином, індукцію механічної та термічної гіпералгезії може стимулювати опосередковане синапсином II розростання нейритів, що беруть участь у гіпералгезії (He et al., 2019). Навпаки, ця гіпералгезія покращувалась при введенні EMPA через модуляторний вплив на AMPK та/або опосередковані EMPA протизапальні властивості, як показано у нашій роботі. Нещодавно Sun et al. (2020) повідомили про вплив EMPA на зменшення сигналу AMPK/mTOR при серцевій дисфункції, пов'язаній з ожирінням, у мишей. Слід зазначити, що за допомогою альтернативного механізму інгібування mTOR може покращити ДПН через індукцію аутофагії, видалення будь-яких ушкоджених клітинних компонентів та сприяння коригуванню метаболічних потреб клітинами, таким чином збільшуючи товщину мієлінової оболонки та мієлінізовані аксони (Liu et al., 2018). Низхідна регуляція mTOR стимулювала фосфорилювання ULK1, а отже, активацію бекліну-1, полегшуючи біль через посилення аутофагії (Russell et al., 2013). Цей ефект узгоджувався з дослідженням, згідно з яким EMPA покращував діабетичну тубулопатію шляхом контролю аутофагії (Lee et al., 2019).

Слід зазначити, що у нашому дослідженні експресія MMP-2 і MMP-9 в сідничних нервах висхідно регулювалась в групі тварин з індукованим діабетом, що узгоджується з даними Moustafa et al. (2018b), які задокументували покращення ДПН завдяки контролю ремоделювання позаклітинного матриксу (ECM). Ці металопротеїнази брали участь у ДПН, розкладаючи компоненти ECM, причетні до аномалій артерій, що призводять до ішемії та нервової смерті (Singh et al. 2011). Це підвищення може бути пов'язане з поси-

ленням окисного стресу/p38 MAPK/NF-κB p65, що впливає на регуляцію транскрипції ММР, як спостерігається при фотостарінні та фотоканцерогенезі (Pittayapruek et al. 2016). Крім того, спостережуваний модуляторний ефект EMPA на експресію ММР можна пояснити посиленням експресії RECK, ендогенного інгібітора ММР, шляхом інгібування окисного стресу/p-NF-κB p65 і p-p38 MAPK/miR-21, продемонстрованого у нашій роботі, що узгоджується з даними Das et al. (2020), які запропонували цей ренопротекторний шлях EMPA. Більше того, стимуляція miR-21 була пов'язана зі зниженням механічних порогів та часу до відсмикування кінцівки під впливом тепла, як це було задокументовано у випадку ушкодження збережених нервів, що сприяло нейропатичному болю (Karl et al., 2017). Цей ефект скасовувався при введенні EMPA.

У сукупності всі корисні ефекти, спричинені EMPA, майже скасовувались під дією DORS - антагоніста AMPK, що підкреслює важливість участі AMPK у лікуванні ДПН як перспективного потенційного засобу.

На заключення, інгібітор НЗКТГ-2 EMPA може бути перспективним потенційним засобом для лікування не лише ДПН, але й нейропатичного болю в цілому. На додаток до протидіабетичного ефекту EMPA, він покращував ДПН та пов'язані симптоми. Нейропротекторні ефекти EMPA можуть бути опосередковані модуляцією сигнальних шляхів: AMPK/p38 MAPK/ERK1/2/ NF-κB p65/медіаторів запалення, AMPK/p38 MAPK/ miR-21/RECK/металопротеїназ або AMPK/mTOR, віддаючи належне активації AMPK у лікуванні ДПН. Це дослідження має деякі обмеження, які слід враховувати. Ми вивчали нейропротекторний вплив EMPA при периферичній нейропатії на моделі індукованого STZ ЦД 2 типу у щурів, тож необхідні додаткові експерименти на різних моделях болю, щоб перевірити його ефективність проти інших типів нейропатичного болю. Крім того, у цьому дослідженні вивчали потенційний механізм EMPA у стримуванні ДПН шляхом цільової дії на AMPK.

Таким чином, необхідні додаткові експерименти in vitro та/або in vivo для ретельного дослідження точних основних механізмів з використанням різних блокаторів для можливих шляхів нижчого рівня. З іншого боку, дане дослідження є першим, що повідомляє про ефективність EMPA проти ДПН на моделі ЦД 2-го типу у щурів, а також розглядає деякі можливі основні медіатори та сигнальні шляхи. Кілька недавніх досліджень показали, що EMPA полегшує периферичну нейропатію на експериментальних моделях ЦД 1-го типу, без визначення точних механізмів, хоча інгібітори НЗКТГ-2 наразі не схвалені для лікування ЦД 1-го типу (Lee et al. 2018; Eid et al. 2020).

Подяки

Автори висловлюють подяку Д-ру Мохамеду Абдельразеку (Каїрський університет, Факультет ветеринарної медицини) за проведення гістопатологічних досліджень. Автори також висловлюють подяку Д-ру Лайлі Рашед (Каїрський університет, Медичний факультет) за проведення кількісного аналізу ПЛР у реальному часі та Вестерн-бловтингу. Також висловлюється подяка Science Shake (www.scienceshake.com) за вичитку та редагування статті англійською мовою.

Фінансування

Фінансування відкритого доступу надається фондом The Science, Technology & Innovation Funding Authority (STDF) у співпраці з The Egyptian Knowledge Bank (EKB). Інше фінансування відсутнє.

Конфлікт інтересів

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Вперше опубліковано: *Abdelkader NF, Elbaset MA, Moustafa PE, Ibrahim SM. Empagliflozin mitigates type 2 diabetes-associated peripheral neuropathy: a glucose-independent effect through AMPK signaling. Arch Pharm Res. 2022 Jul;45(7):475-493. doi: 10.1007/s12272-022-01391-5. Epub 2022 Jun 29. PMID: 35767208; PMCID: PMC9325846.*

Опубліковано згідно з міжнародною ліцензією Creative Commons Attribution 4.0. Копія цієї ліцензії доступна за посиланням: http://creativecommons.Org/licenses/by/4.0/.

Література

1. Abdelhamid AM, Youssef ME, Abd El-Fattah EE, Gobba NA, Gaafar AGA, Girgis S, Shata A, Hafez AM, El-Ahwany E, Amin NA, Shahien MA, Abd-Eldayem MA, Abou-Elrous M, Saber S (2021) Blunting p38 MAPKα and ERK1/2 activities by empagliflozin enhances the antifibrotic effect of metformin and augments its AMPK-induced NF-κB inactivation in mice intoxicated with car- bon tetrachloride. Life Sci 286:120070. https://doi.org/10.1016/j. lfs.2021.120070
2. Abdelkader NF, Saad MA, Abdelsalam RM (2017) Neuroprotective effect of nebivolol against cisplatin-associated depressive-like behavior in rats. J Neurochem 141:449–460. https://doi.org/10. 1111/jnc.13978
3. Abdelkader NF, Ibrahim SM, Moustafa PE, Elbaset MA (2022) Inosine mitigated diabetic peripheral neuropathy via modulating GLO1/ AGEs/RAGE/NF-κB/Nrf2 and TGF-β/ PKC/TRPV1 signaling pathways. Biomed Pharmacother 145:112395. https://doi.org/10. 1016/j.biopha.2021.112395
4. Fernyhough P, Schmidt RE (2002) Neurofilaments in diabetic neuropathy. Int Rev Neurobiol 50:115–144. https://doi.org/10.1016/ s0074-7742(02)50075-1
5. Fontanesi LB, Fazan FS, Dias FJ, Schiavoni MCL, Marques W Jr, Fazan VPS (2019) Sensory and motor conduction velocity in spontaneously hypertensive rats: sex and aging investigation. Front Syst Neurosci 13:62. https://doi.org/10.3389/ fnsys.2019. 00062
6. Gembardt F, Bartaun C, Jarzebska N, Mayoux E, Todorov VT, Hohenstein B, Hugo C (2014) The SGLT2 inhibitor empagliflozin ameliorates early features of diabetic nephropathy in BTBR ob / ob type 2 diabetic mice with and without hypertension. Am J Physiol Physiol 307:F317–F325. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00145. 2014
7. Grempler R, Thomas L, Eckhardt M, Himmelsbach F, Sauer A, Sharp DE, Bakker RA, Mark M, Klein T, Eickelmann P (2012) Empagliflozin, a novel selective sodium glucose cotransporter-2 (SGLT- 2) inhibitor: characterisation and comparison with other SGLT-2 inhibitors. Diabetes Obes Metab 14:83–90. https://doi.org/10. 1111/j.1463-1326.2011.01517.x
8. Hasanvand A, Amini-Khoei H, Jahanabadi S, Hadian MR, Abdollahi A, Tavangar SM, Mehr SE, Dehpour AR (2018) Metformin attenuates streptozotocin-induced diabetic nephropathy in rats through activation of AMPK signaling pathway. J Nephropathol 7:37–42. https://doi.org/10.15171/jnp.2018.11
9. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS, Grahame Hardie D (2002) The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. Diabetes 51:2420–2425. https://doi.org/10.2337/ diabetes.51.8.2420
10. Hawley SA, Ford RJ, Smith BK, Gowans GJ, Mancini SJ, Pitt RD, Day EA, Salt IP, Steinberg GR, Hardie DG (2016) The Na+/ glucose cotransporter inhibitor canagliflozin activates AMPK by inhibiting mitochondrial function and increasing cellular AMP levels. Diabetes 65:2784–2794. https://doi.org/10.2337/ db16-0058
11. He WY, Zhang B, Zhao WC, He J, Zhang L, Xiong QM, Wang J, Wang HB (2019) Contributions of mTOR activation-mediated upregulation of synapsin II and neurite outgrowth to hyperalgesia in STZ-induced diabetic rats. ACS Chem Neurosci 10:2385–2396. https://doi.org/10.1021/ acschemneuro.8b00680
12. Ibrahim WW, Ismail HM, Khattab MM, Abdelkader NF (2020) Cognitive enhancing effect of diapocynin in D-galactose-ovariectomy- induced Alzheimer's-like disease in rats: role of ERK, GSK-3β, and JNK signaling. Toxicol Appl Pharmacol 398:115028. https:// doi.org/10.1016/j.taap.2020.115028
13. Ibrahim WW, Kamel AS, Wahid A, Abdelkader NF (2022) Dapagliflozin as an autophagic enhancer via LKB1/AMPK/ SIRT1 pathway in ovariectomized/D-galactose Alzheimer's rat model. Inflammop- harmacol. https://doi.org/10.1007/ s10787-022-00973-5
14. Jensen TS, Finnerup NB (2014) Allodynia and hyperalgesia in neuropathic pain: clinical manifestations and mechanisms. Lancet Neu- rol 13:924–935. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70102-4
15. Ji RR, Suter MR (2007) p38 MAPK, microglial signaling, and neuropathic pain. Mol Pain 3:33. https://doi.org/10.1186/ 1744-8069-3-33
16. Jin SX, Zhuang ZY, Woolf CJ, Ji RR (2003) p38 mitogen-activated protein kinase is activated after a spinal nerve ligation in spinal cord microglia and dorsal root ganglion neurons and contributes to the generation of neuropathic pain. J Neurosci 23:4017–4022. https://doi.org/10.1523/ jneurosci.23-10-04017.2003
17. Kamel AS, Mohamed AF, Rabie MA, Elsherbiny ME, Ahmed KA, Khattab MM, Abdelkader NF (2022) Experimental evidence for diiodohydroxyquinoline-induced neurotoxicity: characterization of age and gender as predisposing factors. Pharmaceuticals 15:251. https://doi.org/10.3390/ph15020251
18. Karl F, Grießhammer A, Üçeyler N, Sommer C (2017) Differential impact of miR-21 on pain and associated affective and cognitive behavior after spared nerve injury in B7–H1 ko mouse. Front Mol Neurosci 10:219. https://doi.org/10.3389/fnmol.2017.00219
19. Khdour MR (2020) Treatment of diabetic peripheral neuropathy: a review. J Pharm Pharmacol 72:863–872. https://doi.org/10.1111/ jphp.13241
20. Kovacs CS, Seshiah V, Swallow R, Jones R, Rattunde H, Woerle HJ, Broedl UC, EMPA-REG PIOTM trial investigators (2014) Empagliflozin improves glycaemic and weight control as add-on therapy to pioglitazone or pioglitazone plus metformin in patients with type 2 diabetes: a 24-week, randomized, placebo-controlled trial. Diabetes Obes Metab 16:147–158. https://doi.org/10.1111/dom. 12188
21. Koyani CN, Plastira I, Sourij H, Hallström S, Schmidt A, Rainer PP, Bugger H, Frank S, Malle E, von Lewinski D (2020) Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation. Pharmacol Res 158:104870. https://doi.org/10. 1016/j.phrs.2020.104870
22. Krakauer T (2004) Molecular therapeutic targets in inflammation: cyclooxygenase and NF-κB. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 3:317–324. https://doi.org/10.2174/1568010043343714
23. Lederman RJ (2012) Bradley's neurology in clinical practice. JAMA 308:1694. https://doi.org/10.1001/jama.308.16.1694-a
24. Lee KA, Jin HY, Lee NY, Kim YJ, Park TS (2018) Effect of empagliflozin, a selective sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, on kidney and peripheral nerves in streptozotocin-induced diabetic rats. Diabetes Metab J 42:338–342. https://doi.org/10.4093/dmj. 2017.0095
25. Lee YH, Kim SH, Kang JM, Heo JH, Kim DJ, Park SH, Sung M, Kim J, Oh J, Yang DH, Lee SH, Lee SY (2019) Empagliflozin attenuates diabetic tubulopathy by improving mitochondrial fragmentation and autophagy. Am J Physiol Renal Physiol 317:F767–F780. https://doi.org/10.1152/ajprenal.00565.2018
26. Leighton GE, Rodriguez RE, Hill RG, Hughes J (1988) κ-Opioid agonists produce antinociception after i.v. and i.c.v. but not intrathecal administration in the rat. Br J Pharmacol 93:553–560. https://doi. org/10.1111/j.1476-5381.1988.tb10310.x
27. Lin CH, Cheng YC, Nicol CJ, Lin KH, Yen CH, Chiang MC (2017) Activation of AMPK is neuroprotective in the oxidative stress by advanced glycosylation end products in human neural stem cells. Exp Cell Res 359:367–373. https://doi.org/10.1016/j.yexcr. 2017.08.019
28. Ling D, Luo J, Wang M, Cao X, Chen X, Fang K, Yu B (2019) Kilo-hertz high-frequency alternating current blocks nerve conduction without causing nerve damage in rats. Ann Transl Med 7:661– 661. https://doi.org/10.21037/atm.2019.10.36
29. Liu SY, Chen L, Li XC, Hu QK, He LJ (2018) Lycium barbarum poly-saccharide protects diabetic peripheral neuropathy by enhancing autophagy via mTOR/p70S6K inhibition in streptozotocin- induced diabetic rats. J Chem Neuroanat 89:37–42. https://doi. org/10.1016/j.jchemneu.2017.12.011
30. Livak KJ, Schmittgen TD (2001) Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2-ΔΔCT method. Methods 25:402–408. https://doi.org/10.1006/meth.2001.1262
31. LuQ,LiuJ,LiX,SunX,ZhangJ,RenD,TongN,LiJ(2020) Empagliflozin attenuates ischemia and reperfusion injury through LKB1/AMPK signaling pathway. Mol Cell Endocrinol 501:110642. https://doi.org/10.1016/j.mce.2019.110642
32. Lundblad M, Vaudano E, Cenci MA (2003) Cellular and behavioural effects of the adenosine A2a receptor antagonist KW-6002 in a rat model of L-DOPA-induced dyskinesia. J Neurochem 84:1398– 1410. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.2003.01632.x

33. Mabley JG, Rabinovitch A, Suarez-Pinzon W, Haskó G, Pacher P, Power R, Southan G, Salzman A, Szabó C (2003) Inosine protects against the development of diabetes in multiple-low-dose strepto- zotocin and nonobese diabetic mouse models of type 1 diabetes. Mol Med 9:96–104. https://doi.org/10.2119/2003-00016.mabley
34. Milligan ED, Watkins LR (2009) Pathological and protective roles of glia in chronic pain. Nat Rev Neurosci 10:23–36. https://doi.org/ 10.1038/nrn2533
35. Mohamed MAE, Abdel-Rahman RF, Mahmoud SS, Khattab MM, Safar MM (2020) Metformin and trimetazidine ameliorate diabe- tes-induced cognitive impediment in status epileptic rats. Epilepsy Behav 104:106893. https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106893
36. Moustafa PE, Abdelkader NF, El Awdan SA, El-Shabrawy OA, Zaki HF (2018a) Extracellular matrix remodeling and modulation of inflammation and oxidative stress by sulforaphane in experimen- tal diabetic peripheral neuropathy. Inflammation 41:1460–1476. https://doi.org/10.1007/s10753-018-0792-9
37. Moustafa PE, Abdelkader NF, El Awdan SA, El-Shabrawy OA, Zaki HF (2018b) Liraglutide ameliorated peripheral neuropathy in diabetic rats: involvement of oxidative stress, inflammation and extra- cellular matrix remodeling. J Neurochem 146:173–185. https:// doi.org/10.1111/jnc.14336
38. Najafi R, Hosseini A, Ghaznavi H, Mehrzadi S, Sharifi AM (2017) Neuroprotective effect of cerium oxide nanoparticles in a rat model of experimental diabetic neuropathy. Brain Res Bull 131:117–122. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2017.03.013
39. Nishikawa T, Edelstein D, Brownlee M (2000a) The missing link: a single unifying mechanism for diabetic complications. Kidney Int 58:S26–S30. https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2000.07705.x
40. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y, Yorek MA, Beebe D, Oates PJ, Hammes HP, Giardino I, Brownlee M (2000b) Normalizing mitochondrial superoxide pro- duction blocks three pathways of hyperglycaemic damage. Nature 404:787–790. https://doi.org/10.1038/35008121
41. Obata K, Noguchi K (2004) MAPK activation in nociceptive neurons and pain hypersensitivity. Life Sci 74:2643–2653. https://doi.org/ 10.1016/j.lfs.2004.01.007
42. Obrosova IG (2002) How does glucose generate oxidative stress in peripheral nerve? Int Rev Neurobiol 50:3–35. https://doi.org/10. 1016/s0074-7742(02)50071-4
43. Owen MR, Doran E, Halestrap AP (2000) Evidence that metformin exerts its anti-diabetic effects through inhibition of complex 1 of the mitochondrial respiratory chain. Biochem J 348:607–614. https://doi.org/10.1042/0264-6021:3480607
44. Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Zannad F (2017) Effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for the treatment of patients with heart failure. JAMA Cardiol 2:1025. https://doi.org/ 10.1001/jamacardio.2017.2275
45. Pittayapruek P, Meephansan J, Prapapan O, Komine M, Ohtsuki M (2016) Role of matrix metalloproteinases in photoaging and photocarcinogenesis. Int J Mol Sci 17:868. https://doi.org/10.3390/ ijms17060868
46. Roy Chowdhury SK, Smith DR, Saleh A, Schapansky J, Marquez A, Gomes S, Akude E, Morrow D, Calcutt NA, Fernyhough P (2012) Impaired adenosine monophosphate-activated protein kinase signalling in dorsal root ganglia neurons is linked to mitochondrial dysfunction and peripheral neuropathy in diabetes. Brain 135:1751–1766. https://doi.org/10.1093/brain/aws097
47. Russell RC, Tian Y, Yuan H, Park HW, Chang YY, Kim J, Kim H, Neufeld TP, Dillin A, Guan KL (2013) ULK1 induces autophagy by phosphorylating Beclin-1 and activating VPS34 lipid kinase. Nat Cell Biol 15:741–750. https://doi.org/10.1038/ncb2757
48. Sadosky A, Mardekian J, Parsons B, Hopps M, Bienen EJ, Markman J (2015) Healthcare utilization and costs in diabetes relative to the clinical spectrum of painful diabetic peripheral neuropathy. J N. F. Abdelkader et al. Diabetes Complicat 29:212–217. https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.10.013
49. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, Colagiuri S, Guariguata L, Motala AA, Ogurtsova K, Shaw JE, Bright D, Williams R (2019) Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. Diabetes Res Clin Pract 157:107843. https://doi.org/ 10.1016/j.diabres.2019.107843
50. Schäfers M, Svensson CI, Sommer C, Sorkin LS (2003) Tumor necrosis factor-α induces mechanical allodynia after spinal nerve ligation by activation of p38 MAPK in primary sensory neurons. J Neuro- sci 23:2517–2521. https://doi.org/10.1523/jneurosci.23-07-02517. 2003
51. Scott LJ (2014) Empagliflozin: a review of its use in patients with type 2 Diabetes Mellitus. Drugs 74:1769–1784. https://doi.org/ 10.1007/s40265-014-0298-1
52. Sharma AK, Sharma A, Kumari R, Kishore K, Sharma D, Srinivasan BP, Sharma A, Singh SK, Gaur S, Jatav VS, Sharma P, Srivas- tava V, Joshi S, Joshi M, Dhakad PK, Kanawat DS, Mishra A, Sharma A, Singh D, Singh RP, Chawda HS, Singh R, Raikwar SK, Kurmi MK, Khatri P, Agarwal A, Munajjam A (2012) Sitagliptin, sitagliptin and metformin, or sitagliptin and amitriptyline attenu- ate streptozotocin-nicotinamide induced diabetic neuropathy in rats. J Biomed Res 26:200–210. https://doi.org/10.7555/JBR.26. 20110054
53. Shrikanth CB, Nandini CD (2020) AMPK in microvascular complica- tions of diabetes and the beneficial effects of AMPK activators from plants. Phytomedicine 73:152808. https://doi.org/10.1016/j. phymed.2018.12.031
54. Singh J, Aditya S, Lal H, Arora B (2011) Effect of lacidipine pretreatment on diabetic neuropathy in rats. Arch Physiol Biochem 117:12–17. https://doi.org/10.3109/13813455.2010.525241
55. SunX,HanF,LuQ,LiX,RenD,ZhangJ,HanY,XiangYK,Li J (2020) Empagliflozin ameliorates obesity-related cardiac dysfunction by regulating sestrin2-mediated ampkmtor signaling and redox homeostasis in high-fat diet–induced obese mice. Diabetes 69:1292–1305. https://doi.org/10.2337/db19-0991
56. Tsuda M, Mizokoshi A, Shigemoto-Mogami Y, Koizumi S, Inoue K (2004) Activation of p38 mitogen-activated protein kinase in spinal hyperactive microglia contributes to pain hypersensitivity following peripheral nerve injury. Glia 45:89–95. https://doi.org/ 10.1002/glia.10308
57. Verma S, Rawat S, Ho KL, Wagg CS, Zhang L, Teoh H, Dyck JE, Uddin GM, Oudit GY, Mayoux E, Lehrke M, Marx N, Lopaschuk GD (2018) Empagliflozin increases cardiac energy production in diabetes: novel translational insights into the heart failure benefits of SGLT2 inhibitors. JACC Basic Transl Sci 3:575–587. https:// doi.org/10.1016/j.jacbts.2018.07.006
58. Vincent AM, Brownlee M, Russell JW (2002) Oxidative stress and programmed cell death in diabetic neuropathy. Ann N Y Acad Sci 959:368–383. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2002.tb021 08.x
59. Vincent AM, Russell JW, Low P, Feldman EL (2004) Oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy. Endocr Rev 25:612– 628. https://doi.org/10.1210/er.2003-0019
60. Visnagri A, Kandhare AD, Shiva Kumar V, Rajmane AR, Mohammad A, Ghosh P, Ghule AE, Bodhankar SL (2012) Elucidation of ameliorative effect of Co-enzyme Q10 in streptozotocin-induced diabetic neuropathic perturbation by modulation of electrophysiological, biochemical and behavioral markers. Biomed Aging Pathol 2:157–172. https://doi.org/10.1016/j.biomag.2012.10.006
61. Wang R, Wang L, Zhang C, Zhang Y, Liu Y, Song L, Ma R, Dong J (2018) L-carnitine ameliorates peripheral neuropathy in diabetic mice with a corresponding increase in insulin-like growth factor-1 level. Mol Med Rep 19:743–751. https://doi.org/10.3892/mmr. 2018.9647
62. Xiang HC, Lin LX, Hu XF, Zhu H, Li HP, Zhang RY, Hu L, Liu WT, Zhao YL, Shu Y, Pan HL, Li M (2019) AMPK activation attenuates inflammatory pain through inhibiting NF-κB activation and IL-1β expression. J Neuroinflamm 16:34. https://doi.org/10.1186/ s12974-019-1411-x
63. Xie Z, Lau K, Eby B, Lozano P, He C, Pennington B, Li H, Rathi S, Dong Y, Tian R, Kem D, Zou MH (2011) Improvement of cardiac functions by chronic metformin treatment is associated with enhanced cardiac autophagy in diabetic OVE26 mice. Diabetes 60:1770–1778. https://doi.org/10.2337/db10-0351
64. Yerra VG, Kumar A (2017) Adenosine monophosphate-activated protein kinase abates hyperglycaemia-induced neuronal injury in experimental models of diabetic neuropa-

thy: effects on mitochon- drial biogenesis, autophagy and neuroinflammation. Mol Neurobiol 54:2301–2312. https://doi.org/10.1007/s12035-016-9824-3
65. Zan Y, Kuai CX, Qiu ZX, Huang F (2017) Berberine ameliorates dia- betic neuropathy: TRPV1 modulation by PKC pathway. Am J Chin Med 45:1709–1723. https://doi.org/10.1142/S0192415X1 7500926
66. Zangiabadi N, Asadi-Shekaari M, Sheibani V, Jafari M, Shabani M, Asadi AR, Tajadini H, Jarahi M (2011) Date fruit extract is a neuroprotective agent in diabetic peripheral neuropathy in strep- tozotocin-induced diabetic rats: a multimodal analysis. Oxid Med Cell Longev 2011:1–9. https://doi.org/10.1155/2011/976948
67. Zangiabadi N, Mohtashami H, Hojatipour M, Jafari M, Asadi-Shekaari M, Shabani M (2014) The effect of angipars on diabetic neuropathy in STZ-induced diabetic male rats: a study on behavioral, electrophysiological, sciatic histological and ultrastructural indices. Sci World J 2014:1–8. https://doi.org/10.1155/2014/721547
68. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Im K, Goodrich EL, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, Furtado RHM, Bhatt DL, Leiter LA, McGuire DK, Wilding JPH, Sabatine MS (2019) SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. The Lancet 393:31–39. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X
69. Zhou Y, Wu W (2017) The sodium-glucose co-transporter 2 inhibitor, empagliflozin, protects against diabetic cardiomyopathy by inhibition of the endoplasmic reticulum stress pathway. Cell Physiol Biochem 41:2503–2512. https://doi.org/10.1159/000475942
70. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE (2001) Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. J Clin Invest 108:1167–1174. https://doi.org/10.1172/JCI13505
71. Zhou H, Wang S, Zhu P, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J, Wu M, Ventre J, Doebber T, Fujii N, Musi N, Hirshman MF, Goodyear LJ, Moller DE (2018) Empagliflozin rescues diabetic myocardial microvascular injury via AMPK-mediated inhibition of mitochondrial fission. Redox Biol 15:335–346. https://doi.org/10.1016/j. redox.2017.12.019
72. Zhuang ZY, Gerner P, Woolf CJ, Ji RR (2005) ERK is sequentially activated in neurons, microglia, and astrocytes by spinal nerve ligation and contributes to mechanical allodynia in this neuropathic pain model. Pain 114:149–159. https://doi.org/10.1016/j. pain.2004.12.022

Empagliflozin mitigates type 2 diabetes-associated peripheral neuropathy: a glucose-independent effect through AMPK signaling

Noha F. Abdelkader, Marawan A. Elbaset, Passant E. Moustafa, Sherehan M. Ibrahim

Abstract

Abstract Diabetic peripheral neuropathy (DPN) represents a severe microvascular condition that dramatically affects diabetic patients despite adequate glycemic control, result-ing in high morbidity. Thus, recently, anti-diabetic drugs that possess glucose-independent mechanisms attracted attention. This work aims to explore the potentiality of the selective sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor, empagli-flozin (EMPA), to ameliorate streptozotocin-induced DPN in rats with insight into its precise signaling mechanism. Rats were allocated into four groups, where control animals received vehicle daily for 2 weeks. In the remaining groups, DPN was elicited by single intraperitoneal injections of freshly prepared streptozotocin and nicotinamide (52.5 and 50 mg/kg, respectively). Then EMPA (3 mg/kg/p.o.) was given to two groups either alone or accompanied with the AMPK inhibitor dorsomorphin (0.2 mg/kg/i.p.). Despite the non-significant anti-hyperglycemic effect, EMPA improved sciatic nerve histopathological alterations, scoring, myeli-nation, nerve fibers' count, and nerve conduction velocity. Moreover, EMPA alleviated responses to different nocicep-tive stimuli along with improved motor coordination. EMPA modulated ATP/AMP ratio, upregulated p-AMPK while reducing p-p38 MAPK expression, p-ERK1/2 and conse-quently p-NF-κB p65 as well as its downstream mediators (TNF-α and IL-1β), besides enhancing SOD activity and lowering MDA content. Moreover, EMPA downregulated mTOR and stimulated ULK1 as well as beclin-1. Likewise, EMPA reduced miR-21 that enhanced RECK, reducing MMP-2 and -9 contents. EMPA's beneficial effects were almost abolished by dorsomorphin administration. In con-clusion, EMPA displayed a protective effect against DPN independently from its anti-hyperglycemic effect, probably via modulating the AMPK pathway to modulate oxidative and inflammatory burden, extracellular matrix remodeling, and autophagy.

Keywords: Empagliflozin, Dorsomorphin, Diabetic peripheral neuropathy, AMPK, p38 MAPK, mTOR.

Сучасні можливості ефективної нефропротекції у хворих на цукровий діабет

Черенько М. С.

Хронічна хвороба нирок (ХХН) — це термін, запропонований ще у 2002 році, який найбільш точно відображає процес стійкого (більше 3-х місяців) ураження нирок. Це підтверджують лабораторні показники крові та сечі, а також зміни у нирках за результатами УЗД та біопсії [2]. Найбільш надійним показником зниження функції нирок є зниження розрахункового показника швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) нижче 60 мл/хв/173 м^2 [1, 2].

Причиною виникнення ХХН частіше за все є цукровий діабет, артеріальна гіпертензія та серцево-судинні захворювання. У зв'язку із зростанням поширеності цих станів, збільшується і частота ушкодження нирок. На жаль, не зважаючи на те, що групи ризику і можливі причини ХХН давно відомі, дуже часто цю патологію вперше виявляють на пізніх стадіях. На сьогодні, на ХХН страждає більше 800 млн людей у світі, і виявлення відбувається часто вже на 4–5 стадіях. Серед основних факторів ризику прогресування ХХН є гіперглікемія, гіпертензія та ожиріння [2, 3, 4, 6, 7, 24].

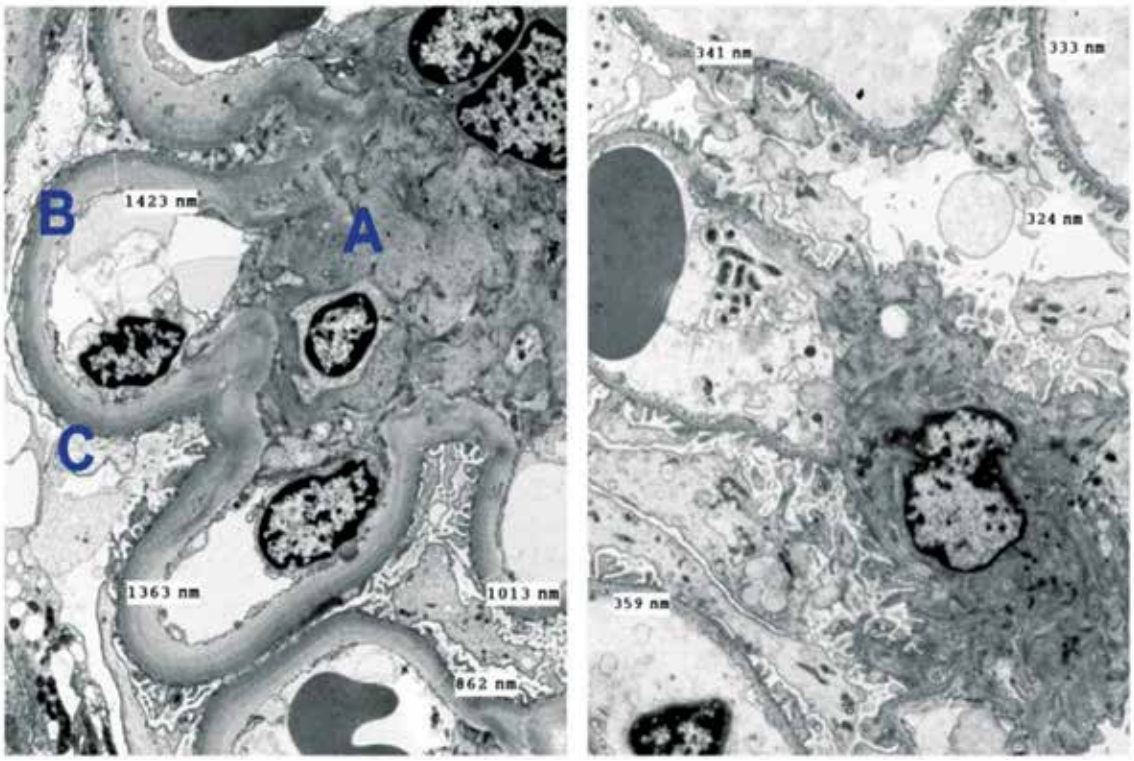
Діабетична нефропатія виникає майже у 40 % хворих на цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, і у 30 % хворих з ЦД 1-го типу і є все ж таки основною причиною ХХН та особливо її термінальних стадій. У пацієнтів із ЦД 1-го типу і нормальним рівнем мікроальбумінурії, глікемічний контроль є незалежним фактором ризику виникнення і прогресування діабетичної нефропатії [1, 2, 8, 9]. Так ще давно було доведено, що підтримання рівня глікованого гемоглобіну нижче 7 % знижує 9-річний ризик мікро- та макроальбумінурії на 34 % і 56 % відповідно [25]. Цей ефект зберігався і під час більш тривалого спостереження і був схожий для пацієнтів із ЦД 2-го типу [26, 27].

Враховуючи те, що перші стадії ураження нирок, коли ще можна вплинуть на перебіг хвороби і запобігти термінальним стадіям і необхідності гемодіалізу, практично не мають клінічних проявів, не можна недооцінювати важливість регулярного скринінгу пацієнтів із груп ризику. Хронічна хвороба нирок стосується різних нозологічних станів, проте механізми ураження нирок є достатньо універсальними [1].

На перших етапах відбувається потовщення базальної мембрани клубочку (це може відбутися вже за перші 1,5–2 роки від початку ЦД 1-го типу), а також базальних мембран капілярів і канальців (рис. 1). Крім цього відбувається зменшення фенестрації ендотеліоцитів, експансія мезангіального матриксу (помітна через 5–7 років від старту ЦД 1-го типу), зменшення подоцитів та кількості їх ніжок (рис. 2). Надалі спостерігається сегментарний мезангіоліз з подальшим формуванням вузликів Кіммельстіля-Вілсона та мікроаневризм (рис. 3). На більш пізніх стадіях цукрового діабету інтерстиціальні зміни та гломерулопатія поєднуються у сегментарний та глобальний склероз. У пацієнтів із ЦД 1-го типу альбумінурія, швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) та гіпертензія сильно корелюють з мезангіальною експансією та з товщиною базальної мембрани канальця (рис. 4) [1, 10, 11].

Структурні зміни у нирках пацієнтів із другим типом ЦД відбуваються аналогічно, але причини більш гетерогенні, адже у великої частини пацієнтів ураження нирок буде недіабетичного генезу. Також має значення більший стаж діабету до виявлення, старший вік пацієнтів із другим типом діабету та розвитком атеросклеротичних змін.

Черенько М. С. , ***к. мед. н., доцент***
Кафедра діабетології, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика



Діабетична гломерулопатія **Нормальний клубочок**

Рис. 1. *Електронна мікроскопія структурних змін при діабетичній нефропатії*

Примітки: А — експансія мезангіума. В — виражене потовщення базальної мембрани капілярів (більш ніж у 3 рази). С —сегментарне згладжування вісцеральних епітеліальних відростків ніжок подоцитів. Збільшення у 33 500 разів.
Адаптовано за: Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities // Clin J Am Soc Nephrol 12: 2032–2045, 2017. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11491116

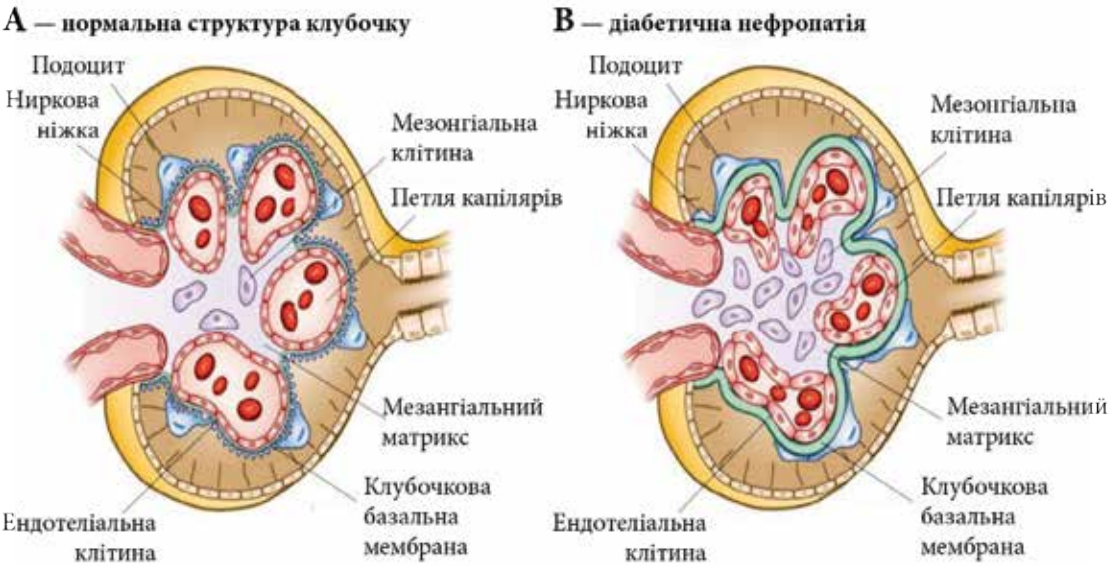


Рис. 2. *Нормальна морфологія нирок та структурні зміни нирок при цукровому діабеті*

Примітки: Діабетична нефропатія викликає структурні зміни, насамперед потовщення базальної мембрану клубочку, злиття ніжок подоцитів, зменшення кількості подоцитів з оголенням базальної мембрани клубочку, експансію мезангіального матриксу

Адаптовано за: Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities // Clin J Am Soc Nephrol 12: 2032–2045, 2017. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11491116

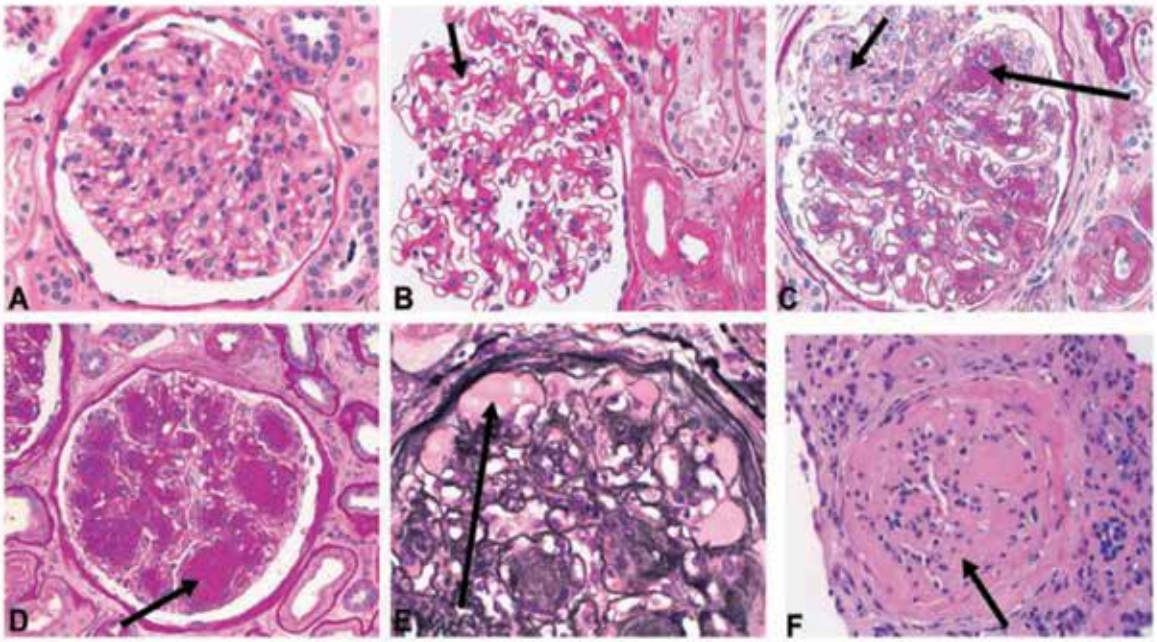


Рис. 3. *Діабетична гломерулопатія; гістологічні зміни: A — нормальний клубочок. B — дифузна експансія мезангіального матриксу з проліферацією мезангіальних клітин. C — виражена експансія мезангіального матриксу з раннім утвореннім вузликів та мезангіоліз. D — скупчення мезангіального матриксу з формуванням вузликів Кіммельстіля-Вілсона. E — дилятація капілярів із формування мікроаневризм, з відкладанням гіаліну під інтимою. F — відживаючий клубочок*

Примітки: збільшення у 3400 разів.
Адаптовано за: Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities // Clin J Am Soc Nephrol 12: 2032–2045, 2017. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11491116

Ці нюанси відображено і в рекомендаціях щодо скринінгу ураження нирок, адже при ЦД 1-го типу скринінг починають через 5 років від встановлення діагнозу, а от серед пацієнтів із другим типом вимірювання креатиніну та мікроальбумінурії та альбумін-креатинінового співвідношення рекомендують розпочинати вже на момент виявлення хвороби і повторювати щорічно [1, 12, 23].

Загалом класичний перебіг нефропатії починається з гіперфільтрації, потім з'являється альбумінурія, гіпертензія та починає знижуватися ШКФ.

Механізми, що лежать в основі клубочкової гіперфільтрації при цукровому діабеті, вивчені не повністю; однак одним з імовірних механізмів є збільшення реабсорбції глюкози в проксимальних канальцях через натрійзалежний котранспортер глюкози 2-го типу, що, у свою чергу, зменшує дистальну доставку розчинених речовин, зокрема хлориду натрію, до щільної плями. Отриманий ефект щодо зниження тубулогломерулярного зворотного зв'язку призводить до розширення аферентної артеріоли та збільшення гломерулярної перфузії. Водночас висока локальна продукція ангіотензину II в еферентні артеріолі викликає вазоконстрикцію. Все це призводить до високого внутрішньоклубочкового тиску і клубочкової гіперфільтрації (рис. 5) [1, 17].

Дуже довго в арсеналі лікарів для боротьби з таким станом була тільки блокада ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та ретельний контроль глікемії, проте це не викликає покращення ниркової функції, а лише сповільнення прогресування хвороби. Крім того глікований гемоглобін нижче 7 % асоціюють з більшим ризиком гіпоглікемій і, як наслідок, серцево-судинних катастроф [23].

На сьогодні ХХН розглядають не тільки як фактор виникнення ниркової недостатності, але як значний фактор ризику виникнення серцево-судинних захворювань [23].

Ці ризики були добре вивчені у метааналізі Matsushita K. і колег, який охопив

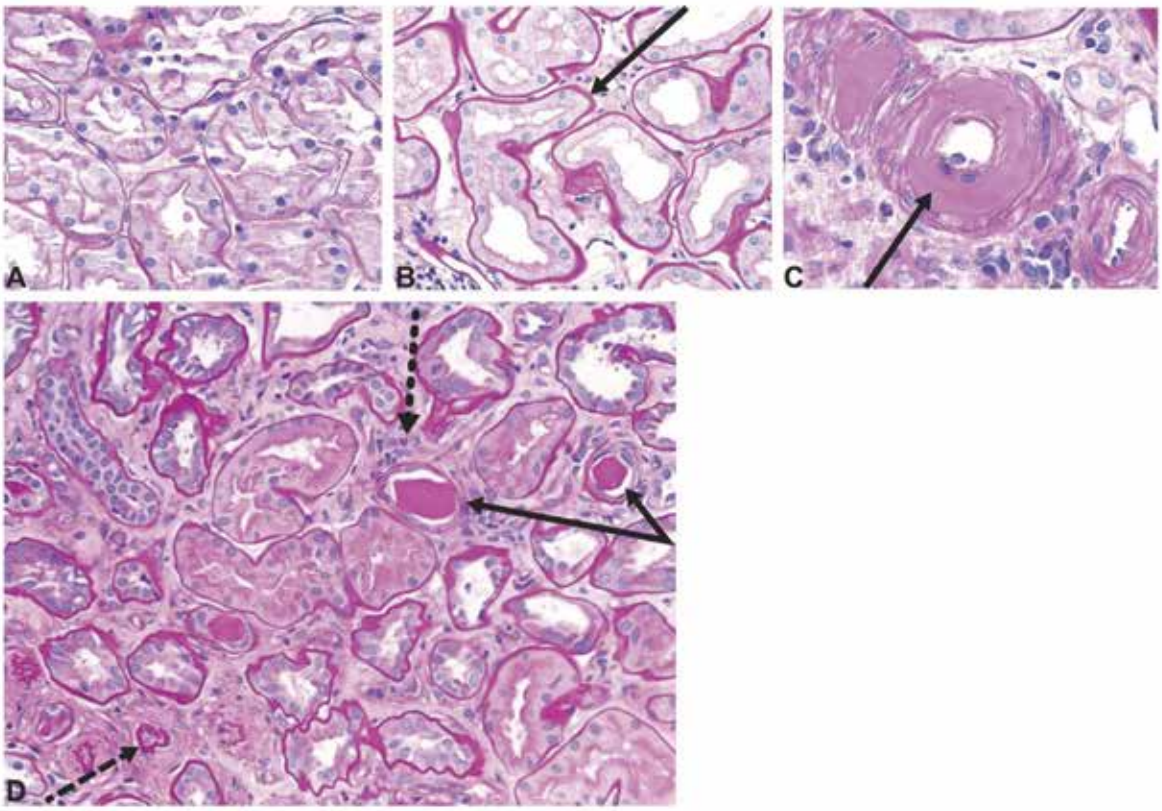


Рис. 4. *Тубулоінтерстиціальні зміни та гіаліноз артеріол при діабетичній нефропатії. A — Нормальна кора нирки. B — Потовщення базальних мембран канальців та інтерстиціальне розширення. C — Артеріола з накопиченням гіаліну в інтимі із значним звуженням просвіту. D — Ниркові канальці та інтерстицій при вираженій діабетичній нефропатії*

Примітки: цільні стрілки — потовщення та зморщення базальних мембран канальців; атрофія канальців — пунктирна стрілка; точкова стрілка — зліпки та розширення інтерстиціальної тканини з фіброзом та запальними клітинами. Збільшення у 3200 разів.
Адаптовано за: Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities // Clin J Am Soc Nephrol 12: 2032–2045, 2017. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11491116

13 країн і більше 600 тис. пацієнтів без серцево-судинної патології в анамнезі. Вчені вивчали ризик виникнення ішемічної хвороби серця (ІХС) та хронічно серцевої недостатності (ХСН) залежно від розрахункової ШКФ та альбумінурії. За результатами дослідження тільки один з 30 пацієнтів із прогресуючою ХХН помирав від ниркової недостатності, більшість від серцево-судинних ускладнень. Цей зв'язок корелював із ШКФ, альбумінурією та протеінурією. Чим нижче була ШКФ, тим вище був ризик інсульту та ІХС [13]. Зниження ШКФ та збільшення альбумінурії є незалежним предиктором серцево-судинної катастрофи [14.]

У свою чергу серцево-судинні захворювання підвищують ризик зниження ниркової функції. Так, наприклад, у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю швидше знижується ШКФ і виникає ХХН, частіше виникають епізоди гострого ураження нирки. Це пов'язане із зниженням серцевого викиду, перфузії, а також пришвидшенням атеросклеротичних процесів. Погіршення ниркової функції асоціюють і із затримкою натрію, води, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, виникненням анемії, що у свою чергу погіршує стан серцево-судинної системи. Порочне коло замикається. Крім цього не варто забувати і про порушення кальцій-фосфорового обміну, коли на тлі зниження ниркової функції виникає вторинний гіперпаратиреоз із подальшим кальцинозом стінок судин. Це сприяє

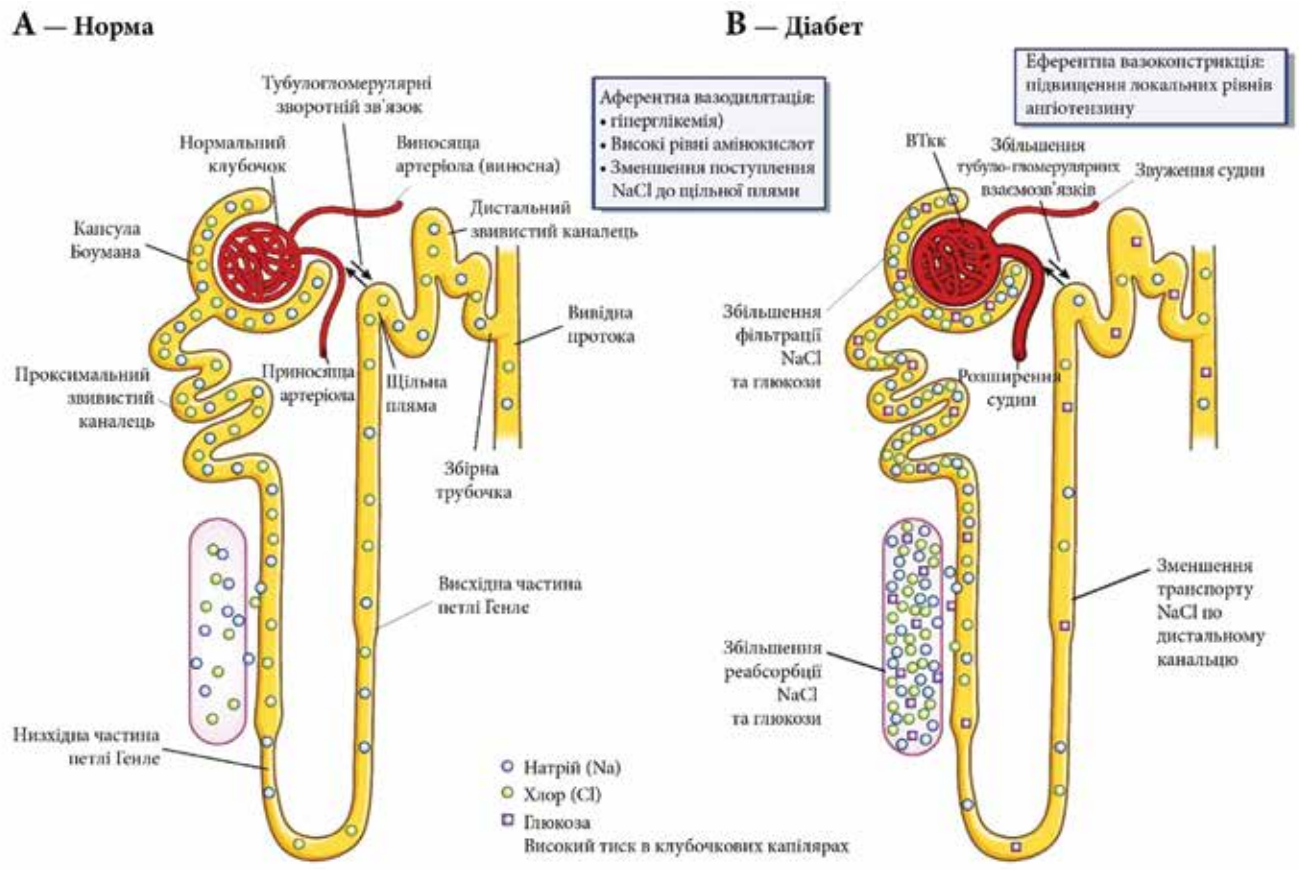


Рис. 5. *Нефрон в нормі та при цукровому діабеті*

Адаптовано за: Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities // Clin J Am Soc Nephrol 12: 2032–2045, 2017. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11491116

ригідності артеріальної стінки та підвищенням артеріального тиску і ще більшим ураженням органів-мішеней [15, 16].

Весь цей кардіо-ренально-метаболічний континуум допомагає зрозуміти складність процесів і важливість різнобічного впливу на цю систему, для попередження ускладнень та смертності.

Дуже довго основним механізмом впливу на цей складний процес були нормалізація маси тіла, зменшення інсулінорезистентності, покращення глікемічного контролю та підтримання нормального артеріального тиску [23].

Кардинальні зміни у цьому напрямку зареєстровані із появою інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (іНЗКТГ2), адже нарешті з'явилася можливість знижувати гіпертензію в середині клубочку. Принципово іНЗКТГ2 були розроблені для лікування ЦД 2-го типу: шляхом зменшення реабсорбції глюкози у проксимальних канальцях і збільшенням екскреції глюкози із сечею, вони знижують рівні глюкози у крові.

Препарати цієї групи у серії досліджень щодо серцево-судинної безпеки, виявили не тільки кардіопротективні, але й нефропротективні властивості, адже зменшували швидкість зниження ШКФ та рівень альбумінурії [18, 19, 20].

У плацебо-контрольованому дослідженні DECLARE-TIMI 58 щодо вивчення серцево-судинної безпеки дапагліфлозіна була продемонстрована можливість раннього впливу на ниркові клубочки. На відміну від попередніх досліджень EMPA-REG OUTCOME, VERTIS, лише 60 % пацієнтів у цьому дослідженні мали фактори серцево-судинного ризику та більшість мала ШКФ більше 60 мл/хв/1,72 м^2. У якості вторинної кінцевої комбінованої точки було

обрано сповільнення зниження ШКФ на 40 %, а також попередження виникнення термінальної стадії ХХН або серцево-судинної смертності. За цими показниками група дапагліфлозіну випереджала контрольну групу на 24 % (відносний ризик 0,76 (95 % довірчий інтервал 0,67–0,87, p<0,0001)). Аналізуючи вторинні ниркові кінцеві точки (зниження ШКФ на 40 %, виникнення термінальної стадії ниркової недостатності, ниркова смерть) дапагліфлозін показав ще більш вражаючі результати — зниження ризику на 47 % (відносний ризик 0,53 95 % довірчий інтервал 0,43–0,66, p <0,0001) [21].

Ще більш приголомшливі дані були отримані у мультицентровому, подвійно-сліпому, плацебо-контрольованому дослідженні DAPA-CKD, яке тривало 3,5 роки і було завершено у червні 2020 року. У дослідження було включено 4304 учасники, при чому тільки 68 % з них мали ЦД 2-го типу, серед них 14 % мали ХХН не діабетичного походження. У якості первинної кінцевої комбінованої точки було обрано сповільнення зниження ШКФ на 50 %, а також попередження виникнення термінальної стадії ХХН, ниркової або серцево-судинної смертності. За цими показниками пацієнти у групі дапагліфлозіну мали значно нижчі ризики прогресування ХХН як серед групи з ЦД 2-го типу (відносний ризик 0,64 (95 % ДІ 0,52–0,79)), так і без ЦД 2-го типу (відносний ризик 0,5 (95 % ДІ 0,35–0,72)). Щодо вторинних ниркових кінцевих точок (виключаючи серцево-судинні ускладнення і смертність) — дапагліфлозін показав чудові результати як серед пацієнтів із ЦД так і без нього. Цікаво, що ефект дапагліфлозіну був однаково високим серед пацієнтів із ЦД із різними причинами ХХН. У цьому дослідженні було переконливо доведено зменшення ризику ниркової недостатності, серцево-судинної смертності та госпіталізацій, спричинених серцево-судинними катастрофами, та смертності від усіх причин незалежно від наявності ЦД та конкретної причини ХХН [5].

За останні роки за результатами досліджень дапагліфлозін показав беззаперечні кардіо-нефропротекторні властивості у пацієнтів із ЦД, навіть на ранніх етапах впливу. Вже декілька років препарати іНЗКТГ2 є препаратом вибору у пацієнтів із серцево-судинною патологією та ХХН, не залежно від рівня глікованого гемоглобіну [22, 23].

Важливо, що отримані дані дали можливість екстраполювати ефекти впливу дапагліфлозіну і на пацієнтів без ЦД, і зараз вони використовуються як для лікування ХХН, так і серцево-судинної недостатності, при чому навіть у пацієнтів із значним зниженням ШКФ. Раніше для цього використовувалися тільки блокатори ангіотензин-альдостерон-ренінової системи, проте у разі відсутності артеріальної гіпертензії та мікроальбумінурії — точки прикладання у інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину 2 — немає. Завдяки появі іНЗКТГ2 у нефрологів і ендокринологів з'явилася можливість ранньої корекції внутрішньоклубочкової гіпертензії. Вплив цієї групи і максимальні протективні властивості мають особливе значення при ранньому призначенні, адже у разі виникнення тубулоінтерстиціального фіброзу сенсу ініціювати таке лікування вже практично немає [23, 24].

На сьогодні препарати групи іНЗКТГ2, насамперед дапагліфлозін, є єдиними таблетованими цукрознижуючими препаратами із високою кардіо- і нефропротективною дією.

Література

1. Alicic R.Z., Rooney M.T., Tuttle K.R. Diabetic kidney disease: challenges, progress, and possibilities // Clin J Am Soc Nephrol 12: 2032–2045, 2017. doi: https://doi.org/10.2215/CJN.11491116.
2. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 // Lancet. 2018. Vol. 392. № 10159. P. 1789–1858.
3. Wong L.Y., Liew A.S.T., Weng W.T. et al. Projecting the burden of chronic kidney disease in a developed country and its implications on public health // Int. J. Nephrol. 2018. № 2018. ID 5196285.
4. Hill N.R., Fatoba S.T., Oke J.L. et al. Global prevalence of chronic kidney disease – a systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2016. Vol. 1. № 7. P. e0158765.

5. Wheeler D.C., Stefánsson B.V., Jongs N. et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial // Lancet Diabetes Endocrinol 2021; 9: 22–31.
6. Xie Y., Bowe B., Mokdad A.H. et al. Analysis of the Global Burden of Disease study highlights the global, regional, and national trends of chronic kidney disease epidemiology from 1990 to 2016 // Kidney Int. 2018. Vol. 94. № 3. P. 567–581.
7. Zelnick L.R., Weiss N.S., Kestenbaum B.R. et al. Diabetes and CKD in the United States population, 2009–2014 // Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2017. Vol. 12. № 12. P. 1984–1990.
8. Szczech L.A., Stewart R.C., Su H.-L. et al. Primary care detection of chronic kidney disease in adults with type-2 diabetes: the ADD-CKD Study (awareness, detection and drug therapy in type 2 diabetes and chronic kidney disease) // PLoS One. 2014. Vol. 9. № 11. P. e110535.
9. Fraser S.D., Blakeman T. Chronic kidney disease: identification and management in primary care // Pragmat. Obs. Res. 2016. Vol. 7. P. 21–32.
10. Cravedi P., Remuzzi G. Pathophysiology of proteinuria and its value as an outcome measure in chronic kidney disease // Br. J. Clin. Pharmacol. 2013. Vol. 76. № 4. P. 516–523.
11. Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study // Diabetes Care. 2003. Vol. 26. № 9. P. 2604–2608.
12. Harris M.I., Klein R., Welborn T.A., Knuiman M.W. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis // Diabetes Care. 1992. Vol. 15. № 7. P. 815–819.
13. Matsushita K., Coresh J., Sang Y. et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3. № 7. P. 514–525.
14. Fox C.S., Matsushita K., Woodward M. et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis // Lancet. 2012. Vol. 380. № 9854. P. 1662–1673
15. George L.K., Koshy S.K.G., Molnar M.Z. et al. Heart failure increases the risk of adverse renal outcomes in patients with normal kidney function // Circ. Heart. Fail. 2017. Vol. 10. № 8. P. e003825.
16. Schefold J.C., Filippatos G., Hasenfuss G. et al. Heart failure and kidney dysfunction: epidemiology, mechanisms and management // Nat. Rev. Nephrol. 2016. Vol. 12. № 10. P. 610–623.
17. Chan G.C., Tang S.C. Diabetic nephropathy: landmark clinical trials and tribulations // Nephrol. Dial. Transplant. 2016. Vol. 31. № 3. P. 359–368.
18. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P. et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. № 4. P. 347–357.
19. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 373. № 22. P. 2117–2128.
20. Cosentino F., Cannon C.P., Cherney D.Z. et al. Efficacy of ertugliflozin on heart failure-related events in patients with type 2 diabetes mellitus and established atherosclerotic cardiovascular disease: results of the VERTIS CV trial // Circulation. 2020. Vol. 142. № 23. P. 2205–2215.
21. Mosenzon O., Wiviott S.D., Cahn A. et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. Vol. 7. № 8. P. 606–617.
22. Heerspink H.J.L., Stefánsson B.V., Correa-Rotter R. et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease // N. Engl. J. Med. 2020. Vol. 383. № 15. P. 1436–1446.
23. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021 // Diabetes Care. 2021. Vol. 44. Suppl. 1.
24. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease // Kidney Int. 2020. Vol. 98. № 4S. P. S1–S115
25. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group: The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: Overview. Diabetes Care 37: 9–16, 201
26. DCCT/EDIC Research Group; de Boer IH, Sun W, Cleary PA, Lachin JM, Molitch ME, Steffes MW, Zinman B: Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. N Engl J Med 365: 2366–2376, 2011
27. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med 359: 1577–1589, 2008.

Modern possibilities of effective nephroprotection in patients with diabetes

Cherenko M. S.

Abstract

Chronic kidney disease is a term proposed back in 2002, which most accurately reflects the process of stable (more than 3 months) kidney damage. This is confirmed by laboratory indicators in blood and urine, as well as changes in the kidneys according to the results of ultrasound and biopsies. The most reliable indicator of the decrease in kidney function is a decrease in the hunch index of glomerular filtration rate below 60 ml/min/173 m2. The most common causes of chronic kidney disease are diabetes, arterial hypertension and cardiovascular diseases. Due to the growing prevalence of these diseases, the frequency of kidney damage also increases. Unfortunately, despite the fact that groups of patients at risk and possible causes of chronic kidney disease are known, very often this pathology is detected in late stages. Today, in the world more than 800 million people suffer from chronic kidney disease and diagnosis of chronic kidney disease often is made only at 4–5 stages. Among the main risk factors of the progression of chronic kidney disease is hyperglycemia, hypertension and obesity. In the article the risk factors of chronic kidney disease are discussed along with approach to modern treatment.

Key words: chronic kidney disease, treatment, risk factors, kidney function.

ВАКЦИНАЦІЯ ВІД ГРИПУ

АСОЦІЙОВАНА ІЗ ЗНИЖЕННЯМ КАРДІОВАСКУЛЯРНОЇ СМЕРТНОСТІ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Останніми роками стає все більш очевидним, що бурхлива запальна реакція, пов'язана з гострою інфекцією, може викликати ішемічні події, такі як гострий інфаркт міокарда (ГІМ) або інсульт [1, 2]. Пацієнти з діабетом мають підвищений ризик розвитку атеросклеротичного серцево-судинного захворювання, до того ж вони страждають від підвищеної смертності внаслідок гострого інфаркту міокарда (ГІМ) та інсульту порівняно з пацієнтами без діабету [3,4]. Протягом останніх двох десятиліть дослідження пов'язували грип з підвищеним ризиком ГІМ [2, 5, 6] та інсульту [7]. Оскільки пацієнти з цукровим діабетом мають високий ризик розвитку ГІМ та інсульту на додаток до підвищеної сприйнятливості до грипозної інфекції [8, 9], вони можуть мати високий ризик розвитку гострих ішемічних подій, вторинних щодо грипозної інфекції. Це спонукає до запитання, чи може вакцинація проти грипу запобігти серцево-судинній смертності пацієнтів із діабетом? Якщо це так, то профіль безпеки, економічна ефективність і доцільність вакцинації роблять її ідеальною для покращення результатів лікування діабету.

В липні 2020 року журнал Діабетична допомога Американської діабетичної асоціації опублікував результати національного когортного дослідження, згідно з якими вакцинація від грипу була асоційована із зниженням кардіоваскулярної смертності у пацієнтів з цукровим діабетом.

Для дослідження використали дані загальнонаціонального реєстру пацієнтів з діабетом у Данії протягом дев'яти послідовних сезонів грипу в період 2007–2016 років. Пацієнти, яким не виповнилося 18 років або які мали ішемічну хворобу серця, серцеву недостатність, хронічну обструктивну хворобу легень, рак або цереброваскулярні захворювання, були виключені. Дотримання режиму вакцинації проти грипу оцінювали перед кожним сезоном грипу. Розглядалися контрольні точки: смерті від усіх причин, смерті від серцево-судинних причин та смерті від ГІМ чи інсульту. Для кожного сезону пацієнти спостерігалися з 1 грудня до 1 квітня наступного року (рис. 1).

Загалом 241 551 пацієнт спостерігався протягом чотирьох сезонів (міжквартильний діапазон від двох до восьми сезонів) із загальним періодом спостереження 425 318 людино-років. Охоплення вакцинацією протягом сезонів дослідження коливалося від 24 % до 36 %. Під час спостереження 8207 пацієнтів померли від усіх причин (3,4 %), 4127 пацієнтів померли від серцево-судинних причин (1,7 %) і 1439 пацієнтів померли від ГІМ / інсульту (0,6 %).

Після фінального аналізу вакцинація була пов'язана з суттєво зниженими ризиками смерті від усіх причин (коефіцієнт ризику [КР] 0,83, P < 0,001), смерті від серцево-судинних захворювань (КР 0,84, P < 0,001) і смерті від ГІМ або інсульту (КР 0,85), P = 0,028) і зниженим ризиком госпіталізації з гострими ускладненнями, пов'язаними з діабетом (діабетичний кетоацидоз, гіпоглікемія або кома) (КР 0,89, P = 0,006).

У цьому загальнонаціональному дослідженні на основі реєстру, яке включало понад 240 000 пацієнтів з діабетом, було показано, що вакцинація проти грипу пов'язана з суттєвим зниженням ризику смерті від усіх причин, серцево-судинних захворювань та інсульту / ГІМ, незважаючи на суворий контроль за факторами, що вплинули на це. Також показано, що вакцинація значною мірою пов'язана зі зниженням частоти гострих ускладнень діабету.

Рекомендація вакцинації проти грипу може врятувати життя ваших пацієнтів!

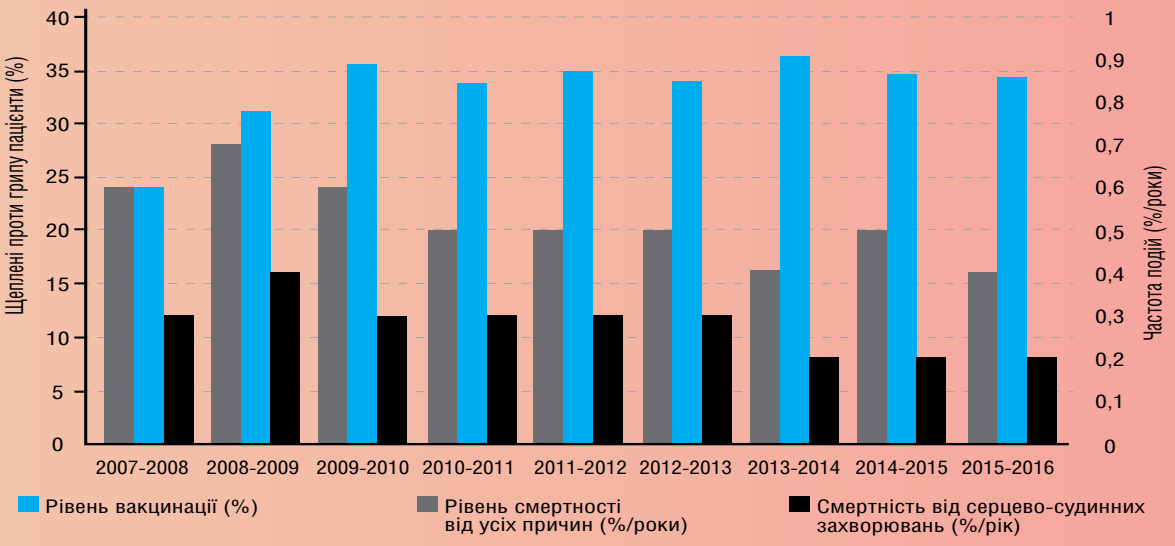


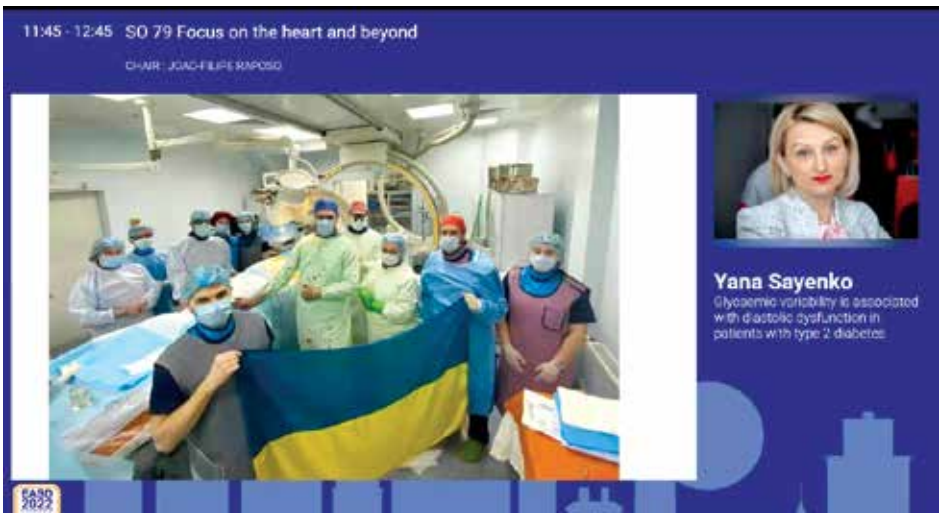
Рис. 1. Покриття вакцинацією, рівень смертності від усіх причин та кардіоваскулярної смертності в кожному сезоні дослідження

1. Musher DM, Abers MS, Corrales-Medina VF. Acute infection and myocardial infarction. N Engl J Med 2019;380:171–176.
2. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke after acute infection or vaccination. N Engl J Med 2004;351:2611–2618.
3. Beckman JA, Paneni F, Cosentino F, Creager MA. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part II. Eur Heart J 2013;34:2444–2452.
4. Low Wang CC, Hess CN, Hiatt WR, Goldfine AB. Clinical update: cardiovascular disease in diabetes mellitus: atherosclerotic cardiovascular disease and heart failure in type 2 diabetes mellitus - mechanisms, management, and clinical considerations. Circulation 2016;133:2459–2502.
5. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. N Engl J Med 2018;378:345–353.
6. Corrales-Medina VF, Madjid M, Musher DM. Role of acute infection in triggering acute coronary syndromes. Lancet Infect Dis 2010;10:83–92.
7. Warren-Gash C, Blackburn R, Whitaker H, McMenamin J, Hayward AC. Laboratory-confirmed respiratory infections as triggers for acute myocardial infarction and stroke: a self-controlled case series analysis of national linked datasets from Scotland. Eur Respir J 2018;51:1701794.
8. Lau D, Eurich DT, Majumdar SR, Katz A, Johnson JA. Working-age adults with diabetes experience greater susceptibility to seasonal influenza: a population-based cohort study. Diabetologia 2014;57:690–698.
9. Reading PC, Allison J, Crouch EC, Anders EM. Increased susceptibility of diabetic mice to influenza virus infection: compromise of collectin-mediated host defense of the lung by glucose? J Virol 1998;72:6884–6887.

Завершився 58-й щорічний конгрес Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD). Після 3-річної перерви, викликаної пандемією COVID-19, конгрес відбувся у змішаному очно-віртуальному форматі, зібравши понад 11 тисяч учасників. Як завжди, на Конгресі було представлено багато нових даних, нові рекомендації щодо лікування пацієнтів із цукровим діабетом. Найважливішим для українських учасників, звісно, було одностайне вираження підтримки нашої країни, наших лікарів та медичних працівників, наших пацієнтів у боротьбі проти російської агресії. Ні в кого з наших колег не було і немає жодного сумніву в справедливості нашої боротьби і необхідності нашої Перемоги!

До програми конгресу було включено дві усні доповіді, які представили Вікторія Сергієнко, професор Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького та співробітник відділу кардіоваскулярної діабетології, відділення кардіометаболічних захворювань Центру кардіології та кардіохірургії Яна Саєнко. Доктор Саєнко від імені групи ендокринологів та кардіологів, яку очолює член-кореспондент Національної академії медичних наук, професор Б. М. Маньковський, виступила з доповіддю про взаємозв'язок між варіабельністю глікемії та ризиком розвитку діастолічної дисфункції. Важливо відзначити, що у своєму виступі доктор Саєнко не лише представила результати досліджень нашої групи, а й розповіла про ситуацію в нашій країні, що викликало велику цікавість та підтримку численних слухачів.

На засіданні, присвяченому лікуванню хворих на цукровий діабет 1-го типу, головував професор Б. М. Маньковський, що, безсумнівно, є визнанням авторитету діабетологічної школи нашої країни. Професор Б. М. Маньковський також є одним з 4 членів Академії діабету (поряд з такими великими вченими-діабетологами, як професори Стефані Аміель (Велика Британія), Стефано Дель Прато (Італія) та Ендрю Болтон (Велика Британія). Метою цієї Академії є оцінка та вибір наукових проектів, які представляють



діабетологи з різних країн, для їх подальшого втілення в найбільш підготовлених наукових лабораторіях Європи. На конгресі вчені розповіли про виконання ними своїх наукових проектів у рамках цієї Академії діабету. Також безпосередньо перед конгресом Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету відбулося щорічне засідання робочої групи цієї асоціації з вивчення діабетичної нейропатії (Neurodiab), на якому також було представлено доповідь від групи українських авторів: Яна Джунь, Євген Марушко, Яна Саєнко та Борис Маньковський. Голова цього конгресу професор Вінценца Спаллоне (Італія), яка кілька разів приїжджала з лекціями до нашої країни, особливо звернула увагу на це повідомлення та попросила передати колегам із нашої країни слова підтримки.

Події в Україні продовжують привертати велику увагу в усьому світі. Провідний канал медичних новин Medscape під час Конгресу EASD взяв інтерв'ю у Голови Правління Української діабетологічної асоціації професора Б. М. Маньковського, в якому він розповів про ситуацію в Україні та особливості надання медичної допомоги в умовах воєнного часу. Особливий інтерес агентства викликав той факт, що попри війну у Києві відкрилося перше кардіометаболічне відділення, у відкритті якого взяв участь Президент України. Інтерв'ю з професором Маньковським увійшло до основних новин Medscape за останній час.

НАУКОВО-ПРАКТИЧНА КОНФЕРЕНЦІЯ З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ «АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАБЕТОЛОГІЇ»

8 — 10 вересня у Києві відбулася науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання сучасної діабетології» Української діабетологічної асоціації. Всупереч війні, яку цинічно розпочала російська федерація проти України та українського народу та завдяки мужності та героїзму воїнів ЗСУ!

Конференція пройшла у змішаному форматі; в конференції брали участь, як завжди, провідні українські та міжнародні спеціалісти.

Конференцію було розпочато зі звернення Голови Правління Української діабетологічної асоціації, члена-кореспондента Національної академії медичних наук України, заслуженого діяча науки і техніки України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри діабетології НУОЗУ ім. П. Л. Шупика Маньковського Бориса Микитовича: Діабетологія — 2022: виклики під час війни. Професор Маньковський наголосив на героїчній праці та мужності медичних працівників. Конференцію було розпочато з хвилини мовчання за загиблими під час війни з росією.

Попри драматичні часи для нашої країни, конференція пройшла в теплій та дружній атмосфері, ще раз підтвердила важливість безпосереднього спілкування лікарів й можливість очних зустрічей.

Протягом конференції доповідачі розглядали найважливіші питання діабетології, світові тенденції у лікуванні цукрового діабету та цікаві клінічні випадки:

На межі світових конгресів ADA, ESC, EASD — новітні дані щодо підходів до лікування цукрового діабету 2-го типу як можливості для подовження тривалості та покращення якості життя пацієнтів;

Смертність як кінцева точка досліджень: результати, що мають впливати на підходи до лікування;

Мультидисциплінарна команда в лікуванні ожиріння: багато гравців, єдина мета;

Метформін в лікуванні діабету: розширення переваг;

Покрокова терапія пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу;

Кардіометаболічна медицина: точка зору кардіолога;

Клінічний розбір: випадок пацієнта з поєднаною кардіометаболічною патологією;

Клінічний розбір пацієнта: алгоритм призначення цукропонижуючих препаратів при цукровому діабеті 2-го типу.

В рамках конференції відбулась значна подія — презентація Консенсусу з лікування пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу у поєднанні з серцево-судинними та/або нирковими захворюваннями.

«У той час, коли ЗСУ захищають нашу країну на полі боїв, медичні працівники роблять все можливе, щоб наші пацієнти отримували сучасне, ефективне та безпечне лікування. Українська діабетологічна асоціація запропонувала провідним спеціалістам нашої країни в галузі ендокринології, діабетології, кардіології, нефрології, сімейної медицини розробити рекомендації щодо лікування пацієнтів з кардіоренально-метаболічним синдромом, при якому часто поєднуються ураження різних органів та систем. Результатом цієї роботи став Консенсус, який ми пропонуємо Вашій увазі у третьому номері журналу ДОМС. Дуже сподіваюся, що ці практичні рекомендації будуть Вам цікаві та корисні» — повідомив Борис Микитович Маньковський.

Нагадуємо, що Консенсус знаходиться у вільному доступі в електронній версії журналу.

Підсумовуючи, раді повідомити, що за результатами тестування 788 слухачів конференції отримали Сертифікат 20 балів БПР!

Дякуємо за інтерес до нашої конференції та до нових зустрічей!

Слава Україні!

Сіофор®

МЕТФОРМІНУ ГІДРОХЛОРИД

МЕТФОРМІН – ПЕРЕВАЖНИЙ ПРЕПАРАТ ДЛЯ ПОЧАТКОВОЇ ТЕРАПІЇ ЦД 2 ТИПУ[1,2]

- Зменшує продукцію глюкози печінкою[3]
- Сповільнює всмоктування глюкози в кишечнику[3]
- Покращує утилізацію глюкози тканинами[3]
- Понижує рівень загального холестерину, ХС ЛПНЩ та тригліцеридів[3]
- Покращує активність усіх відомих транспортерів глюкози[3]

Склад: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить метформіну гідрохлориду 500 мг або 850 мг або 1000 мг. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Антидіабетичні препарати. Гіпоглікемізуючі препарати за винятком інсулінів. Бігуаніди. Метформін. Код АТХ А10В А02.
Механізм дії. Дія метформіну зумовлена трьома механізмами:
1) зменшення продукування глюкози у печінці за рахунок пригнічення глюконеогенезу та глікогенолізу;
2) підвищення чутливості м'язів до інсуліну, покращання захоплення глюкози периферичними тканинами та її утилізації;
3) уповільнення всмоктування глюкози в кишечнику.
Метформін стимулює внутрішньоклітинний синтез глікогену за рахунок впливу на глікогенсинтетазу. Метформін покращує функціональну активність усіх відомих на даний час видів транспортерів глюкози (GLUT).
Метформін належить до групи бігуанідів, що володіють антигіперглікемічною активністю та сприяють зниженню рівня глюкози у крові як натще, так і після вживання їжі. Препарат не стимулює продукування інсуліну, тому не спричиняє гіпоглікемію.
Метформін чинить сприятливу дію на обмін жирів, а саме – його застосування у терапевтичних дозах понижує рівень загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та тригліцеридів.
Показання для Сіофору® 500 та 850: Лікування цукрового діабету II типу у дорослих та дітей віком старше 10 років, особливо при наявності надлишкової маси тіла, при неефективності дієтотерапії та фізичного навантаження.
Для дітей віком старше 10 років Сіофор® 500 можна застосовувати у якості монотерапії або у комбінації з інсуліном.
Показання для Сіофору® 1000. Цукровий діабет II типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у пацієнтів з надлишковою масою тіла;
- як монотерапія або комбінована терапія сумісно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами, або сумісно з інсуліном для лікування дорослих.
- як монотерапія або комбінована терапія з інсуліном для лікування дітей віком від 10 років та підлітків.
Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії.
Спосіб застосування та дози: Дорослі з нормальною функцією нирок (ШКФ≥90 мл/хв). *Монотерапія та комбінація з іншими пероральними протидіабетичними засобами:* Початкова доза становить 1 таблетку вкриту плівковою оболонкою 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, яку слід приймати під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати залежно від показників рівня цукру крові. Поступове підвищення дози позитивно впливає на переносимість препарату травним трактом. Пацієнтам, які застосовують високі дози метформіну гідрохлориду (2 або 3 г на добу) можливо замінити застосування 2 таблеток, вкритих плівковою оболонкою по 500мг метформіну гідрохлориду на 1 таблетку, вкриту плівковою оболонкою Сіофор®1000. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 3г, розподілена на 3 прийоми. *Комбінація з інсуліном:* Для досягнення кращого контролю рівня глюкози у крові метформін та інсулін можна застосовувати у вигляді комбінованої терапії. Зазвичай початкова доза становить 500мг або 850 мг метформіну гідрохлориду 2-3 рази на добу, у той час як дозу інсуліну слід підбирати відповідно до результатів вимірювання рівня глюкози у крові. *Діти: Монотерапія або комбінована терапія сумісно з інсуліном.* Препарат Сіофор® можна застосовувати дітям віком від 10 років. Звичайна початкова добова доза становить 500мг або 850мг метформіну гідрохлориду 1 раз на добу під час або після їди. Через 10-15 діб дозу слід відкоригувати на основі даних про вміст глюкози в крові. Поступове підвищення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту. Максимальна рекомендована доза метформіну гідрохлориду становить 2г на добу, розподілена на 2-3 прийоми.
Протипоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Будь-який тип гострого метаболічного ацидозу (лактацидоз, діабетичний кетоацидоз), діабетична прекома. Ниркова недостатність тяжкого ступеня (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) < 30 мл/хв). Гострі стани, здатні негативно вплинути на функцію нирок, наприклад, дегідратація, тяжке інфекційне захворювання, шок. Гострі або хронічні захворювання, здатні спричинити гіпоксію тканин, наприклад, декомпенсована серцева недостатність, дихальна недостатність, нещодавно перенесений інфаркт міокарда, шок. Печінкова недостатність, гостра алкогольна інтоксикація, алкоголізм.
Побічні реакції. Порушення з боку травного тракту. Дуже часто: нудота, блювання, діарея, біль у животі, втрата апетиту. Ці явища найчастіше виникають на початку лікування та у більшості випадків минають самовільно. З метою їх профілактики дозу метформіну слід розподіляти на 2-3 прийоми і застосовувати під час або після їди. Повільне збільшення дози покращує переносимість препарату з боку травного тракту.
Виробник. Сіофор® 1000 - Берлін-Хемі АГ/Менаріні-Фон Хейден ГмбХ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина/Лейпцігер штрасе 7-13, 01097 Дрезден, Німеччина.
Виробник. Сіофор® 500 та Сіофор® 850 – Берлін-Хемі АГ. *Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.* Глінікер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.
Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування (повний перелік побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування) препаратів СІОФОР® 500 та СІОФОР® 850, затверджених наказом МОЗ України №2280 від 07. 10.2020, зі змінами, затвердженими наказом МОЗ України №673 від 22.04.2022, СІОФОР® 1000, затверджених наказом МОЗ України №2779 від 02. 12.2020. Р.П. №UA/3734/01/03, Р.П. №UA/3734/01/02, Р.П. №UA/3734/01/01.

1. Адаптовано з: Metformin: clinical use in type 2 diabetes, Elizabeth Sanchez-Rangel & Silvio E. Inzucchi, Diabetologia (2017) 60:1586–1593i.
2. Адаптовано з: American Diabetes Association, Standards of Medical Care in Diabetes 2020, Diabetes Care 2020, 43 (Suppl. 1), S98-S110.
3. Інструкція для медичного застосування препаратів СІОФОР® 500, СІОФОР® 850, СІОФОР® 1000.

Інформація про рецептурний лікарський засіб. Інформація для використання у професійній діяльності медичними та фармацевтичними працівниками.

UA_Sio_03_2022_V1_Print. Затверджено до друку: 16.06.2022.

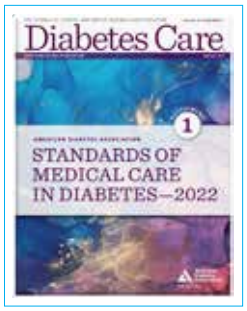
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ»
Адреса: м.Київ, вул. Березняківська, 29, **тел.:** (044) 494-3388, **факс:** (044) 494-3389

BERLIN-CHEMIE MENARINI

Шлях пацієнта з цукровим діабетом 2-го типу

Маньковський Б. М., Саєнко Я. А.

Цукровий діабет. Сучасні стандарти медичної допомоги



Якщо HbA1c вище таргету

Включити препарати, які мають **високу ефективність** щодо досягнення глікемічних таргетів: **арГПП-1**, інсулін, комбіновані підходи

Зниження ризиків розвитку гіпоглікемії	Мінімізація набору ваги/сприяння зниженню ваги	Розглянути вартість та доступність
Немає/низький притаманий ризик гіпоглікемії: ДПП-4, **арГПП-1**, НЗКТГ-2, ТЗД Для СС або базального інсуліну розглянути препарати з низьким ризиком розвитку гіпоглікемії	**Бажано** **арГПП-1** з хорошою ефективністю щодо зниження ваги **Або** НЗКТГ-2	Доступні у формі генериків за більш низькою вартістю: • певний інсулін; розглянути інсулін з найбільш доступною ціною • СС •ТЗД
Якщо HbA1c вище таргету	**Якщо HbA1c вище таргету**	**Якщо HbA1c вище таргету**
Включити додаткові препарати, беручи до уваги супутню патологію та потреби пацієнта щодо лікування	Для пацієнтів на арГПП-1, розглянути можливість включення НЗКТГ-2 та навпаки Якщо нема толерантності/показів до арГПП-1, розглянути ДПП-4 (нейтральні щодо набору ваги) Включити додаткові препарати, беручи до уваги супутню патологію та потреби пацієнта щодо лікування	Включити додаткові препарати, беручи до уваги супутню патологію та потреби пацієнта щодо лікування

Адаптовано з American Diabetes Association 2022. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment

N.B!

При додаванні ін'єкційного ар ГПП-1 або інсуліну у пацієнтів, які потребують подальшого зниження рівня глюкози, **ефективність** зниження глікемії у ар ГПП-1 **подібна або навіть більша, ніж у базального інсуліну**

Адаптовано з American Diabetes Association 2022. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment

Кардіометаболічні фактори ризику у пацієнтів з ЦД2 пов'язані з підвищеним ризиком кардіоваскулярних ускладнень

Підвищення глюкози крові в осіб із ЦД 2-го типу асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень

Глюкоза крові | Маса тіла | Артеріальний тиск | Ліпіди

50% людей не досягають цільового рівня (HbA_{1c} <7.0%)[1–2]

КОЖЕН 1% підвищення HbA_{1c} асоціюється **із збільшенням ризику ССЗ на 10–30%** [†3–4]

КОЖЕН 1% підвищення HbA_{1c} асоціюється з **вищим ризиком серцево-судинної смерті на 25%** [4]

†ССЗ – визначається як інсульт (ішемічний/геморагічний) або коронарна хвороба серця[3], або інцидент ССЗ (нефатальний ІМ, нефатальний інсульт, або смерть від ССЗ), коронарна хвороба серця, серцева недостатність, інсульт, захворювання периферійних артерій[4].
Скорочення: †ССЗ – серцево-судинне захворювання; HbA_{1c} – глікований гемоглобін.

1. Cheung BM et al. Am J Med 2009;122:443–453. 2. Carls G et al. Diabetes Ther 2017;8:863. 3. Chen Y et al. PLoS One 2015; 10(4):1-12. 4. Zhang Y et al. PLos One 2012;(7)8:e42551.

Ожиріння у людей з ЦД 2-го типу асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень, у порівнянні з нормальною масою тіла

Глюкоза крові | Маса тіла | Артеріальний тиск | Ліпіди

>87% людей з ЦД 2 типу мають надмірну масу тіла або ожиріння[1]

Люди з цукровим діабетом 2 типу та ожирінням мають:

- на **33%** вищий ризик **інсульту**
- на **49%** вищий ризик **інфаркту міокарда**
- на **71%** вищий ризик **смертності від усіх причин**

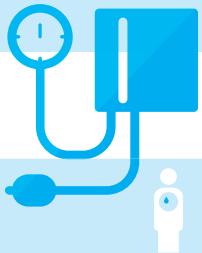
у порівнянні з пацієнтами з нормальною масою тіла[2]

† – Нефатальна ішемічна хвороба серця визначалася як нефатальний інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, через шкірне коронарне втручання і/або аорто-коронарне шунтування

1. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report. 2017.
2. Eeg-Olofsson K, et al. Diabetologia. 2009 Jan;52(1):65-73.

Артеріальна гіпертензія у людей з ЦД 2-го типу асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень

Глюкоза крові | Маса тіла | Артеріальний тиск | Ліпіди



4x Гіпертензія **учетверо збільшує** серцево-судинний ризик в осіб з діабетом[2–3]

70-80% **Людей з ЦД 2 типу страждають від гіпертензії**[1]

1. Fox CS, et al. Diabetes Care. 2015;38(9):1777-803.
2. Martin-Timon I, et al. World Journal of Diabetes. 2014;5(4):444-470.
3. Morgensen CE. J Hypertens Suppl. 2003;21(1):S25-30.

Дисліпідемія у людей з ЦД 2-го типу асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень

Глюкоза крові | Маса тіла | Артеріальний тиск | Ліпіди

Серед людей із ЦД 2 типу частота серцево-судинних подій **суттєво вища** в осіб з дисліпідемією[3]

6x Люди із ЦД 2 типу з АГ та **дисліпідемією ушестеро** частіше мали серцево-судинні захворювання в анамнезі, ніж люди з ізольованим ЦД 2 типу[4]

97% людей з діабетом мають **дисліпідемію**[1–2]

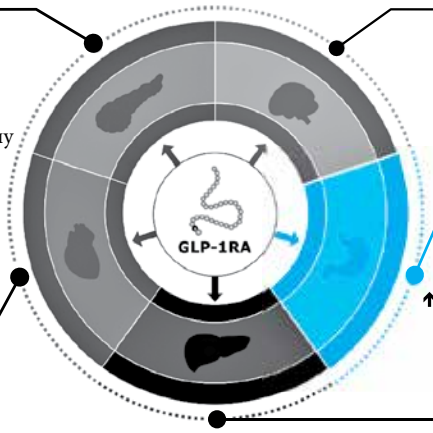
1. Dokken BB. Diabetes Spectrum. 2008;21(3):160-165.
2. Fagot-Campagna A. Diabetes Care. 2001;24(11):2015-2016.
3. Martin-Timon I et al. World Journal of Diabetes. 2014;5(4):444-470.
4. Ji L, et al. The American Journal of Medicine. 2013;126(10):925.e11-e22.

Ключові ефекти ГПП-1

Підшлункова залоза
- ↑ Функції бета-клітин
- ↑ Синтезу інсуліну
- ↑ Глюкозозалежної секреції інсуліну
- ↓ Глюкозозалежної секреції глюкагону

Мозок
- ↓ Апетиту
- ↓ Споживання їжі
- ↑ Насичення

Шлунок
- ↓ Моторики шлунка



Серце
- ↓ Кардіоваскулярного ризику
- ↓ Метаболізму жирних кислот
- ↑ Кардіальної функції
- ↓ Систолічного тиску

Печінка
- ↓ Ендогенної продукції глюкози
- ↑ Чутливості гепатоцитів до інсуліну
- ↓ *De no* воліпогенезу
- ↓ Ліпотоксичності
- ↓ Стеатозу

Adapted from Campbell JE & Drucker DJ. Cell Metab. 2013;17:819–37 and Pratley RE & Gilbert M. Rev Diabet Stud. 2008;5:73–94.

Цукровий діабет: стандарти медичної допомоги – ADA 2022

Фармакологічні підходи до лікування порушень глікемії

9.1 У пацієнтів з ЦД 2 типу **перевага надається арГПП-1 перед інсуліном**, коли це можливо.

Адаптовано з American Diabetes Association 2022.
9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment

N.B!

1. Ін'єкційна терапія ар ГПП-1 при інтенсифікації лікування ЦД 2 типу починається до старту інсулінотерапії*
2. Ефективність впливу на зниження глікемії у ар ГПП-1 подібна або навіть більша, ніж у базального інсуліну
3. Додаткові переваги ар ГПП-1 – нормалізація/зниження ваги та низький ризик виникнення гіпоглікемій

* В тих випадках, коли це можливо

Рекомендації ADA 2022

Фармакологічна терапія цукрового діабету 2 типу

9.12	Для пацієнтів, які **не відповідають цілям лікування** рекомендовано **не зволікати з інтенсифікацією терапії. A**
9.13	Схему та спосіб прийому ліків потрібно оцінювати щоразу через рівні проміжки часу **(кожні 3–6 місяців)** та за потреби коригувати з урахуванням конкретних факторів, що впливають на вибір лікування. **E**

American Diabetes Association. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl. 1):S125–S143

American Diabetes Association

2022 ADA
Алгоритм інтенсифікації ін'єкційної терапії (адаптовано)

Якщо потрібна ін'єкційна терапія для зменшення A1c[1]

Розглянути АР ГПП-1 у більшості пацієнтів до початку інсулінотерапії

Якщо A1C вище цільового рівня

Додайте базальний інсулін

Якщо вже на арГПП-1 або якщо арГПП-1 не підходить АБО надається перевага інсуліну

Для уникнення інертності терапії повторно оцініть і модифікуйте лікування кожні 3-6 місяців

Адаптовано з American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022;45 (Suppl. 1):S125–S143

Фармакологічні підходи до лікування порушень глікемії

9.5 Прийом метформіну слід продовжувати після початку інсулінотерапії[1] для збереження глікемічного та метаболічного ефекту. **(A)**

9.7 Необхідно розглянути **можливість раннього введення інсуліну**, якщо є ознаки тривалого катаболізму (втрата ваги), якщо є симптоми гіперглікемії або коли рівень **A1C >10 %** або рівень глюкози в крові **16,7 ммоль/л** або дуже високі. **(E)**

1. Якщо немає протипоказань або непереносимості
Адаптовано з American Diabetes Association 2022. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl. 1)

Показання до тимчасової інсулінотерапії*

- **Гострі стани:** інсульт, інфаркт міокарда…
- **Оперативні втручання**
- **Тяжка декомпенсація вуглеводного обміну** внаслідок інфекційних ускладнень або загострення хрон. захворювань
- **Кетоацидоз**
- **Вагітність**

*Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги цукровий діабет 2 типу. Наказ моз 21.12.12 № 1118

Лікарські реалії сьогодення

Зміни режиму дня та харчування

Складно організувати та контролювати

Обмеження під час військового стану

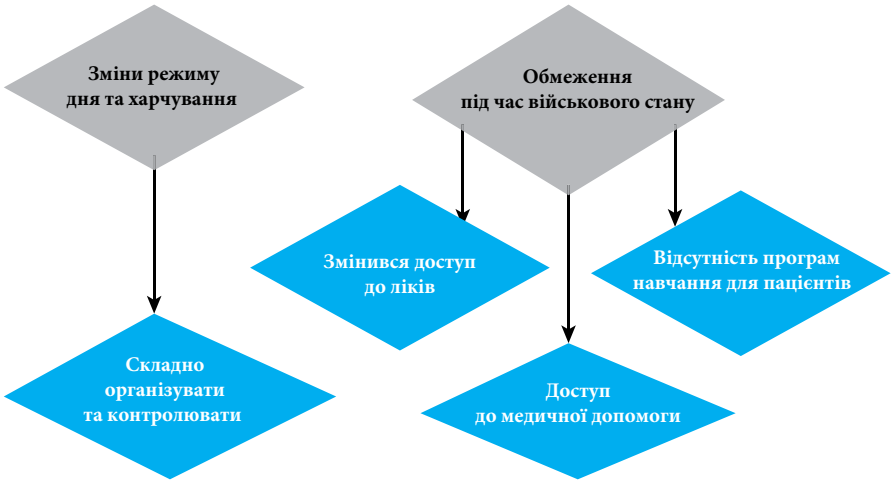
Змінився доступ до ліків

Доступ до медичної допомоги

Відсутність програм навчання для пацієнтів

З практичного досвіду українських лікарів, лютий – травень 2022 року

Сьогодення пацієнтів
Бар'єри для старту інсулінотерпії
Чи є можливості?



З практичного досвіду українських лікарів, лютий – травень 2022 року

Рекомендації ADA 2022 та реальна клінічна практика

- При цукровому діабеті 2 типу значна гіперглікемія іноді потребує інтенсивної інсулінотерапії з застосуванням багаторазових щоденних ін'єкцій – базально-болюсний режим (ББ).
- Після того, як гіперглікемію компенсовано – складний режим може бути спрощений
- Але більшість пацієнтів залишаються на ББ роками, і значна частина лікується надмірно інтенсивно

Адаптовано з American Diabetes Association 2022. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment : Standards of Medical Care in Diabetes—2022. Diabetes Care 2022; 45(Suppl. 1)

N.B!

- При старті інсулінотерапії важливо обирати базальний інсулін з низьким ризиком гіпоглікемії – наприклад, інсулін деглюдек (Тресіба «Флекстач»)
- Важливо «дотитрувати» базальний інсулін
- Спрощення базально-болюсної терапії у пацієнтів до 1 ін'єкції Ксалтофай дозволяє:
  - безпечно підтримувати адекватний контроль глікемії
  - значно знижує ризик гіпоглікемії
  - зменшити вагу
  - спростити складний режим лікування

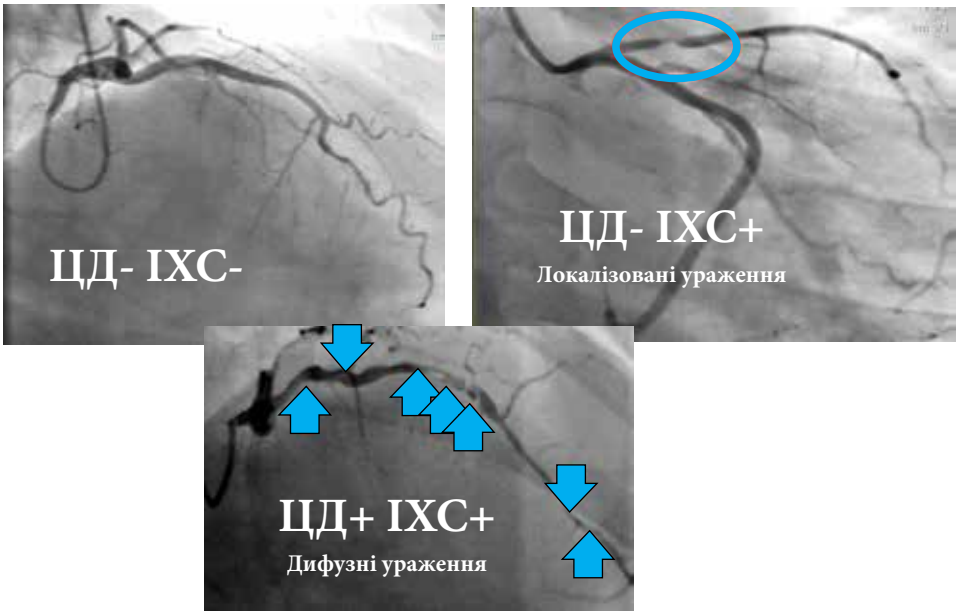
Кардіометаболічна медицина: точка зору кардіолога

Марушко Є. Ю.

Передумови виникнення кардіометаболічної медицини

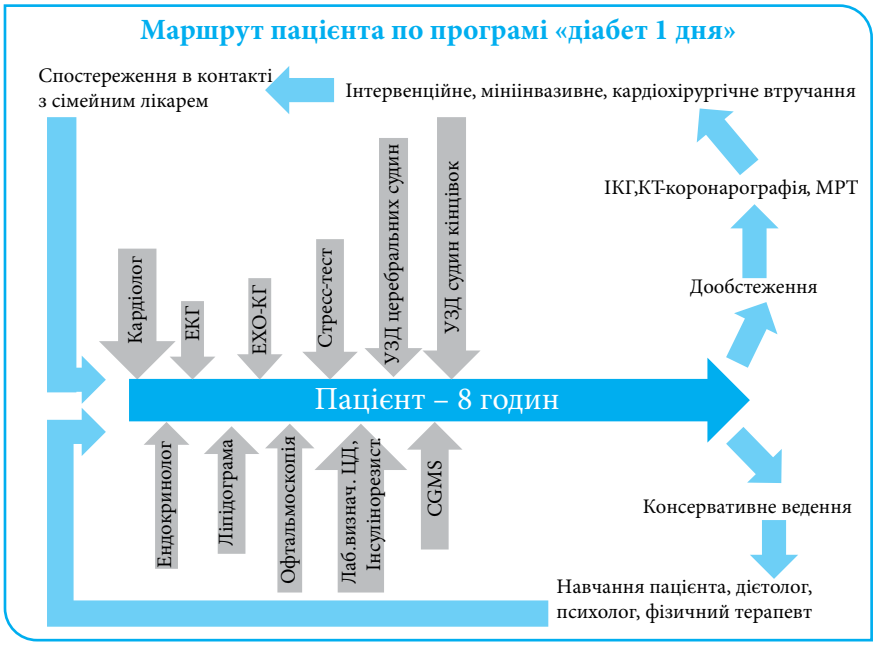
- Наявність діабету майже в 4 рази збільшує ризик інфаркту міокарду та інсульту. На кожні 1 % збільшення HbA1c ризик інсульту, ІХС та смерті збільшується з 10 до 30 %.
- Люди з діабетом 2-го типу мають у 2-6 разів вищий ризик смертності від серцево-судинних захворювань.
- У 30% пацієнтів після першого серцевого нападу виникає повторний протягом 1-го року.
- Цукровий діабет характеризується хронічним, тривало-прогресуючим та часто безсимптомним перебігом. Постановка діагнозу даної патології часто проводиться на етапі судинних ускладнень, що значно зменшує прогноз даних пацієнтів.

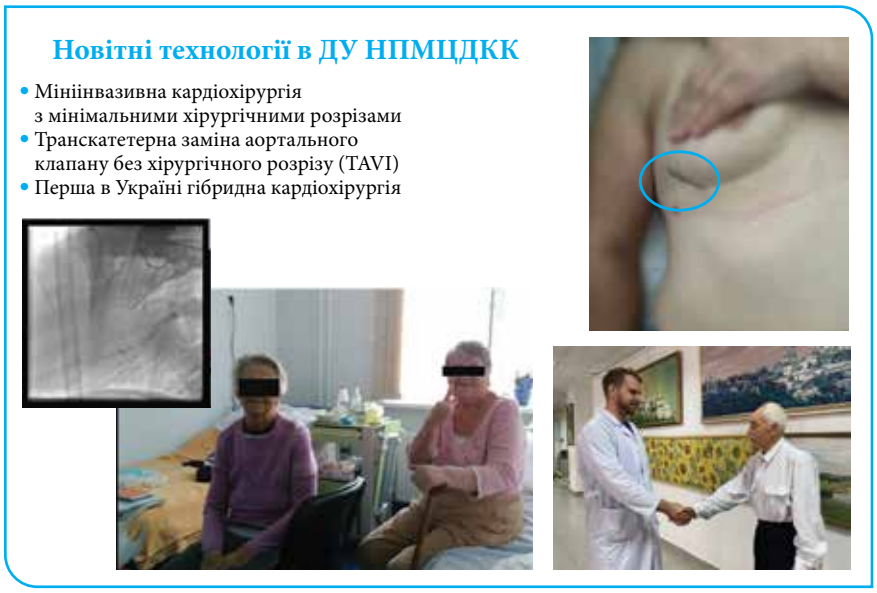
Особливості макроангіопатій при ЦД: дифузність ураження



Обструктивне апное сну

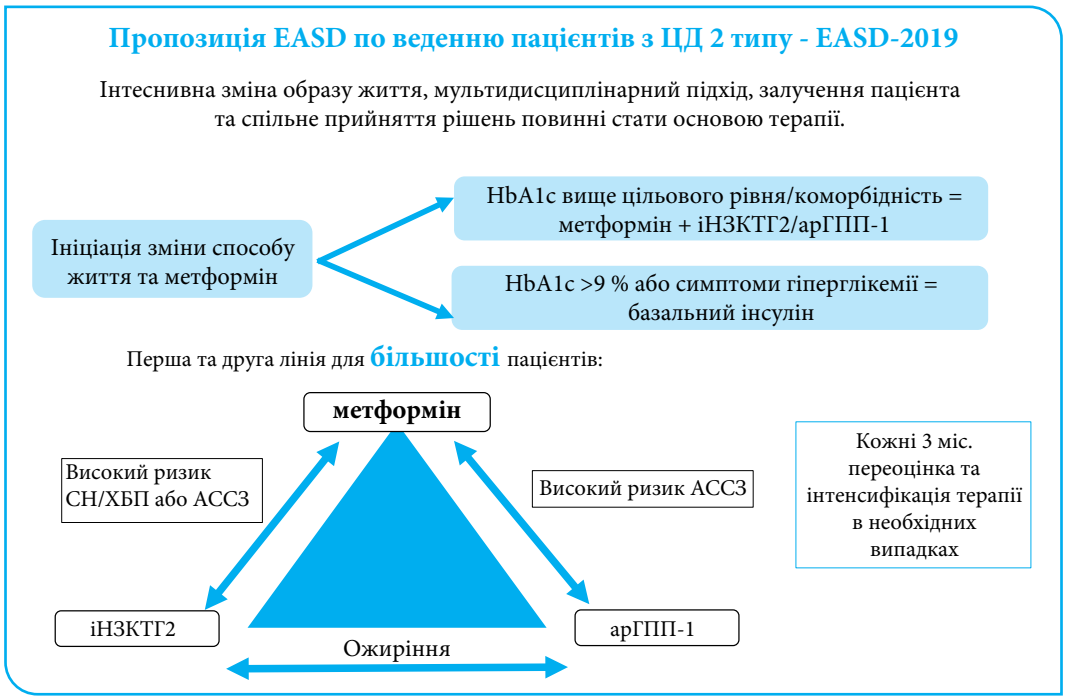
- 14 % чоловіків;
- 5 % жінок;
- До 80 % серед пацієнтів з ожирінням;
- До 70 % серед пацієнтів з порушенням мозкового кровообігу в анамнезі.
- До 83 % серед пацієнтів з цукровим діабетом.
- До 65 % пацієнтів з серцево-судинними подіями.


Маршрут пацієнта по програмі «діабет 1 дня»
Спостереження в контакті з сімейним лікарем
Інтервенційне, мініінвазивне, кардіохірургічне втручання
ІКГ,КТ-коронарографія, МРТ
Дообстеження
Консервативне ведення
Навчання пацієнта, дієтолог, психолог, фізичний терапевт
Кардіолог
ЕКГ
ЕХО-КГ
Стресс-тест
УЗД церебральних судин
УЗД судин кінцівок
Пацієнт – 8 годин
Ендокринолог
Ліпідограма
Офтальмоскопія
Лаб.визнач. ЦД, Інсулінорезист
CGMS

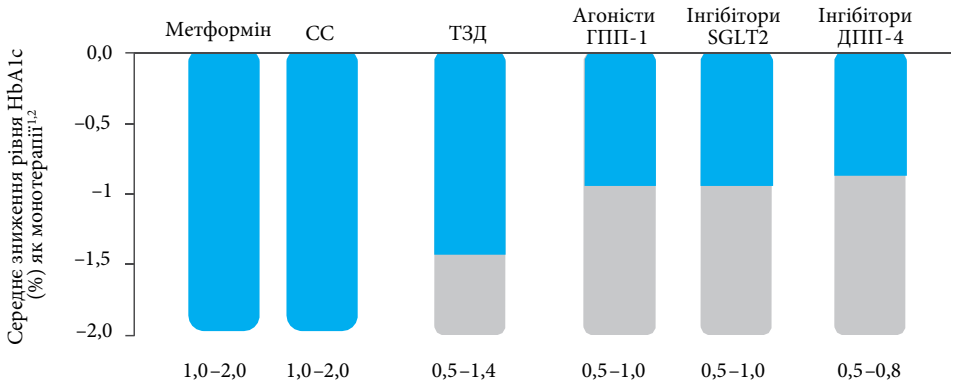

Новітні технології в ДУ НПМЦДКК
• Мініінвазивна кардіохірургія з мінімальними хірургічними розрізами
• Транскатетерна заміна аортального клапану без хірургічного розрізу (TAVI)
• Перша в Україні гібридна кардіохірургія

Алгоритм призначення цукрознижуючих препаратів при цукровому діабеті 2-го типу

Саєнко Я. А.



Ефективність метформіну як монотерапії порівняно з іншими пероральними антидіабетичними засобами[1,2]

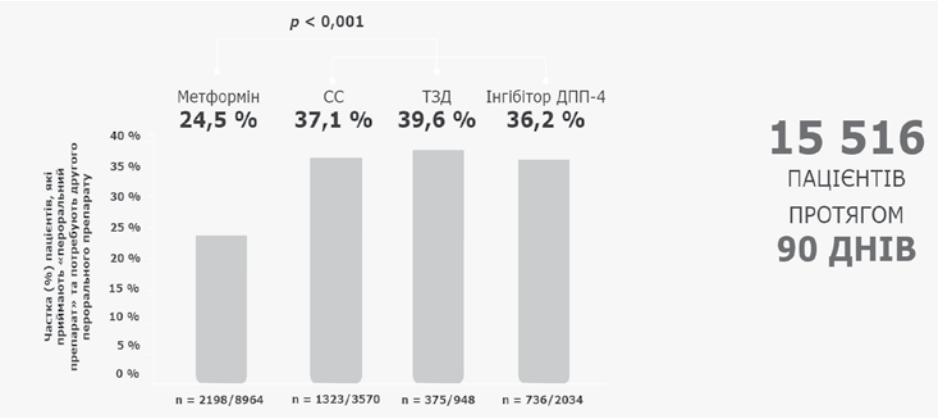


Nathan D, et al. Diabetes Care. 2009 Jan;32(1):193-203.
Inzuchi S, et al. Diabetes Care. 2015;38(1):140-9.

Причини неконтрольованого рівня A1C[1]

Diabetes Care Volume 42, Supplement 1, January 2019.

Метформін значно відтерміновує потребу в інтенсифікації лікування порівняно з іншими пероральними гіпоглікемічними засобами



Berkowitz SA, et al. Initial choice of oral glucose-lowering medication for diabetes mellitus: a patient-centered comparative effectiveness study. JAMA Intern Med. 2014 Dec;174(12):1955-62.

Метформін може затримувати розвиток вікової макулярної дистрофії(ВМД)

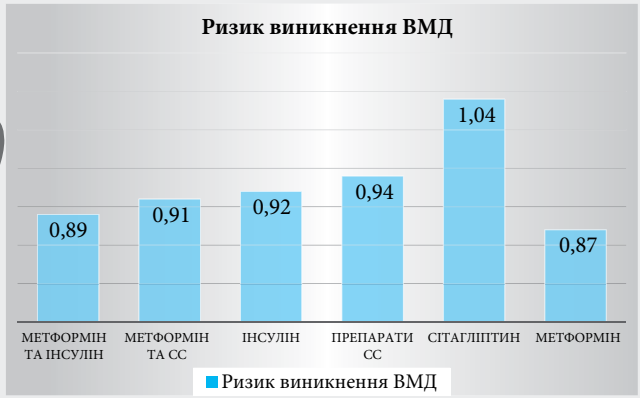
• В групі метформіну, ризик розвитку ВМД був нижчий на 5 %, порівняно з групою контролю

•На щорічнійконференціїAmerican Society of Retina Specialists (ASRS) 2022були представлені дані про зниження ризику розвитку ВМД у пацієнтів з ЦД 2 типу, що приймають метформін.
•Дослідженнявключало 312 тис. пацієнтівз ЦД 2типу з/без встановленого діагнозу ВМД та 312 тис пацієнтів з ЦД 2 типу в групі контролю, які отримували метформін, препарати сульфонілсечовинита глітазони.

1. L. Harrison, MedEscape 2022 Metformin shows potential to prevent macular degeneration

Метформін може затримувати розвиток вікової макулярної дистрофії (ВМД)

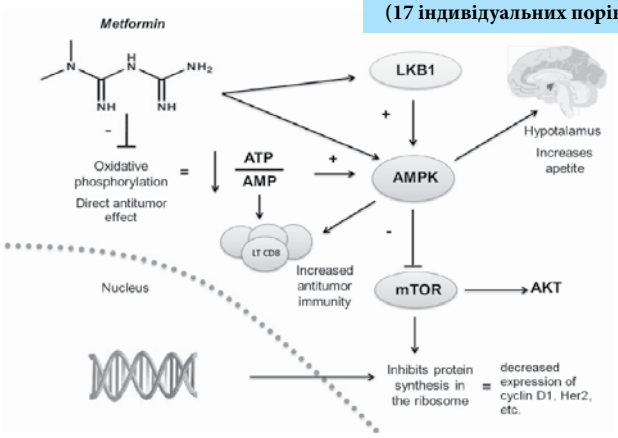
В групі метформіну, ризик розвитку ВМД був нижчий на 5 %, порівняно з групою контролю



1. LHarrison, MedEscape 2022 Metformin shows potential to prevent macular degeneration

Метформін знижує ризик виникнення деменції

Було визначено 14 популяційних когортних досліджень (17 індивідуальних порівнянь) за участю 396 332 учасників

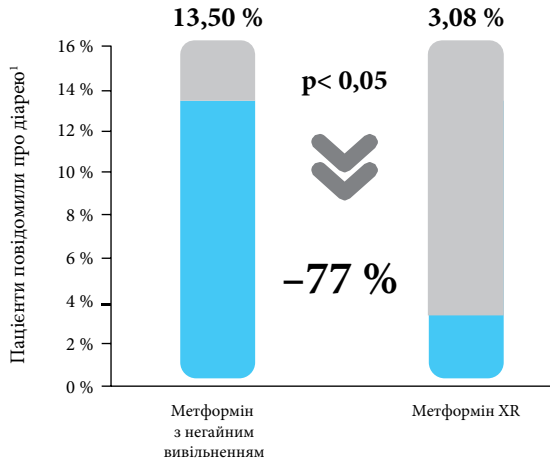


Висновки:

- Мета-аналіз показав, що застосування метформіну пов'язано зі зниженням ризику всіх підтипів деменції на 21%, а при тривалому застосуванні – на 62%.
- Висновки свідчать про те, що активатор AMPK, метформін є потенційним геропротекторним агентом для деменції, особливо серед тих, хто довго вживає метформін.

Ji S, Zhao X, Zhu R, Dong Y, Huang L, Zhang T. Metformin and the risk of dementia based on an analysis of 396,332 participants. Ther Adv Chronic Dis. 2022 Jul 9;13:20406223221109454.

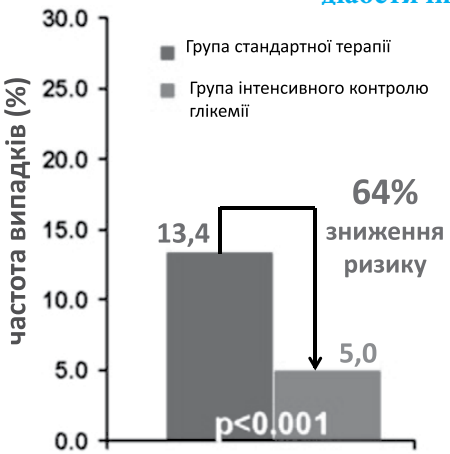
Глюкофаж XR — краща переносимість з боку ШКТ[1]



Пацієнт повідомив про діарею при порівнянні препарату метформіну з негайним вивільненням з метформіном XR.[1]

1. Blonde, L., Dailey, G., Jabbour, S., Reasner, C. and Mills, D. (2004). Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. Current Medical Research and Opinion, 20(4), pp.565-572.

Значення контролю глікемії в профілактиці і лікуванні діабетичної нейропатії



DCCT - Diabetes Control and Complication Trial «Контроль діабету та його ускладнень»

- Досягнення та підтримка оптимального глікемічного контролю (HbA1c <6,5-7,0 %)
- Тривала компенсація ЦД покращує перебіг нейропатії і сприяє зменшенню частоти її розвитку
- «Метаболічна пам'ять» – EDIC (Epidemiology of Diabetes Intervention and Complications)

DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy// Ann. Jntern. Med.—1995.— Vol. 122.— P. 561 — 568.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

Таблетка замість уколу: МОЗ України пропонує змінити підхід до призначення ліків

21 травня 2019 14286

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я, в Україні пріоритетним буде застосування неін'єкційних (пероральних) форм лікарських засобів. У всіх випадках, коли таблетка і укол мають рівнозначну дію, лікарі мають призначати саме таблетовані форми. Такий проект наказу опублікували для громадського обговорення.

У всьому світі більше 50% всіх лікарських засобів прописуються, відпускаються або продаються неналежним чином, свідчать дані Всесвітньої організації охорони здоров'я. Одним з таких прикладів є надмірне використання ін'єкцій, коли більш доречно приймати ліки перорально. Це свідчить про те, що міф, ніби уколи більш дієві, аніж пігулки, поширений не лише в Україні. Насправді у більшості випадків немає значення, в якій формі діюча речовина потрапить в організм. Лише в деяких рекомендовано саме ін'єкційну форму (невідкладні стани, знепритомнення пацієнта, введення інсуліну, тощо)

Ожиріння: сучасні підходи до лікування

Черенько М. С.

Ожиріння — хронічне захворювання, поширення якого у всьому світі постійно зростає серед дорослих, підлітків і дітей та є глобальною епідемією. Неможливо недооцінювати ризики ожиріння, адже статистично доведено, що воно асоціюється з підвищенням смертності і ризиком виникнення різних хвороб, насамперед метаболічних і кардіоваскулярних, а також онкологічних і психологічних. У середньому ожиріння зменшує тривалість життя на 0,8–13,7 років. У США третина дорослого населення має надлишкову вагу, а ще третина — ожиріння. Статистика у світі теж невтішна — до 650 млн людей мають ожиріння. Вважають, що до 2030 року кількість пацієнтів із цим захворюванням перевищить 44 % [10, 17].

Ожиріння — це збільшення жирової тканини в організмі, однак, враховуючи відсутність зручних і точних інструментів її визначення у звичайній клінічній практиці, діагноз базується на визначенні індексу маси тіла. Хоча кореляція метаболічних захворювань більша з окружністю талії. Найбільш точні результати дає сканування методом двоенергетичної рентгенівської абсорбції (DEXA) або методами біоімпедансу. Особливого значення це набуває у людей похилого віку, адже у них зменшується щільність кісток і об'єм м'язової маси, що може призводити до зниження ваги, але відносного зростання жирової маси. Американська асоціація клінічних ендокринологів та Американський коледж ендокринологів навіть запропонували новий термін, щоб сфокусувати увагу на цій проблемі — adiposity-based chronic disease (ABCD) — хронічне захворювання, що викликане збільшенням жирової тканини. І мова йде не лише про власне зростання відсотка жиру в організмі, але й про розподіл і дисфункцію [20]. У людей похилого віку окремо також виділяють саркопенічне ожиріння, яке супроводжується збільшенням індексу маси тіла, окружності талії або проценту жиру за даними DEXA і зниженням м'язової маси. Цей стан асоціюють з більшими метаболічними ризиками ніж власне ожиріння, з гіршим прогнозом у разі онкологічних захворювань і більшим відсотком остеопенії/остеопорозу у цих пацієнтів [21].

Вже декілька років жирову тканину вважають окремим ендокринним органом, адже кількість цитокінів і гормонально активних речовин, які вона продукує, величезне [15, 18]. Довго вважалося, що це тканина, основна функція якої зберігання ліпідів, механічний захист органів і терморегуляція. У 1994 було визначено, що тут синтезується лептин, ще до цього була отримана інформація про тумор-некротичний фактор 1 типу та його вплив на толерантність до вуглеводів. Наразі зрозуміло, що дисфункція жирової тканини, яка виникає при ожирінні з дисбалансом прозапальних цитокінів і зниженням секреції адипонектину є ключовим фактором у розвитку метаболічних захворювань.

Враховуючи це, стає зрозумілим, що зменшення маси жирової тканини буде критичним для багатьох супутніх станів (цукровий діабет, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія та інших), покращить якість життя і збільшить її тривалість.

Багато досліджень наразі присвячене вивченню причин виникнення ожиріння. Відомо багато генів, які асоціюють з розвитком ожиріння, проте практично завжди низка чинників буде впливати на розвиток цього захворювання: серед них звичайно

Черенько М. С., ***к. мед. н., доцент***
Кафедра діабетології, Національний університет охорони здоров'я України ім. П. Л. Шупика

і харчові звички, і спосіб життя, і супутні стани. На прийомі у ендокринолога дуже часто постає питання про наявність певних ендокринних проблем, які могли призвести до набору ваги [18, 19, 22, 25].

У нещодавньому метааналізі нарешті була показана частота ендокринної патології серед пацієнтів із надлишковою вагою. Було проаналізовано 68 різних клінічних досліджень, які включали 19 996 пацієнтів з ожирінням. Розповсюдженість гіпотиреозу склала 14 %, а субклінічного гіпотиреозу —14,6 %. Частота гіперкортизолемії склала 0,9 %, а частота гіпогонадизму у чоловіків — 42,8 %. Дуже важливо розуміти, що у таких дослідженнях неможливо виявити причинно-наслідкові зв'язки і підтвердити, що є первинним, а що є результатом ожиріння. Принципово було доведено, що нормалізація тиреотропного гормону у пацієнтів із гіпотиреозом призводила тільки до незначного зниження ваги, так само як і нормалізація рівня кортизолу. Проте баріатрічна хірургія у більшості пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом призводила до суттєвого зниження тиреотропного гормону [22]. Призначення замісної терапії препаратами тестостерону теж не впливало суттєво, однак допомагало значно змінити розподіл жирової та м'язової тканин [16, 18, 19].

Отже, у разі лікування пацієнта з ожирінням, визначення тиреотропного гормону і виключення гіперкортизолемії (шляхом проведення нічного дексаметазонового тесту) та гіпогонадизму є важливими моментами для адекватного плану дій.

Методи лікування ожиріння теж змінювалися впродовж останніх років, загальними залишається дієтотерапія (і варто зауважити, що жодна не виявила суттєвих переваг перед іншими) та регулярна фізична активність. Враховуючи сучасне розуміння складних механізмів контролю голоду, а також істотного впливу, що має зайва вага на психологічну і соціальну адаптацію пацієнта, завжди потрібно розуміти, що підхід до лікування має бути комплексним і включати крім медикаментозної, обов'язково і психологічну допомогу [14, 17]. Кожен пацієнт звичайно має починати з зміни способу життя, однак на сьогодні у світі є доведено ефективна і безпечна фармакотерапія, яка може суттєво полегшити процес схуднення і профілактувати набір ваги після його зниження. Медикаментозну терапію призначають, коли ІМТ перевищує 30 кг/м^2, або 27 кг/м^2, якщо наявні кардіоваскулярні фактори ризику (артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, цукровий діабет 2-го типу).

Серед основних груп препаратів для схуднення, які схвалені FDA та світовими медичними товариствами на ринку України представлені тільки дві [1, 4]:

1) Агоністи глюкагон-подібного пептиду;
2) Орлістат.

Комбінація налтрексон-бупропіон та деякі інші препрати цієї групи, які працюють шляхом пригнічення апетиту, недоступні в Україні, крім того мають нижчу ефективність у порівнянні з попередніми.

Орлістат

Дуже вивчений препарат, що застосовується з 1998 року і діє шляхом пригнічення гастроінтестінальних та підшлункових ліпаз, що перешкоджає всмоктуванню приблизно третини жирних кислот, що потраплють з їжею. Орлістат призначають 3 рази на день під час їжі; з основних побічних ефектів, про які повідомляють до 91% пацієнтів є шлунково-кишкові, найчастіше — стеаторея. Це спричиняє відмову від лікування у приблизно 8 % пацієнтів. Враховуючи механізм дії, рекомендовано паралельно вживати жиророзчинні вітаміни (A, D, E і K). Повідомлялося також про випадки гострої ниркової недостатності (в основному за рахунок відкладення оксалатів) у 2 % пацієнтів. Раніше це був єдиний препарат, дозволений у підлітків, але наразі ситуація змінюється, адже отримані чудові результати щодо використання агоністів ГПП-1 [1, 3, 4].

Ефективність орлістату була доведена у багатьох дослідженнях. У середньому за даними 12 рандомізованих клінічних досліджень втрата ваги за рік у пацієнтів з надлишковою вагою і цукровим діабетом склала 2,6 кг за рік; 5 % зниження ваги вдалося

досягнути 27,7 % пацієнтів, а 10 % зниження — 20,2 % учасників. Ризик виникнення цукрового діабету 2-го типу знизився на 41 %, а прогресування — на 52 % серед пацієнтів з ожирінням і порушенням толерантності до вуглеводів за 4 роки спостереження. Відмічалася тенденція до зниження артеріального тиску на 1–3 мм рт.ст., а також рівня ліпідів (окрім тригліцеридів) [4].

Ліраглютид

Агоністи глюкагон-подібного пептиду (ГПП-1) були розроблені для лікування цукрового діабету 2-го типу, але їх позитивний вплив на інші органи і системи значно розширив показання до їх застосування. Так, серед їх механізмів дії розглядають глюкозо-залежну стимуляцію секреції інсуліну і зниження секреції глюкагону; сповільнення моторики шлунку та збільшення почуття ситості та наповнення після їди; зниження апетиту та споживання їжі за рахунок впливу на гіпоталамус, лімбічну систему та кору головного мозку. На ринку є декілька препаратів, які відрізняються молекулярно, проте найбільше доказових даних отримано з ліраглютидом [5, 7, 8, 9, 12].

Так ліраглютид, що використовується активно для лікування цукрового діабету 2-го типу у дозі 1,8 мг/день, показав вищу ефективність для зниження ваги у дозі 3,0 мг /день. На жаль, гастроінтестинальні побічні ефекти, насамперед нудота, що присутня майже у 25 % пацієнтів, можуть стати причиною відмови від лікування майже у 13 % учасників. Більшість пацієнтів все ж таки не мають побічних ефектів, а ступінь їх вираженості у разі наявності з часом знижується [7, 11, 12]. Важливим кроком є титрація дози препарату з 0,6 мг на день згідно інструкції. Описані випадки холелетіазу, в основному повязані з швидким зниженням ваги, та гострого панкреатиту, однак їх частота маленька і не залежить від дози ліраглютиду. Необхідність контролювати ліпазу та амілазу крові не була доведена.

Єдиними протипоказаннями щодо призначення ліраглютиду на сьогодні є вагітність, наявність в анамнезі медулярного раку або МЕН 2Б (синдрому множинної ендокринної неоплазії) [7].

Серія рандомізованих клінічних досліджень SCALE (Satiety and Clinical Adiposity Liraglutide Evidence in Nondiabetic and Diabetic people) Obesity and Prediabetes, the SCALE Diabetes and the SCALE Maintenance довела ефективність і безпеку ліраглютиду як препарату для лікування ожиріння. У середньому втрата ваги за рік у пацієнтів з надлишковою вагою і цукровим діабетом склала 5,6 кг за рік (5,2 % ваги) 5 % зниження ваги вдалося досягнути 36,1 % пацієнтів, а 10 % зниження — 22,5 % учасників. Окружність талії в середньому зменшилася на 4 см за рік, глікований гемоглобін знизився на 0,9 % у пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу, систолічний артеріальний тиск знизився у середньому на 2,7 та 2,4 мм рт.ст. у пацієнтів без / та з цукровим діабетом 2-го типу. Чудові результати були отримані щодо ліпідограми, до того ж у всіх параметрах — з підвищенням ліпопротеїдів високої щільності і зниженням всіх інших ліпідів. Також було показано зменшення серцево-судинної смертності на 22 % і смертності від усіх причин на 15 % у дослідженні LEADER [7, 8, 11].

У порівнянні з іншими препаратами ліраглютид теж виявляється найбільш потужним у пацієнток з синдромом полікістозних яєчників [13]. Так метааналіз 23 рандомізованих клінічних досліджень, проведених у групі жінок із зайвою вагою або ожирінням і синдромом полікістозних яєчників впродовж 12–26 тижнів показав зниження ваги на 5,2 кг у групі ліраглютиду, 3,2 кг у групі орлістата, 3,0 кг у групі ліраглютид 1,2 мг з метформіном, і 1,34 кг у групі метформіну [23].

Чудові результати щодо зниження як ваги, так і вісцерального жиру і жирової інфільтрації печінки були показані у ще одному дослідженні, яке включало жінок з надлишковою вагою і синдромом полікістозних яєчників. Через 26 тижнів застосування ліраглютиду у дозі 1,8 мг на день вага пацієнток знизилася в середньому на 5,2±0,7 кг. Вміст жиру у печінці знизився на 44 %, вісцеральної жирової тканини на 18 %, а частота неалкогольної жирової хвороби печінки

на 2/3. Рівні секс-стероїдзв'язуючого глобуліну зросли на 19 %, на стільки ж знизився рівень вільного тестостерону [24].

Деякі з доведених моногенних форм ожиріння, наприклад з мутаціями рецептору про-опіомеланокортину і меланокортину, які часто виникають ще у дитячому віці, теж виявилися чутливими до лікування ліраглютидом, що дає хороші шанси цій групі пацієнтів [21]. Так призначення ліраглютиду у дозі 3,0 мг на 16 тижнів знизило вагу на 6 % у пацієнтів з мутаціями (6,8 кг) та контрольною групою (6,1 кг). Також в основній групі зменшилася окружність талі на 5,4 см, вміст жирової тканини на 2,5 % і рівень інсуліну натще на 0,25 ммоль/л, що не відрізнялося статистично від групи контролю (без мутацій) [25].

Ліраглютид виявився безпечним і ефективним у лікуванні ожиріння в осіб похилого віку. Особливістю цієї групи пацієнтів є те, що просто обмеження калорій може посилювати саркопенію та остеопенію. Паралельно з дієтою, збагаченою білком (1,6 г/кг/день), а також амінокислотними комплексами з лейцином і холекальциферолом, на тлі принаймні 150 хв на тиждень помірної фізичної активності, призначення ліраглютиду у дозі 3 мг на день давало такі самі результати, як і у осіб молодшого віку. Орлістат дозволений до використання у осіб похилого віку, однак знижує абсорбцію жиророзчинних вітамінів, вміст яких і так знижується з віком. Цього не відбувається під час призначення агоністів глюкагон-подібного пептиду 1 типу. Баріатричні операції мають значно вищі ризики у цій групі пацієнтів, що погіршує прогнози [20].

Щодо інших вікових груп, то використання ліраглютиду схвалене Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) для підлітків від 14 років з 2020 року, після низки блискучих результатів у проведених дослідженнях. Так серед 125 пацієнтів 12–18 років, які отримували ліраглютид у дозі 3,0 мг на день впродовж 56 тижнів, зниження ваги більше 5 % від стартової досягли 43,3 % (проти 18,7 % у групі контролю), а більше 10 % ваги — 26,1 і 8,1 % відповідно [6].

У 2018 році були опубліковані результати подвійного, сліпого, плацебо-контрольованого дослідження ефективності та безпеки використання ліраглютиду у популяції дітей з ожирінням від 7 до 11 років. На тлі ефективного зниження ваги, ліраглютид мав 56 % побічних ефектів у порівнянні з 62,5 % у групі плацебо (однак потрібно зважати на маленьку вибірку — 16 пацієнтів у групі ліраглютиду і 8 у групі плацебо). Було описано 6 випадків асимптоматичних гіпоглікемій у 5 учасників, з яких 4 були на ліраглютиді [2].

Такий профіль ефективності і безпеки, особливо у порівнянні з іншими препаратами, а також можливість застосовувати його у підлітків і людей похилого віку робить ліраглютид номером один у світі щодо лікування ожиріння. Основні мінуси терапії — ін'єкційна форма і дорога вартість нівелюються зниженням ризику виникнення метаболічних ускладнень та зниженням серцево-судинних катастроф і загальної смертності.

Література

1. Camilleri M., Acosta A. Combination Therapies for Obesity // Metabolic syndrome and related disorders. – 2018. – V. 16, N.8. – P. 390-394.
2. Mastrandrea L.D., Witten L., Carlsson Petri K.C. et al. Liraglutide effects in a paediatric (7-11 y) population with obesity: A randomized, double-blind, placebo-controlled, short-term trial to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and pharmacodynamics // Pediatric Obesity. – 2019. – V. 14. e12495. – 9 p. - https://doi.org/10.1111/ijpo.12495.
3. Gorgojo-Martínez J.J., Basagoiti-Carreño B., Sanz-Velasco A. et al. Effectiveness and tolerability of orlistat and liraglutide in patients with obesity in a real-world setting: The XENSOR Study // Int J Clin Pract. – 2019. – V. 73, N. 11. doi: 10.1111/ijcp.13399.
4. Pilitsi E., Farr O.M., Polyzos S.A. et al. Pharmacotherapy of obesity: Available medications and drugs under investigation // Metabolism. – 2019. – V. 92. – P. 170-192. doi: 10.1016/j.metabol.2018.10.010.
5. Mehta A., Marso S.P., Neeland I. J. Liraglutide for weight management: a critical review of the evidence // Obesity science and medicine. – 2016. – 12 p. - https://doi.org/10.1002/osp4.84.
6. Kelly A.S., Auerbach P., Margarita Barrientos-Perez M. et al. A Randomized, Controlled Trial of Liraglutide for Adolescents with Obesity // N Engl J Med. – 2020. – V. 382, N. 22. – P. 2117-2128. doi: 10.1056/NEJMoa1916038.
7. Ladenheim E.E. Liraglutide and obesity: a review of the data so far // Drug Des Devel Ther. – 2015. – V. 9. – P. 1867-75. doi: 10.2147/DDDT.S58459.

8. Lin C-H., Shao L., Zhang Y-M. et al. An evaluation of liraglutide including its efficacy and safety for the treatment of obesity // Expert Opin Pharmacother. – 2020. – V. 21, N. 3. – P. 275-285. - doi: 10.1080/14656566.2019.1695779.
9. O'Neil P.M., Birkenfeld A. L., Barbara McGowan B. et al. Efficacy and safety of semaglutide compared with liraglutide and placebo for weight loss in patients with obesity: a randomised, double-blind, placebo and active controlled, dose-ranging, phase 2 trial // Lancet. – 2018. – V. 392(10148). – P. 637-649. - doi: 10.1016/S0140-6736(18)31773-2.
10. Gadde K.M., Martin C.K., Berthoud H-R., Heymsfield S.B. Obesity: Pathophysiology and Management // J Am Coll Cardiol. – 2018. – V. 71, N. 1. – P. 69-84. - doi: 10.1016/j.jacc.2017.11.011.
11. Pastor R., Tur J.A. Liraglutide for the Treatment of Obesity: Analyzing Published Reviews // Curr Pharm Des. – 2019. – V. 25, N. 15. – P. 1783-1790. - doi: 10.2174/1381612825666190701155737.
12. Knudsen L.B., Lau J. The Discovery and Development of Liraglutide and Semaglutide // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – V. 10. – P. 155. - doi: 10.3389/fendo.2019.00155.
13. Cena H., Chiovato L., Nappi R.E. Obesity, Polycystic Ovary Syndrome, and Infertility: A New Avenue for GLP-1 Receptor Agonists // J Clin Endocrinol Metab. – 2020. – V. 105, N. 8. - e2695-e2709. - doi: 10.1210/clinem/dgaa285.
14. Wadden T.A., Tronieri J.S., Sugimoto D. Liraglutide 3.0 mg and Intensive Behavioral Therapy (IBT) for Obesity in Primary Care: The SCALE IBT Randomized Controlled Trial // Obesity (Silver Spring). – 2020. – V. 28, N. 3. – P. 529-536. - doi: 10.1002/oby.22726.
15. Booth A., Magnuson A., Fouts J., Foster M.T. Adipose tissue: an endocrine organ playing a role in metabolic regulation // Horm Mol Biol Clin Invest. - 2016. – 18 p. - DOI 10.1515/hmbci-2015-0073.
16. Wilding J.P.H. Endocrine testing in obesity // Eur J Endo. – 2020. – V. 182. P. C13-C15. - https://doi.org/10.1530/EJE-20-0099.
17. Bray G.A., Kim K.K., Wilding JPH & World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // Obesity Reviews. – 2017. – V. 18. – P. 715–723. - https://doi.org/10.1111/obr.12551.
18. van Hulsteijn L.T., Pasquali R., Casanueva F. et al. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis // Eur J Endo. – 2020. – V. 182. – P. 11-21. - https://doi.org/10.1530/EJE-19-0666.
19. Pasquali R., Casanueva F., Haluzik M. et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: endocrine work-up in obesity // Eur J Endo. – 2020. – V. 182. – P. G1-G32. - https://doi.org/10.1530/EJE-19-0893.
20. Mechanick J.I., Hurley D.L., Garvey W.T. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement // Endocr Pract. – 2017. – V. 23, N. 3. – P. 372-378.
21. Buch A., Marcus Y., Shefer G., Zimmet P., Stern N. Approach to Obesity in the Older Population // J Clin Endocrinol Metab. – 2021. – V. 106, N. 9. P. 2788-2805. - doi: 10.1210/clinem/dgab359.
22. Janković D., Wolf P., Anderwald C.H. et al. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters // Obesity Surgery. – 2012. – V. 22. – P. 62-69. - https://doi.org/10.1007/s11695-011- 0545-4.
23. Wang F.F. et al. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. // Obes Rev - 2018. – V. 19(10). – P.1424-1445. - doi: 10.1111/obr.12720.
24. Frøssing S., Nylander M., Chabanova E. et al. Effect of liraglutide on ectopic fat in polycystic ovary syndrome: A randomized clinical trial // Diabetes Obes Metab. – 2018. – V. 20, N. 1. – P. 215-218.
25. Iepsen E.W. et al. Patients with Obesity Caused by Melanocortin-4 Receptor Mutations Can Be Treated with a Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonist // Cell Metab. 2018. – V. 28, N. 1. - P. 23-32.

Modern approaches to treatment of obesity

Cherenko M. S.

Abstract

Obesity is a chronic disease, spread of which is constantly increasing among adults, adolescents and children throughout the world. Obesity is a global epidemic. It is impossible to underestimate the risks of obesity. It has been statistically proven that it is associated with an increase in mortality and the risk of various diseases, primarily metabolic and cardiovascular, as well as oncological and psychological. Obesity reduces life expectancy by 0.8–13.7 years. In the US, a third of the adult population is overweight, and another third is obese. Statistics in the world are also disappointing - up to 650 million people are obese. It is believed that by 2030, the number of patients with this disease will exceed 44 %. Many studies are currently devoted studying the causes of obesity. Many genes are known to be associated with the development of obesity, but almost always a number of factors will influence development of this disease: among them of course eating habits and lifestyle. The question of the presence of certain factors often arises in the course of obesity and which endocrine problems that could lead to to weight gain. The article analyses existing data on factors leading to the development of obesity.

Key words: obesity, metabolic diseases, cardiovascular diseases, epidemic factors.

Можливості профілактики та лікування когнітивної дисфункції у осіб з цукровим діабетом

Маньковський Б. М.

Резюме

Ключовим питанням діабетології є попередження розвитку ускладнень цукрового діабету, зокрема когнітивних порушень і деменції. Для науковців, які досліджують цукровий діабет, природним є бажання вивчати передовсім роль контролю глікемії як потужного знаряддя в профілактиці ускладнень. Утім дотепер ніхто, на жаль, не навів жодних переконливих даних про можливий позитивний вплив інтенсивного контролю глікемії, компенсації цукрового діабету на стан когнітивних функцій. Цю можливість спеціально вивчали в дослідженні ACCORD-MIND, що було частиною дуже великого і важливого дослідження ACCORD (що ставило за мету отримати відповідь на питання про те, чи можна знизити ризик розвитку ускладнень у хворих на цукровий діабет 2-го типу за допомогою інтенсивного контролю глікемії, корекції артеріального тиску і дисліпідемії). У ACCORD-MIND було включено 2977 пацієнтів с цукровим діабетом 2-го типу у віці понад 55 років, розділених на 2 групи – більш і менш інтенсивного контролю глікемії; спостереження з оцінкою когнітивних функцій у динаміці тривало протягом 40 місяців. Дослідники з'ясували, що, хоча вираженість атрофії головного мозку була значущо меншою в групі пацієнтів, які отримували інтенсивну цукрознижувальну терапію (при цьому ставили за мету досягнути рівня глікозильованого гемоглобіну нижче 6,5 %), відмінностей у стані когнітивних функцій між 2 групами хворих виявлено не було [1]. Відсутність позитивного впливу інтенсивного контролю глікемії можна пояснити, принаймні частково, відносно молодим віком учасників дослідження (середній вік 62 роки), незначною виявленою зміною когнітивних функцій протягом терміну спостереження, який також, імовірно, був недостатньо довгим для виявлення відмінностей у показниках між 2 групами. Можливо, в разі подальшого тривалого спостереження над пацієнтами міг би бути отриманий ефект «пам'яті», і авторам удалося б зафіксувати позитивні зрушення з боку когнітивних функцій у групі інтенсивного контролю, однак, це припущення, природно, є умовним і гіпотетичним.

Попри виявлений у низці епідеміологічних досліджень взаємозв'язок між підвищенням рівнів глікемії, глікозильованого гемоглобіну і ризиком розвитку та прогресування когнітивних розладів і деменції, наявні на сьогодні результати досліджень, на жаль, не дають підстав зробити висновок про те, що за рахунок контролю глікемії, підтримки задовільних показників глікемії і глікозильованого гемоглобіну протягом тривалого періоду часу можна якимсь істотним чином знизити ризик розвитку синдрому когнітивних розладів і деменції, і тим більше немає даних про те, що таким чином можна поліпшити когнітивні функції у хворих на цукровий діабет.

Нещодавно було опубліковано нові дані, отримані в відомому дослідженні LOOK AHEAD, в якому вивчали вплив інтенсивної модифікації способу життя на ризик розвитку ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та ожирінням або надлишковою масою тіла (при цьому, як відомо, не було показано ефективності такого лікувального підхо-

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

ду). У новому аналізі наведено відомості про стан когнітивної функції у більш ніж тисячі пацієнтів з цукровим діабетом в залежності від зміни глікемії і маси тіла. Автори повідомляють, що зниження глікемії в результаті модифікації способу життя призводило до поліпшення показників когнітивних тестів, водночас зменшення маси тіла супроводжувалося певним погіршенням когнітивних функцій [2]. Якщо говорити про лікування хворих з цукровим діабетом 1-го типу та його вплив на когнітивну сферу, то тут, очевидно, найбільший інтерес становлять результати фундаментального інтервенційн ого дослідження Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), в якому, як відомо, порівнювали два терапевтичні підходи – інтенсивну і стандартну інсулінотерапію. Дослідники виявили значне (в середньому на 60 %) зниження ризику розвитку мікросудинних ускладнень за підвищення ризику гіпоглікемічних станів утричі в групі пацієнтів, які отримували інтенсивну інсулінотерапію. По завершенню цього дослідження пацієнтів і далі спостерігали в рамках епідеміологічного дослідження Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC), завдяки чому вдалося отримати дуже важливі дані про розвиток і прогресування низки ускладнень у хворих з цукровим діабетом 1-го типу. Порівняння когнітивних функцій на початку дослідження і через 18 років спостереження в рамках обох досліджень показало, що у цих хворих не відбулося істотного погіршення когнітивних функцій і, з одного боку, не було відзначено будь-якого позитивного впливу інтенсивної інсулінотерапії і обумовленої нею компенсації діабету, а, з іншого боку, не було виявлено і негативного впливу перенесених важких гіпоглікемічних станів на когнітивні функції (The Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT / EDIC) Study Research Group, 2007). Ці результати видаються доволі обнадійливими – в тому сенсі, що, хоча й не було зафіксовано позитивного додаткового впливу інтенсивної інсулінотерапії на когнітивні функції у хворих на цукровий діабет 1-го типу, відсутність їх зниження і, найголовніше, відсутність шкідливого впливу гіпоглікемічних станів, ризик яких часто підвищений при проведенні інтенсивної інсулінотерапії, дозволяє впевнено призначати такий метод лікування хворим, з огляду на його доведену ефективність у профілактиці розвитку важких ускладнень захворювання.

Певна річ, дуже важливо отримати інформацію про вплив найбільш використовуваних антигіперглікемічних препаратів на когнітивні функції і на ризик розвитку деменції у хворих на цукровий діабет. На жаль, наявна інформація з цього питання є доволі фрагментарною. У цьому плані вартими уваги є результати дослідження Orkaby et al. (2017), проведеного в США на популяції ветеранів армії у віці понад 65 років, в яке було включено 17 200 хворих, які отримували цукрознижувальний препарат метформін (що є, як відомо, препаратом 1-го ряду для лікування пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу) і 11 400 пацієнтів, яких лікували з застосуванням цукрознижувальних препаратів іншого класу – інсулінових секретагогів, похідних сульфонілсечовини (також дуже часто призначуваних антигіперглікемічних препаратів) [3]. Протягом 5-річного терміну спостереження було діагностовано 4906 нововиявлених випадків деменції. При цьому автори з'ясували, що в групі осіб, які отримували метформін, ризик деменції був знижений на 33 % у пацієнтів молодше 75 років і на 22 % у хворих старше 75 років у порівнянні з таким показником у пацієнтів, які приймали похідні сульфонілсечовини. Після статистичної корекції отриманих результатів з урахуванням можливого впливу низки інших факторів нижчий ризик деменції на тлі прийому метформіну зберігав значущість у хворих молодше 75 років. В іншому дослідженні, яке спиралося на аналіз 2 великих баз даних пацієнтів у США (що включали понад 75 тисяч осіб і близько 11 тисяч хворих на цукровий діабет), автори оцінювали ризик розвитку деменції у хворих на цукровий діабет 2-го типу, у яких першими призначеними цукрознижувальними препаратами були метформін або похідні сульфонілсечовини. При цьому було виявлено, що у осіб, яким було призначено метформін, ризик деменції був достовірно знижений на 7 і 11 % при аналізі 2 баз даних в порівнянні з таким ризиком у хворих, які отримували похідні сульфонілсечовини [4]. Беручи до уваги надзвичайно часте призначення метформіну хворим з

цукровим діабетом 2-го типу, інші позитивні властивості цього препарату, безпеку, доведену понад 60 роками активного використання, зазначений позитивний вплив препарату на зниження ризику деменції є дуже обнадійливим фактом. Щоправда, ці дослідження були ретроспективними, тож вони, певна річ, не можуть дати остаточної відповіді на питання про можливість і доцільність використання метформіну, зокрема для профілактики розвитку когнітивних розладів і деменції.

Цікаві результати було отримано в великому проспективному 5-річному дослідженні, проведеному в Тайвані, в якому вивчали ризик розвитку деменції залежно від прийому антигіперглікемічних препаратів у 51 415 хворих на цукровий діабет у віці понад 65 років, починаючи з моменту інтенсифікації цукрознижувальної терапії на тлі початкового прийому метформіну. Результати засвідчили, що у пацієнтів, які отримували комбіновану терапію метформіном і представником класу тіазолідиндіонів, піоглітазоном, ризик розвитку деменції був значущо нижчим на 44 %, ніж у хворих, які приймали комбінацію метформіну та похідних сульфонілсечовини. Також прийом метформіну разом з піоглітазоном був пов'язаний з меншим ризиком деменції в порівнянні з прийомом таких комбінацій, як метформін і акарбоза, метформін та похідні меглітиніду (репаглінід), метформін та інгібітори дипептидил-пептідази-4 (ДПП-4), метформін і інсулін, хоча в цих випадках ці відмінності не мали аж такого вираженого характеру й не досягали рівня статистичної значущості [5]. McMillan та співавт. (2018) опублікували метааналіз 13 досліджень, у яких вивчали вплив різних цукрознижувальних препаратів на ризик розвитку когнітивної дисфункції і деменції у хворих на цукровий діабет. Варто особливої уваги, що автори цього метааналізу виявили зростання ризику розвитку деменції на 21 % у пацієнтів, яких лікували інсуліном, у порівнянні з таким ризиком у пацієнтів, які не отримували інсулін, і ця відмінність була статистично значущою. У метааналіз було включено 3 дослідження, в яких вивчали ризик деменції у на тлі прийому метформіну, й вони не показали впливу метформіну на ризик деменції (відносний ризик становив 1,08 (0,49–2,36)) [6]. Також не було виявлено статистично значущого впливу на ризик деменції препаратів – похідних сульфонілсечовини. Водночас метааналіз показав протективний вплив препаратів тіазолідиндіонів (піоглітазон, розиглітазон), прийом яких призводив до зниження ризику деменції на 29 % (RR 0,71; 95 % CI 0,55-0,93). Також у цьому метааналізі було показано значне (на 77 %) зростання ризику деменції у пацієнтів, у яких спостерігали тяжкі гіпоглікемічні стани. Негативний вплив інсуліну було також виявлено раніше в одному з перших досліджень, що показали взаємозв'язок між цукровим діабетом і деменцією – у відомому Роттердамському дослідженні. Його результати засвідчили, що ризик розвитку деменції у пацієнтів з цукровим діабетом значущо підвищений в 1,3 раза, але у хворих, які отримували інсулінотерапію, такий ризик зростав в 3,2 раза [7]. Під час подальшого понад 2-річного проспективного спостереження було виявлено ще сильніший взаємозв'язок цукрового діабету і деменції, а саме підвищення ризику деменції в цілому в групі осіб з діабетом на 90 %, а у хворих на інсулінотерапії – в 4,3 раза [8].

Останній з опублікованих метааналізів недавно представили Zhou et al. [9]. Автори проаналізували результати 17 досліджень, що включали понад 1 мільйон 200 тисяч обстежених осіб. Ці результати становлять безсумнівний інтерес, оскільки в авторів була можливість зіставити вплив на розвиток деменції різних класів сучасних цукрознижувальних препаратів (щоправда, вони не мали достатньої кількості даних для аналізу впливу інгібіторів натрій-залежного котранспортера глюкози-2 (НЗКТГ-2) і агоністів рецепторів глюкагон-подібного пептиду-1 (ГПП-1)). Автори з'ясували, що пацієнти, які приймали препарати – ДПП-4, мали найменший ризик розвитку деменції в порівнянні з тими, хто не приймав жодних цукрознижувальних препаратів (зниження ризику склало 46 %), і в порівнянні з пацієнтами на інсулінотерапії (на 65 %). Прийом метформіну також знижував ризик деменції (на 25 % в порівнянні з відсутністю лікування і на 52 % в порівнянні з інсуліном). Значуще зменшення ризику деменції автори зафіксували й у пацієнтів, які отримували тіазолідиндіони

і похідні сульфонілсечовини, в порівнянні з тими, хто не приймав жодних препаратів, і пацієнтами, які отримували інсулін. Інгібітори ДПП-4 значно знижували ризик хвороби Альцгеймера, водночас прийом інсуліну підвищував цей ризик [9]. Цілком імовірно, що виявлений негативний вплив інсуліну на розвиток деменції обумовлений значно більшою частотою гіпоглікемії при лікуванні цим препаратом. Водночас, як підкреслюють Zhou та співавт., інтерпретація даних є доволі проблематичною, оскільки в більшості з включених в метааналіз досліджень не проводили належної корекції з урахуванням тривалості і тяжкості цукрового діабету [9].

Крім того, більшість досліджень, у яких вивчали вплив антигіперглікемічної терапії на ризик розвитку когнітивних розладів і деменції, були обсерваційними і ретроспективними. Натомість, за сучасними вимогами, для отримання відповіді на це питання потрібні дані проспективних рандомізованих контрольованих (з групою плацебо або іншими групами порівняння) досліджень, які, проте, вкрай важко планувати і проводити з огляду на непередбачуваність розвитку когнітивної дисфункції у пацієнтів з цукровим діабетом, наявність дуже багатьох чинників, які треба контролювати (як-от контроль глікемії і артеріального тиску, тривалість діабету, наявність інших ускладнень, специфічні фактори, що впливають на стан когнітивних функцій, зокрема рівень освіти, депресія тощо) і, безперечно, економічні обмеження.

Найновіші результати пропонує дослідження The Sydney Memory and Ageing Study, що включало понад 1 тисячу осіб віком 70–90 років, серед них 123 учасники з цукровим діабетом, яких спостерігали протягом 6-річного періоду часу. Автори з'ясували, що швидкість зниження когнітивних функцій – і в цілому, і окремо оціненої виконавчої функції – була значущо нижчою в групі пацієнтів, які отримували цукрознижувальну терапію метформіном, у порівнянні з відповідними показниками у пацієнтів, що приймали інші антигіперглікемічні препарати, а ризик розвитку деменції був більш ніж у 5 разів вищим у пацієнтів, які не отримували метформін, в порівнянні з хворими, які приймали метформін [10]. Безперечно, величезний інтерес з наукового та клінічного поглядів становитимуть результати дослідження MAP (Metformin in Alzheimer's Dementia Prevention), яке заплановане в 11 університетських центрах у США. Це рандомізоване плацебо-контрольоване клінічне дослідження, в яке буде включено 370 людей з різним ступенем вираженості синдрому помірних когнітивних розладів, що не хворіють на цукровий діабет, у віці 55–90 років. Учасники дослідження отримуватимуть метформін (продовженого вивільнення – Глюкофаж XR) з поступовим збільшенням дози до 2000 мг на добу або плацебо протягом 24 місяців: кожні 6 місяців їм проводитимуть тести для оцінки когнітивних функцій, а також у половини учасників виконають магнітно-резонансну томографію головного мозку. Очікуваний час закінчення дослідження – квітень 2024 року.

У нашій клініці ми виявили дещо гірші показники когнітивних функцій, оцінюваних за мініментальною шкалою, у хворих на цукровий діабет 1-го типу, які отримують інсулінотерапію за допомоги людських інсулінів, у порівнянні з показниками у пацієнтів, яким призначали більш сучасні препарати інсуліну – інсулінові аналоги (базальні й ультракороткої дії): 27,9 ± 0,31 і 25,6 ± 0,55 бала, у хворих, які отримували інсулінові аналоги і людські інсуліни відповідно, $p < 0,05$. Вірогідно, що деяке погіршення когнітивних функцій у групі пацієнтів, які отримували людські інсуліни, було обумовлене вищою частотою розвитку гіпоглікемічних станів, ризик яких, як відомо, значно нижчий при використанні інсулінових аналогів.

На жаль, у більшості опублікованих дотепер великих досліджень, в яких вивчали кардіоваскулярну безпеку і ефективність нових цукрознижувальних засобів, когнітивні функції не були визначені як одна з первинних точок. Виняток становить дослідження CAROLINA, в якому проводили окреме піддослідження CARMELINA-COG, що вивчало вплив на когнітивну сферу препарату лінагліптин. У це піддослідження було включено 1545 хворих на цукровий діабет 2-го типу зі зниженням функції нирок, які отримували терапію інгібітором ДПП-4 лінагліптином або плацебо. Протягом 2,5-річного періоду спостереження значне погіршення когнітивних функцій було відзначено у 28,4

хворих, які приймали лінагліптин, і у 29,3 % учасників у групі плацебо, тобто не було виявлено впливу лікування лінагліптином на стан когнітивних функцій [11]. Іншим великим дослідженням, в якому звертали особливу увагу на стан когнітивної функції, було CAROLINA-COGNITION Study – ще одна складова частина дослідження CAROLINA, яку було присвячено порівняльному вивченню кардіоваскулярної безпеки й ефективності інгібітора ДПП-4 лінагліптину і цукрознижувального препарату глімепіриду, що належить до групи похідних сульфонілсечовини, у хворих з цукровим діабетом 2-го типу і високим кардіоваскулярним ризиком. У 1618 пацієнтів, які отримували лінагліптин, і 1545 хворих, яким був призначений глімепірид, оцінювали стан когнітивної функції, спостерігаючи їх протягом понад 6 років. Прискорене когнітивне зниження було відзначене у 27,8 % і 27,6 % учасників, які отримували лінагліптин і глімепірид відповідно [12]. Таким чином, хоча не вдалося показати можливість протективного впливу на стан когнітивної сфери інгібітора ДПП-4 лінагліптину, позитивним моментом у результатах цього дослідження, на наш погляд, можна вважати «реабілітацію» похідних сульфонілсечовини (в цьому випадку глімепіриду), призначення якого не справляло негативного впливу на когнітивні функції.

Щойно перед виходом цієї монографії було опубліковано додаткові результати дослідження REWIND, в якому вивчали безпеку та ефективність цукрознижувального препарату дулаглютид, що належить до класу агоністів рецепторів ГПП-1, у порівнянні з плацебо на тлі стандартної цукрознижувальної терапії у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу з додатковими факторами розвитку серцево-судинних захворювань. У цьому дослідженні за участі 8828 пацієнтів у віці понад 50 років оцінювали когнітивні функції через 2,5 року після початку дослідження і в кінці терміну спостереження. Було з'ясовано, що лікування дулаглютидом призводило до зниження ризику суттєвого погіршення когнітивних функцій на 14 % у порівнянні з прийомом плацебо [13]. Одним із можливих пояснень позитивного впливу дулаглютиду на збереження когнітивних функцій може бути встановлене раніше в цьому ж дослідженні REWIND зменшення ризику розвитку інсульту під впливом прийому препарату (це буде докладніше обговорено у відповідному розділі). Утім, статистичний аналіз отриманих даних з урахуванням зменшеного ризику інсульту показав, що позитивний вплив дулаглютиду на стан когнітивної сфери зберігався. Отже результати цього дослідження дають певні обґрунтовані надії припускати, що дулаглютид і, можливо, інші препарати з класу агоністів рецепторів ГПП-1 можуть справляти нейропротективну дію, знижуючи ризик розвитку когнітивних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Пацієнтів з деменцією лікують у спеціалізованих центрах наші колеги психіатри й неврологи, тож питання терапії таких хворих виходять за межі цієї роботи. Водночас вважаємо, що, говорячи про терапію хворих із цукровим діабетом, важливо проаналізувати наявні на сьогодні дані про ймовірний вплив лікарських препаратів, що їх зазвичай застосовують у комплексній терапії пацієнтів із цукровим діабетом, на ризик розвитку та перебіг когнітивних розладів.

Обговорюючи вплив деяких цукрознижувальних препаратів на когнітивні функції, вважаємо корисним звернутися до результатів досліджень, у яких вивчали вплив цих лікарських засобів на ризик розвитку когнітивних розладів і деменції у осіб, які не хворіють на цукровий діабет.

Відповідно до припущення про те, зниження рівня інсуліну і інсулінорезистетності в головному мозку відіграє важливу роль у патогенезі хвороби Альцгеймера, безсумнівний інтерес становлять спроби уповільнити розвиток когнітивних порушень і хвороби Альцгеймера шляхом введення інсуліну інтраназально, адже цей спосіб введення інсуліну забезпечує його надходження безпосередньо в мозок. Перші результати досліджень в цьому напрямі були доволі обнадійливими. Зокрема інтраназальне введення інсуліну в дозах 20–40 Од протягом 4 місяців 104 особам з помірними когнітивними порушеннями або ранньою стадією хвороби Альцгеймера призводило до поліпшення пам'яті і когнітивних функцій у цілому, що їх оцінювали за спеціальним шкалами ADAS-Cog і ADCS-AD. Більше того, введення інсуліну сприяло уповільненню процесу нейро-

дегенерації [14]. Ці дані стали підставою для більшого дослідження SNIFF у 25 центрах за участю 289 пацієнтів з помірними когнітивними розладами або ранніми стадіями хвороби Альцгеймера, яким вводили інтраназально 20 Од інсуліну або плацебо протягом 12 місяців. На жаль, результати цього більшого дослідження виявилися негативними і не показали жодних переваг введення інсуліну [15]. Проте слід зазначити, що пристрій для введення інсуліну функціонував не надто надійно й часто потребував заміни, тож, імовірно, ці технічні проблеми могли вплинути на отримані негативні результати дослідження. Це припущення має право на життя, оскільки у 49 обстежених осіб, у яких використовували такий самий пристрій для інтраназального інсуліну як і в першому пілотному дослідженні, інсулін позитивно впливав на когнітивні функції. З огляду на ці суперечливі результати не можна сформулювати остаточної думки про можливості використання інсуліну як методу профілактики і лікування когнітивних розладів. З цією метою заплановано провести ще одне дослідження III фази для вивчення впливу інсуліну, що вводиться інтраназально, на когнітивні функції, яке має розпочатися незабаром. В огляді низки інших досліджень, представленому Avgerinos та співавт. (2018), було продемонстровано, що інтраназальне введення інсуліну особам з хворобою Альцгеймера і синдромом помірних когнітивних порушень призводило до деякого поліпшення вербальної пам'яті, але не впливало на інші когнітивні функції [16].

Слід звернути увагу на певне протиріччя в питанні про вплив інсуліну на розвиток когнітивних розладів. Зокрема, вище ми зазначали, що наявні на сьогодні дані літератури вказують на ймовірне підвищення ризику розвитку деменції і когнітивних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом, які отримують інсулінотерапію. Водночас досліджують імовірний вплив інсуліну як засобу лікування когнітивної дисфункції у осіб без діабету. Вірогідно, що інсулін може призводити до погіршення когнітивної функції при системному введенні за рахунок вираженого цукрознижувального ефекту і підвищення ризику важких гіпоглікемічних станів, натомість особам з когнітивними порушеннями без діабету препарат вводять інтраназально, тож він не справляє системного впливу й не знижує вміст глюкози в крові, а діє безпосередньо в головному мозку як нейромодулятор і нейромедіатор.

У невеликому пілотному дослідженні, що включало 80 осіб з амнестичною формою синдрому помірних когнітивних розладів, автори виявили деяке поліпшення тесту на відтворювання слів під впливом призначення препарату метформін протягом 12 місяців, що ймовірно, може вказувати на деякий потенціал метформіну як засобу, який поліпшує когнітивні функції [17]. Утім у недавно опублікованому ретроспективному дослідженні, заснованому на аналізі 2 великих баз даних пацієнтів у США з загальною кількістю понад 125 тисяч осіб, призначення метформіну не призводило до зниження ризику розвитку деменції в порівнянні з таким у пацієнтів з діабетом, які отримували цей препарат [18]. Говорячи про вплив цукрознижувальних препаратів на стан когнітивної сфери, слід зауважити, що деякі надії покладаються на нові лікарські засоби. Так, нещодавно було з'ясовано, що аналог ГПП-1, ліраглютид, який належить до класу інкретинових препаратів, поліпшував короткочасну і довгострокову пам'ять у хворих на цукровий діабет 2-го типу в порівнянні з прийомом плацебо [19]. Щоправда, це порівняння проводили на зовсім невеликій кількості осіб – 16 пацієнтах з цукровим діабетом 2-го типу, тож воно, зрозуміло, не може бути підставою для рекомендацій про застосування ліраглютиду як засобу профілактики когнітивних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом або в загальній популяції. Водночас ці результати можна розглядати в контексті наведених вище даних про нейропротективний вплив іншого агоніста рецепторів ГПП-1 – дулаглютиду, адже сукупно вони дають певні підстави говорити про ймовірний позитивний вплив препаратів цього класу на попередження когнітивних розладів у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу.

Оскільки комплексна терапія хворих з цукровим діабетом 2-го типу з метою зниження кардіоваскулярного ризику включає перелік препаратів, як-от антигіпертензивні засоби, статини, антитромбоцитарні препарати, надзвичайно важливо дослідити вплив цих препаратів на когнітивну функцію.

У антигіпертензивній гілці дослідження ACCORD-MIND, де учасники отримували інтенсивнішу антигіпертензивну терапію, що мала на меті зниження артеріального тиску нижче 120/80 мм рт.ст., цей терапевтичний підхід не показав ефективності щодо впливу на стан когнітивних функцій у пацієнтів з діабетом. Навпаки, ця терапія призводила до посилення атрофії головного мозку у хворих на цукровий діабет 2-го типу [20]. Ці результати дещо приголомшують, адже контроль і корекція підвищеного артеріального тиску є одними з основних, доведених і ефективних підходів до зниження серцево-судинної захворюваності та смертності й у загальній популяції, й у хворих на цукровий діабет. До того ж, беручи до уваги визначально підвищений ризик, у осіб з діабетом, за даними більшості інтервенційних досліджень, ефективність зниження артеріального тиску як методу профілактики кардіоваскулярних захворювань в абсолютних значеннях є навіть вищою. З погляду клініцистів ми хотіли б сподіватися на те, що ефективні методи серцево-судинної профілактики будуть «працювати» і в плані попередження когнітивних розладів у хворих на цукровий діабет; утім дослідження ACCORD-MIND цього не виявило. Разом із тим важливо відзначити, що тлумачити ці дані слід з урахуванням дизайну і результатів антигіпертензивної гілки дослідження ACCORD в цілому. Як відомо, в цьому дослідженні порівнювали вплив 2 режимів антигіпертензивної терапії – інтенсивнішого з метою зниження артеріального тиску до 120/80 рт.ст. і менш інтенсивного, за якого тиск підтримували не вище 140/90 мм рт.ст., і в загальній групі пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу такий строгий контроль артеріального тиску не показав достовірних переваг. Тому, на наш погляд, результати антигіпертензивної гілки дослідження ACCORD-MIND варто розглядати з певними застереженнями, оскільки цілі зниження тиску в групі інтенсивної терапії були, мабуть, зайве агресивними й жорсткішими порівняно з чинними рекомендаціями провідних діабетологічних товариств з лікування артеріальної гіпертензії, які радять підтримувати артеріальний тиск нижче 130/80 мм рт.ст. (але не нижче 120/80 мм рт.ст.).

Корисні дані про ефективність корекції артеріального тиску для профілактики когнітивних розладів і деменції надає дослідження SPRINT-MIND, що є частиною великого дослідження SPRINT (детальніше про його результати йтиметься в наступних розділах). У цьому піддослідженні вивчали вплив жорсткого контролю артеріального тиску (нижче 120/80 мм рт.ст.) на ризик розвитку деменції, синдрому помірних когнітивних розладів, а також на динаміку окремих когнітивних функцій у великої кількості людей, серед яких, утім, не було хворих на цукровий діабет та осіб, які перенесли гострі порушення церебрального кровообігу. При цьому було виявлено, що такий жорсткий контроль артеріального тиску в порівнянні з групою осіб, у яких артеріальний тиск підтримували в межах менше 140/90 мм рт.ст., статистично значущо знижував ризик розвитку синдрому помірних когнітивних розладів (на 19 %), незначущо зменшував ризик деменції (на 17 %), проте не впливав на окремі когнітивні функції – пам'ять, виконавчу функцію і швидкість обробки інформації [21]. Автори цього дослідження вважають, що позитивний вплив нормалізації артеріального тиску може проявлятися загальним поліпшенням з боку когнітивної сфери без специфічного впливу на будь-які окремі когнітивні функції.

Слід зазначити, що найновіший метааналіз досліджень щодо впливу антигіпертензивної терапії на ризик розвитку когнітивних розладів і деменції, в який було включено 14 опублікованих до 2019 року досліджень, що охоплювали понад 96 тисяч учасників із середнім терміном спостереження більше 4 років, показав, що антигіпертензивна терапія призводила до значущого зниження когнітивних розладів або деменції (на 7 %) і уповільнення регресу когнітивних функцій з плином часу (також на 7 %) в порівнянні з групами контролю, в які входили особи, які одержували плацебо або менш активну антигіпертензивну терапію [22]. Хоча цей метааналіз не вивчав прицільно питання про ефективність антигіпертензивної терапії у хворих на цукровий діабет, його результати становлять, на наш погляд, безсумнівний інтерес з огляду на велику кількість проаналізованих даних. Варто зауважити, що, хоча на індивідуальному рівні зниження артеріального тиску не справляє значного превентивного впливу щодо запобігання когнітивних

розладів і деменції, на популяційному рівні зазначене зниження ризику навіть на 7 % є доволі вагомим, беручи до уваги кількість людей, які страждають на артеріальну гіпертензію, і мільйони щорічно діагностованих у світі нових випадків деменції.

Окремо слід зупинитися на питанні впливу статинів на когнітивну сферу і ризик розвитку деменції у хворих на цукровий діабет. Завважимо, що це дуже важливе з клінічного погляду питання привертає увагу (ймовірно, надмірну) також і людей, дуже далеких від медицини. Як відомо, призначення статинів у наші дні є обов'язковим компонентом комплексної терапії пацієнтів з цукровим діабетом у віці понад 40 років, причому незалежно від вихідних показників вмісту загального холестерину або ліпопротеїдів низької щільності в крові. Відповідно до сучасних рекомендацій і діабетологічних, і кардіологічних товариств у лікуванні хворих на цукровий діабет старше 40 років питання полягає не в тому, призначати чи не призначати статини, а в тому, які дозування яких саме препаратів обрати, враховуючи ступінь вихідного серцево-судинного ризику у пацієнта (тобто застосувати більш чи менш агресивну терапію). Оскільки прийом статинів є довічним і в жодному разі не «курсовим» або переривчастим, тож триває протягом багатьох років, а також з огляду на те, що серед пацієнтів, які отримують ці призначення, багато осіб похилого і старечого віку, великий інтерес викликає питання про те, чи не сприяє прийом статинів погіршенню когнітивної функції і розвитку деменції. Це питання є актуальним ще й з того погляду, що в ранніх дослідженнях з вивчення впливу одного з перших гіполіпідемічних засобів клофібрату (який не належить до класу статинів і не більше не застосовується) було виявлено ознаки, що вказували на можливе зростання ризику розвитку деменції. Крім того, у низки хворих у процесі післяреєстраційного спостереження безпеки прийому статинів виявляли деяке зниження пам'яті, й цео навіть дало підстави Управлінню з питань контролю якості харчів і ліків США (FDA) зажадати, щоб виробники вказували погіршення пам'яті як можливий побічний ефект прийому статинів. Утім після цього було опубліковано результати великих досліджень, які, на наш погляд, розставили крапки над «і» в цьому питанні. Так, Swiger та співавт. (2013) проаналізували результати 41 дослідження, що включали сумарно 23 тисячі осіб без початково наявних проблем з пам'яттю, яких спостерігали впродовж тривалого часу (до 25 років) [23]. Автори з'ясували, що прийом статинів не призводив до зниження пам'яті або інших порушень когнітивних функцій і, навпаки, прийом цих препаратів довше 1 року був пов'язаний зі зниженням ризику розвитку деменції на 29 %. У ще одному недавньому більшому метааналізі, який охоплював 31 велике дослідження і понад 3 мільйони 300 тисяч учасників, 185 тисячам з яких було діагностовано деменцію, автори з'ясували, що прийом статинів був пов'язаний з статистично значущим зниженням ризику деменції на 15 зокрема хвороби Альцгеймера на 19 % і відмінної від хвороби Альцгеймера деменції – також на 19 % [24]. Більше того, кожен додатковий рік прийому статинів показував зниження ризику деменції на 20 %. Також зниження ризику деменції на 17 % і хвороби Альцгеймера на 31 % на тлі прийому статинів виявили і в ще одному дуже великому метааналізі, який включав 30 досліджень, понад 9 мільйонів осіб і понад 84 тисяч випадків деменції [25]. Найновіше дослідження, спеціально присвячене питанню про зв'язок між прийомом статинів і ризиком розвитку деменції, провели в Німеччині. У нього було включено близько 25 тисяч осіб віком понад 65 років (половина з деменцією і половина без деменції), яких спостерігали протягом 2015–2019 років. Результати показали, що прийом статинів призводив до значущого зниження ймовірності розвитку деменції в цілому й найбільшою мірою – судинної деменції [26]. Слід сказати, що в цих публікаціях не вивчали окремо взаємозв'язок статинів і когнітивних розладів у групах хворих на цукровий діабет. Водночас у всіх дослідженнях, охоплених згаданими метааналізами, велика кількість включених осіб мали діагностований цукровий діабет. Крім того, немає жодних даних, які давали б підстави припустити можливість специфічного (позитивного чи негативного) впливу статинів на когнітивну сферу у пацієнтів з цукровим діабетом. У дослідженні ACCORD-MIND, про результати якого йшлося вище, також

порівнювали стан когнітивних функцій у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу, які отримували комбіновану терапію статинами (симвастатином) і фібратом (фенофібратом) у зіставленні з групою пацієнтів, які отримували тільки симвастатин. Автори з'ясували, що комбінована гіполіпідемічна терапія не впливала суттєво на стан когнітивної сфери в порівнянні з симвастатином [27].

Резюмуючи наявні дані доказової медицини, можна сказати, що прийом статинів не призводить до погіршення когнітивних функцій і, ймовірно, навіть знижує ризик розвитку деменції. Тому слід рекомендувати активно призначати статини хворим на цукровий діабет з метою профілактики кардіоваскулярної захворюваності та смертності, водночас сподіваючись, що статини можуть бути ефективні і в плані зниження ризику деменції.

Ще одним препаратом, який часто призначають з метою профілактики розвитку серцево-судинних захворювань і в загальній популяції, і хворим на цукровий діабет, є аспірин. На жаль, в недавно завершеному в США та Австралії великому рандомізованому дослідженні з понад 19 тисячами учасниками віком понад 70 років, яких спостерігали протягом 4,7 року, було показано, що прийом аспірину в дозі 100 мг на добу не призвів до жодного зниження ризику розвитку деменції і синдрому помірних когнітивних порушень [28]. Цікаво відзначити, що в осіб, які дотримуються так званої середземноморської дієти, основними компонентами якої є риба (не рідше 2 разів на тиждень), овочі, фрукти, продукти з цільного зерна та горіхи, а споживання червоного м'яса обмежене, низка проспективних досліджень виявила значне (на 45–50 %) зниження ризику розвитку когнітивних розладів [29]. Оскільки в багатьох дослідженнях було переконливо продемонстровано позитивний вплив такої дієти на зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань, зокрема й у пацієнтів з цукровим діабетом, цілком імовірно, що модифікація харчових звичок з метою їх наближення до середземноморської дієти може сприяти і профілактиці розвитку когнітивної дисфункції.

Іншим неспецифічним, але дуже важливим напрямом профілактики когнітивних розладів є збільшення фізичної активності, що поза сумнівом, позитивно впливає на попередження багатьох серцево-судинних захворювань і загальної смертності в цілому. Показано, що фізичні навантаження помірної та сильної інтенсивності сприяють поліпшенню когнітивних функцій і уповільненню їх зниження з плином часу [30]. Усталеною є думка, що найважливішим компонентом успішної терапії хворих на цукровий діабет 2-го типу та попередження розвитку у них серцево-судинних захворювань є дотримання так званого здорового способу життя, тобто збільшення фізичної активності, відмова від куріння, збалансоване харчування. Важливо підкреслити, що в останні роки накопичено чимало даних про те, що такий підхід здатний також значно зменшити ризик розвитку хвороби Альцгеймера, принаймні в загальній популяції. Так, недавно опубліковане лонгітудинальне дослідження, в якому було проаналізовано ризик розвитку хвороби Альцгеймера в 2 когортах – Chicago Health and Aging Project (1845 осіб) і Memory and Aging Project (920 осіб) показало, що дотримання 5 правил – а саме відмова від куріння, фізичне навантаження середньої і значної інтенсивності більше 150 хвилин на тиждень, середземноморська дієта, помірне споживання алкоголю (від 1 до 15 г етанолу на день для жінок і від 1 до 30 г на день для чоловіків), а також розв'язання когнітивних завдань особами похилого та старечого віку – зменшувало ризик розвитку хвороби Альцгеймера на 60 %, а дотримання 2–3 із цих рекомендацій – на 37 % в порівнянні з особами, які не дотримувалися цих рекомендацій або виконували тільки 1 з 5 рекомендацій [31].

Важливим для зниження ризику деменції є й підтримання нормальної маси тіла, про що зокрема свідчать нещодавно опубліковані дані тривалого проспективного дослідження English Longitudinal Study, що включало понад 6500 осіб старше 50 років, яких спостерігали протягом 11 років. Результати засвідчили значне зростання (на 31 %) ризику деменції з ожирінням (індекс маси тіла був вище 30 кг / м2) в порівнянні з особами з початково нормальною масою. Найбільш виражено ризик деменції зростав у жінок і за так званого центрального ожиріння, тобто переважному відкладенні жирової тканини в ділянці передньої черевної стінки

[32]. Значне зростання частоти деменції і хвороби Альцгеймера у людей, які зловживали їжею, що містить багато рафінованих вуглеводів, продемонстровано і в недавньому дослідженні у Франції [33].

З огляду на те, що більшість пацієнтів із цукровим діабетом 2-го типу мають надлишкову масу тіла й ожиріння, акцент у профілактиці когнітивних розладів на зниження маси тіла може бути найбільш доречним саме в цій категорії хворих. Утім дані про ожиріння як самостійний фактор ризику погіршення когнітивних функцій і розвитку деменції є досить суперечливими. У нещодавно опублікованому дослідженні, що включало більше півмільйона жителів Великої Британії, яких спостерігали протягом 8-річного періоду, було виявлено майже дворазове зростання ризику деменції в осіб зі зниженою масою тіла в порівнянні з таким ризиком у людей з нормальною масою. Більше того, ризик деменції знижувався при збільшенні ваги людей – на 19 % у осіб з надлишковою масою тіла і на 22 % у людей з ожирінням в порівнянні з показником у людей з нормальною вагою [34].

Важливо окремо наголосити на взаємозв'язку між курінням і ризиком розвитку нейродегенеративних захворювань, зокрема хвороби Альцгеймера і деменції, що був переконливо доведений у багатьох епідеміологічних і клінічних дослідженнях, і в експериментальних роботах, і в дослідженнях активності процесів нейродегенерації у людей.

Підсумовуючи сучасні знання в галузі епідеміології деменції і хвороби Альцгеймера і результати проведених клінічних досліджень, група провідних науковців у цій галузі, об'єднана в рамках проекту Lancet Commission on dementia prevention, intervention, and care, 2017 року виділила 9 факторів, що піддаються модифікації, вплив на які потенційно може значно знизити ризик розвитку деменції, а 2020 року цей список був доповнений ще 3 факторами і розділений залежно від впливу в різні вікові періоди життя. Цими факторами ризику розвитку деменції і хвороби Альцгеймера є: в ранньому віці (до 45 років) – низький рівень освіти; у осіб середнього віку (45–65 років) – зниження слуху, травматичні ушкодження головного мозку, артеріальна гіпертензія, зловживання алкоголем і ожиріння; і в осіб похилого віку (старше 65 років) – куріння, депресія, соціальна ізоляція, низька фізична активність і цукровий діабет. Корекція цих факторів може призвести до зниження ризику розвитку деменції на 40 % [35]. Слід звернути увагу на той факт, що багато з зазначених факторів ризику більшою мірою характерні й яскравіше виражені в країнах з низьким і середнім рівнем соціально-економічного розвитку (приміром, забруднення повітря, погана освіта), що й визначає фіксоване останніми роками значніше зростання захворюваності та поширеності деменції саме в цих країнах (до яких, на жаль, наразі належить і Україна). Також варто звернути увагу на те, що багато з перерахованих факторів (соціальна ізоляція, низька фізична активність і деякі інші) стають особливо актуальними під час глобальних пандемій, як, наприклад, під час пандемії коронавірусної інфекції COVID-19. Виходячи із значущості виявлених чинників, експертна група сформулювала такі рекомендації з профілактики деменції і хвороби Альцгеймера: підтримання артеріального тиску нижче 130 мм рт.ст., причому антигіпертензивну терапію за потреби слід починати якомога раніше; боротьба з забрудненням повітря і курінням, зокрема й з пасивним курінням; упередження втрати слуху й активна корекція його порушень за допомогою відповідних слухових апаратів; обмеження у вживанні алкоголю; розширення фізичної активності, зокрема в осіб середнього віку і старших людей; профілактика ожиріння; профілактика цукрового діабету; попередження травм головного мозку; доступність початкової та середньої освіти (саме краща освіта формує когнітивний резерв, який «захищає» від деменції в майбутньому). Асоціація з вивчення хвороби Альцгеймера саме проводить 2-річне дослідження US POINTER STUDY, в якому вивчають вплив модифікації багатьох чинників на ризик розвитку деменції у літніх людей.

В іншому недавно опублікованому метааналізі Yu та співавт. (2020), зіставивши дані 395 досліджень, виявили фактори ризику хвороби Альцгеймера й виділили 10 з них, які відповідають найвищому рівню доказовості (клас I, рівень A) [36]. Першим з цих факторів є цукровий діабет, далі йдуть: підвищення рівня

гомоцистеїну в крові, надлишкова маса тіла, низький рівень освіти, артеріальна гіпертензія в середньому віці, ортостатична гіпотензія, травми головного мозку, низька когнітивна активність, стреси і депресія. На нашу думку, важливо підкреслити, що цей список включає не тільки власне цукровий діабет, а ще й низку факторів, які дуже часто властиві пацієнтам з діабетом, а саме артеріальну гіпертензію, ортостатичну гіпотензію (як прояв кардіоваскулярної автономної нейропатії), депресію. Це робить проблему взаємозв'язку цукрового діабету і деменції ще більш актуальною.

Цікаві результати показали лонгітудинальні дослідження, в яких зіставляли когнітивні функції у людей залежно від тривалості сну. Тривале спостереження (4–8 років) над 2 великими когортами людей у Великій Британії і Китаї (понад 10 тисяч осіб у кожній) показало більш різке зниження когнітивних функцій у осіб, які спали менше 4 годин на добу, а також у людей, тривалість сну яких становила 10 годин і більше, у порівнянні з особами, які спали 7 годин на добу, тобто відзначалася так звана U-подібна крива взаємозв'язку між когнітивною функцією і тривалістю сну [32]. Аналізуючи ці результати, автори (Leng, Yaffe, 2020) підкреслюють: зрозуміло, що скорочення тривалості сну може призводити до прискорення нейродегенеративних процесів у головному мозку, надмірного накопичення амілоїду і білка тау, активації неспецифічного запалення та ендотеліальної дисфункції; натомість механізми, які могли б приводити до погіршення когнітивних функцій за тривалішого сну, залишаються нез'ясованими [37].

Як відомо, останніми роками в науковій і медичній літературі дуже активно обговорюють питання про роль недостатності вітаміну D в розвитку багатьох захворювань, зокрема й ускладнень у пацієнтів з цукровим діабетом. У недавньому проспективному дослідженні, що включало близько 2 тисяч осіб віком понад 65 років, яких спостерігали протягом 5,8 року, було виявлено взаємозв'язок між високим рівнем споживання вітаміну D і зниженням ризику деменції [38]. Утім питання про ефективність прийому вітаміну D для профілактики деменції потребує подальших досліджень.

Доволі спірним питанням у науковій літературі є існування препаратів з так званими «нейропротекторними» властивостями, тобто таких, що безпосередньо впливають на метаболізм нейронів і підвищують їхню стійкість до низки патологічних факторів, зокрема до впливу гіпоксії. Припущення щодо такої дії приписували багатьом різним препаратам. Однак, щоб стверджувати про наявність чи відсутність будь-яких нейропротекторних властивостей, зрозуміло, слід провести відповідні експериментальні й клінічні випробування, заплановані з позицій доказової медицини, тобто з групою пацієнтів, які отримуватимуть плацебо, в режимі подвійного сліпого рандомізованого дослідження.

Отже наявні на сьогодні дані не дають достатніх підстав говорити про можливість використання будь-яких цукрознижувальних препаратів як засобів профілактики або лікування когнітивної дисфункції. Утім, навіть коли ці препарати не справляють вираженого позитивного впливу на когнітивну сферу у осіб, які не хворіють на цукровий діабет, цукрознижувальні засоби слід застосовувати для лікування хворих з діабетом, виходячи з їхньої основної цукрознижувальної дії. Тому, в разі якщо буде показано навіть незначний позитивний вплив будь-якого з цукрознижувальних препаратів на когнітивні функції, ці дані стануть безперечною додатковою перевагою, яку слід буде враховувати, обираючи між різними варіантами цукрознижувальної терапії, особливо у осіб з діабетом похилого та старечого віку.

Говорячи в цілому про можливості профілактики та лікування когнітивної дисфункції у осіб з цукровим діабетом, слід підкреслити особливу складність такого завдання. Щоб досягти поліпшення когнітивних параметрів у осіб з деменцією або навіть з синдромом помірних когнітивних порушень, потрібні препарати з потужним впливом саме на ці процеси, а таких препаратів наразі не розроблено. З іншого боку, вивчаючи можливість попереджувати когнітивні розлади у осіб з цукровим діабетом, слід виділити групи пацієнтів, які більше за інших схильні до розвитку цих порушень. Разом із тим, як ми зазначали вище, аналізуючи результати нейровізуалізаційних досліджень, ми не маємо наразі жодних чітких маркерів, які свідчать про підвищений ризик розвитку когнітивної дисфункції у певної категорії хворих, і це істотно ускладнює завдання будь-яких профілактичних досліджень цього напряму.

Література

1. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. Lancet Neurol. 2011;10(11):969-977.
2. Carmichael OT, Neiberg RH, Dutton GR, et al. Long-term Change in Physiological Markers and Cognitive Performance in Type 2 Diabetes: The Look AHEAD Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(12):e4778-4791.
3. Orkaby AR, Cho K, Cormack J, et al. Metformin vs sulfonylurea use and risk of dementia in US veterans aged 65 years with diabetes. Neurology. 2017;89(18):1877-1885.
4. Scherrer JF, Salas J, Floyd JS, et al. Metformin and Sulfonylurea Use and Risk of Incident Dementia. Mayo Clin Proc. 2019;94(8):1444-1456.
5. Lu CH, Yang CY, Li CY, et al. Lower risk of dementia with pioglitazone, compared with other second-line treatments, in metformin-based dual therapy: a population-based longitudinal study. Diabetologia. 2018;61(3):562-573.
6. McMillan JM, Mele BS, Hogan DB, Leung AA. Impact of pharmacological treatment of diabetes mellitus on dementia risk: systematic review and meta-analysis. BMJ Open Diabetes Res Care. 2018;6(1):e000563. doi: 10.1136/bmjdrc-2018-000563. eCollection
7. Ott A, Stolk RP, Hofman A, et al. Association of diabetes mellitus and dementia: the Rotterdam Study. Diabetologia. 1996;39(11):1392-1397.
8. Ott A, Stolk RP, van Harskamp F, et al. Diabetes mellitus and the risk of dementia: The Rotterdam Study. Neurology. 1999;53(9):1937-1942.
9. Zhou JB, Tang X, Han M, et al. Impact of antidiabetic agents on dementia risk: A Bayesian network meta-analysis. Metabolism. 2020;109:154265. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154265.
10. Samaras K, Makkar S, Crawford JD, et al. Metformin Use Is Associated With Slowed Cognitive Decline and Reduced Incident Dementia in Older Adults With Type 2 Diabetes: The Sydney Memory and Ageing Study. Diabetes Care. 2020;43(11):2691-2701.
11. Biessels GJ, Verhagen C, Janssen J, et al. Effect of Linagliptin on Cognitive Performance in Patients with Type 2 Diabetes and Cardiorenal Comorbidities: The CARMELINA Randomized Trial. Diabetes Care. 2019;42(10):1930-1938.
12. Biessels GJ, Verhagen C, Janssen J, et al. Effects of linagliptin vs glimepiride on cognitive performance in type 2 diabetes: results of the randomised double-blind, active-controlled CAROLINA-COGNITION study. Diabetologia. 2021. doi: 10.1007/s00125-021-05393-8. Online ahead of print.
13. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Colhoun HM et al. Effect of dulaglutide on cognitive impairment in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND trial Lancet Neurol. 2020;19(7):582-590.
14. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnestic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. Arch Neurol. 2012;69(1):29-38.
15. Craft S, Raman R, Chow TW, et al. Safety, Efficacy, and Feasibility of Intranasal Insulin for the Treatment of Mild Cognitive Impairment and Alzheimer Disease Dementia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Neurol. 2020;77(9):1099-1109.
16. Avgerinos KI, Kalaitzidis G, Malli A, et al. Intranasal insulin in Alzheimer's dementia or mild cognitive impairment: a systematic review. J Neurol. 2018;265(7):1497-1510.
17. Luchsinger JA, Perez T, Chang H, et al. Metformin in Amnestic Mild Cognitive Impairment: Results of a Pilot Randomized Placebo Controlled Clinical Trial. J Alzheimers Dis. 2016; 51(2):501-14.
18. Salas J, Morley JE, Scherrer JF, et al. Risk of incident dementia following metformin initiation compared with noninitiation or delay of antidiabetic medication therapy. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2020;29(6):623-634.
19. Vadini F, Simeone PG, Boccatonda A, et al. Liraglutide improves memory in obese patients with prediabetes or early type 2 diabetes: a randomized, controlled study. Int J Obes (Lond). 2020;44(6):1254-1263.
20. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2014;174(3):324-333.
21. Rapp SR, Gaussoin SA, Sachs BC, et al.Effects of intensive versus standard blood pressure control on domain-specific cognitive function: a substudy of the SPRINT randomised controlled trial. Lancet Neurol. 2020;19(11):899-907.
22. Hughes D, Judge C, Murphy R, et al. Association of Blood Pressure Lowering With Incident Dementia or Cognitive Impairment: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2020;323(19):1934-1944.
23. Swiger KJ, Manalac RJ, Blumenthal RS, et al. Statins and cognition: a systematic review and meta-analysis of short- and long-term cognitive effects. Mayo Clin Proc. 2013;88(11):1213-1221.
24. Zhang X, Wen J, Zhang Z. Statins use and risk of dementia: A dose-response meta analysis. Medicine (Baltimore). 2018;97(30):e11304. doi: 10.1097/MD.0000000000011304.
25. Poly TN, Islam MM, Walther BA, et al. Association between Use of Statin and Risk of Dementia: A Meta-Analysis of Observational Studies. Neuroepidemiology. 2020;54(3):214-226.
26. Zingel R , Bohlken J , Riedel-Heller S , et al. Association Between Low-Density Lipoprotein Cholesterol Levels, Statin Use, and Dementia in Patients followed in German General Practices. Alzheimers Dis. 2021;79(1):37-46.
27. Williamson JD, Launer LJ, Bryan RN, et al. Cognitive function and brain structure in persons with type 2 diabetes mellitus after intensive lowering of blood pressure and lipid levels: a randomized clinical trial. JAMA Intern Med. 2014;174(3):324-333.
28. Ryan J, Storey E, Murray AM, et al. Randomized placebo-controlled trial of the effects of aspirin on dementia and cognitive decline. Neurology. 2020;95(3):e320-e331.
29. Keenan TD, Agrón E, Mares JA, et al. Adherence to a Mediterranean diet and cognitive function in the Age-Related Eye Disease Studies 1 & 2. Alzheimers Dement. 2020;16(6):831-842.
30. Erickson KI, Hillman C, Stillman CM, et al. Physical Activity, Cognition, and Brain Outcomes: A Review of the 2018 Physical Activity Guidelines. Med Sci Sports Exerc. 2019;51(6):1242-1251.
31. Dhana K, Evans DA, Rajan KB, et al. Healthy lifestyle and the risk of Alzheimer dementia: Findings from 2 longitudinal studies. Neurology. 2020;95(4):e374-e383.
32. Ma Y, Ajnakina O, Steptoe A, Cadar D. Higher risk of dementia in English older individuals who are overweight or obese. Int J Epidemiol. 2020; 49(4):1353-1365.
33. Gentreau M, Chuy V, Féart C, et al. Refined carbohydrate-rich diet is associated with long-term risk of dementia and Alzheimer's disease in apolipoprotein E ε4 allele carriers. Alzheimers Dement. 2020;16(7):1043-1053.
34. Cao Z, Xu C, Yang H, et al. Associations of BMI and Serum Urate with Developing Dementia: A Prospective Cohort Study. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105(12):dgaa638. doi: 10.1210/clinem/dgaa638.
35. Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. Lancet. 2020;396(10248):413-446.
36. Yu JT, Xu W, Tan CC, et al. Evidence-based prevention of Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of 243 observational prospective studies and 153 randomised controlled trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020;91(11):1201-1209.
37. Leng Y, Yaffe K. Sleep Duration and Cognitive Aging-Beyond a U-Shaped Association. JAMA Netw Open. 2020;3(9):e2014008. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2020.14008.
38. Zhao C, Tsapanou A, Manly J, et al. Vitamin D intake is associated with dementia risk in the Washington Heights-Inwood Columbia Aging Project (WHICAP). Alzheimers Dement. 2020;16(10):1393-1401.

Possibilities of prevention and treatment of cognitive dysfunction in people with diabetes

B. Mankovsky

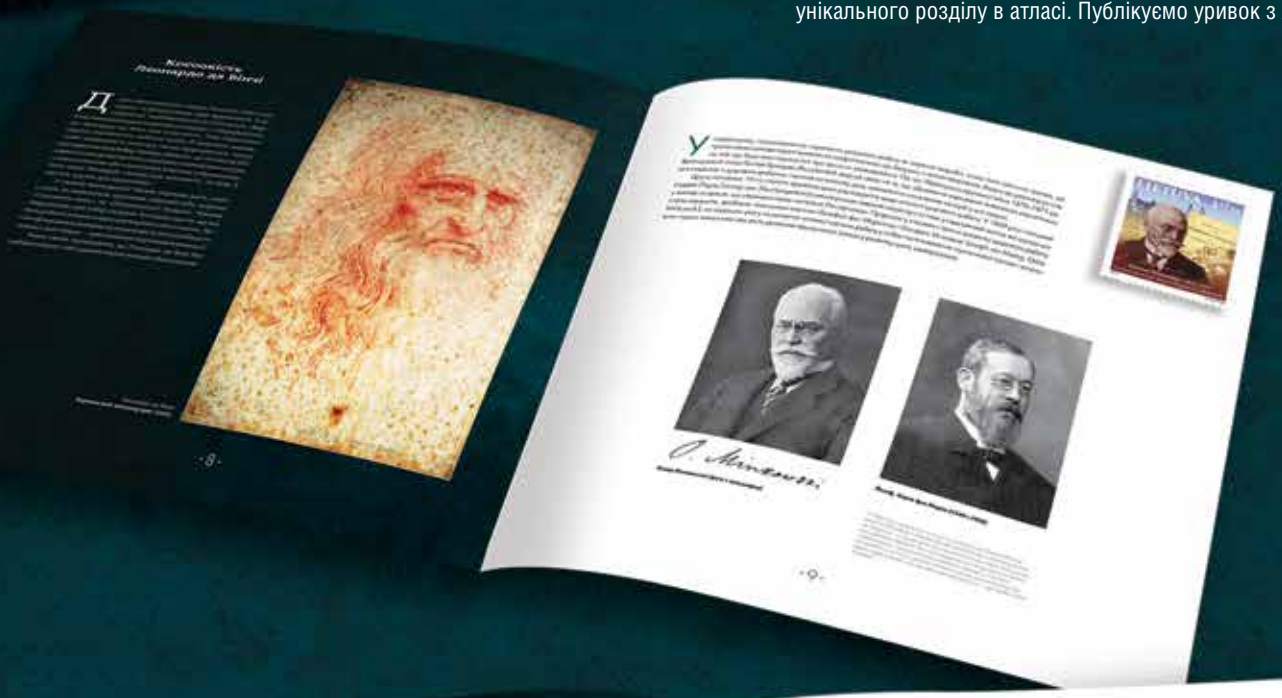
Abstract

Key issue in diabetology is the prevention of the development of diabetes complications, in particular cognitive impairment and dementia. For scientists who study diabetes, it is natural to want to study first the role of glycemic control as a powerful tool in prevention of complications. However, until now, unfortunately, no one has provided any convincing data about the possible positive effect of intensive glycemic control, compensation of diabetes on the state of cognitive functions. Therefore, data available today do not provide sufficient grounds to talk about the possibility of using any sugar-lowering medications as means of prevention or treatment of cognitive dysfunction. However, even when these medications do not have a pronounced positive effect on the cognitive dysfunction in people who do not have diabetes, hypoglycemic agents should be used for the treatment of patients with diabetes, based on their hypoglycemic effect. Therefore, if even a slight positive effect of any of the hypoglycemic medications on cognitive functions is shown, these data will be an indisputable additional advantage that should be taken into account when choosing between different options of hypoglycemic therapy, especially in elderly and senile patients with diabetes.

Key words: diabetes complications, cognitive impairment, dementia, prevention, treatment, hypoglycemic therapy.

Українська діабетологічна асоціація і далі втілює в життя масштабні проєкти, що сприяють поліпшенню медичної допомоги хворим на цукровий діабет. На жаль, російське вторгнення в Україну завадило втіленню задумів уповні. Але нам вдалося налаштувати платформи Української діабетологічної асоціації відповідно до потреб воєнного часу. Всупереч ситуації, що склалася в нашій країні — наша нова праця в цьому напрямку — випуск колекційного книжкового видання «ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ: НЕДООЦІНЕНЕ УСКЛАДНЕННЯ» за авторством проф. Б. М. Маньковського.

В атласі «ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ: НЕДООЦІНЕНЕ УСКЛАДНЕННЯ» в ілюстративній формі наведені сучасні дані стосовно діагностики та лікування діабетичної нейропатії. Атлас буде видано в альбомному подарунковому форматі, з величезною кількістю ілюстрацій. Також в атласі буде представлений унікальний розділ «Гра в діагнози», присвячений живопису в медицині та медицині в живопису. В теперішній час мистецтвознавство та медицина перетинаються все більше. Медичні школи в США все частіше включають уроки мистецтва до своїх програм, а дослідження показують, що вивчення витворів мистецтва тренує у лікарів навички спостереження. Це пояснює, чому медики цікавляться життям та творчістю майстрів мистецтва, а також публікацію такого унікального розділу в атласі. Публікуємо уривок з Атласу.



Твори художників із хворобою Альцгеймера

Нещодавно вчені звернули увагу на зв'язок між творчістю та розвитком хвороби Альцгеймера. Представляємо приклади, як хвороба впливає на творчі здібності людини. На картинах художників із хворобою Альцгеймера часто можна спостерігати весь процес розвитку хвороби.

Вільям Утермолен

В 1995 році американському художнику Вільяму Утермолену було поставлено невтішний діагноз — хвороба Альцгеймера. З цього моменту він постійно писав автопортрети, які за десять років із чітких малюнків перетворилися на сумні згустки ліній. Вільяму Утермолену вдалося відобразити, як змінюється свідомість людини при прогресуючій деменції.

За словами дружини, вона помітила у чоловіка ознаки розсіяності розуму і пам'яті задовго до того, як йому було офіційно поставлено діагноз.

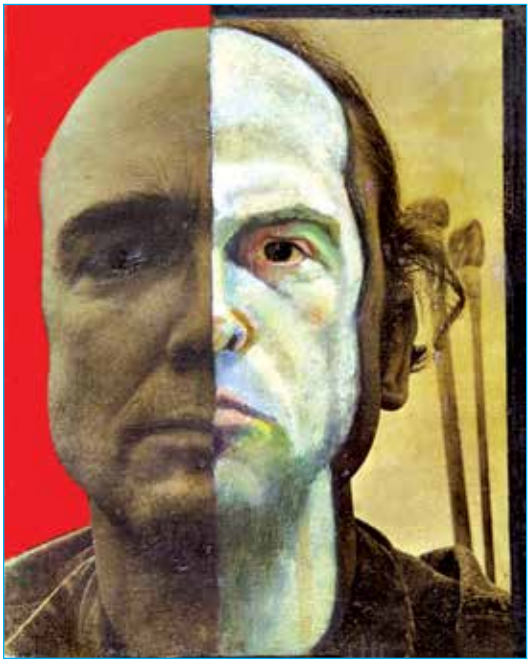
Картини показують сумний «спуск» художника у власне недоумство: його світ буквально почав нахилятися, згладжені перспективи та деталі танули. Його дружина і лікарі кажуть, що час від часу він наголошував на явних технічних недоліках у своїх роботах, але не знав, як виправити їх.

Лондонський психоаналітик Утермолена, для якого випадок художника став об'єктом масштабного дослідження та приводом написати кілька наукових праць про хворобу Альцгеймера, стверджував, що картини зображають смуток, неспокій, почуття слабкості та ганьби.

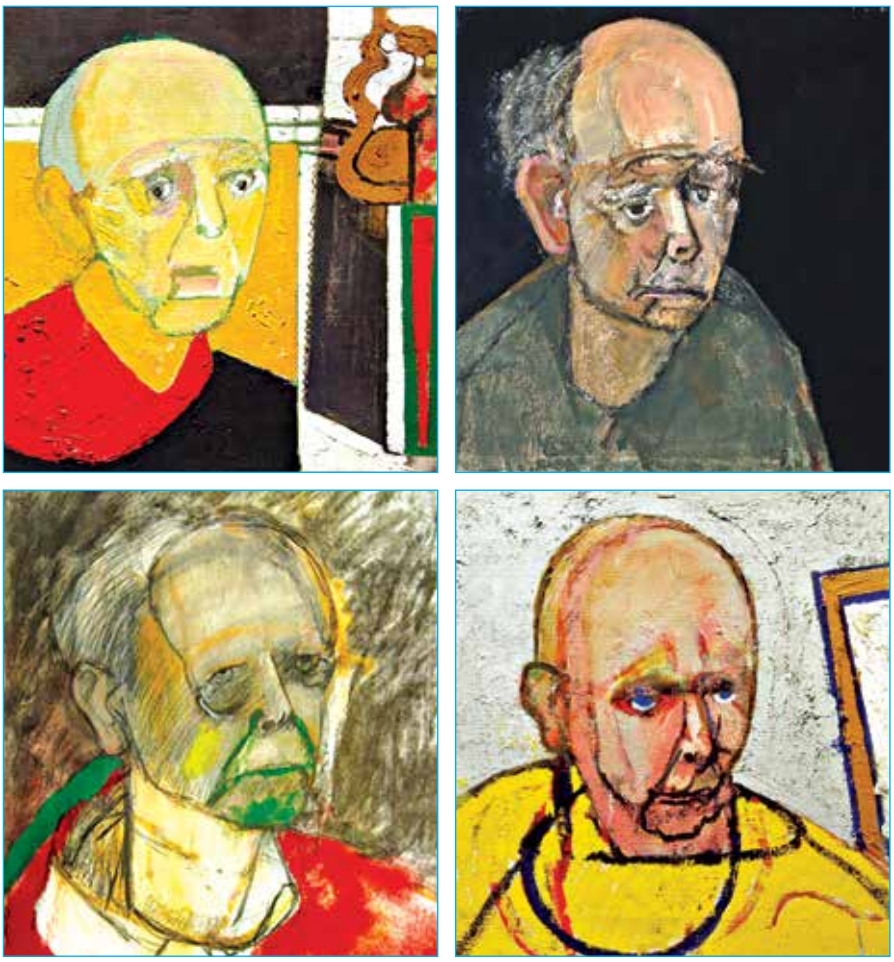
Після переїзду в будинок для літніх людей у 2000 році Вільям Утермолен перестав займатися живописом. Художник помер у 2007 році, у віці 74 років. І як це нерідко буває, після смерті популярність його робіт помітно зросла — про зворушливу історію Утермолена заговорили, а автопортрети та інші полотна були виставлені в багатьох музеях світу.

Віллем де Кунінг

Віллем де Кунінг працював у стилі абстрактного експресіонізму. Вже будучи літньою людиною, що поборола тривалу алкогольну



Ранні роботи Вільяма Утермолена — найвідомішого художника, що мав хворобу Альцгеймера



Автопортрети Вільяма Утермолена, створені в середині 1990-х років, коли художнику поставили діагноз хвороба Альцгеймера

Останні роботи Вільяма Утермолена, написані за кілька років до смерті

Картини Віллема де Кунінга до і після постановки діагнозу хвороба Альцгеймера

Абстракції Джеймса Брукса до і после постановки діагнозу хвороба Альцгеймера

залежність і мала хворобу Альцгеймера, де Кунінг продовжував працювати. Офіційно художник припинив працювати в 1984 році. На той час він вже 4 роки страждав на хворобу Альцгеймера. У 1989 році стан здоров'я Віллема де Кунінга настільки погіршився, що він був уже не в змозі керувати своїм майном.

Хільда Горенштейн

За свою 70-річну кар'єру американська художниця Хільда Горенштейн створила понад 1500 картин і скульптур. Її творіння експонувалися по всій країні.

У свої пізні роки, коли у художниці діагностували прогресуючу втрату пам'яті, вона майже перестала малювати і поглибилася у свій світ. Проте згодом за допомогою студентів Інституту мистецтв Чикаго вона знову повернулася до роботи. Живопис дозволив Хільді повернути частину своєї особистості, а також її надзвичайний ентузіазм і енергію. В останні роки своєї боротьби з хворобою Альцгеймера вона заявила: «Я краще пам'ятаю, коли малюю». Хільда продовжувала віддано працювати до самої смерті у віці 93 років.

Хільда Горенштейн стала першою пацієнткою, якій допомогла арт-терапія. В пам'ять про неї було створено фонд Hilgos — неприбуткову організацію, що підтримує художню творчість людей із хворобою Альцгеймера.

Роботи Хільди Горенштейн до і після постановки діагнозу