

DOMC

ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№1 (XIV) 2025

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





НАУКОВО-ПРАКТИЧНА
КОНФЕРЕНЦІЯ
З МІЖНАРОДНОЮ УЧАСТЮ

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ СУЧАСНОЇ ДІАБЕТОЛОГІЇ

24–26 квітня
готель «BANKHOTEL»
м. Львів





ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 1 (XIV) 2025

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

РЕЦЕНЗІЯ

8 Сучасне керівництво з невідкладних станів у людей похилого віку *Гомон М. Л.*

Up-to-date guidance on emergency conditions in the elderly
Homon ML

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

11 Вплив агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 на серцево-судинні захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком: систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень *Xiaomei Chen, Xuge Zhang, Xiang Xiang, Xiang Fang, Shenghong Feng*

Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials
Xiaomei Chen, Xuge Zhang, Xiang Xiang, Xiang Fang, Shenghong Feng

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

29 Зміни у складі мікробіоти кишечника у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу та без діабету: пілотне дослідження *Xiaojing Wang, Qinli Guo, Zhaoxiang Liu, Yanlei Wang, Chenxiang Cao, Lixia Jin, Caihong Li, Jianzhong Xiao, Wenhui Zhao*

Alterations in the Gut Microbiota Composition in Obesity with and without Type 2 Diabetes: A Pilot Study
Xiaojing Wang, Qinli Guo, Zhaoxiang Liu, Yanlei Wang, Chenxiang Cao, Lixia Jin, Caihong Li, Jianzhong Xiao, Wenhui Zhao

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б. М.

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

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

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

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

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ№25095-15035ПР

ПІДПИСАНО ДО ДРУКУ:
27.02.2025 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№ 7БП-000134 від 27 лютого 2025 р.

Виходить 6 разів на рік

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

ДОПОМОГАЄ ВИКОНАТИ
ВАШУ МІСІЮ —

НОРМАЛІЗУВАТИ ГЛІКЕМІЮ



Для пацієнтів із ЦД 2 типу

Склад. Діюча речовина: гліклазид. 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг, допоміжні речовини: лактози моногідрат та ін. **Лаксика форма.** Таблетки з модифікованим вивільненням. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на травну систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби, за винятком інсуліну. Сульфонаміди, похідні очію. Гліклазид. Код АТХ A10B B03. **Фармакологічні властивості.** Діабетон MR 60 мг — це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовини сульфонілового ряду, відрізняється наявністю гетероциклічного кільця, що містить азот та має вираженіше зв'язки. Гліклазид зменшує рівень глюкози в плазмі крові, викликає стимуляцію секреції інсуліну β -клітинами островців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постприанципального інсуліну та секреція С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Окрім вказаних метаболічних властивостей, гліклазид має також гемовазодилатуючі властивості. У хворих на діабет 2 типу гліклазид відновлює рівень інсуліночутливості у відношенні до надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення виділення інсуліну спостерігається у відношенні до прийняття їжі чи навантаження глюкозою. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу у дорослих: зменшення 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 сульфонілового ряду, сульфонілового ряду або до будь-якої компоненти препарату, цукровий діабет 1 типу, діабетична прекома та кома, діабетичний кетоацидоз, тяжка ниркова або печінкова недостатність, а також вжиття препаратів, що зменшують засвоєння інсуліну, лікування мієломастою, період годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Препарати, які викликають гіперглікемію, зокрема глюкокортикоїди. Протипоказане одночасне застосування: міксонид. Не рекомендоване одночасне застосування: фенітоїну, алкохолу. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсулін, ацетазоламід, метформін, глібенкламід, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкокортикоїдного пептиду-1 (ГПП-1), β -блокатори, флуокетин, інгібітори АТФ (каптоприл, еналаприл), антагоністи H₂-рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитромидин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Не рекомендоване одночасне застосування: даназол. Комбінації, що потребують обережності: клоридрофен, при застосуванні у високій дозі, глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування; внутрішньосуставного, назального та ректального препаратів) та тетрацикліди (внутрішньовенні, ректальні, сальбутамол, тербуталін, препарати зороболу). Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Комбінації, що потребують обережності: фторидонол. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (наприклад варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами препарати сульфонілового ряду можуть потенціювати антикоагулянтну дію останніх. У разі необхідності дозу антикоагулянтів можна збільшувати. **Особливості застосування.** Цей лікарський засіб слід призначати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харчуватися (включати сніданок). При прийомі препарату сульфонілового ряду може виникати гіперглікемія. В такому випадку може бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіперглікемії: нездоровий, нерегулярний харчування, пропуски прийому їжі, переїди, голодування або зміни дієти, дисбаланс між фізичним навантаженням та поживленням, порушення функцій нирок, недостатність, тяжка печінкова недостатність, передозування препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного вживання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із діабетом глюкозо-6-фосфатдіегідрогенази (Г6ФДГ) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з Г6ФДГ-недостатністю альтернативної терапії препаратом іншого класу. Високі ризики виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфонілового ряду у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази 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 сульфонілового ряду. Для лікування вагітної в період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перейти на інсулін або пероральні цукро-

знижувальні препарати 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, вжити 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. Дозову дозу може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетка може бути розділена на рівні частини. Дозову дозу слід приймати щодня 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 застосувати 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 бігунідами, інгібіторами дипептидилглікозидази або інсуліном. При недостатньому адекватному контролі глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон MR 60 мг, можна розглянути одночасну терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років можна розглянути лікарський засіб Діабетон MR 60 мг з таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років. Для пацієнтів з нирковою недостатністю зневодження та помірною тяжкістю речовини лікарського засобу Діабетон MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, для пацієнтів має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендовано мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування.** Передозування препаратів сульфонілового ряду може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує негайної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діагнозу гіпоглікемічної коми або при падінні на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньовенно ввести 50 мл 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 часті побічні реакції при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шлунково-кишкові розлади, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювоту, диспепсію, діарею та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку допоможе уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються незначні небажані ефекти: 3-боку шкіри та підшкірної тканини: висипання, свербіж, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, еритема, макулопапулозна висипка, булозна реакція (такі як синдром Стивенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульозні розлади) та дуже рідко — медикаментозна висипка з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади, включаючи рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Залежний від лікаря зникло 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. Значні небажані ефекти з боку шлунка зникли після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Рідше, характерні для класу препаратів сульфонілового ряду: випадки еритроцитопенії, агранулоцитозу, гемолітичної анемії, лейкоцитопенії, алергічного васкуліту, гіпотонії, підвищення рівня печінкових ферментів та інших порушень функцій печінки (наприклад з холестазом та жовтяницею), гепатиту з переростом після відміни препаратів сульфонілового ряду або у поодинокі випадки з подальшою печінковою недостатністю, що загрожувало життю. **Упаковка.** По 15 таблеток у блистері (PBA/Алмеліон). По 2 або по 6, або по 8 блистерів у коробі. **Категорія відпуску.** За рецептом. *Для отримання повної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон MR (ріп № UA2158102/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 1 (XIV) 2025

Зміст

НОВІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 41** Вплив добавок вітаміну Д на маркери метаболізму при цукровому діабеті 2-го типу
Бобрик М. І., Комісаренко Ю. І.

Impact of vitamin D supplementation on metabolic markers in type 2 diabetes mellitus

Bobryk MI, Komisarenko YI.

ПОСТАТІ

- 46** Лулу Хант Пітерс — піонерка у підрахунку калорій

This Doctor Pioneered Counting Calories a Century Ago, and We're Still Dealing With the Consequences



Обкладинка першого номера журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром присвячена професійній та злагодженій роботі українських лікарів під час російсько-української війни.



УКРАЇНСЬКА ДІАБЕТОЛОГІЧНА АСОЦІАЦІЯ

VIRA
PRODIGECT



ДОСЯГНИ ОПТИМАЛЬНОГО РІВНЯ ВІТАМІНУ D



№1
У 2024 році

NEW

Декрістол
красні

1000 МО
Декрітол® D₃

25 min

Декрістол® D₃ 2000 МО 4000 МО 5600 МО

30 таблеток

30 таблеток

30 таблеток

Декрітол® 500 МО	1000 МО	20 000 МО
------------------	---------	-----------

50 таблеток

50 таблеток.

20 kartcyn



10.4.

ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

20 000 MO

Согласно данным исследования «Эксперт» (2021) МР, в мире активно ведутся работы по созданию искусственного интеллекта, который способен анализировать большие объемы информации и находить закономерности, недоступные для человеческого разума. В России также активно ведутся работы по созданию искусственного интеллекта, который способен анализировать большие объемы информации и находить закономерности, недоступные для человеческого разума. В России также активно ведутся работы по созданию искусственного интеллекта, который способен анализировать большие объемы информации и находить закономерности, недоступные для человеческого разума.

Полит. заключенные и диссиденты в России: теория и практика. Информационный портал для оказания помощи политическим заключенным и диссидентам в России

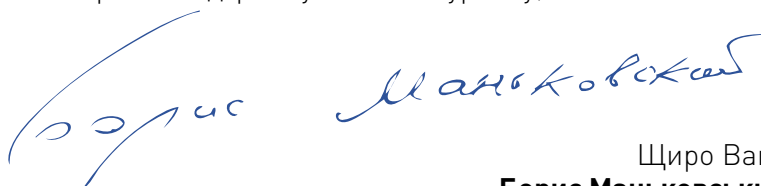


Дорогі колеги!

Наша країна і всі ми вступили в 4-й рік війни, 4-й рік опору і стійкості. Дуже хочеться сподіватися, що цей рік буде останнім у війні.

Пропонуємо Вашій увазі новий номер нашого журналу. У цьому номері ми публікуємо статтю наших закордонних колег, які провели велику роботу, зробивши метааналіз багатьох досліджень ефективності агоністів рецепторів до глюкагоноподібного пептиду-1 щодо зниження ризику розвитку серцево-судинних захворювань. Цікавим, на наш погляд, є публікація, в якій описуються зміни мікробіоти кишківника при цукровому діабеті. Останніми роками цьому питанню приділяється велика увага, і навіть висловлюється припущення, що мікробіота — це другий геном людини. У журналі також представлені оригінальні дослідження наших учених та цікавий історичний матеріал, що стосується джерел досліджень у боротьбі з ожирінням. Сподіваюся, що номер журналу буде для Вас корисним і цікавим.

Дякую за Ваш інтерес та підтримку нашого журналу,



Щиро Ваш,
Борис Маньковський



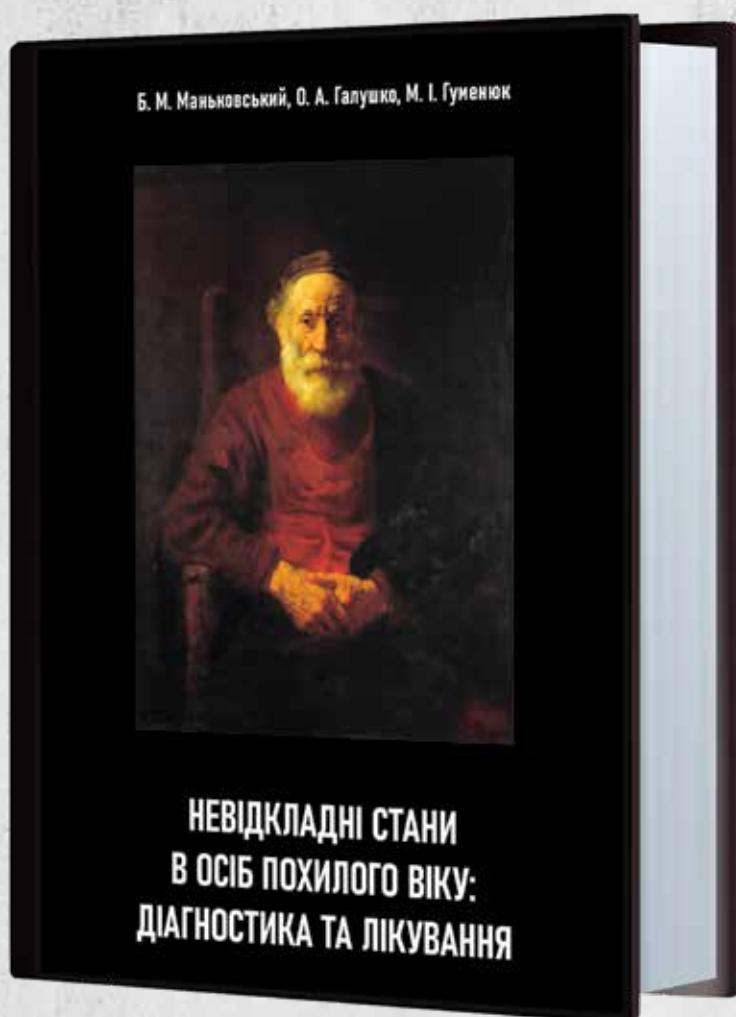
Атлас «Трагедія та виклик діабетичної нейропатії» за авторством професора Б. М. Маньковського

В Атласі в ілюстративній формі наведено сучасні дані стосовно діагностики та лікування діабетичної нейропатії, в таблицях та рисунках розглядається діабетична нейропатія як ускладнення цукрового діабету, яке видається найбільш недооціненим з боку лікарів і пацієнтів щодо його своєчасної діагностики та лікування. Також в Атласі представлено унікальний розділ «Гра в діагнози», присвячений живопису в медицині та медицині в живописі. Мистецтвознавство та медицина мають важливу спільну рису: обидві дисципліни потребують уважного спостереження. Останнім часом ці дві сфери почали ще більше перетинатися. Медичні школи США включають уроки мистецтва у свої програми, адже дослідження показують, що вивчення творів живопису тренує у лікарів навички спостереження. Тож цілком зрозуміло, чому медики виявляють інтерес до життя та творчості майстрів мистецтва. А публікація такого унікального розділу в Атласі стає цілком обґрунтованою. Атлас має незвичний формат, велику кількість ілюстрацій, цікавої та корисної інформації. На вас чекають цікаві історичні екскурси, акцент на деталях життя та творчості відомих митців з паралельним зануренням в історію визначення та вивчення діабету від першої згадки симптомів до сучасності.

В Атласі представлена точка зору ендокринолога-діабетолога, але питання діагностики та лікування діабетичної нейропатії актуальні для лікарів — терапевтів, сімейних лікарів, неврологів, психіатрів та інших.



НЕВІДКЛАДНІ СТАНИ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ: ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ



Готується до друку посібник-довідник «Невідкладні стани в осіб похилого віку: діагностика та лікування».

На сторінках книги детально описані патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування гострих і невідкладних станів, які зустрічаються в осіб похилого віку. Окремі сторінки присвячені типовим для геронтології та геріатрії станам — геріатричним синдромам і невідкладним ситуаціям, які виникають при загостренні цих патологічних станів. Висвітлюються особливості діагностики, невідкладної допомоги, терапії, обговорюються критерії ефективності лікування та типові помилки, що спостерігаються в клінічній практиці при використанні різних програм терапії цих захворювань.



Сучасне керівництво з невідкладних станів у людей похилого віку

Гомон М. Л.

Люди похилого віку є особливою категорією пацієнтів через фізіологічні зміни, викликані віком, велику кількість супутніх захворювань і масивне медикаментозне лікування. Відомо, що в процесі старіння в органах і системах відбуваються зміни, які сприяють розвитку ряду захворювань: серцево-судинних, ендокринних, неврологічних тощо.

Зі збільшенням темпів старіння населення в усьому світі проблеми зі здоров'ям людей похилого віку викликають особливе занепокоєння. Люди, які швидко старіють, мають високий ризик розвитку вікової патології та функціональної недостатності, які призводять до зниження якості життя людей похилого і старечого віку.

Вплив різноманітних специфічних і неспецифічних факторів часто формують особливу групу захворювань — геріатричні синдроми, такі як стареча крихкість, падіння, нетримання сечі й калу, порушення сну, делірій, деменція, депресія, запаморочення, саркопенія, остеопороз; порушення зору та слуху, розлади ходи й рівноваги, харчування (мальнутриція) тощо. А кожен геріатричний синдром несе загрозу каскаду несприятливих подій: нетримання сечі на тлі порушення рівноваги може призвести до падіння; своєю чергою, падіння асоційовані з подальшим погіршенням мобільності, іммобілізацією, пролежнями, високим ризиком травматичної смерті.

Гомон М. Л.
д. мед. н., професор, завідувач
кафедри анестезіології, інтенсивної терапії
та медицини невідкладних станів

Вінницький національний медичний університет
імені М. І. Пирогова, вулиця Пирогова, 56, Вінниця,
Вінницька область, 21018, Україна

ORCID: 0000-0002-3557-2928

У свою чергу, збільшення кількості і тяжкості патологічних станів призводить до збільшення невідкладних ситуацій, коли потрібна швидка діагностична і лікувальна допомога. Серед них — гостра серцева та ниркова недостатність, порушення ритму серця, гіпертонічні кризи, дегідратація, інтоксикаційний синдром, гіперглікемія та діабетичні коми, анафілаксія, лихоманка, гострі отруєння, синкопальні стани і багато іншого.

Розгляду усіх цих проблем присвячено посібник «Невідкладні стани в осіб похилого віку: діагностика та лікування», підготовлений колективом авторів, кожен з яких є визнаним фахівцем своєї спеціальності на теренах України — Маньковський Б. М., Галушко О. А., Гуменюк М. І.

Посібник побудований за класичним принципом. Після короткого вступу і переліку скорочень, автори виклали матеріал про невідкладні стани, що найбільш часто зустрічаються в практиці сімейного лікаря чи фахівця невідкладної допомоги. Для того, щоб полегшити лікарям процес пошуку відповідної нозологічної одиниці, матеріал представлений у відповідності до української абетки. У кожному розділі детально описані епідеміологія, класифікація, патогенез, клініка, діагностика та принципи лікування гострих і невідкладних станів, які зустрічаються у осіб похилого віку. Зроблені акценти на необхідності індивідуального підходу і вибору персональної програми лікування для кожного пацієнта.

Окремі сторінки книги присвячені типовим для геронтології та геріатрії станам — геріатричним синдромам — і невідкладним ситуаціям, які виникають при загостренні цих патологічних станів. Висвітлюються особливості діагностики,

невідкладної допомоги, терапії, обговорюються критерії ефективності лікування та типові помилки, що спостерігаються в клінічній практиці при використанні різних програм терапії цих захворювань.

Навчальний посібник «Невідкладні стани в осіб похилого віку: діагностика та лікування» (автори — Маньковський Б. М., Галушко О. А., Гуменюк М. І.) буде корисним для лікарів багатьох спеціальностей. Цікаві та сучасні відомості з питань діагностики та лікування гострих захворювань і патологічних станів у людей похилого віку стануть в

нагоді також для лікарів загальної практики-сімейної медицини, неврологів, кардіологів, терапевтів, лікарів відділень інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів, а також фахівців інших спеціальностей. Посібник рекомендований для використання в навчальному процесі серед лікарів-інтернів за спеціальностями «внутрішня медицина», «загальна практика-сімейна медицина», «медицина невідкладних станів» тощо. Він буде також корисним для слухачів курсу спеціалізації за спеціальністю «геріатрія» та на циклах тематичного удосконалення.

Вплив агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 на серцево-судинні захворювання у пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком: систематичний огляд та метааналіз рандомізованих контрольованих досліджень

Xiaomei Chen, Xuge Zhang, Xiang Xiang, Xiang Fang, Shenghong Feng

Резюме

Передумови

Доведено, що агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) мають позитивний вплив на серцево-судинну систему у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу. Однак їх серцево-судинна захисна ефективність у пацієнтів з ЦД 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком, особливо у тих, хто має в анамнезі серцево-судинні події або тяжку хронічну хворобу нирок, залишається невизначеною.

Методи дослідження

Було проведено комплексний пошук в PubMed, Embase, Web of Science та The Cochrane Library для виявлення рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), які оцінювали вплив арГПП-1 на серцево-судинні захворювання у пацієнтів з ЦД 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком. Модель випадкових ефектів була використана для розрахунку об'єднаних коефіцієнтів ризику (BP) для серцево-судинних наслідків. Також було проведено аналіз підгруп та оцінку по GRADE.

Результати

Було включено дев'ять РКД за участю 63 613 пацієнтів. АрГПП-1 достовірно знижували ризик первинного комбінованого результату (BP: 0,86, 95 % ДІ: 0,80–0,92), серцево-судинної смерті (BP: 0,85, 95 % ДІ: 0,78–0,93), смерті від усіх причин (BP: 0,87, 95% ДІ: 0,82–0,93), інфаркту міокарда (BP: 0,90, 95 % ДІ: 0,82–0,98), інсульту (BP: 0,85, 95 % ДІ: 0,77–0,95) та госпіталізації з приводу серцевої недостатності (CH) (BP: 0,90, 95 % ДІ: 0,83–0,97). Значущої різниці щодо госпіталізації з приводу нестабільної стенокардії (НС) не спостерігалось (BP: 1,04, 95 % ДІ: 0,95–1,15). Аналіз підгруп показав більші переваги комбінованої терапії, особливо у пацієнтів з хронічними захворюваннями нирок. Якість доказів була оцінена як «висока» для шести результатів і «помірною» для госпіталізації з приводу НС.

Висновки

АрГПП-1 значно знижують серцево-судинний ризик у пацієнтів з ЦД 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком, особливо при комбінованій терапії, та у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Однак для підтвердження їх довготривалих ефектів необхідні подальші дослідження.

Ключові слова: агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1, цукровий діабет 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком, серцево-судинні захворювання, рандомізовані контрольовані дослідження, метааналіз.

Xiaomei Chen

Відділення кардіології, Друга народна лікарня Дачжоу, № 1, Longquan Road, Дачжоу, 635000, провінція Сичуань, Китай

Xuge Zhang

Відділення оториноларингології та хірургії голови та шиї, Друга народна лікарня м. Дачжоу, Дачжоу, 635000, провінція Сичуань, Китай

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є дуже поширеним хронічним метаболічним захворюванням у всьому світі, причому його захворюваність і поширеність швидко зростають [1]. ЦД 2-го типу характеризується не тільки гіперглікемією, але й значним ризиком серцево-судинних захворювань. Серцево-судинні ускладнення, включаючи інфаркт міокарда, серцеву недостатність та інсульт, є основними причинами смерті серед пацієнтів з ЦД 2-го типу [2, 3]. Хоча контроль рівня глюкози в крові має вирішальне значення для цих пацієнтів, він має обмежену ефективність у зниженні серцево-судинних подій, що підкреслює необхідність додаткових терапевтичних стратегій [4, 5].

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) — це новий клас антидіабетичних засобів, які привертають значну увагу завдяки своїй подвійній ролі в лікуванні ЦД 2-го типу. Ці препарати помітно покращують глікемічний контроль шляхом посилення секреції інсуліну, зменшення вивільнення глюкагону та сповільнення випорожнення шлунка [6, 7]. Крім того, нові дані свідчать про те, що арГПП-1 пропонують унікальні серцево-судинні захисні ефекти, потенційно сповільнюючи прогресування серцево-судинних захворювань через такі механізми, як поліпшення функції ендотелію, протизапальні ефекти та зниження артеріального тиску [8].

Кілька метааналізів оцінювали вплив арГПП-1 на серцево-судинні захворювання у загальній популяції пацієнтів з ЦД 2-го типу або з низьким чи помірним ризиком [9, 10, 11]. Однак вплив арГПП-1 на серцево-судинні захворювання у пацієнтів з ЦД 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком, особливо з серцево-судинними подіями в

анамнезі або тяжкою хронічною хворобою нирок, залишається недостатньо вивченим. Враховуючи попереднє серцево-судинне або ниркове ураження у цих пацієнтів, потреба в серцево-судинній захисній терапії є більш нагальною, і відповідь на арГПП-1 може відрізнятися.

У цьому дослідженні було проведено систематичний огляд та метааналіз для оцінки впливу арГПП-1 на серцево-судинні наслідки у пацієнтів високого ризику з ЦД 2-го типу. Ми об'єднали дані всіх опублікованих РКД для визначення ефективності цих препаратів у зниженні серцево-судинних подій та смертності. Підтвердження серцево-судинних протективних ефектів цих препаратів у пацієнтів з ЦД 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком може мати значні наслідки для клінічного менеджменту, потенційно змінюючи стратегії лікування та покращення довгострокового прогнозу для цих пацієнтів.

Методи

Реєстрація протоколу

Цей метааналіз проводився відповідно до Кокранівського довідника та настанов PRISMA 2020 [12] і був зареєстрований проспективно в PROSPERO (CRD42024581477). Контрольний список PRISMA 2020 наведено в Додатковій таблиці S1.

Стратегія пошуку

Було проведено ретельний пошук літератури в PubMed, Embase, Web of Science та Кокранівській бібліотеці до 14 серпня 2024 року. Стратегія пошуку відповідала структурі PICOS (популяція, втручання, порівняння, результати та дизайн дослідження), включаючи ключові слова:

Xiang Xiang

Відділення інтенсивної терапії, П'ята народна лікарня Ченду, Ченду, 611130, Китай

Xiang Fang

Відділення кардіології, Друга народна лікарня Дачжоу, № 1, Longdian Road, Дачжоу, 635000, провінція Сичуань, Китай

Xuge Zhang

Відділення інтенсивної терапії, П'ята народна лікарня Ченду, Ченду, 611130, Китай

Shenghong Feng

Відділення кардіології, Друга народна лікарня Дачжоу, № 1, Longdian Road, Дачжоу, 635000, провінція Сичуань, Китай

Для популяції

«ЦД 2-го типу» та («Серцево-судинні захворювання» або «Хронічні захворювання нирок»);

Для втручання

«агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1» або «агоністи рецептора ГПП-1» або «альбіглютид», «дулаглютид», «ефпеглена-тид», «ексенатид», «ліраглютид», «ліксисена-тид» та «семаглютид»;

Для дизайну дослідження

«рандомізоване контрольоване дослідження», або «РКД», або «клінічне дослідження».

Щоб уникнути пропуску релевантних досліджень, ми не обмежували ключові слова «результат» або «порівняння». Детальна стратегія пошуку представлена в Додатковій таблиці S2.

Критерії включення та виключення

Дослідження були відібрані на основі наступних критеріїв PICOS:

- 1) **Популяція:** Пацієнти з ЦД 2-го типу та високим серцево-судинним ризиком, в тому числі з серцево-судинними захворюваннями в анамнезі (наприклад, ішемічна хвороба серця, інфаркт міокарда, інсульт або серцева недостатність) або тяжкою хронічною хворобою нирок, що визначається як ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² або рівень екскреції альбуміну з сечею > 300 мг/24 години.
- 2) **Втручання:** арГПП-1, що застосовуються як монотерапія або в комбінації з іншими цукрознижувальними препаратами, включаючи пероральні цукрознижувальні препарати та ін'єкційні методи лікування.
- 3) **Порівняння:** Плацебо, інші антидіабетичні препарати або плацебо в поєднанні з іншими антидіабетичними препаратами.
- 4) **Результати:** Первинний комбінований результат, смерть від усіх причин, серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізація з приводу серцевої недостатності (СН) та госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії.
- 5) **Дизайн дослідження:** Опубліковані рандомізовані контрольовані дослідження.

Критерії виключення включали обсерваційні дослідження, огляди, листи, редакційні статті, тези конференцій, звіти про випадки, педіатричні дослідження, неопубліковані статті та статті неанглійською мовою. У випадках перекриття популяцій ми використовували дані з дослідження з найбільшим розміром вибірки або найдовшим періодом спостереження. Жодне дослідження не було виключено на основі тривалості спостереження або розміру вибірки.

Аналіз літератури, вилучення даних

Два дослідники (ХМС і ХГЗ) незалежно один від одного вилучали дані, вирішуючи розбіжності шляхом обговорення або за участю третього автора (ХХ) для досягнення консенсусу. Отримані дані включали дані першого автора, рік публікації, країну/регіон, дизайн дослідження, реєстраційний номер, середню тривалість дослідження, середній час спостереження, розмір вибірки, вік, стать, тривалість ЦД 2-го типу, вихідні супутні захворювання, тип і дозування арГПП-1 та тип контролю. Коли безперервні змінні були представлені у вигляді медіани з діапазонами або інтерквартильними діапазонами, ми конвертували їх у середнє значення $\pm$ стандартне відхилення за допомогою валідованих методів [13].

Визначення результатів

Первинний комбінований результат визначали як перше виникнення серйозних несприятливих серцево-судинних подій, включаючи серцево-судинну смерть (яка охоплює смерть від невстановлених причин, що потенційно пов'язані з серцево-судинними подіями), нефатальний інсульт, нефатальний інфаркт міокарда (включаючи «тихий» інфаркт міокарда) або госпіталізацію з приводу нестабільної стенокардії (НС). Окрім первинного комбінованого результату, серцево-судинні захворювання, оцінені в цьому метааналізі, включали смерть від усіх причин, серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізацію з приводу СН та госпіталізацію з приводу НС.

Оцінка якості

Ми оцінювали якість дослідження за допомогою інструменту Cochrane Collaboration Risk

of Bias [14]. Цей інструмент оцінює сім аспектів: випадкова генерація послідовностей, приховування розподілу, засліплення учасників, засліплення при оцінці результатів, неповна обробка даних, вибірковість звітів та інші упередження. На основі цих критеріїв дослідження були класифіковані як такі, що мають «низький ризик упередженості», «неясний ризик упередженості» або «високий ризик упередженості». Два автори незалежно оцінювали ризик упередженості, а будь-які розбіжності вирішувалися шляхом обговорення з третім автором.

Аналіз даних

Дані були оброблені за допомогою програми Review Manager версії 5.4 (Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобританія). Для серцево-судинних наслідків, включаючи первинний комбінований результат, смерть від усіх причин, серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда, інсульт, госпіталізацію з приводу СН та госпіталізацію з приводу НС, оцінка ефекту була представлена у вигляді ВР з 95 % ДІ. ВР було обрано тому, що він відповідає даним про час до події, які мають вирішальне значення для оцінки довгострокового впливу арГПП-1 на серцево-судинні захворювання.

Гетерогенність між дослідженнями оцінювали за допомогою Кокранівського Q-тесту та I^2 . На значну гетерогенність вказувало р-значення нижче 0,10 для Кокранівського Q або I^2 , що перевищував 50 %. Враховуючи потенційну варіабельність в межах одного дослідження та між дослідженнями, для об'єднання оцінок ефектів використовували модель випадкових ефектів.

Ми провели аналіз чутливості для перевірки надійності результатів, систематично виключаючи дослідження з високим ризиком упередженості та повторно аналізуючи об'єднані оцінки ефекту. Також було проведено аналіз підгруп для вивчення потенційних джерел гетерогенності на основі попередньо визначених факторів, таких як тип втручання, характеристики пацієнтів, тип контрольної групи, тривалість спостереження та розмір вибірки.

Воронкоподібні графіки були створені за допомогою Review Manager версії 5.4, а упередженість публікацій оцінювали за допомогою регресійного тесту Еггера в програмі

Stata версії 17.0 MP 64-bit (StataCorp, College Station, TX, США). Для візуальної перевірки використовували воронкоподібні графіки, а тест Еггера застосовували до результатів трьох або більше досліджень. Значення р нижче 0,05 інтерпретувалося як доказ значної упередженості публікації.

Оцінка за шкалою GRADE

Якість доказів для кожного серцево-судинного результату оцінювали за допомогою системи GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluations) [15]. Система GRADE класифікує якість доказів за чотирма рівнями — високий, помірний, низький або дуже низький на основі дизайну дослідження, ризику упередженості, узгодженості, прямої, точності та упередженості публікацій.

Результати

Пошук літератури та характеристика досліджень

Блок-схема, що детально описує процес систематичного пошуку та відбору літератури, представлена на рис. 1. Під час пошуку було знайдено 3697 релевантних статей у PubMed ($n=338$), Embase ($n=2160$), Web of Science ($n=369$) та The Cochrane Library ($n=830$). Після видалення дублікатів залишилося 2696 статей для скринінгу назв і рефератів. Були переглянуті повні тексти 19 статей, в результаті чого було виключено 5 тез конференцій, 1 аналіз РКД post-hoc, 3 статті з дублюючими даними і 1 статтю, яка не відповідала критеріям популяції. Загалом до метааналізу було включено 9 досліджень [16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24].

У таблицях 1 і 2 представлені характеристики включених досліджень і популяцій пацієнтів. Усі 9 досліджень були багатоцентровими, рандомізованими, подвійними сліпими, контрольованими дослідженнями, які загалом охопили 63613 пацієнтів (група арГПП-1: 32461; контрольна група: 31152). Розміри вибірок коливалися від 3183 до 14752 пацієнтів, середній вік учасників становив від 60,1 до 66,6 років. Частка чоловіків становила від 38 до 70 %, а медіана тривалості спостереження — від 1,3

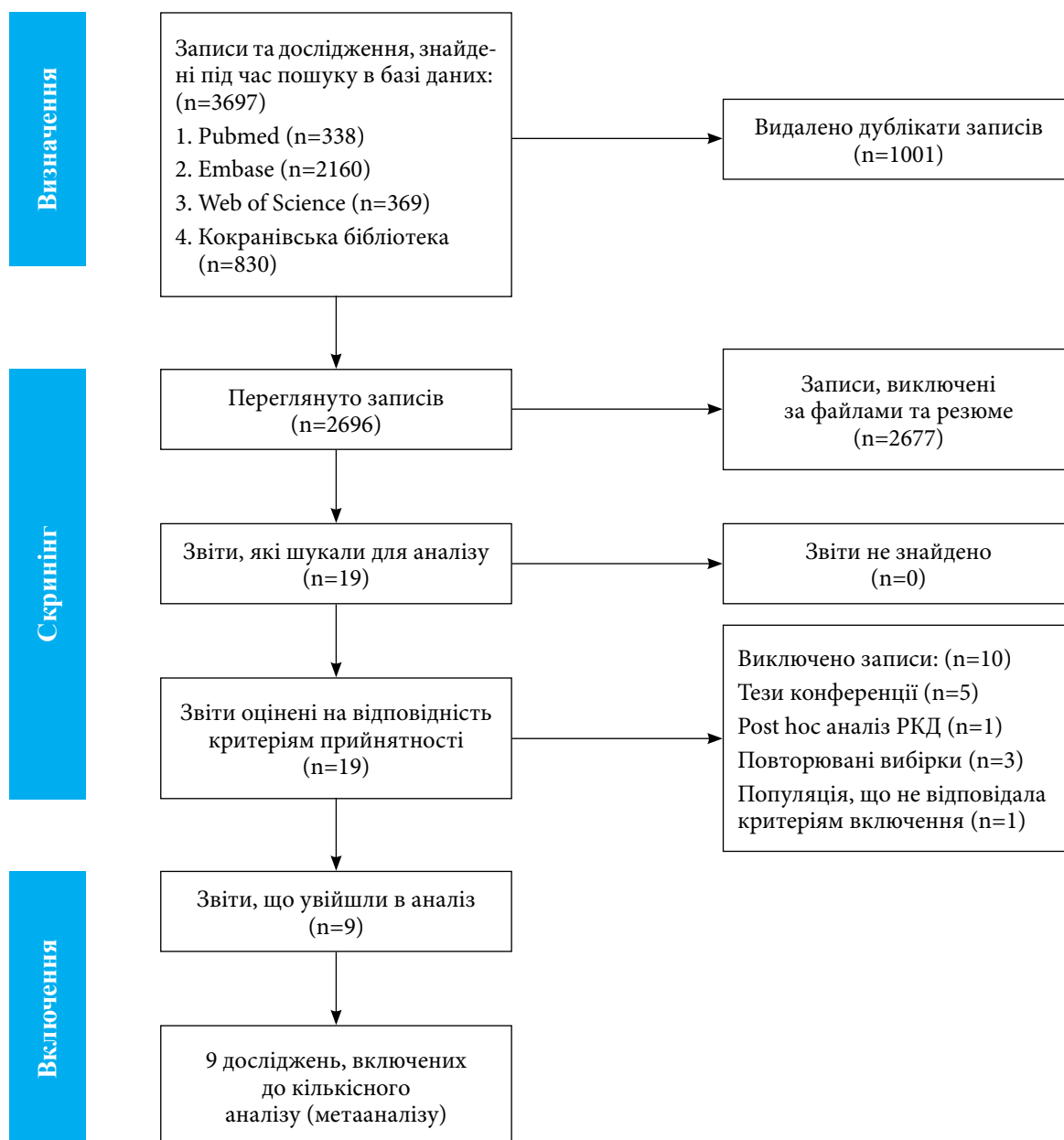


Рис. 1. Блок-схема процесу систематичного пошуку та відбору учасників

до 5,4 років. Оцінювані арГПП-1 включали альбіглутид, дулаглутид, ліксисенатид, ліраглутид, семаглутид, екзенатид і ефпегленатид. Серед 9 досліджень 1 дослідження включало стандартне лікування ЦД 2-го типу як в основній, так і в контрольній групах [20], а ще одне дослідження включало інгібітори натрій-глюкозного котранспортера-2 (НЗКТГ2) частково в основній і контрольній групах [22]. Решта 7 досліджень були плацебо-контрольованими дослідженнями монотерапії арГПП-1.

Результати оцінки якості

Для оцінки ризику упередженості в усіх включених дослідженнях був використаний Кокранівський «Ризик упередженості» (Risk of Bias). Оцінка показала, що всі дослідження мали низький ризик упередженості в ключових сферах, включаючи генерацію випадкових послідовностей, приховування розподілу та засліплення. В цілому, методологічна якість була оцінена як висока (Додаткова діаграма S1).

Таблиця 1. Базові характеристики включених досліджень

Перший автор	Рік публікації	Дизайн дослідження	Країна/регіон	Реєстраційний номер	Вихідний рівень ССЗ (n, %)	Вихідна ХХН (n, %)	Втручання	Тип контролю	Спостереження (роки)
Hernandez	2018	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	у 610 дослідницьких центрах у 28 країнах	NCT02465515	серцево-судинні події: 6678 (71 %) цереб्रो-васкулярні захворювання: 2342 (25 %) серцева недостатність: 1922 (20 %) захворювання периферичних артерій: 2354 (25 %)	/	Альбі-глютид	плацебо	1,6
Gerstein	2019	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	371 сайт дослідження у 24 країнах	NCT01394952	серцево-судинні захворювання: 3114 (31,5 %) серцево-судинні події: 2035 (20,6 %) серцева недостатність: 853 (8,6 %) гіпертонія: 9224 (93,2 %)	/	Дула-глютид	плацебо	5,4
Pfeffer	2015	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	проведе-не у 49 країнах	NCT01147250	гострі коронарні події: 6,068 (100%)	/	Лікси-сенатид	плацебо	2,1
Marso a	2016	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	410 сайтів дослідження у 32 країнах	NCT01179048	серцево-судинні події: 6764 (72,4 %) як ССЗ, так і ХХН: 1473 (15,8 %)	ХХН 3 стадії або вище: 2307 (24,7 %) як ІХС, так і ХХН: 1473 (15,8 %)	Ліра-глютид + стандарт лікування	плацебо + стандарт лікування	3,8
Marso b	2016	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження в паралельних групах	230 сайтів дослідження у 20 країнах	NCT01720446	ішемічна хвороба серця: 1994 (60,5 %); інфаркт міокарда: 1072 (32,5 %); серцева недостатність: 777 (23,6 %); ішемічний інсульт: 383 (11,6 %); геморагічний інсульт: 108 (3,3 %)	/	Сема-глютид	плацебо	2,1

Таблиця 1. Базові характеристики включених досліджень (продовження)

Перший автор	Рік публікації	Дизайн дослідження	Країна/регіон	Реєстраційний номер	Вихідний рівень ССЗ (п, %)	Вихідна ХХН (п, %)	Втручання	Тип контролю	Спостереження (роки)
Husain	2019	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження, орієнтоване на події	214 сайтів дослідження у 21 країні	NCT02692716	IXC або ХХН: 2695 (84,7 %)	ССЗ або ХХН: 2695 (84,7 %)	Семаглю-тид	плацебо	1,3
Holman	2017	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване, орієнтоване на події дослідження	687 сайтів дослідження у 35 країнах	NCT01144338	серцево-судинні події: 10782 (73,1 %)	/	Ексенатид	плацебо	3,2
Gerstein	2021	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	344 сайти дослідження у 28 країнах	NCT03496298	ССЗ та поточні захворювання нирок: 1287 (31,6 %); серцева недостатність: 737 (18,1%)	ССЗ та поточне захворювання нирок: 1287 (31,6 %); захворювання нирок: 888 (21,8 %); альбумінурія: 1977 (48,5%)	Ефпегленатид	плацебо	3,0
Perkovic	2024	багато-центрове, рандомізоване, подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження	387 сайтів дослідження у 28 країнах	NCT03819153	інфаркт міокарда або інсульт: 808 (22,9 %) хронічна серцева недостатність: 678 (19,2 %)	ХХН (ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м ² або екскреція альбуміну з сечею > 300 мг/24 години): 1758 (49,7 %)	Семаглютидин + іНЗКТГ2 (13,2%)	Плацебо + іНЗКТГ (15,5%)	3,4

Примітки: ССЗ — серцево-судинні захворювання; ХХН — хронічні захворювання нирок; ШКФ — розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; іНЗКТГ2 — інгібітор натрій-глюкозного котранспортера-2; NCT — національне клінічне дослідження.

Первинний комбінований результат

Було проаналізовано вісім досліджень, які загалом охоплювали 60 080 пацієнтів, для оцінки впливу арГПП-1 на первинний комбінований результат. Протягом періоду спостереження 3136 з 30 694 пацієнтів у групі арГПП-1 (10,2 %) мали первинний комбінований результат, порівняно з

3443 з 29 386 пацієнтів у контрольній групі (11,7 %). Діаграма (рис. 2А) відображає ВР та їх 95 % ДІ для кожного дослідження. Об'єднаний аналіз показав, що арГПП-1 помітно знижують ризик первинного комбінованого результату (ВР: 0,86; 95 % ДІ: 0,80–0,92, $P < 0,0001$), при цьому значної гетерогенності не виявлено ($I^2 = 46 \%$, $P = 0,08$). Воронкоподібна діаграма (Додатко-

Таблиця 2. Демографічні та клінічні характеристики пацієнтів

Перший автор	Рік публікації	Вибіркові дані T/I/C(n)	Вік (Середнє $\pm$ SD)	Чоловіки (n, %)	Тривалість ЦД2 (роки)	Серцево-судинна смерть I/C (n)	Первинний комбінований результат I/C (n)	Інфаркт міокарда I/I (n)	Інсульт I/C (n)	Смерть від усіх причин I/C (n)	Госпіталізація з приводу СН I/X (n)	Госпіталізація з приводу НС I/C (n)
Hernandez	2018	9,463/ 4,731/ 4,732	64,1 $\pm$ 8,7	3304, 70.0 %	14.1	122/130	338/428	181/240	94/108	196/205	188/218	/
Gerstein	2019	9,901/ 4,949/ 4,952	66,2 $\pm$ 6,5	5312, 53.7 %	10.6	317/346	594/663	223/231	158/205	536/592	213/226	88/77
Pfeffer	2015	6,068/ 3,034/ 3,034	60,1 $\pm$ 9,6	4207, 69.3 %	9.3	158/156	399/406	261/270	60/67	223/211	127/122	10/11
Marso a	2016	9,340/ 4,668/ 4,672	64,3 $\pm$ 7,2	6003, 64.3 %	12.9	219/278	608/694	292/339	173/199	381/447	218/248	122/124
Marso b	2016	3,297/ 1,648/ 1,649	64,7 $\pm$ 7,4	2002, 60.7 %	14.2	44/46	108/146	47/64	27/44	62/60	59/54	22/27
Husain	2019	3,183/ 1,591/ 1,592	66,0 $\pm$ 7,0	2176, 68.4 %	15.0	15/30	61/76	37/31	12/16	23/45	21/24	11/7
Holman	2017	14,752/ 7,356/ 7,396	62,0 $\pm$ 8,9	5603, 38.0 %	12.0	340/383	839/905	483/493	187/218	507/548	219/231	602/570
Gerstein	2021	4,076/ 2,717/ 1,359	64,5 $\pm$ 8,2	2732, 67.0 %	15.4	75/50	189/125	91/58	47/31	111/69	40/31	6/4
Perkovic	2024	3,533/ 1,767/ 1,766	66,6 $\pm$ 9,0	2464, 69.7 %	15.0	123/169	/	52/64	63/51	227/279	133/175	/

Примітки: Т — загальний обсяг вибірки; І — основна група; С — контрольна група; ЦД2 — цукровий діабет 2-го типу; СН — серцева недостатність; НС — нестабільна стенокардія; SD — стандартне відхилення.

вий рисунок S2A) і тест Еггера не виявили значної похибки публікацій ($P=0,154$).

Серцево-судинна смерть

Було проаналізовано дев'ять досліджень, які загалом охопили 63 613 пацієнтів, для оцінки впливу арГПП-1 на серцево-судинну смерть. Протягом періоду спостереження серцево-судинна смерть настала у 1413 з 32 461 пацієнта в групі арГПП-1 (4,4 %), порівняно з 1588 з 31 152 пацієнтів у контрольній групі (5,1 %). Діаграма (рис. 2Б) відображає ВР та їх 95 % ДІ для кожного дослідження. Об'єднаний аналіз продемонстрував, що арГПП-1 значно знижують ризик серцево-судинної смерті (ВР: 0,85; 95 % ДІ: 0,78–0,93, $P=0,0002$), при цьому значної гетерогенності не виявлено ($I^2=26\%$, $P=0,22$). Аналіз воронкоподібної діаграми (Додатковий рисунок S2B) і тест Еггера не виявив значної похибки публікацій ($P=0,293$).

Смертність від усіх причин

Було проаналізовано дев'ять досліджень, які загалом охопили 63 613 пацієнтів, для оцінки впливу арГПП-1 на смертність від усіх причин. Протягом періоду спостереження 2266 з 32 461 пацієнта в групі арГПП-1 (7,0 %) померли від усіх причин, порівняно з 2456 з 31 152 пацієнтів у контрольній групі (7,9 %). Діаграма (рис. 2В) відображає ВР та їх 95 % ДІ для кожного дослідження. Об'єднаний аналіз продемонстрував, що арГПП-1 значно знижують ризик смерті від усіх причин (ВР: 0,87; 95 % ДІ: 0,82–0,93, $P<0,00001$), при цьому значної гетерогенності не виявлено ($I^2=10\%$, $P=0,35$). Аналіз з використанням воронкоподібної діаграми (Додатковий рисунок S2C) і тесту Еггера не виявив значної похибки публікацій ($P=0,410$).

Інфаркт міокарда

Було проаналізовано дев'ять досліджень, які загалом охоплювали 63 613 пацієнтів, для

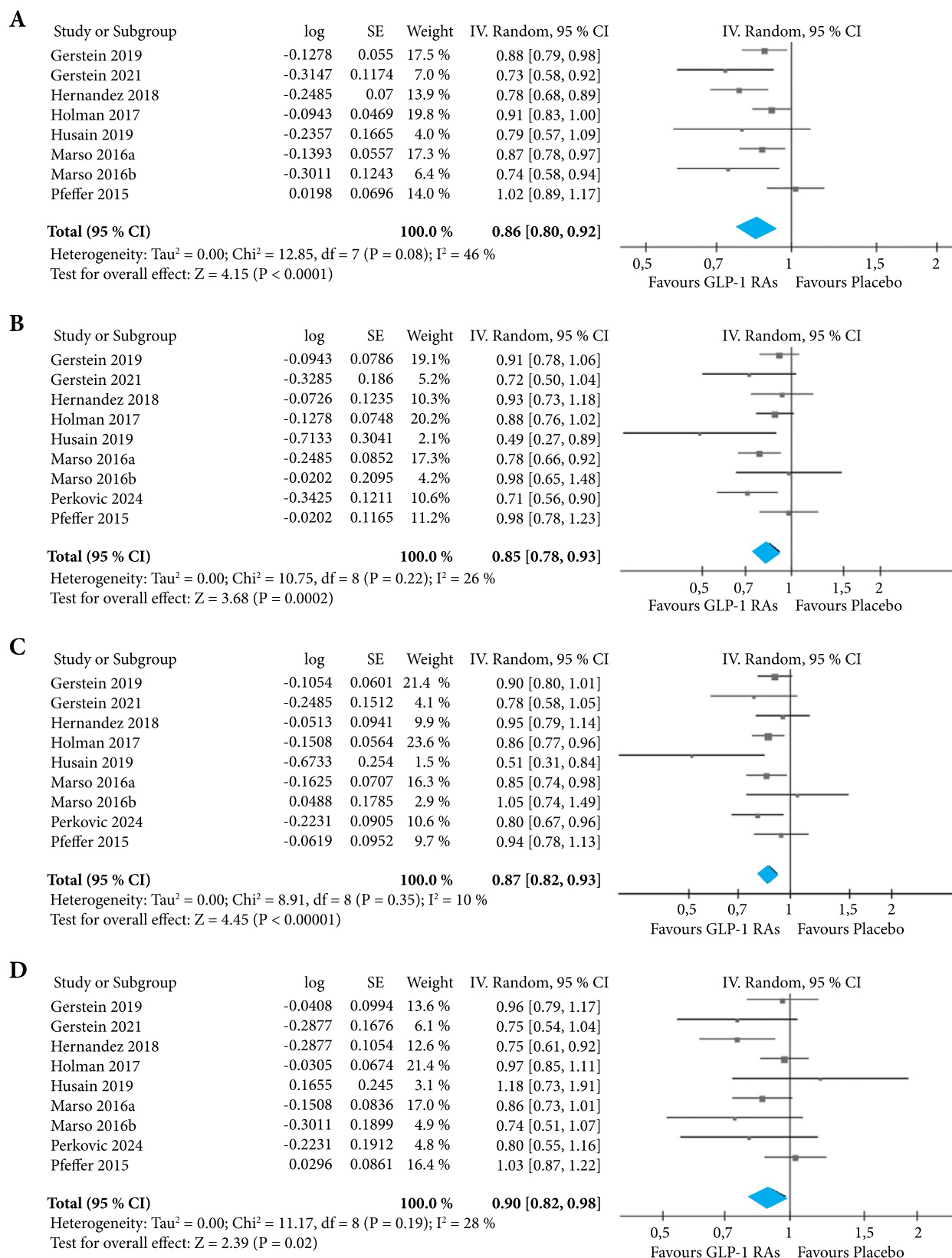


Рис. 2. Відношення ризиків для серцево-судинних захворювань: *A* — первинний комбінований результат, *B* — серцево-судинна смерть, *C* — смерть від усіх причин, *D* — інфаркт міокарда

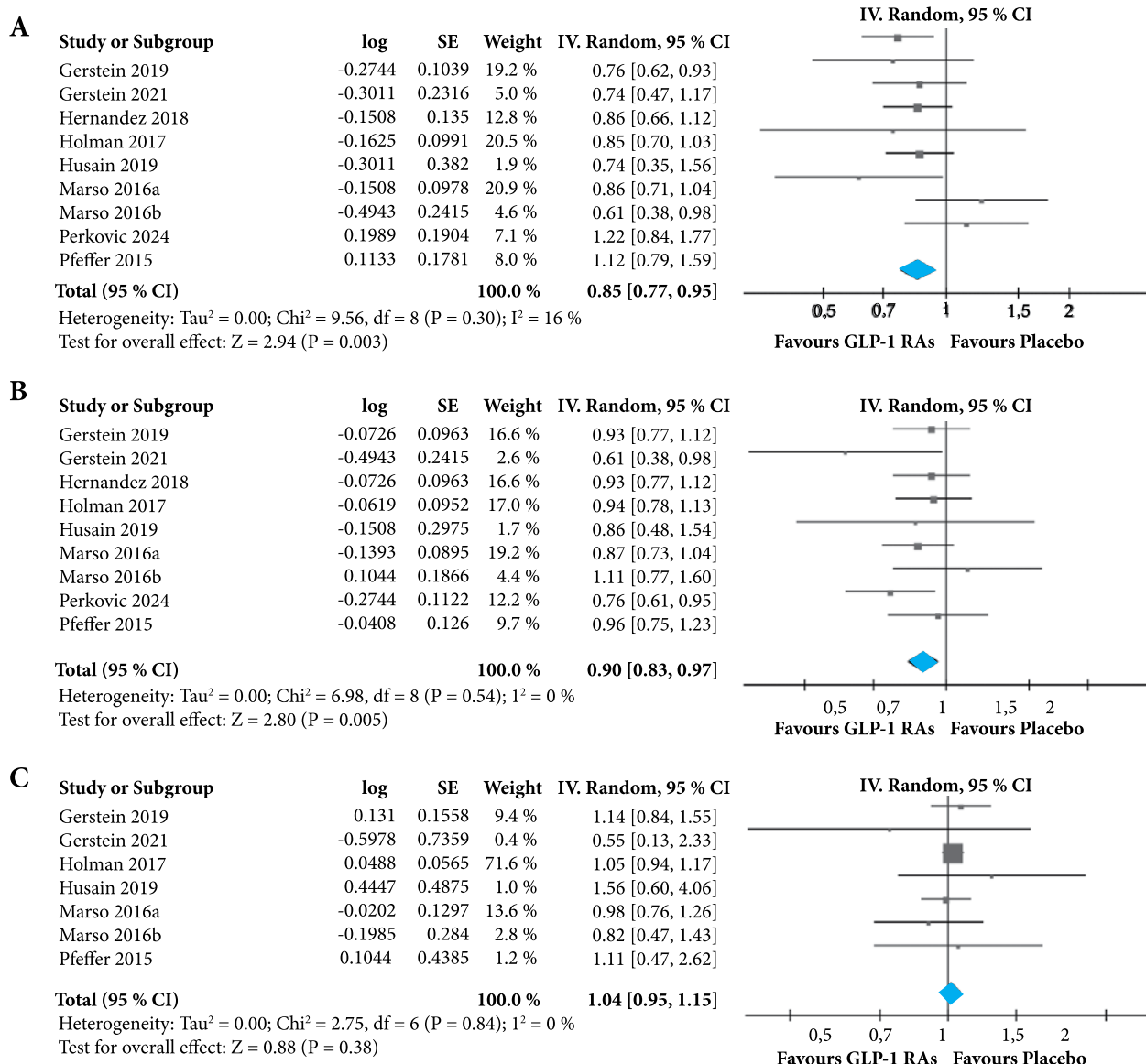


Рис. 3. Відношення ризиків для серцево-судинних захворювань: А — інсульт, В — госпіталізація з приводу серцевої недостатності, С — госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії

оцінки впливу арГПП-1 на інфаркт міокарда. Протягом періоду спостереження у 1667 з 32 461 пацієнта в групі арГПП-1 (5,1 %) стався інфаркт міокарда, порівняно з 1790 з 31 152 пацієнтів у контрольній групі (5,8 %). Діаграма (рис. 2D) відображає ВР та їх 95 % ДІ для кожного дослідження. Об'єднаний аналіз продемонстрував, що арГПП-1 значно знижують ризик інфаркту міокарда (ВР: 0,90; 95 % ДІ: 0,82–0,98, $P = 0,02$), при цьому не спостерігається помітної гетерогенності ($I^2 = 28\%$, $P = 0,19$). Аналіз діаграми (Додатковий

рисунок S2D) і тест Еггера не виявив значної похибки публікацій ($P = 0,350$).

Інсульт

Було проаналізовано дев'ять досліджень, які загалом охоплювали 63 613 пацієнтів, для оцінки впливу арГПП-1 на інсульт. Протягом періоду спостереження інсульт стався у 821 з 32 461 пацієнта в групі арГПП-1 (2,5 %), порівняно з 939 з 31 152 пацієнтів у контрольній групі (3,0 %). Діа-

Таблиця 3А. Аналіз серцево-судинних захворювань у підгрупах: первинний комбінований результат, серцево-судинна смерть, смерть від усіх причин, інфаркт міокарда

Під-група	Первинний комбінований результат				Серцево-судинна смерть				Смерть від усіх причин				Інфаркт міокарда			
	До-слід-ження	ВР [95 % ДІ]	P	I ²	До-слід-ження	ВР [95 % ДІ]	P	I ²	До-слід-ження	ВР [95 % ДІ]	P	I ²	До-слід-ження	ВР [95 % ДІ]	P	I ²
Всього	8	0.86 (0.80,0.92)	<0.0001	46 %	9	0.85 (0.78,0.93)	0.0002	26 %	9	0.87 (0.82,0.93)	<0.00001	10 %	9	0.90 (0.82,0.98)	0.02	28 %
Лікування																
Моно-терапія	7	0.86 (0.79,0.93)	0.0004	53 %	7	0.89 (0.82,0.97)	0.01	4 %	7	0.89 (0.82,0.96)	0.003	21 %	7	0.91 (0.81,1.02)	0.09	41%
Комбі-нована терапія	1	0.87 (0.78,0.97)	0.01	/	2	0.76 (0.66,0.87)	<0.0001	0 %	2	0.83 (0.74,0.93)	0.0009	0 %	2	0.85 (0.73,0.99)	0.03	0%
Характеристика пацієнтів																
ССЗ	4	0.89 (0.82,0.98)	0.02	61 %	4	0.91 (0.83,1.00)	0.04	0 %	4	0.90 (0.84,0.96)	0.002	0 %	4	0.93 (0.83,1.05)	0.26	50 %
ССЗ та ХХН	4	0.82 (0.75,0.90)	<0.0001	0 %	5	0.76 (0.67,0.85)	<0.00001	1 %	5	0.82 (0.72,0.93)	0.003	32 %	5	0.84 (0.74,0.95)	0.006	0%
Контрольна група																
Пла-цебо	7	0.86 (0.79,0.93)	0.0004	53 %	7	0.89 (0.82,0.97)	0.01	4 %	7	0.89 (0.82,0.96)	0.003	21 %	7	0.91 (0.81,1.02)	0.09	41%
Комбі-нована терапія	1	0.87 (0.78,0.97)	0.01	/	2	0.76 (0.66,0.87)	<0.0001	0 %	2	0.83 (0.74,0.93)	0.0009	0 %	2	0.85 (0.73,0.99)	0.03	0%
Подальше спостереження																
< 2 років	2	0.78 (0.69,0.89)	0.0001	0 %	2	0.72 (0.39,1.33)	0.29	74 %	2	0.73 (0.40,1.33)	0.30	81 %	2	0.89 (0.73,1.37)	0.60	65 %
≥ 2 років	6	0.88 (0.82,0.95)	0.001	46 %	7	0.85 (0.78,0.93)	0.0002	14 %	7	0.87 (0.82,0.92)	<0.00001	0 %	7	0.92 (0.85,1.00)	0.05	7 %
Розмір вибірки																
≤ 5000 учас-ників	3	0.75 (0.64,0.87)	0.0001	0 %	4	0.73 (0.60,0.89)	0.002	20 %	4	0.79 (0.65,0.98)	0.03	45 %	4	0.82 (0.67,0.98)	0.03	0 %
> 5000 учас-ників	5	0.89 (0.83,0.96)	0.001	49 %	5	0.88 (0.81,0.95)	0.002	0 %	5	0.89 (0.83,0.98)	0.0001	0 %	5	0.92 (0.83,1.01)	0.09	42 %

Примітки: ВР — відношення ризиків; ДІ — довірчий інтервал; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ХХН — хронічна хвороба нирок.

грама (рис. 3А) відображає ВР та їх 95 % ДІ для кожного дослідження. Об'єднаний аналіз показав, що арГПП-1 значно знижують ризик інсульту (ВР: 0,85; 95 % ДІ: 0,77–0,95, $P = 0,003$), без помітної гетерогенності ($I^2 = 16$ %, $P = 0,30$). Аналіз діаграми (Додатковий рисунок S3A) і тест Еггера не виявили жодних ознак значної упередженості публікацій ($P = 0,931$).

Госпіталізація з приводу серцевої недостатності

Було проаналізовано дев'ять досліджень, які загалом охоплювали 63 613 пацієнтів, для оцінки впливу арГПП-1 на госпіталізацію з приводу СН. Протягом періоду спостереження 1218 з 32 461 пацієнта в групі арГПП-1 (3,8 %) були госпіталізовані з приводу СН, по-

Таблиця 3Б. Аналіз серцево-судинних наслідків у підгрупах: госпіталізація з приводу серцевої недостатності, інсульту, госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії

Під-група	Госпіталізація з приводу СН				Інсульт				Госпіталізація з приводу НС			
	Дослід-ження	ВР [95% ДІ]	P	I ²	Дослід-ження	ВР (95% ДІ)	P	I ²	Дослід-ження	ВР (95% ДІ)	P	I ²
Всього	9	0.90 (0.83,0.97)	0.005	0%	9	0.85 (0.77,0.95)	0%	16%	7	1.04 (0.95,1.15)	0.38	0%
Втручання												
Моно-терапія	7	0.93 (0.85,1.02)	0.13	0%	7	0.82 (0.74,0.92)	0.0005	0%	6	1.05 (0.95,1.16)	0.32	0%
Комбі-нована терапія	2	0.83 (0.72,0.95)	0.006	0%	2	0.99 (0.71,1.38)	0.93	63%	1	0.98 (0.76,1.26)	0.88	/
Характеристика пацієнтів												
ССЗ	4	0.94 (0.85,1.04)	0.20	0%	4	0.85 (0.75,0.97)	0.01	16%	3	1.06 (0.96,1.18)	0.26	0%
ССЗ та ХХН	5	0.84 (0.72,0.97)	0.02	19%	5	0.85 (0.69,1.05)	0.13	33%	4	0.96 (0.77,1.20)	0.74	0%
Контрольна група												
Плаце-бо	7	0.93 (0.85,1.02)	0.13	0%	7	0.82 (0.74,0.92)	0.0005	0%	6	1.05 (0.95,1.16)	0.32	0%
Комбі-нована терапія	2	0.83 (0.72,0.95)	0.006	0%	2	0.99 (0.71,1.38)	0.93	63%	1	0.98 (0.76,1.26)		/
Подальше спостереження												
<2 років	2	0.92 (0.77,1.10)	0.38	0%	2	0.85 (0.66,1.09)	0.19	0%	1	1.56 (0.60,4.06)	0.36	/
≥ 2 років	7	0.89 (0.81,0.98)	0.01	12%	7	0.86 (0.75,0.98)	0.03	36%	6	1.04 (0.95,1.14)	0.43	0%
Розмір вибірки												
≤ 5000 учасни-ків	4	0.82 (0.65,1.03)	0.09	35%	4	0.83 (0.59,1.16)	0.27	50%	3	0.91 (0.58,1.44)	0.69	0%
> 5000 учасни-ків	5	0.92 (0.84,1.00)	0.06	0%	5	0.85 (0.77,0.94)	0.001	0%	4	1.05 (0.95,1.15)	0.33	0%

Примітки: ВР — відношення ризиків; ДІ — довірчий інтервал; ССЗ — серцево-судинні захворювання; ХХН — хронічна хвороба нирок; СН — серцева недостатність; НС — нестабільна стенокардія.

рівняно з 1329 з 31 152 пацієнтів у контрольній групі (4,3 %). Діаграма (рис. 3Б) відображає ВР та їх 95 % ДІ для кожного дослідження. Об'єднаний аналіз показав, що арГПП-1 значно знижують ризик госпіталізації з приводу

СН (ВР: 0,90; 95 % ДІ: 0,83–0,97, $P = 0,005$), без помітної гетерогенності ($I^2 = 0$ %, $P = 0,54$). Аналіз воронкоподібної діаграми (Додатковий рисунок S3B) та тест Еггера не виявив значної похибки публікацій ($P = 0,587$).

Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії

Сім досліджень, що охоплювали 50 617 пацієнтів, були проаналізовані для оцінки впливу арГПП-1 на госпіталізацію з приводу НС. Протягом періоду спостереження 861 з 25 963 пацієнтів у групі арГПП-1 (3,3 %) зазнали госпіталізації з приводу НС, порівняно з 820 з 24 654 пацієнтів у контрольній групі (3,3 %). Діаграма (рис. 3В) відображає ВР та їх 95 % ДІ для кожного дослідження. Об'єднаний аналіз показав, що ризик госпіталізації з приводу НС достовірно не відрізнявся між групами арГПП-1 і контрольною групою (ВР: 1,04; 95 % ДІ: 0,95–1,15, $P = 0,38$), без помітної гетерогенності ($I^2 = 0\%$, $P = 0,84$). Аналіз діаграми (Додатковий рисунок S3C) і тест Еггера не виявив значного упередження щодо публікацій ($P = 0,698$).

Аналіз підгруп

Ми провели підгруповий аналіз серцево-судинних наслідків, класифікуючи їх за типом втручання, характеристиками пацієнтів, типом контрольної групи, тривалістю спостереження та розміром вибірки. Результати показали, що монотерапія призвела до значного зниження ризику смерті від усіх причин та інсульту, але її вплив на серцево-судинну смерть та інфаркт міокарда був обмеженим. На противагу цьому, комбінована терапія продемонструвала більш виражене зниження ризику серцево-судинної смерті, смерті від усіх причин та госпіталізації з приводу СН. У пацієнтів з хронічною хворобою нирок арГПП-1 помітно знижували ризик серцево-судинної смерті, смерті від усіх причин та госпіталізації з приводу СН. У дослідженнях з довготривалим спостереженням (≥ 2 років) арГПП-1 продемонстрували більш значущі ефекти у зниженні ризиків смерті від усіх причин, госпіталізації з приводу СН та інсульту. Крім того, дослідження з більшими розмірами вибірок продемонстрували, що арГПП-1 мають значні захисні ефекти щодо багатьох серцево-судинних наслідків (табл. 3).

Аналіз чутливості

Аналіз чутливості був проведений для кожного серцево-судинного результату, щоб оцінити вплив окремих досліджень на об'єднану частоту серцевих скорочень. Це було досягнуто шляхом виключення одного дослідження за раз і спостереження за змінами в об'єднаних показниках частоти серцевих скорочень. Результати продемонстрували, що виключення будь-якого окремого дослідження суттєво не змінило об'єднані показники ВР для комбінованого результату, серцево-судинної смерті, смерті від усіх причин, інсульту, госпіталізації з приводу СН або госпіталізації з приводу НС, що свідчить про надійність отриманих результатів. Для інфаркту міокарда аналіз чутливості показав, що виключення досліджень Hernandez 2018 і Marso 2016a мало певний вплив на загальний ефект і гетерогенність, але загальна стабільність результатів залишилася незмінною. Це вказує на те, що арГПП-1 загалом мають послідовний вплив на інфаркт міокарда в усіх дослідженнях, незважаючи на деяку варіабельність у конкретних дослідженнях (Додаткові рисунки S4-S5).

Оцінка GRADE

В оцінці GRADE якість доказів щодо госпіталізації при НС була знижена до «помірної» через неточність, оскільки вплив на ВР не був статистично значущим. Для інших серцево-судинних результатів, включаючи первинний комбінований результат, смерть від усіх причин, серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда, госпіталізацію з приводу СН та інсульт, не було виявлено серйозного ризику упередженості, непослідовності, непрямолінійності або неточності, а також не було виявлено упередженості публікацій. Обґрунтовані фактори, що спотворюють результати, суттєво не вплинули на достовірність результатів, і якість доказів для цих результатів була оцінена як «Висока» (Таблиця 4).

Обговорення

Базуючись на сучасних даних РКД, наш мета-аналіз показав, що арГПП-1 значно знижують ризик первинного комбінованого результату, смерті від усіх причин, серцево-судинної смерті,

Таблиця 4. Профіль доказів за шкалою GRADE

Результати	Кількість досліджень	Дизайн дослідження	Кількість учасників	Ризик упередженості	Непослідовність	Опосередкованість	Неточність	Упередженість публікації	Вірогідна плутанина	Величина ефекту	Гradient «доза-відповідь»	Якість
Первинний комплексний результат	8	РКД	60 080	немає серйозного ризику	немає серйозної невідповідності	немає серйозної опосередкованості	ніякої серйозної неточності	не виявлено	не зменшить ефект	ні	ні	Високий
Серцево-судинна смерть	9	РКД	63 613	немає серйозного ризику	немає серйозної невідповідності	немає серйозної опосередкованості	ніякої серйозної неточності	не виявлено	не зменшить ефект	ні	ні	Високий
Смерть від усіх причин	9	РКД	63 613	немає серйозного ризику	немає серйозної невідповідності	немає серйозної опосередкованості	ніякої серйозної неточності	не виявлено	не зменшить ефект	ні	ні	Високий
Інфаркт міокарда	9	РКД	63 613	немає серйозного ризику	немає серйозної невідповідності	немає серйозної опосередкованості	ніякої серйозної неточності	не виявлено	не зменшить ефект	ні	ні	Високий
Серцева недостатність	9	РКД	63 613	немає серйозного ризику	немає серйозної невідповідності	немає серйозної опосередкованості	ніякої серйозної неточності	не виявлено	не зменшить ефект	ні	ні	Високий
Госпіталізація з приводу інсульту	9	РКД	63 613	немає серйозного ризику	немає серйозної невідповідності	немає серйозної опосередкованості	ніякої серйозної неточності	не виявлено	не зменшить ефект	ні	ні	Високий
Госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії	7	РКД	50 617	немає серйозного ризику	немає серйозної невідповідності	немає серйозної опосередкованості	ніякої серйозної неточності	не виявлено	не зменшить ефект	ні	ні	Помірний

Примітки: РКД — рандомізоване контрольоване дослідження.

інсульту, інфаркту міокарда та госпіталізації з приводу серцевої недостатності у пацієнтів з ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком. Аналіз підгруп показав, що арГПП-1 особливо ефективні у зниженні смертності від усіх причин та інсульту при застосуванні в якості монотерапії, хоча їх вплив на серцево-судинну смерть та інфаркт міокарда є більш скромним. Комбінована терапія забезпечувала сильніший серцево-судинний захист, особливо в зниженні смертності від усіх причин, серцево-судинної смерті та госпіталізації з приводу СН.

Відсутність значної гетерогенності додатково підтвердила надійність і узгодженість цих результатів. Аналіз чутливості підтвердив надійність наших результатів. На основі системи GRADE якість доказів була класифікована як «висока» для шести серцево-судинних наслідків, за винятком госпіталізації з приводу НС, яка була оцінена як «помірна».

Порівняно з попередніми дослідженнями, наш аналіз не тільки підтвердив серцево-судинні протективні ефекти арГПП-1 у загальній популяції пацієнтів з ЦД 2-го типу з низьким

або помірним ризиком [25], але й надав першу систематичну оцінку їх ефективності в підгрупах з ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком [26]. Bethel та соавт. [9] (2018) провели метааналіз чотирьох РКД і повідомили, що арГПП-1 знижують ризик смертності від усіх причин, основних несприятливих серцево-судинних подій та серцево-судинної смертності у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Аналогічно, Pulipati та соавт. [11] включили сім РКД у свій метааналіз, продемонструвавши значне зниження смертності від усіх причин, серцево-судинної смертності, основних комбінованих кінцевих точок і нефатального інсульту при застосуванні арГПП-1 у пацієнтів з ЦД 2-го типу. Однак ці дослідження в основному були зосереджені на пацієнтах з ЦД 2-го типу з низьким або помірним серцево-судинним ризиком і не враховували специфічні потреби підгруп високого ризику.

Наше дослідження є одним з перших, в якому систематично оцінювалася ефективність арГПП-1 у пацієнтів з ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком, які мали в анамнезі серцево-судинні події або тяжку хронічну хворобу нирок. Наші результати свідчать про те, що арГПП-1 забезпечують посилений серцево-судинний захист у цих пацієнтів високого ризику, що, ймовірно, пов'язано з особливими патофізіологічними характеристиками цієї популяції. Аналіз підгруп показав, що арГПП-1 значно знижують смертність від усіх причин та інсульт при застосуванні в якості монотерапії, хоча їх вплив на серцево-судинну смерть та інфаркт міокарда був менш вираженим. На противагу цьому, комбінована терапія забезпечувала сильніший захист серцево-судинної системи, особливо в плані зниження серцево-судинної смерті, смерті від усіх причин та госпіталізації з приводу СН. Крім того, дослідження з довготривалим спостереженням (≥ 2 років) показали, що арГПП-1 мають більш виражений ефект у зниженні смертності від усіх причин, госпіталізації з приводу СН та інсульту. Дослідження на більших за розміром вибірках ще більше підтвердили значний протективний ефект арГПП-1 щодо різних серцево-судинних захворювань.

АрГПП-1 забезпечують серцево-судинний захист за допомогою декількох механізмів [27]. По-перше, вони покращують чутливість до інсуліну та знижують рівень глюкози в крові, що особливо важливо для пацієнтів високого ризику серцево-судинних захворювань з тяжкою інсулінорезистентністю [28]. По-друге, арГПП-1 мають протизапальні властивості, пригнічуючи вивільнення прозапальних цитокінів і пом'якшуючи хронічне запалення, тим самим знижуючи ризик атеросклерозу і серцево-судинних подій. Крім того, арГПП-1 покращують ліпідний профіль, знижуючи рівень тригліцеридів і ліпопротеїдів низької щільності, підвищуючи рівень ліпопротеїдів високої щільності та значно знижуючи артеріальний тиск у пацієнтів з резистентною гіпертензією [29]. Кардіопротекторні ефекти арГПП-1 можуть також включати активацію шляху eNOS, покращення функції ендотелію, посилення коронарного кровотоку та пригнічення апоптозу і фіброзу міокарда [30, 31]. Ці механізми пояснюють чудовий серцево-судинний захист, який забезпечують арГПП-1 у пацієнтів з ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком, і пропонують доказову підтримку для їх використання в цій популяції.

Результати цього дослідження мають важливе клінічне значення. Це перший комплексний метааналіз РКД, в якому повідомляється про серцево-судинні результати у пацієнтів з ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком, які отримують арГПП-1. Отримані результати підтверджують пріоритетність застосування арГПП-1 у лікуванні пацієнтів з ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком, особливо тих, хто має в анамнезі серцево-судинні події або тяжку хронічну хворобу нирок. Наші результати надають високоякісні докази клінічного застосування арГПП-1 для зниження основних серцево-судинних подій та смертності, пропонуючи цінне керівництво для клініцистів при розробці стратегій лікування. Хоча арГПП-1 продемонстрували значні ефекти у зниженні різних серцево-судинних наслідків, вони не продемонстрували статистично значущого зниження ризику госпіталізації з приводу НС. Така відсутність значущості може бути пов'язана з різними патофізіологічними механізмами госпіталізації при

НС порівняно з іншими серцево-судинними подіями. Крім того, розмір вибірки міг бути недостатнім для виявлення різниці в цьому результаті. Майбутні дослідження повинні вивчити механізми дії арГПП-1 при НС і підтвердити ці результати у більш масштабних дослідженнях.

Це дослідження також має деякі обмеження. По-перше, розмір вибірки для певних результатів, зокрема, госпіталізації з приводу НС, міг бути занадто малим для виявлення значущих відмінностей, що потенційно може вплинути на достовірність цього результату. По-друге, хоча ми спостерігали мінімальну гетерогенність за більшістю результатів, варіації в дизайні дослідження, популяціях пацієнтів, тривалості спостереження та застосуванні супутніх препаратів (наприклад, інгібіторів НЗКТГ2) можуть обмежити можливість узагальнення наших висновків для ширших клінічних ситуацій. По-третє, відмінності у фармакокінетиці та властивостях досліджуваних арГПП-1 не були повністю враховані, що могло вплинути на їх серцево-судинні ефекти. По-четверте, багато включених досліджень не стратифікували результати за такими важливими характеристиками пацієнтів, як ступінь інсулінорезистентності, підтип серцевої недостатності або стадія хронічної хвороби нирок, що може обмежити релевантність отриманих результатів для певних підгруп. Нарешті, відносно короткі періоди спостереження в більшості досліджень не можуть адекватно відобразити довгострокові серцево-судинні ефекти арГПП-1, що підкреслює необхідність подальших досліджень з більш тривалим спостереженням для підтвердження стійкості цих переваг.

Майбутні дослідження повинні бути зосереджені на оцінці диференційованої ефективності арГПП-1 у різних підгрупах пацієнтів з ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком, особливо у тих, що мають відмінні патофізіологічні профілі, такі як попередні серцево-судинні події, важка хронічна хвороба нирок і різний ступінь порушення серцевої функції [32, 33]. Для підтвердження серцево-судинних переваг, виявлених у цьому метааналізі, та підвищення статистичної потужності для виявлення

значущих ефектів у менш поширених результатах необхідні довгострокові дослідження з більшими розмірами вибірок. Крім того, дослідження повинні бути спрямовані на розробку персоналізованих стратегій лікування, які оптимізують використання арГПП-1, потенційно в поєднанні з іншими видами терапії, для поліпшення результатів у пацієнтів з ЦД 2-го типу з високим серцево-судинним ризиком. Нарешті, дослідження в реальних умовах необхідні для перевірки ефективності та безпечності арГПП-1 в більш широких клінічних умовах, що забезпечить їх ефективне впровадження в рутинну практику.

Висновки

АрГПП-1 значно знижують серцево-судинний ризик у пацієнтів з ЦД 2-го з високим серцево-судинним ризиком, зокрема покращуючи первинний комбінований результат, смертність від усіх причин, серцево-судинну смерть, інфаркт міокарда, інсульт та госпіталізацію з приводу СН. Переваги особливо виражені при комбінованій терапії та у пацієнтів з хронічною хворобою нирок. Однак не спостерігалось значного зниження ризику госпіталізації з приводу НС. Ці дані свідчать про те, що арГПП-1 можуть бути важливим терапевтичним засобом для зниження серцево-судинного ризику в цій популяції, але необхідні подальші дослідження для підтвердження їх довгострокових ефектів і уточнення їх ролі в лікуванні НС та інших серцево-судинних захворювань.

Доступність даних

Дані, отримані та/або проаналізовані в ході цього дослідження, можна отримати у відповідного автора за обґрунтованим запитом.

Вперше опубліковано: Chen, X., Zhang, X., Xiang, X. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetol Metab Syndr* 16, 251 (2024). <https://doi.org/10.1186/s13098-024-01497-4>

Публікується згідно ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Література

- Zheng Y, Ley SH, Hu FB. Global aetiology and epidemiology of type 2 diabetes mellitus and its complications. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(2):88–98.
- Ahmad E, Lim S, Lamprey R, Webb DR, Davies MJ. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2022;400(10365):1803–20.
- Einarson TR, Acs A, Ludwig C, Panton UH. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007–2017. *Cardiovasc Diabetol*. 2018;17(1):83.
- Nauck MA, Wefers J, Meier JJ. Treatment of type 2 diabetes: challenges, hopes, and anticipated successes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(8):525–44.
- Joseph JJ, Deedwania P, Acharya T, Aguilar D, Bhatt DL, Chyun DA, et al. Comprehensive Management of Cardiovascular Risk factors for adults with type 2 diabetes: a Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2022;145(9):e722–59.
- Nauck MA, Quast DR, Wefers J, Meier JJ. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes - state-of-the-art. *Mol Metab*. 2021;46:101102.
- Drucker DJ. Mechanisms of action and therapeutic application of glucagon-like Peptide-1. *Cell Metab*. 2018;27(4):740–56.
- Heuvelman VD, Van Raalte DH, Smits MM. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide 1 receptor agonists: from mechanistic studies in humans to clinical outcomes. *Cardiovasc Res*. 2020;116(5):916–30.
- Bethel MA, Patel RA, Merrill P, Lokhnygina Y, Buse JB, Mentz RJ, et al. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018;6(2):105–13.
- Alfayez OM, Almohammed OA, Alkhezi OS, Almutairi AR, Al Yami MS. Indirect comparison of glucagon like peptide-1 receptor agonists regarding cardiovascular safety and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus: network meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2020;19(1):96.
- Pulipati VP, Ravi V, Pulipati P. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2020;27(18):1922–30.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021;372:n71.
- Wan X, Wang W, Liu J, Tong T. Estimating the sample mean and standard deviation from the sample size, median, range and/or interquartile range. *BMC Med Res Methodol*. 2014;14:135.
- Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019;366:l4898.
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336(7650):924–6.
- Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, Ramasundarahettige C, Pratley R, Lopes RD, et al. Cardiovascular and renal outcomes with Efpeglenatide in Type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896–907.
- Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, Thompson VP, Lokhnygina Y, Buse JB, et al. Effects of once-weekly Exenatide on Cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377(13):1228–39.
- Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, Dungan K, Eliaschewitz FG, Franco DR, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2019;381(9):841–51.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jodar E, Leiter LA, et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(19):1834–44.
- Marso SP, Daniels GH, Frandsen KB, Kristensen P, Mann JFE, Nauck MA, et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311–22.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, Dickstein K, Gerstein HC, Køber LV, et al. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247–57.
- Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, Mahaffey KW, Mann JFE, Bakris G, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391(2):109–21.
- Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, Pais P, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet (London England)*. 2019;394(10193):121–30.
- Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, D'Agostino RB, Granger CB, Jones NP, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–29.
- Owens DR, Monnier L, Hanefeld M. A review of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and their effects on lowering postprandial plasma glucose and cardiovascular outcomes in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1645–54.
- Honigberg MC, Chang LS, McGuire DK, Plutzky J, Aroda VR, Vaduganathan M. Use of Glucagon-Like Peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes and Cardiovascular Disease: a review. *JAMA Cardiol*. 2020;5(10):1182–90.
- Ussher JR, Drucker DJ. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists: cardiovascular benefits and mechanisms of action. *Nat Rev Cardiol*. 2023;20(7):463–74.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab*. 2006;3(3):153–65.
- Ma X, Liu Z, Ilyas I, Little PJ, Kamato D, Sahebka A, et al. GLP-1 receptor agonists (GLP-1RAs): cardiovascular actions and therapeutic potential. *Int J Biol Sci*. 2021;17(8):2050–68.
- Koska J, Sands M, Burciu C, D'Souza KM, Ravavikar K, Liu J, et al. Exenatide protects against glucose- and lipid-Induced endothelial dysfunction: evidence for direct Vasodilation Effect of GLP-1 receptor agonists in humans. *Diabetes*. 2015;64(7):2624–35.
- Wei R, Ma S, Wang C, Ke J, Yang J, Li W, et al. Exenatide exerts direct protective effects on endothelial cells through the AMPK/Akt/eNOS pathway in a GLP-1 receptor-dependent manner. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2016;310(11):E947–57.
- Jha KK, Adhikari R, Tasdighi E, Osuji N, Rajan T, Blaha MJ. Transitioning to GLP-1 RAs and SGLT2 inhibitors as the first choice for managing cardiometabolic risk in type 2 diabetes. *Curr Atheroscler Rep*. 2022;24(12):925–37.
- Botana López M, Camafort Babkowski M, Campuzano Ruiz R, Cebrián Cuenca A, Gargallo Fernández M, de Paz D. H. Barriers and strategies to optimize the Use of Glucagon-Like peptide 1 receptor agonists in people with type 2 diabetes and High Cardiovascular Risk or established Cardiovascular Disease: a Delphi Consensus in Spain. *Adv Ther*. 2024.

Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials

Xiaomei Chen, Xuge Zhang, Xiang Xiang, Xiang Fang, Shenghong Feng

Abstract

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) have been shown to provide cardiovascular benefits in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, their cardiovascular protective efficacy in high-risk T2DM patients, particularly those with a history of cardiovascular events or severe chronic kidney disease, remains uncertain.

Methods

A comprehensive search was conducted in PubMed, Embase, Web of Science, and The Cochrane Library to identify randomized controlled trials (RCTs) that evaluated the effects of GLP-1 RAs on cardiovascular outcomes in high-risk patients with T2DM. A random-effects model was used to calculate pooled hazard ratios (HRs) for cardiovascular outcomes. Subgroup analyses and GRADE assessment were also performed.

Results

Nine RCTs involving 63,613 patients were included. GLP-1 RAs significantly reduced the risk of the primary composite outcome (HR: 0.86, 95 % CI: 0.80–0.92), cardiovascular death (HR: 0.85, 95 % CI: 0.78–0.93), all-cause death (HR: 0.87, 95 % CI: 0.82–0.93), myocardial infarction (HR: 0.90, 95 % CI: 0.82–0.98), stroke (HR: 0.85, 95 % CI: 0.77–0.95), and heart failure (HF) hospitalization (HR: 0.90, 95 % CI: 0.83–0.97). No significant difference in unstable angina (UA) hospitalization was observed (HR: 1.04, 95 % CI: 0.95–1.15). Subgroup analyses indicated greater benefits with combination therapy, particularly in patients with chronic kidney disease. The quality of evidence was rated as “High” for six outcomes and “Moderate” for UA hospitalization.

Conclusions

GLP-1 RAs significantly reduce cardiovascular risk in high-risk T2DM patients, especially with combination therapy and in those with chronic kidney disease. However, further research is needed to confirm their long-term effects.

Keywords: Glucagon-like peptide-1 receptor agonists, High-risk type 2 diabetes, Cardiovascular outcomes, Randomized controlled trials, Meta-analysis

Зміни у складі мікробіоти кишечника у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу та без діабету: пілотне дослідження

Xiaojing Wang, Qinli Guo, Zhaoxiang Liu, Yanlei Wang, Chenxiang Cao, Lixia Jin, Caihong Li, Jianzhong Xiao, Wenhui Zhao

Резюме

Ціль дослідження: ожиріння стало основною проблемою охорони здоров'я в усьому світі, збільшуючи ризик розвитку цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Зростає кількість доказів того, що дисбіоз кишкової мікробіоти пов'язаний з метаболічними порушеннями. Ми мали на меті вперше дослідити композиційні та функціональні особливості мікробіому кишечника у пацієнтів з ожирінням з ЦД 2-го типу та без нього в китайській популяції. Усього було обстежено 32 особи з ожирінням та з ЦД 2-го типу та 18 осіб з ожирінням та з нормальною толерантністю до глюкози (НГТ), які відповідали за віком та статтю. Були зібрані зразки фекалій, профіль мікробіоти кишечника визначався за допомогою платформи Illumina MiSeq на основі бактеріального гена V3-V416S rPHK.

Результати: порівняно з пацієнтами з ожирінням та НГТ, у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу було виявлено значно більше альфа-різноманіття. Аналіз головних координат на основі показника Брея-Куртиса та зваженого показника Unifrac показав, що глобальний мікробний склад суттєво відрізнявся між двома групами ($p=0,007$ та $p=0,005$, відповідно). На рівні філуму у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу спостерігалось значне зменшення кількості бактерій роду *Bacteroidetes* та виражене збільшення кількості бактерій роду *Firmicutes*. На рівні роду було виявлено значне збільшення *Bacteroides* та *Escherichia-Shigella*, в той час у пацієнтів з ЦД 2-го типу було менше *Prevotella_9* та *Sutterella*. Крім того, кореляційний аналіз Спірмена показав, що *Prevotella_9* та *Sutterella* негативно пов'язані з HbA1c та рівнем глюкози в крові натщесерце. Було виявлено чіткі відмінності у складі мікробіоти кишечника при ожирінні з ЦД 2-го типу порівняно з ожирінням без ЦД 2-го типу. Ожиріння, що супроводжується ЦД 2-го типу, може погіршити асоційовану з ожирінням мікробіоту кишечника, а мікробіота кишечника, як очікується, буде перспективною мішенню для нових втручань для лікування ожиріння. Однак для цього потрібні більший розмір вибірки та глибші дослідження таксономічної ідентифікації.

Ключові слова: мікробіота кишечника, ожиріння, цукровий діабет 2-го типу.

Xiaojing Wang

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Qinli Guo

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Zhaoxiang Liu

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Yanlei Wang

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Chenxiang Cao

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Lixia Jin

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Вступ

Поширеність ожиріння серед дорослих і дітей у всьому світі стрімко зростає, і ожиріння стало основною проблемою охорони здоров'я [1]. У зв'язку зі стрімким соціально-економічним розвитком і зміною способу життя в Китаї кількість людей, які страждають на ожиріння, збільшилася більш ніж у чотири рази за останні чотири десятиліття [2]. Останнє національне дослідження показало, що 16,4 % дорослого населення Китаю страждає на ожиріння [2]. Безсумнівно, що ожиріння, яке переважно підвищує ризик цукрового діабету (ЦД) 2-го типу, серцево-судинних захворювань, інсульту та раку, є значним тягарем для системи охорони здоров'я [3].

Ожиріння спричинене дисбалансом між споживанням та витратою енергії. Зокрема, надлишок енергії та накопичення жиру спричиняють хронічне запалення низького ступеня, що є важливим фактором розвитку ЦД 2-го типу внаслідок прогресуючої втрати секреції інсуліну β -клітинами та інсулінорезистентності [4, 5]. Однак не у всіх людей з ожирінням розвивається ЦД 2-го типу.

Зростає кількість доказів того, що дисбактеріоз мікробіоти кишечника пов'язаний з широким спектром метаболічних порушень, включаючи ожиріння та ЦД 2-го типу [6]. Кишкова мікробіота регулює метаболізм глюкози в організмі, виробляючи метаболічно активні продукти, такі як коротколанцюгові жирні кислоти (КЖК) та жовчні кислоти [7]. Крім того, ліпополісахарид (ЛПС), компонент клітинних стінок

грамнегативних бактерій, бере безпосередню участь у запальному процесі шляхом активації сигнального шляху TLR-4/NF- κ B [8]. Порушення мікробіоти підвищує проникність кишечника, що дозволяє транслокації ЛПС індукувати системне запалення та порушення метаболізму глюкози [7, 9]. Мета-аналіз також показав значні відмінності у складі мікробіому кишечника у дорослих з ожирінням та без ожиріння [10]. Крім того, трансплантація фекальної мікробіоти від осіб з ожирінням підвищує ризик гіперглікемії [11]. Разом ці спостереження дозволяють припустити, що мікробіом кишечника може відігравати вирішальну роль у розвитку ЦД 2-го типу, пов'язаного з ожирінням. На противагу цьому, дослідження, проведене на німецькій популяції, показало, що мікробіом кишечника суттєво не відрізнявся у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу і без ЦД [12]. Ці суперечливі результати підкреслили важливість вивчення мікробіому кишечника в популяціях з різною етнічною приналежністю та харчовими звичками [13].

Таким чином, докази щодо порушення мікробіоти кишечника при ожирінні, що супроводжується ЦД 2-го типу, є обмеженими. У цьому дослідженні ми мали на меті вперше дослідити композиційні та функціональні особливості кишкового мікробіому у осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу та ЦД у китайській популяції. Результати нашого дослідження можуть бути застосовні до інших популяцій з дієтичними звичками з високим споживанням вуглеводів, подібними до китайської.

Матеріали і методи дослідження

Популяція дослідження

До дослідження «випадок-контроль» було включено 50 осіб з ожирінням, у тому числі 32 з ЦД 2-го типу і 18 з нормальною толерантністю до глюкози (НТГ), яким було заплановано проведення бариатричної операції в Пекінській лікарні Цінхуа Чангунг у період з червня 2019 року по грудень 2021 року. Учасників включали, якщо вони відповідали наступним критеріям: вік від 18 до 60 років; ІМТ ≥ 28 кг/м² (ожиріння діагностували на основі китайських критеріїв);

Caihong Li

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Jianzhong Xiao

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

Wenhui Zhao

Відділення ендокринології, Пекінська лікарня Tsinghua Changgung, Університет Tsinghua, Пекін, Китайська Народна Республіка

ЦД 2-го типу був діагностований відповідно до діагностичних критеріїв ВООЗ для діабету 1999 року. Критеріями виключення були: ожиріння внаслідок будь-якого ендокринного захворювання, такого як синдром Кушинга, гіпотиреоз тощо; прийом антибіотиків, пробіотиків, пребіотиків та симбіотиків протягом останніх 3 місяців; будь-яке шлунково-кишкове захворювання або шлунково-кишкова хірургія в анамнезі. Дослідження проводилося відповідно до Гельсінської декларації та було схвалено місцевим Комітетом з питань етики Пекінської лікарні Цінхуа Чангунг, а від усіх учасників було отримано письмову інформовану згоду.

Клінічна оцінка

Кваліфікована медсестра вимірювала зріст, масу тіла та окружність талії (ОТ). Зразки венозної крові збирали після 12 годин нічного голодування. Кожному учаснику проводили пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ). Глюкозу та ліпіди аналізували за допомогою автоматичного біохімічного аналізатора (Roche C702, Німеччина). Рівень інсуліну та С-пептиду в сироватці крові визначали за допомогою прямого хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу (Roche E801, Німеччина). Крім того, глікозильований гемоглобін (HbA1c) вимірювали за допомогою високоефективної рідинної хроматографії (BIO-Rad VARIANT II). Гомеостатична модель оцінки функції островцевих В-клітин (НОМА-В) та базальної інсулінорезистентності (НОМА-ІР) розраховувалася наступним чином: $\text{НОМА-В} = \text{інсулін сироватки крові натще (мОд/л)} \times 20 / (\text{глюкоза плазми крові натще в ммоль/л} - 3,5)$, $\text{НОМА-ІР} = \text{інсулін сироватки крові натще (мОд/л)} \times \text{глюкоза плазми крові натще (ммоль/л)} / 22,5$.

Зразки мікробіоти кишечника для секвенування та аналізу

Зразки фекалій збирали в стерильні контейнери відповідно до стандартного протоколу і зберігали безпосередньо перед обробкою при -80°C . Мікробну ДНК екстрагували за допомогою методу CTAB/SDS. Концентрацію та чистоту ДНК оцінювали за допомогою спектрофотометрії (Nanodrop ND1000). Варіабельні ділянки V3-V4 бактеріальної 16s рРНК ампліфікували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції

(ПЛР) з використанням прямого праймера 341F (CCTAYGGGRBGCASCAG) та зворотного праймера 806R (GGACTACNNGGGTATCTAAT). Продукти ПЛР очищали за допомогою набору для гель-екстракції Qiagen Gel Extraction Kit (Qiagen, Німеччина). Бібліотеки для секвенування були створені з використанням набору TruSeq® DNA PCR-Free Sample Prep Kit (Illumina, США) відповідно до рекомендацій виробника. Нарешті, бібліотеки секвенували на платформі Illumina NovaSeq 6000, генеруючи парні кінцеві зчитування довжиною 250 п.н. Сирі зчитування були відфільтровані за допомогою програмного забезпечення QIIME. Відфільтровані високоякісні зчитування були віднесені до оперативних таксономічних одиниць (Operational taxonomic unit, OTU) на основі порогу подібності 97 %, а потім алгоритм класифікатора RDP версії 2.2 анутовував репрезентативні послідовності. Альфа-різноманіття, що відображає внутрішньоіндивідуальне бактеріальне різноманіття, оцінювали за допомогою індексів Шеннона, Сімпсона, Чао1 та ACE. Бета-різноманіття аналізували за допомогою аналізу головних координат (PCoA) на основі шкали Брея-Куртиса та зваженого Unifrac. Лінійний дискримінантний аналіз розміру ефекту (LEfSe) був застосований для оцінки відмінностей у складі мікробіоти. Крім того, кореляції між відносною чисельністю бактеріальних таксонів і клінічними параметрами проводили за допомогою кореляції Спірмена. Статистично значущими вважалися відмінності при $p < 0,05$. Для корекції значущих p -значень застосовували показник помилкового виявлення (FDR).

Статистичний аналіз

Нормально розподілені безперервні змінні виражали як середнє $\pm$ стандартне відхилення, а для оцінки відмінностей у клінічних параметрах у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу і НТГ використовували незалежні вибірові t -критерії. Викривлені дані представлені з медіаною та інтерквартильним розмахом і порівнювалися за допомогою U -критерію Манна-Уїтні. Для категоріальних змінних був проведений тест Хі-квадрат для категоріальних змінних. Статистичний аналіз проводили за допомогою SPSS версії 20.0.

Результати

Антропометричні та біохімічні параметри

Усього в дослідження було включено 50 пацієнтів з ожирінням. Вік, розподіл за статтю, ІМТ та ОТ були подібними між групами ожиріння+ЦД 2-го типу та ожиріння+НТГ. Рівні HbA1c, глюкози крові натще, загального холестерину та тригліцеридів у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу були значно вищими, ніж у учасників з ожирінням та без діабету, тоді як рівні холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) були значно нижчими. Детальні характеристики учасників наведені в таблиці 1.

Мікробне різноманіття у пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу і нормальною толерантністю до глюкози

Усього в обох групах спостерігали 3745 OTU. У групі ожиріння+ЦД 2-го типу було виявлено більшу кількість OTU, а також 1911 спільних OTU з групою ожиріння+НТГ (рис. 1). При аналізі альфа-різноманіття, незважаючи на значно вищий індекс ACE у групі ожиріння+ЦД

2-го типу порівняно з групою ожиріння+НТГ (рис. 1), не було виявлено достовірних відмінностей в індексах Шеннона, Сімпсона та Чао1 між двома групами. Загальний склад бактеріальної спільноти (тобто бета-різноманіття) було проаналізовано за допомогою зваженого UniFrac і PCoA з відстанню Брея-Куртиса з подальшим перестановочним багатофакторним дисперсійним аналізом (PERMANOVA). Ми виявили, що бактеріальне бета-різноманіття у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу суттєво відрізняється від такого у пацієнтів з ожирінням та НТГ ($p=0,007$ та $p=0,005$ відповідно) (рис. 1), що вказує на те, що профіль мікробіоти кишечника при ожирінні та ЦД 2-го типу суттєво відрізняється від профілю мікробіоти при ожирінні та НТГ.

Різниця у складі мікробіоти в групах пацієнтів з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу і нормальною толерантністю до глюкози

Домінуючими в обох групах були Bacteroidetes та Firmicutes, за ними йшли Proteobacteria, Fusobacteria та Actinobacteria. У пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу спостерігалось до-

Таблиця 1. Загальна характеристика учасників дослідження з ожирінням та цукровим діабетом 2-го типу та з ожирінням та без діабету

	Ожиріння-ЦД	Ожиріння-НТГ	P значення
N (Жінки)	32 (16)	18 (12)	0,37
Вік (років)	40±11,91	35,78±9,37	0,202
ІМТ (кг/м ²)	36,37±7,88	40,28±5,64	0,071
ОТ (см)	111,25 (103,00, 126,50)	111,00 (102,25, 132,00)	0,986
HbA1c (%)	7,90±1,71	5,59±0,39	<0,001
ГПН (ммоль/л)	8,64±3,83	5,24±0,57	0,001
Глюкоза плазми на 2 год ПТТГ (ммоль/л)	14,14±4,49	6,09±1,25	<0,001
Інсулін плазми натще (ммоль/л)	22,00 (14,40, 28,60)	17,95 (11,55, 32,02)	0,713
Інсулін плазми крові на 2 год ПТТГ (ммоль/л)	95,25 (33,81, 173,00)	80,93 (48,76, 145,61)	0,842
FCP (нг/мл)	2,68±0,93	2,35±1,13	0,32
PCP (нг/мл)	7,56±4,42	7,30±3,16	0,837
ЗХ (ммоль/л)	5,12±1,18	4,48±0,72	0,043
ТГ(ммоль/л)	2,82±2,2	1,34±0,73	0,008
ЛПНЩ (ммоль/л)	3,35±1,20	3,01±0,71	0,275
ЛПВЩ(ммоль/л)	0,97±0,14	1,13±0,30	0,012

Примітки: $p < 0,05$ виділено жирним шрифтом. ОТ — окружність талії; HbA1c — глікований гемоглобін; ГПН — глюкоза крові натще; ЗХ — загальний холестерин; ТГ — тригліцериди; ЛПНЩ — ліпопротеїни низької щільності; ЛПВЩ — ліпопротеїни високої щільності; ПТТГ — пероральний тест толерантності до глюкози, ЦД — цукровий діабет.

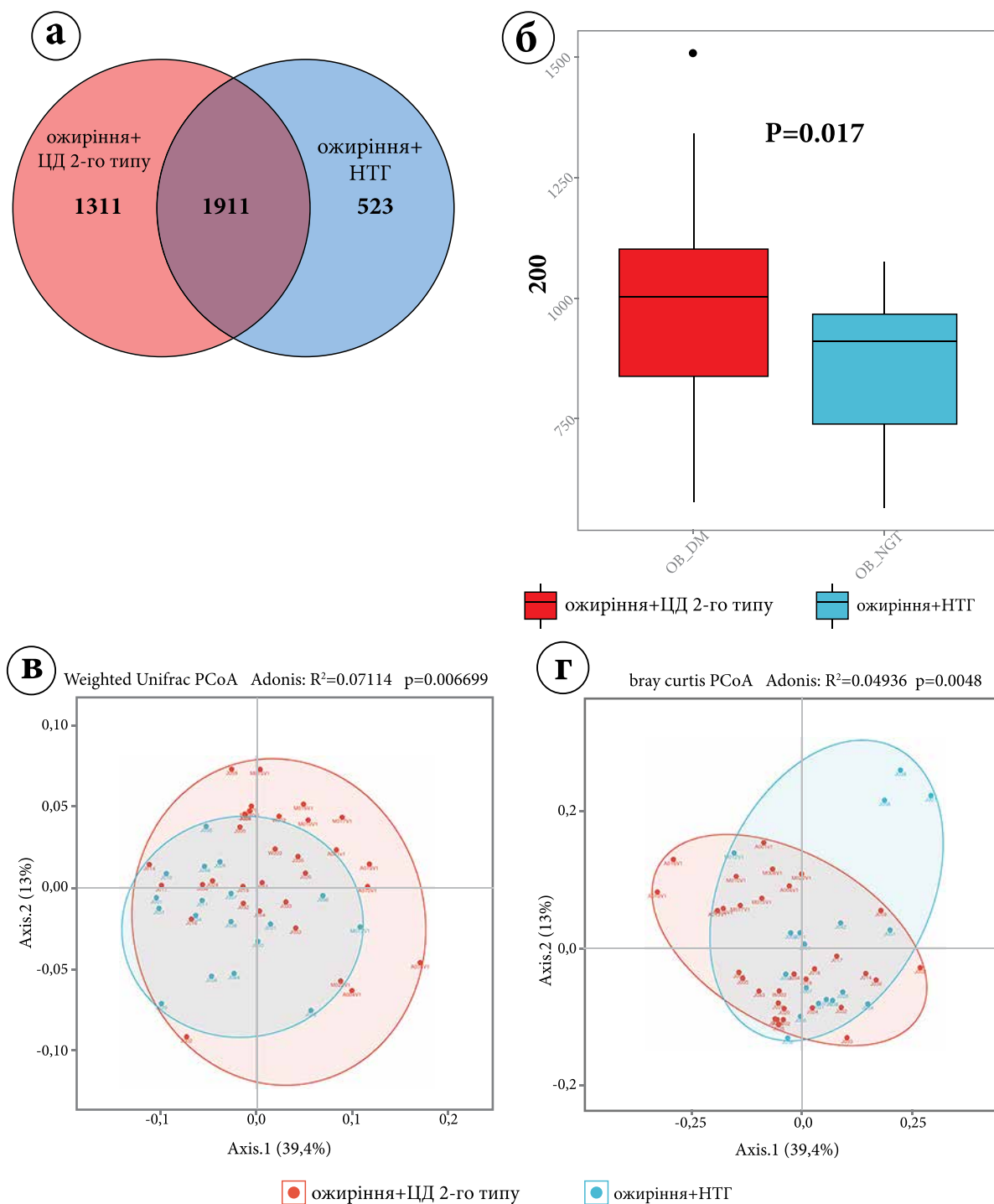


Рис. 1. Різноманітність та багатство мікробіоти кишечника в групі ожиріння+ЦД та групі ожиріння+НТГ:

- (а) Діаграми Венна, що показують розподіл OTU;
- (б) альфа-різноманіття, оцінене за індексом ACE;
- (в і г) аналіз головних координат на основі зваженого UniFrac і відстані Брея-Куртіса

Примітки: НТГ — нормальна толерантність до глюкози, ЦД — цукровий діабет, OTU — оперативні таксономічні одиниці (Operational taxonomic unit).

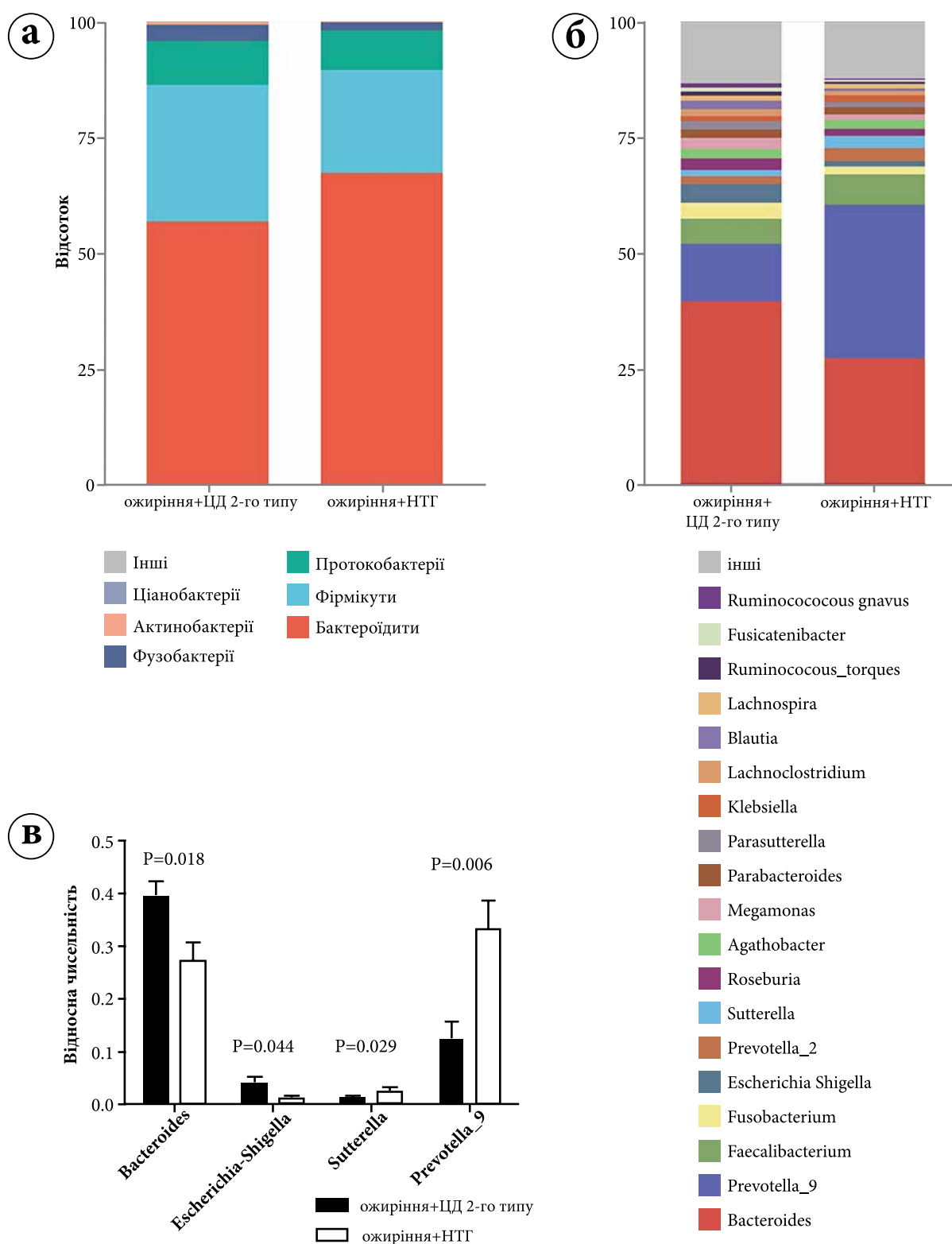


Рис. 2. Склад мікробіоти кишечника в групі ожиріння+ЦД 2-го типу та групі ожиріння+НТГ:
(а і б) Відносна чисельність бактерій на рівні філumu та на рівні роду;
(в) Порівняння диференційованої чисельності значущих родів.

Примітки: НТГ — нормальна толерантність до глюкози, ЦД — цукровий діабет.

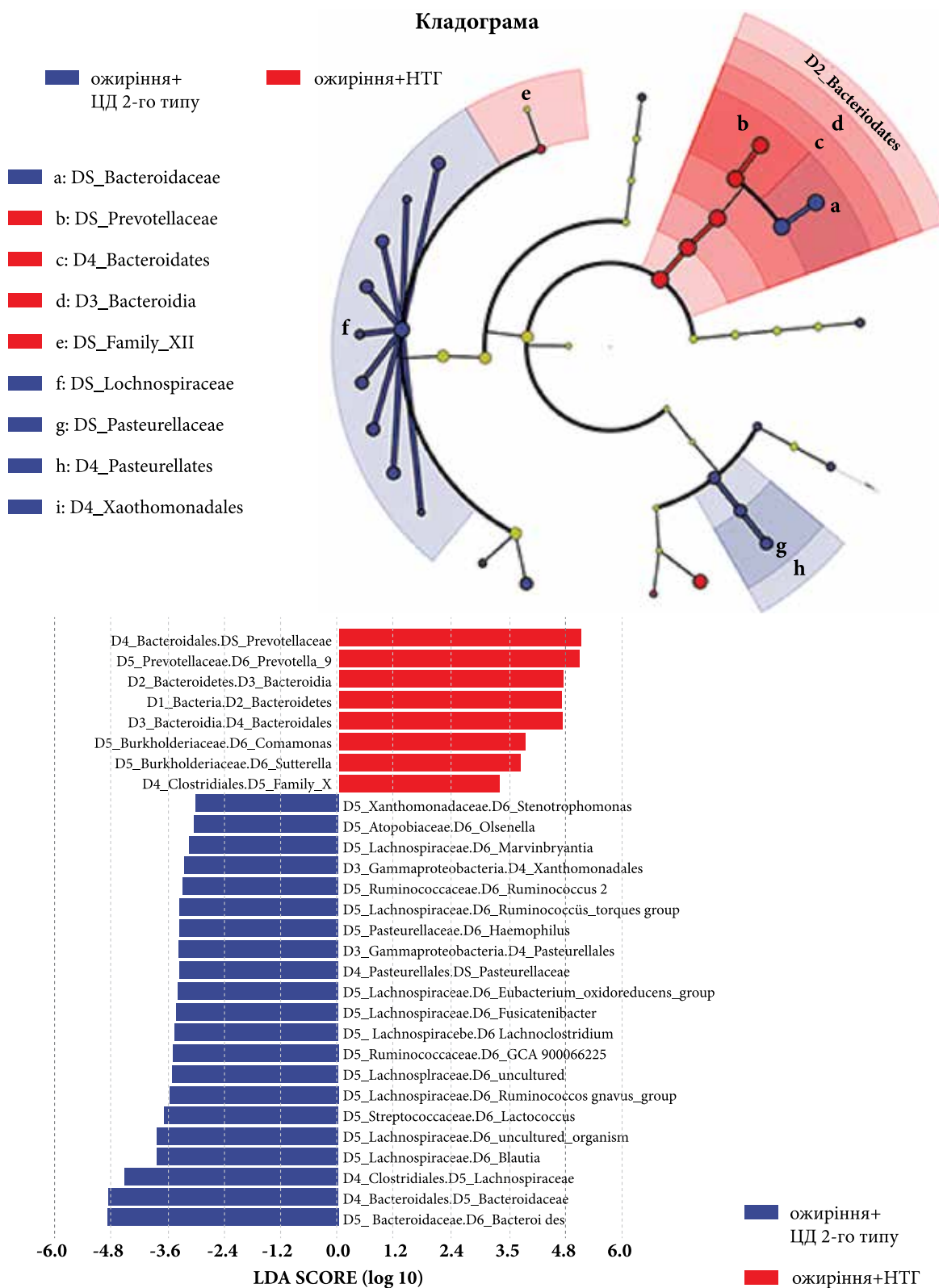


Рис. 3. Аналіз розміру ефекту кладограми та лінійного дискримінантного аналізу в групах ожиріння+ЦД2 та ожиріння+НТГ

Примітки: НТГ — нормальна толерантність до глюкози, ЦД — цукровий діабет.

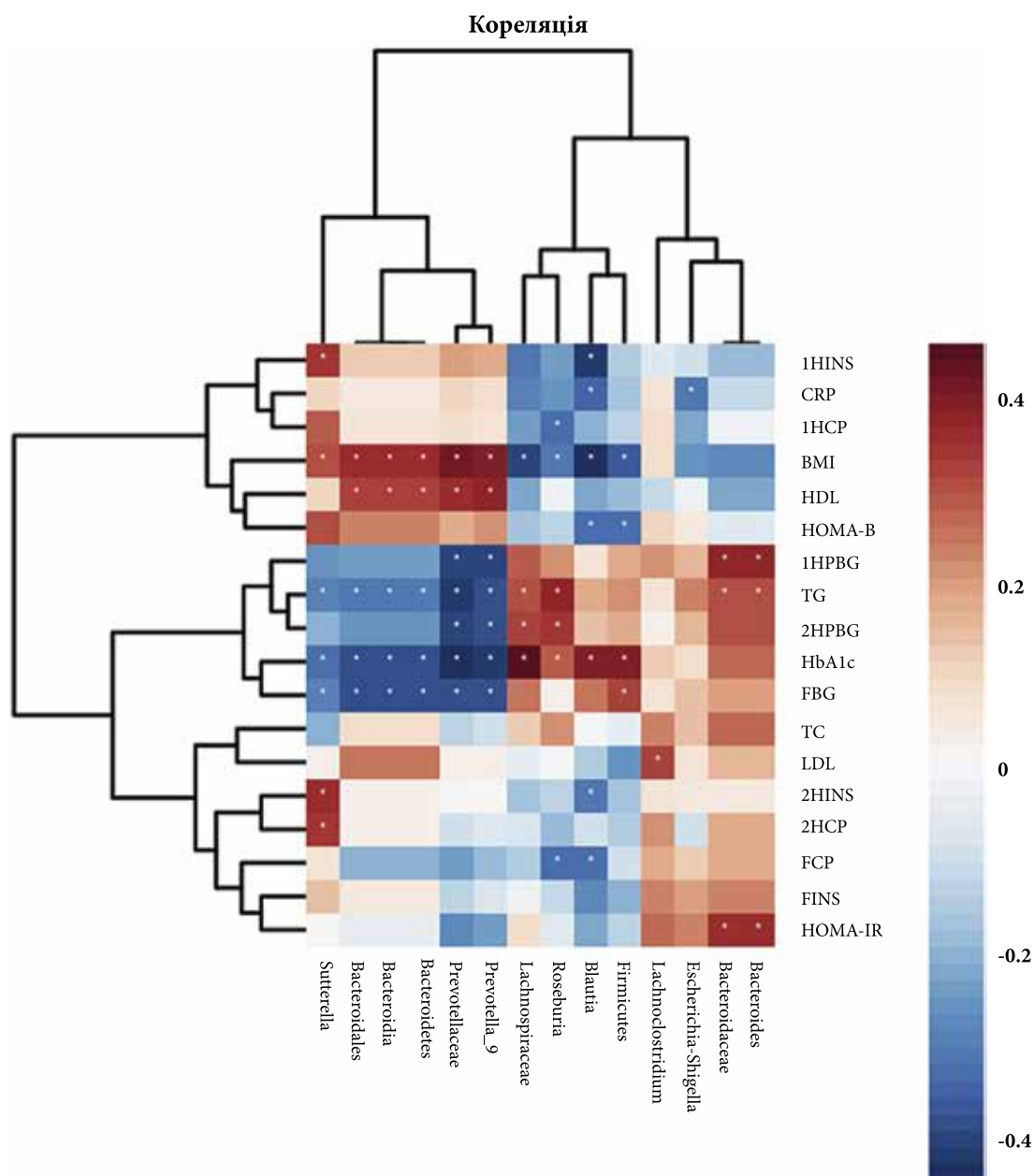


Рис. 4. Кореляції Спірмена між мікробіотою кишечника та показниками метаболізму глюкози і ліпідів

Примітка: * — $p < 0,05$.

стовірне зниження чисельності Bacteroidetes та достовірне збільшення чисельності Firmicutes і Actinobacteria порівняно з пацієнтами з ожирінням з НТГ. Щодо родового рівня, Bacteroides, Escherichia-Shigella та Roseburia значно збільшилися в групі ожиріння+ЦД 2-го типу, проте Prevotella_9 та Sutterella мали явне зменшення в групі ожиріння+ЦД 2-го типу порівняно з

ожирінням+НТГ (рис. 2). Аналіз Лефсе (оцінка LDA >3,0) був проведений для подальшого визначення різних таксонів між групами ожиріння+ЦД 2-го типу та ожиріння+НТГ. Результати показали, що 16 родів, 3 родини та 1 порядок, включаючи Bacteroides та Bacteroidaceae, були збагачені в групі ожиріння+ЦД 2-го типу, тоді як Bacteroidetes, Bacteroidia, Bacteroidales,

Prevotella_9 та *Sutterella* були збагачені в групі ожиріння+НТГ (рис. 3).

Кореляція між мікробіотою кишечника та показниками глюкози і ліпідів

Кореляція Спірмена була проведена для оцінки зв'язку між відносною чисельністю різних експресуючих таксонів та показниками глюкози і ліпідного обміну. *Bacteroidetes*, *Bacteroidia*, *Bacteroidales*, *Prevotella_9* і *Sutterell* показали достовірно негативні кореляції з HbA1c, рівнем глюкози в крові натще і тригліцеридів. Крім того, *Bacteroidetes*, *Bacteroidia*, *Bacteroidales* та *Prevotella_9* показали позитивну кореляцію з рівнем ХС ЛПВЩ. Крім того, *Lachnospiraceae*, *Firmicutes*, *Blautia* та *Roseburia* були позитивно пов'язані з HbA1c та глюкозою на 2 год в ПТТГ. Крім того, позитивні кореляції були виявлені між *Bacteroides*, *Bacteroidaceae* та НОМА-IR (рис. 4).

Обговорення

Хоча велика кількість досліджень продемонструвала зміни мікробіому кишечника при ожирінні або ЦД 2-го типу, існує обмежена кількість доказів, що дозволяють порівняти кишкові бактеріальні відмінності у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу та ожирінням з НТГ. Це дослідження вперше продемонструвало, що профіль мікробіоти кишечника осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу суттєво відрізняється від профілю мікробіоти осіб з ожирінням без діабету у китайській популяції. Важливо, що ми виявили, що кишкові бактерії, які сприяють метаболізму глюкози, такі як *Sutterella* і *Prevotella_9*, значно зменшуються у осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу, в той час як *Bacteroides*, що чинять прозапальну дію та індукують інсулінорезистентність, збільшуються.

Альфа-різноманіття відображає внутрішньоіндивідуальне бактеріальне різноманіття. У попередніх дослідженнях було виявлено нижчу альфа-різноманітність при ожирінні та ЦД 2-го типу [10, 14], але все ще дискусія на цю тему триває [15]. Цікаво, що в даному дослідженні вперше було виявлено, що індекс ACE, який відображає багатство бактеріальної спільноти, був вищим при ожирінні+ЦД 2-го типу, ніж при ожирінні+НТГ. Відповідно до наших результа-

тів, метформін і берберин значно знижували альфа-різноманіття і багатство мікробіоти кишечника у щурів з ожирінням [16]. Також спостерігалось більше бактеріальне різноманіття у японців з ожирінням порівняно з особами без ожиріння [17]. На противагу цьому, Thingholm LB та співавт. повідомили, що альфа-різноманіття несуттєво відрізнялося у осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу і з НТГ [12]. Неузгодженість результатів може бути пов'язана з відмінностями в прийомі цукрознижувальних засобів (жоден з учасників дослідження не приймав цукрознижувальних препаратів), харчових звичках, генетичних та інших чинниках. Коротше кажучи, зв'язок між більшим альфа-розмаїттям і розладами є складним. Можливо, має значення не лише бактеріальне багатство, а й специфічний склад мікробіоти кишечника. Надлишок потенційно патогенних бактерій може сприяти підвищенню альфа-різноманіття при ожирінні та ЦД 2-го типу. Необхідні подальші дослідження для вивчення взаємозв'язку між зниженим альфа-різноманіттям та метаболічними захворюваннями.

Наші результати свідчать про чіткі відмінності в мікробному складі кишечника у осіб з ожирінням та ЦД 2-го типу порівняно з особами з ожирінням без ЦД 2-го типу. Зокрема, при ожирінні з ЦД 2-го типу спостерігалось значне зниження відносної чисельності *Sutterella* та *Prevotella_9*. Рід *Sutterella* — грамнегативна, анаеробна, неспороутворююча бактерія. Подібно до наших результатів, знижена кількість *Sutterella* також була продемонстрована при ЦД 1-го та 2-го типу порівняно зі здоровими людьми [18]. Крім того, нещодавнє дослідження показало, що мікробіота кишечника вагітних жінок з нормальним рівнем глікемії була пов'язана з підвищеною кількістю бактерій роду *Sutterella* [19]. Важливо, що підвищена чисельність *Sutterella* спостерігалася в сліпій кишці щурів з ЦД 2-го типу після операції шунтування шлунка Roux-en-Y, що може сприяти поліпшенню глюкозообміну після операції [20]. Інше дослідження на тваринах продемонструвало, що застосування метформіну може вибірково збільшувати чисельність *Sutterella* [21]. Таким чином, ці дослідження свідчать про те, що рід *Sutterella* має позитивний вплив на глікометаболізм. Це також узгоджується з тим

фактом, що в нашому дослідженні *Sutterella* негативно впливала на рівень HbA1c та глюкози в крові натщесерце. Однак, основний механізм, за допомогою якого *Sutterella* впливає на метаболізм глюкози, залишається нез'ясованим. Попередні дослідження показали, що *Sutterella* позитивно корелює з глюкагоноподібним пептидом (ГПП-1) і негативно асоціюється з прозапальними цитокінами [21, 22]. ГПП-1 може сприяти секреції інсуліну та інгібувати вивільнення глюкагону, що призводить до антигіперглікемічної дії. Вважається, що хронічне запалення низького ступеня призводить до розвитку інсулінорезистентності та ЦД 2-го типу. Тим не менш, для кращого розуміння потенційної ролі *Sutterella* в метаболізмі глюкози необхідні подальші дослідження.

Накопичені дані свідчать про те, що КЖК (тобто ацетат, пропіонат і бутират) сприятливо впливають на системний гомеостаз глюкози та енергії, зменшуючи вироблення глюкози в печінці та запускаючи кишковий глюконеогенез [22]. Крім того, КЖК регулюють імунну функцію слизової оболонки, забезпечують паливом епітеліальні клітини кишечника та покращують функцію епітеліального бар'єру, запобігаючи тим самим транслокації ЛПС з кишкового бар'єру [7, 23]. Нещодавні дослідження також показали, що мікробіота при ожирінні послаблює кишкові бар'єри та провокує проникність кишечника і запалення, викликаючи таким чином порушення метаболізму глюкози за віссю етаноламіну/ARID3a/miR-101A/Zo1 [24]. Важливо зазначити, що *Prevotella_9* належить до бактерій, що продукують КЖК. Таким чином, вона позитивно впливає на запалення кишечника, індукуючи секрецію протизапальних цитокінів та сприяючи реакції Th [17, 25]. Більше того, сукцинат, що виробляється цим родом бактерій, покращує глікемічний контроль за рахунок активації кишкового глюконеогенезу [26]. Повідомлялося, що *Prevotella_9* погано представлена у зразках калу при діабеті та діабетичній нефропатії [18, 27, 28]. Відповідно до попередніх повідомлень, наше дослідження показало, що зменшення кількості *Prevotella_9* при ожирінні з ЦД 2-го типу негативно корелювало з рівнем HbA1c та глюкози в крові. Зокрема, відомо, що *Prevotella_9* виробляє пропіонат, який сти-

мує вивільнення ГПП-1 і знижує внутрішньогепатоцелюлярний вміст ліпідів [29]. Однак повідомлялося про суперечливі результати щодо впливу *Prevotella* на контроль глікемії. Ентеротип *Prevotella* був пов'язаний з дієтою, багатою на вуглеводи та клітковину [13]. Значне зниження загального холестерину та холестерину ліпопротеїдів низької щільності також спостерігалось після прийому пропіонату [30]. Відповідно, наше дослідження показало, що *Prevotella_9* негативно пов'язана з рівнем тригліцеридів і позитивно — з рівнем ЛПВЩ. Безумовно, вимірювання рівнів КЖК у кишечнику та в культурі бактерій, що продукують КЖК, допоможуть краще зрозуміти їх роль у модулюванні метаболізму хазіяна.

З іншого боку, ми виявили, що *Bacteroides* та *Escherichia-Shigella* домінують у пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу. Грамнегативні бактерії *Bacteroides* та *Escherichia-Shigella* вважаються умовно-патогенними мікроорганізмами, які продукують ЛПС і порушують бар'єрну функцію епітеліального шару кишечника, індукуючи хронічне запалення низького ступеня [31, 32]. Кілька досліджень також продемонстрували помітне збільшення кількості кишкових бактерій *Bacteroides* та *Escherichia-Shigella* при ЦД 2-го та 1-го типу, а *Bacteroides* позитивно корелювали з рівнем глюкози [28, 33]. Ці результати певною мірою узгоджуються з нашим дослідженням. Крім того, на підтримку наших висновків, метагеномне дослідження асоціацій мікробіоти кишечника в Китаї показало, що у пацієнтів з ЦД 2-го типу збільшується кількість різних умовно-патогенних мікроорганізмів, включаючи сімейство *Lachnospiraceae* [34]. Наші результати показали, що кількість *Lachnospiraceae* збільшується при ожирінні та ЦД 2-го типу і достовірно позитивно асоціюється з HbA1c і рівнем глюкози в плазмі крові. У сукупності, порушення мікробіоти кишечника може відігравати фундаментальну роль у переході ожиріння в ЦД 2-го типу. Все більше досліджень підкреслюють значну і складну роль бактеріальних метаболітів, таких як амінокислоти, жовчні кислоти і КЖК, у порушенні глюкометаболізму [35]. Взаємодія між мікробіотою та метаболітами потенційно впливає на гомеостаз глюкози в організмі в цілому. Модуляція мікробіоти та метаболітів

кишечника вважається перспективним і новим підходом у профілактиці та лікуванні ожиріння і ЦД 2-го типу. Застосування пробіотиків, пребіотиків та трансплантація фекальної мікробіоти можуть бути потенційними способами відновлення мікробних порушень [35]. Доведено, що пероральний прийом амінокислоти гістидину, отриманої з мікробіоти, має метаболічні переваги [36]. Необхідні подальші дослідження для подальшого визначення цих втручань та найбільш ефективних штамів і метаболітів для боротьби з ожирінням та контролю глікемії.

Це дослідження має кілька обмежень, про які варто згадати. По-перше, розмір включеної вибірки був відносно невеликим. Відмінності між малопоширеними мікроорганізмами, можливо, не вдасться виявити. Таким чином, для подальшого підтвердження наших висновків необхідна більша когорта. По-друге, щоб мінімізувати фактори, які можуть вплинути на результати, ми включили в дослідження осіб з ожирінням, які проживають у Північному Китаї, з однаковим віком, статтю та ІМТ. Однак не можна виключити незначні відмінності в харчуванні між групами ожиріння+ЦД 2-го типу і ожиріння+НТГ. Зокрема, помітний вплив дієтичного заліза на мікробіом кишечника спостерігався як у когорті людей, так і в дослідженні на мишах [12], але в нашому дослідженні споживання заліза не оцінювалося. Крім того, це перехресне дослідження. Причинно-наслідковий зв'язок між мікробіотою кишечника та розвитком ЦД 2-го типу у пацієнтів з ожирінням встановити неможливо. Нарешті, було проведено лише секвенування 16s рРНК. Таким чином, для дослідження функції мікробіоти кишечника слід застосовувати метагеномічний аналіз.

Висновки

Таким чином, наше дослідження вказує на значні відмінності у складі мікробіоти кишечника пацієнтів з ожирінням та ЦД 2-го типу порівняно з ожирінням та НТГ. Збагачення потенційних патогеноподібних бактерій та зменшення бактерій, що продукують КЖК, може бути пов'язане з прогресуванням від ожиріння до ЦД 2-го типу. Важливо, що ці результати свідчать про те, що мікробіота кишечника може стати перспективною мішенню для нових втру-

чань для лікування ожиріння. Однак, у майбутніх дослідженнях необхідний більший розмір вибірки та глибша таксономічна ідентифікація.

Вперше опубліковано: Xiaojing Wang, Qinli Guo, Zhaoxiang Liu, Yanlei Wang, Chenxiang Cao, Lixia Jin, Caihong Li, Jianzhong Xiao, Wenhui Zhao. Alterations in the Gut Microbiota Composition in Obesity with and without Type 2 Diabetes: A Pilot Study. Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity 17, (2024): 3965–3974. Публікується згідно ліцензії Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License.

Література

1. Mahase E. Obesity: no European country is on track to halt rising levels by 2025, WHO warns. *BMJ*. 2022;377:o1107. doi:10.1136/bmj.o1107
2. Zeng Q, Li N, Pan XF, Chen L, Pan A. Clinical management and treatment of obesity in China. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(6):393–405. doi:10.1016/S2213-8587(21)00047-4
3. Withrow D, Alter DA. The economic burden of obesity worldwide: a systematic review of the direct costs of obesity. *Obes Rev*. 2011;12(2):131–141. doi:10.1111/j.1467-789X.2009.00712.x
4. Mandrup-Poulsen T. Type 2 diabetes mellitus: a metabolic autoinflammatory disease. *Dermatol Clin*. 2013;31(3):495–506. doi:10.1016/j.det.2013.04.006
5. Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic beta-cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):349–362. doi:10.1038/s41574-020-0355-7
6. Dabke K, Hendrick G, Devkota S. The gut microbiome and metabolic syndrome. *J Clin Invest*. 2019;129(10):4050–4057. doi:10.1172/JCI129194
7. Van Hul M, Cani PD. The gut microbiota in obesity and weight management: microbes as friends or foe? *Nat Rev Endocrinol*. 2023;19(5):258–271. doi:10.1038/s41574-022-00794-0
8. Saad MJ, Santos A, Prada PO. Linking Gut Microbiota and Inflammation to Obesity and Insulin Resistance. *Physiology*. 2016;31(4):283–293. doi:10.1152/physiol.00041.2015
9. Cani PD, Amar J, Iglesias MA, et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56(7):1761–1772. doi:10.2337/db06-1491
10. Pinart M, Dotsch A, Schlicht K, et al. Gut Microbiome Composition in Obese and Non-Obese Persons: a Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2021;14(1):12. doi:10.3390/nu14010012
11. Li Z, Chen L, Sepulveda M, et al. Microbiota-dependent and -independent effects of obesity on transplant rejection and hyperglycemia. *Am J Transplant*. 2023;23(10):1526–1535. doi:10.1016/j.ajt.2023.06.011
12. Thingholm LB, Ruhlemann MC, Koch M, et al. Obese Individuals with and without Type 2 Diabetes Show Different Gut Microbial Functional Capacity and Composition. *Cell Host Microbe*. 2019;26(2):252–264.e210. doi:10.1016/j.chom.2019.07.004
13. Ejtahed HS, Hoseini-Tavassol Z, Khatami S, et al. Main gut bacterial composition differs between patients with type 1 and type 2 diabetes and non-diabetic adults. *J Diabetes Metab Disord*. 2020;19(1):265–271. doi:10.1007/s40200-020-00502-7
14. Le chatelier E, Nielsen T, Qin J, et al. Richness of human gut microbiome correlates with metabolic markers. *Nature*. 2013;500(7464):541–546. doi:10.1038/nature12506
15. Vallianou N, Stratigou T, Christodoulou GS, et al. Understanding the Role of the Gut Microbiome and Microbial Metabolites in Obesity and Obesity-Associated Metabolic Disorders: current Evidence and Perspectives. *Curr Obes Rep*. 2019;8(3):317–332. doi:10.1007/s13679-019-00352-2
16. Zhang X, Zhao Y, Xu J, et al. Modulation of gut microbiota by berberine and metformin during the treatment of high-fat diet-induced obesity in rats. *Sci Rep*. 2015;5(1):14405. doi:10.1038/srep14405
17. Kasai C, Sugimoto K, Moritani I, et al. Comparison of the gut microbiota composition between obese and non-obese individuals in a Japanese population, as analyzed by terminal restriction fragment length polymorphism and next generation

- sequencing. *BMC Gastroenterol.* 2015;15(100):1–10. doi:10.1186/s12876-015-0330-2
18. Gaike AH, Paul D, Bhute S, et al. The Gut Microbial Diversity of Newly Diagnosed Diabetics but Not of Prediabetics Is Significantly Different from That of Healthy Nondiabetics. *mSystems.* 2020;5(2). doi:10.1128/mSystems.00578-19.
 19. Vavreckova M, Galanova N, Kostovcik M, et al. Specific gut bacterial and fungal microbiota pattern in the first half of pregnancy is linked to the development of gestational diabetes mellitus in the cohort including obese women. *Front Endocrinol.* 2022;13:970825. doi:10.3389/fendo.2022.970825
 20. Wang C, Zhang H, Liu H, et al. The genus *Sutterella* is a potential contributor to glucose metabolism improvement after Roux-en-Y gastric bypass surgery in T2D. *Diabet Res Clin Pract.* 2020;162:108116. doi:10.1016/j.diabres.2020.108116
 21. Liu G, Bei J, Liang L, Yu G, Li L, Li Q. Stachyose Improves Inflammation through Modulating Gut Microbiota of High-Fat Diet/Streptozotocin-Induced Type 2 Diabetes in Rats. *Mol Nutr Food Res.* 2018;62(6):e1700954. doi:10.1002/mnfr.201700954
 22. Liang YY, Liu LY, Jia Y, et al. Correlation between gut microbiota and glucagon-like peptide-1 in patients with gestational diabetes mellitus. *World J Diabetes.* 2022;13(10):861–876. doi:10.4239/wjd.v13.i10.861
 23. Blaak EE, Canfora EE, Theis S, et al. Short chain fatty acids in human gut and metabolic health. *Benef Microbes.* 2020;11(5):411–455. doi:10.3920/BM2020.0057
 24. Mishra SP, Wang B, Jain S, et al. A mechanism by which gut microbiota elevates permeability and inflammation in obese/diabetic mice and human gut. *Gut.* 2023;72(10):1848–1865. doi:10.1136/gutjnl-2022-327365
 25. Larsen JM. The immune response to *Prevotella* bacteria in chronic inflammatory disease. *Immunology.* 2017;151(4):363–374. doi:10.1111/imm.12760
 26. Kovatcheva-Datchary P, Nilsson A, Akrami R, et al. Dietary Fiber-Induced Improvement in Glucose Metabolism Is Associated with Increased Abundance of *Prevotella*. *Cell Metab.* 2015;22(6):971–982. doi:10.1016/j.cmet.2015.10.001
 27. Zhao X, Zhang Y, Guo R, et al. The Alteration in Composition and Function of Gut Microbiome in Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2020;2020:8842651. doi:10.1155/2020/8842651
 28. Tao S, Li L, Li L, et al. Understanding the gut-kidney axis among biopsy-proven diabetic nephropathy, type 2 diabetes mellitus and healthy controls: an analysis of the gut microbiota composition. *Acta Diabetol.* 2019;56(5):581–592. doi:10.1007/s00592-019-01316-7
 29. Chen T, Long W, Zhang C, Liu S, Zhao L, Hamaker BR. Fiber-utilizing capacity varies in *Prevotella*- versus *Bacteroides*-dominated gut microbiota. *Sci Rep.* 2017;7(1):2594. doi:10.1038/s41598-017-02995-4
 30. Chambers ES, Viardot A, Psichas A, et al. Effects of targeted delivery of propionate to the human colon on appetite regulation, body weight maintenance and adiposity in overweight adults. *Gut.* 2015;64(11):1744–1754. doi:10.1136/gutjnl-2014-307913
 31. Tlaskalova-Hogenova H, Stepankova R, Kozakova H, et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol.* 2011;8(2):110–120. doi:10.1038/cmi.2010.67
 32. Croxen MA, Law RJ, Scholz R, Keeney KM, Wlodarska M, Finlay BB. Recent advances in understanding enteric pathogenic *Escherichia coli*. *Clin Microbiol Rev.* 2013;26(4):822–880. doi:10.1128/CMR.00022-13
 33. Leiva-Gea I, Sanchez-Alcoholado L, Martin-Tejedor B, et al. Gut Microbiota Differs in Composition and Functionality Between Children With Type 1 Diabetes and MODY2 and Healthy Control Subjects: a Case-Control Study. *Diabetes Care.* 2018;41(11):2385–2395. doi:10.2337/dc18-0253
 34. Qin J, Li Y, Cai Z, et al. A metagenome-wide association study of gut microbiota in type 2 diabetes. *Nature.* 2012;490(7418):55–60. doi:10.1038/nature11450
 35. Sasidharan Pillai S, Gagnon CA, Foster C, et al. Exploring the Gut Microbiota: key Insights into Its Role in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024. doi:10.1210/clinem/dgae499
 36. Warmbrunn MV, Attaye I, Aron-Wisniewsky J, et al. Oral histidine affects gut microbiota and MAIT cells improving glycemic control in type 2 diabetes patients. *Gut Microbes.* 2024;16(1):2370616. doi:10.1080/19490976.2024.2370616

Alterations in the Gut Microbiota Composition in Obesity with and without Type 2 Diabetes: A Pilot Study

Xiaojing Wang, Qinli Guo, Zhaoxiang Liu, Yanlei Wang, Chenxiang Cao, Lixia Jin, Caihong Li, Jianzhong Xiao, Wenhui Zhao

Department of Endocrinology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing, People's Republic of China

Abstract

Obesity has become a major public health concern worldwide, increasing the risk of T2DM. Growing evidence indicates gut microbiota dysbiosis is related to metabolic disorders. We aimed to firstly investigate the compositional and functional features of the gut microbiome between obesity with and without T2DM in the Chinese population.

Methods: A total of 32 obese individuals accompanied with T2DM and 18 age and gender-matched obesity with normal glucose tolerance (NGT) were enrolled. Fecal samples were collected, and the gut microbiota profile was determined using the Illumina MiSeq platform based on V3-V4 bacterial 16S rRNA gene.

Results: Compared with obesity-NGT, obesity-T2DM showed a significantly higher alpha diversity. Principal coordinates analysis based on both Bray-Curtis distance and weighted Unifrac revealed that the global microbial composition was significantly different between the two groups ($P = 0.007$ and $P = 0.005$, respectively). At the phylum level, Obesity-T2DM patients exhibited a significant decrease in *Bacteroidetes*, and a pronounced increase in *Firmicutes*. Regarding the genus level, *Bacteroides* and *Escherichia-Shigella* were found to increase considerably, while *Prevotella_9* and *Sutterella* had an evident decrease in Obesity-T2DM. Furthermore, Spearman correlation analysis revealed that *Prevotella_9* and *Sutterella* were negatively associated with HbA1c and fasting blood glucose.

Conclusion: We found clear differences in the gut microbiota composition in obesity-T2DM compared with obesity-NGT. Obesity accompanied with T2DM may aggravate the obesity-associated gut microbiota, and gut microbiota is expected to be a promising novel intervention target for obese management. However, larger sample size and more in-depth taxonomic identification studies are warranted.

Key words: gut microbiota, obesity, type 2 diabetes

УДК 616.379-008.64:[613.292:577.161.2]]:577.12

Вплив добавок вітаміну Д на маркери метаболізму при цукровому діабеті 2-го типу

Бобрик М. І., Комісаренко Ю. І.

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2025-1-01>

Резюме

Різноманітний спектр позаскелетних впливів вітаміну Д відкриває шлях до нових терапевтичних можливостей. Серед відомих механізмів впливу вітаміну Д на ендокринну частину підшлункової залози — можливість стимуляції виділення інсуліну. Описаний позитивний вплив вітаміну Д на глікемію натще, післярандіальну глікемію, глікований гемоглобін, ступінь вираженості інсулінорезистентності, рівень печінкових ферментів, а з іншого боку, у низці досліджень відсутня достовірна різниця цих показників між дослідною групою, якій призначали вітамін Д і контрольною, без додавання вітаміну Д.

Мета: продовжити дослідження в напрямку підбору доз і тривалості прийому вітаміну Д для отримання максимального позитивного результату на метаболічному рівні у пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу.

Матеріали і методи: у дослідження було включено 164 пацієнти з ЦД 2-го типу з наявністю Д-дефіциту віком 19–75 років. Пацієнти були рандомізовані в 2 групи по 82 людини, групи були співставні за віком і статтю. Пацієнти отримували лікування ЦД 2-го пероральними препаратами. Додатково призначали вітамін Д в основній групі: перші 3 міс. — 10 000 МО вітаміну Д на добу, надалі 3 міс. — в дозі 4000 МО/добу, в контрольній групі: перші 3 міс. — без лікування вітаміном Д, надалі 3 міс. — в дозі 4000 МО/добу. Оцінку метаболічних показників проводили перед початком лікування вітаміном Д, через 3 і 6 місяців спостереження. Оцінка забезпеченості вітаміном Д проводилася методом хемілюмінісцентного імуноаналізу.

Результати та обговорення. У пацієнтів основної групи спостерігалось достовірне зниження глікованого гемоглобіну через 3 і 6 місяців спостереження, на відміну від групи контролю. Рівень загального холестерину значно знизився через 3 місяці вживання вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, з подальшим зниженням до 6 місяців і досяг рівня 5,7 ммоль/л, в групі контролю перші 3 місяці не спостерігалось покращення рівня загального холестерину, а через 6 місяців, за використання вітаміну Д у дозі 4000 ОД з 3 до 6 місяця, спостерігалася позитивна динаміка.

Рівень 25-ОН Д в основній групі досяг нормального значення через 3 місяці прийому вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, а через 6 місяців, враховуючи підтримувальну дозу 4000 ОД, складав 110 нмоль/л, що є достатньою концентрацією для реалізації ряду плейотропних впливів вітаміну Д. Пацієнти з ЦД 2-го типу контрольної групи до кінця періоду спостереження (6 місяців) змогли перейти з категорії Д-дефіциту в категорію Д-недостатності, що є недостатнім ефектом для профілактики низки ускладнень ЦД 2-го типу.

Висновки. Вітамін Д у дозі 10 000 ОД протягом 3 місяців у пацієнтів з ЦД 2-го типу справляє статистично достовірний вплив на зниження глікованого гемоглобіну, загального холестерину. Вітамін Д має перспективу для корекції метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД 2-го типу при вживанні у дозі 10 000 ОД протягом 3 місяців, а його позитивний вплив пролонгується при застосуванні підтримуючої дози 4000 ОД до 6 місяців спостереження.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, вітамін Д, 25-ОН Д, глікований гемоглобін, плейотропні ефекти.

Бобрик М. І.

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ<https://orcid.org/0000-0002-7477-213X>

Комісаренко Ю. І.

Національний медичний університет
імені О. О. Богомольця, Київ<https://orcid.org/0000-0001-9912-4879>

Стан задовільного забезпечення вітаміном Д традиційно вважався підґрунтям для здоров'я кісток [1]. Це обумовлено активною участю вітаміну Д в кальцієво-фосфорному обміні [2, 3]. Різноманітний спектр позаскелетних впливів вітаміну Д відкриває шлях до нових терапевтичних можливостей [4, 5]. Підставою для позаскелетної дії вітаміну Д стало відкриття VDR — рецепторів вітаміну Д. Вони експресуються в низці тканин і різноманітних органах [6, 7]. Серед таких органів: головний мозок, молочні, передміхурова залози, кишечник, імунна система [8, 9]. Серед науково доведених фактів — зв'язок вітаміну Д з низкою хронічних захворювань: цукровим діабетом (ЦД), метаболічним синдромом, аутоімунними захворюваннями, хворобами серцево-судинної системи [10, 11].

Серед відомих механізмів впливу вітаміну Д на ендокринну частину підшлункової залози — можливість стимуляції виділення інсуліну, яка відбувається через активацію рецепторів в β -клітинах острівців. В результаті спостерігається локальна активація ферментом 1α -гідроксилазою, наслідком чого є внутрішньоклітинна регуляція кальцію та підвищення секреції інсуліну. Доведено, що активна форма вітаміну Д спроможна прямо впливати на транскрипцію гена інсуліну [12]. Ще однією ланкою патогенезу ЦД 2-го типу є активація синтезу вільних радикалів, гальмування антиоксидантної функції організму.

На основі даних, отриманих науковцями, препарати і добавки вітаміну Д почали застосовувати як додатковий лікувальний засіб ЦД 2-го з метою впливу на вуглеводний обмін, оксидативний стрес, інші метаболічні порушення. Дані низки обсерваційних досліджень виявилися суперечливими. З одного боку, існують докази додаткового позитивного впливу вітаміну Д на глікемію натще, післяпрандiальну глікемію, глікований гемоглобін, ступінь вираженості інсулінорезистентності, рівень печінкових ферментів, а з іншого маємо роботи з відсутністю достовірної різниці цих показників між дослідною групою, якій призначали вітамін Д і контрольною, без додавання вітаміну Д [13,14].

Нашою **метою** було продовжити дослідження в напрямку підбору доз і тривалості

прийому вітаміну Д для отримання максимального позитивного результату на метаболічному рівні у пацієнтів з ЦД 2-го типу.

Матеріали і методи: у дослідження було включено 164 пацієнти з ЦД 2-го типу, віком 19–75 років, наявністю Д-дефіциту, рівнем глікованого гемоглобіну (HbA1c) 7–8,5 %, ІМТ 30–39 кг/м². Критеріями виключення були: наявність хронічної хвороби нирок, вагітність, ІМТ ≥ 40 кг/м², прийом препаратів вітаміну Д за 3 місяці до початку дослідження, інсулінотерапія, прийом антидепресантів. Пацієнти були рандомізовані в 2 групи по 82 людини, групи були співставні за віком і статтю. Пацієнти отримували лікування ЦД 2-го типу пероральними препаратами. Додатково призначали вітамін Д в основній групі: перші 3 міс. 10 000 МО вітаміну Д на добу, надалі 3 міс. в дозі 4000 МО/добу, в контрольній групі — перші 3 міс. без лікування вітаміном Д, надалі 3 міс. в дозі 4000 МО/добу. Оцінку метаболічних показників проводили перед початком лікування вітаміном Д, через 3 і 6 місяців спостереження.

Оцінку забезпеченості вітаміном Д проводили за допомогою дослідження «25-гідроксикальциферол» (25-ОН Д), яке виконували методом хемілюмінесцентного імуноаналізу (CLIA). Для визначення глікованого гемоглобіну застосовували метод високопродуктивної рідинної хроматографії, визначення загального холестерину, загального кальцію, аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази провели колориметричним методом. Індекс маси тіла рахували як відношення маси тіла у кг до росту у м².

Для статистичної обробки використано критерій Фрідмана (для повторних вимірювань), постеріорні порівняння проведені за критеріями множинних порівнянь.

Результат и та обговорення.

Пацієнти з ЦД 2-го, включені у дослідження, мали рівень 25-ОН Д в межах дефіциту, що відповідає рівню нижче 50 нмоль/л. З 82 пацієнтів основної групи на момент візиту через 3 місяці залишилося 65 пацієнтів (відмова від дослідження, перервали терапію завчасно,

Таблиця 1. Динаміка метаболічних показників пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу основної групи на початку, через 3 і 6 місяців лікування (медіанне значення і міжквартильний інтервал)

Показник	0 міс. (n=82)	3 міс. (n=65)	6 міс. (n=65)	P
25-ОН D, нмоль/л	25,0 (19,5–30,5) ^{2,3}	89,8 (80,9–102,2) ^{1,3}	110,6 (94,9–122,4) ^{1,2}	<0,001
HbA1c, %	7,85 (7,6–8,2) ^{2,3}	7,1 (6,5–7,5) ^{1,3}	6,4 (5,9–6,9) ^{1,2}	<0,001
Холестерин загальний, ммоль/л	8,6 (6,5–9,7) ^{2,3}	6,52 (5,9–7,9) ^{1,3}	5,7 (5,1–6,3) ^{1,2}	<0,001
Ca, ммоль/л	2,55 (2,37–2,69) ^{2,3}	2,33 (2,25–2,44) ^{1,3}	2,24 (2,20–2,34) ^{1,2}	<0,001
АЛТ, ОД	73,6 (33,5–105,4) ^{2,3}	44 (24,3–60,4) ^{1,3}	35,5 (23,6–46,5) ^{1,2}	<0,001
АСТ, ОД	33,1 (23,9–57,5) ³	41,1 (32,1–51,8) ³	32,5 (28–35,6) ^{1,2}	0,002
ІМТ, кг/м ²	33,8 (31,2–36,5) ^{2,3}	30,1 (28,1–32,6) ^{1,3}	28 (24,5–30,6) ^{1,2}	<0,001

Примітки: порівняння проводилось за критерієм Фрідмана (для повторних вимірювань), постеріорні порівняння проведені за відповідними критеріями множинних порівнянь:

1 — відмінність від 0 міс. статистично значуща, $p < 0.05$;

2 — відмінність від 3 міс. статистично значуща, $p < 0.05$;

3 — відмінність від 6 міс. статистично значуща, $p < 0.05$.

АЛТ — аланінамінотрансфераза, АСТ — аспартатамінотрансфераза, ІМТ — індекс маси тіла, HbA1c — глікований гемоглобін.

загострення сечокам'яної хвороби у 3 пацієнтів, підйом рівня фосфору у 2 пацієнтів). В контрольній групі до візиту через 3 місяці прийшли 68 пацієнтів (решта почали самостійно вживати вітамін Д), на візит через 6 місяців прийшло 67 пацієнтів.

Динаміку показників на початку дослідження, через 3 і 6 місяців лікування відображено для основної групи в табл. 1, для контрольної — в табл. 2.

У пацієнтів основної групи спостерігалось достовірне зниження глікованого гемоглобіну через 3 і 6 місяців спостереження, на відміну від групи контролю. Рівень загального холестерину значно знизився через 3 місяці вживання вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, з подальшим зниженням до 6 місяців і досяг рівня 5,7 ммоль/л, в групі контролю перші 3 місяці не спостерігалось покращення рівня загального холестерину, а через 6 місяців, за використання вітаміну Д

Таблиця 2. Динаміка метаболічних показників пацієнтів з цукровим діабетом 2-го типу контрольної групи на початку, через 3 і 6 місяців лікування (медіанне значення і міжквартильний інтервал)

Показник	0 міс. (n=82)	3 міс. (n=68)	6 міс. (n=67)	P
25-ОН D, нмоль/л	24,8 (19,4–30,4) ^{2,3}	33,3 (17,4–42,6) ^{1,3}	62,3 (50,6–82,4) ^{1,2}	<0,001
HbA1c, %	7,35 (6,9–8,1)	7,45 (6,8–8,1)	7 (6,6–7,9)	0,133
Холестерин загальний, ммоль/л	7,0 (6,4–9,2) ³	7,1 (5,9–8,9) ³	6,3 (5,3–6,9) ^{1,2}	<0,001
Ca, ммоль/л	2,4 (2,2–2,6)	2,54 (2,27–2,65) ³	2,28 (2,21–2,39) ²	0,033
АЛТ, ОД	43,3 (31,8–9,1)	49 (35,9–75,8)	35,5 (24,1–88,5)	0,137
АСТ, ОД	38,3 (27,1–48,5) ^{2,3}	28,9 (20,5–43,6) ¹	26 (21–32) ¹	<0,001
ІМТ, кг/м ²	34,3 (31,6–36,8)	34,8 (31,6–36,6)	32,2 (27,5–35,3)	0,246

Примітки: порівняння проводилось за критерієм Фрідмана (для повторних вимірювань), постеріорні порівняння проведені за відповідними критеріями множинних порівнянь:

1 – відмінність від 0 міс. статистично значуща, $p < 0.05$;

2 – відмінність від 3 міс. статистично значуща, $p < 0.05$;

3 – відмінність від 6 міс. статистично значуща, $p < 0.05$.

АЛТ — аланінамінотрансфераза, АСТ — аспартатамінотрансфераза, ІМТ — індекс маси тіла, HbA1c — глікований гемоглобін.

у дозі 4000 ОД з 3 до 6 місяця, спостерігалася позитивна динаміка. Враховуючи сталість лікування антидіабетичними препаратами, можемо зробити висновок про позитивний статистично достовірний вплив вітаміну Д у лікувальній дозі на зменшення інсулінорезистентності, що співпадає з думкою низки науковців [2, 3, 12]. Зниження інсулінорезистентності відчутно вплинуло на ліпідний обмін з покращенням рівня загального холестерину. Подібну позитивну динаміку спостерігаємо й щодо показника ІМТ, який достовірно знизився під впливом терапії вітаміном Д 10 000 ОД/добу. По динаміці рівня загального кальцію можемо засвідчити, що пацієнти основної групи приймали препарат вітаміну Д від початку дослідження, оскільки на відміну від зниження рівня загального кальцію в цій групі, в контрольній групі відбулося зниження концентрації тільки як наслідок початку прийому вітаміну Д у дозі 4000 ОД з 3-го місяця від початку дослідження. Відсутність позитивних змін аланінамінотрансферази у контрольній групі обґрунтувати наразі важко, необхідно продовжити дослідження і спостерігати, чи повториться подібний феномен, в доступній літературі аналогів не виявлено.

Рівень 25-ОН Д в основній групі досяг нормального значення вже через 3 місяці прийому вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, а через 6 місяців, враховуючи підтримувальну дозу 4000 ОД, складав 110 нмоль/л, що є достатньою концентрацією для реалізації ряду плейотропних, імунорегулюючих і антиканцерогенних впливів вітаміну Д, що було обґрунтовано в роботах [7, 11, 13, 15]. Пацієнти з ЦД 2-го типу контрольної групи до кінця періоду спостереження (6 місяців) змогли перейти з категорії Д-дефіциту в категорію Д-недостатності, що є недостатнім ефектом для профілактики низки ускладнень ЦД 2-го типу.

Висновки

Вітамін Д у дозі 10 000 ОД протягом 3 місяців у пацієнтів з ЦД 2-го типу справляє статистично достовірний вплив на зниження глікованого гемоглобіну. Рівень загального холестерину знизився через 3 місяці вживання вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, з подальшим зниженням його рівня до 5,7 ммоль/л на 6-й місяць спостереження.

Рівень 25-ОН Д в основній групі досяг нормального значення через 3 місяці прийому вітаміну Д у дозі 10 000 ОД, а через 6 місяців на підтримувальній дозі, складав 110 нмоль/л, що є достатньою концентрацією для реалізації плейотропного впливу вітаміну Д на метаболічні процеси.

Вітамін Д має перспективу для корекції метаболічних порушень у пацієнтів з ЦД 2-го типу при вживанні у дозі 10 000 ОД протягом 3 місяців, а його позитивний вплив пролонгується при застосуванні підтримуючої дози 4000 ОД до 6 місяців спостереження.

Література

1. A. Han, Y. Park, Y. K. Lee, S. Y. Park, and C. Y. Park, "Position Statement: Vitamin D Intake to Prevent Osteoporosis and Fracture in Adults," *J Bone Metab*, vol. 29, no. 4, 2022, doi: 10.11005/jbm.2022.29.4.205.
2. D. D. Bikle, "Vitamin D: Newer concepts of its metabolism and function at the basic and clinical level," *J Endocr Soc*, vol. 4, no. 2, 2020, doi: 10.1210/edso/bvz038.
3. C. Carlberg, "Vitamin D in the Context of Evolution," 2022. doi: 10.3390/nu14153018.
4. R. C. Tuckey, C. Y. S. Cheng, and A. T. Slominski, "The serum vitamin D metabolome: What we know and what is still to discover," 2019. doi: 10.1016/j.jsmb.2018.09.003.
5. N. V. Grygorieva et al., "Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults: Ukrainian experts consensus statement," *PAIN, JOINTS, SPINE*, vol. 13, no. 2, 2023, doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368.
6. Á. Gil, J. Plaza-Díaz, and M. D. Mesa, "Vitamin D: Classic and Novel Actions," *Ann Nutr Metab*, vol. 72, no. 2, 2018, doi: 10.1159/000486536.
7. R. Bouillon et al., "Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions," 2019. doi: 10.1210/er.2018-00126.
8. K. Amrein et al., "Vitamin D deficiency 2.0: an update on the current status worldwide," 2020. doi: 10.1038/s41430-020-0558-y.
9. M. F. Holick, "The vitamin D deficiency pandemic: Approaches for diagnosis, treatment and prevention," 2017. doi: 10.1007/s11154-017-9424-1.
10. P. Borel, D. Caillaud, and N. J. Cano, "Vitamin D Bioavailability: State of the Art," *Crit Rev Food Sci Nutr*, vol. 55, no. 9, 2015, doi: 10.1080/10408398.2012.688897.
11. B. Das, N. N. Hait, S. Dasgupta, and D. Jana, "Effect of serum vitamin D level in patients with coronary artery diseases in a tertiary care hospital – Midnapore medical college and hospital," *Int J Sci Res*, 2020, doi: 10.36106/ijsr/1504863.
12. O. Tsyryuk et al., "Relationship between vitamin D deficiency and metabolic disorders," 2023. doi: 10.22141/2224-0721.19.1.2023.1241.
13. A. L. Hansen et al., "Can vitamin D status influence the effect of stress on planning and problem-solving? A randomized control trial," *Food Nutr Res*, vol. 67, 2023, doi: 10.29219/fnr.v67.8970.
14. N. Naderpoor, A. Mousa, M. de Courten, R. Scragg, and B. de Courten, "The relationship between 25-hydroxyvitamin D concentration and liver enzymes in overweight or obese adults: Cross-sectional and interventional outcomes," *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, vol. 177, 2018, doi: 10.1016/j.jsmb.2017.09.009.
15. Bobryk, M., Pankiv, V., Yerokhovych, V., Yuzvenko, V., Malyyi, D., Komisarenko, Y., & Mikulets, L. (2024). Dynamics of cortisol levels and the state of vitamin D supply during the full-scale war in Ukraine in patients with type 2 diabetes mellitus. *International Journal of Endocrinology (Ukraine)*, 20(7), 529–533. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.20.7.2024.1452>

Impact of vitamin D supplementation on metabolic markers in type 2 diabetes mellitus

Bobryk MI, Komisarenko YI

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Abstract

The diverse spectrum of extraskeletal effects of vitamin D opens the way to new therapeutic possibilities. Among the known mechanisms of vitamin D influence on the endocrine part of pancreas, the possibility of stimulating insulin secretion is described. The positive effect of vitamin D on fasting glycemia, postprandial glycemia, glycated hemoglobin, the degree of insulin resistance, and the level of liver enzymes has been described, on the other hand, in a number of studies there is no significant difference in these indicators between the experimental group using vitamin D and the control group without vitamin D supplementation.

Aim: to continue research into selecting doses and duration of vitamin D intake to obtain the maximum positive result at the metabolic level in patients with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Materials and methods: The study included 164 patients with DM2, aged 19-75 years, with D deficiency status. Patients were randomized into 2 groups of 82 people, the groups were comparable in age and sex. Patients received treatment of DM2 with oral medications. Vitamin D was additionally prescribed in the main group - the first 3 months 10,000 IU of vitamin D per day, then 3 months at a dose of 4000 IU/day, in the control group - the first 3 months without treatment with vitamin D, then 3 months at a dose of 4000 IU/day. Metabolic parameters were assessed before the start of vitamin D treatment, after 3 and 6 months of observation. Vitamin D status was assessed by chemiluminescent immunoassay.

Results and discussion. In patients of the main group, a significant decrease in glycated hemoglobin was observed after 3 and 6 months of observation, in contrast to the control group. The level of total cholesterol decreased significantly after 3 months of taking vitamin D at a dose of 10,000 IU, with a further decrease to 6 months and reached a level of 5.7 mmol/l. In the control group, no improvement in total cholesterol was observed in the first 3 months of treatment, and after 6 months, with the use of vitamin D at a dose of 4,000 IU from 3 to 6 months, positive dynamics were observed. The level of 25-OH D in the main group reached normal values after 3 months of taking vitamin D at a dose of 10,000 IU, and after 6 months, taking into account the maintenance dose of 4,000 IU, it was 110 nmol/l, which is a sufficient concentration for the implementation of a number of pleiotropic effects of vitamin D. Patients with DM2 in the control group were able to move from the D-deficiency category to the D-insufficiency category by the end of the observation period (6 months), which is an insufficient effect for the prevention of a number of complications of DM2.

Conclusions. Vitamin D at a dose of 10,000 IU for 3 months in patients with DM2 has a statistically significant effect on reducing glycated hemoglobin and total cholesterol. Vitamin D supplementation is promising for correcting metabolic disorders in patients with DM2 when used at a dose of 10,000 IU for 3 months, and its positive effect is prolonged when using a maintenance dose of 4,000 IU up to 6 months of observation.

Key words: Diabetes Mellitus type 2, Vitamin D, 25-OH D, glycated hemoglobin, pleiotropic effects



Лулу Хант Пітерс — піонерка у підрахунку калорій

Ця лікарка стала піонером у підрахунку калорій століття тому, а ми досі маємо справу з наслідками. Лулу Хант Пітерс (Lulu Hunt Peters) запропонувала американцям новий метод оцінки того, що вони їдять на вечерю, започаткувала ціле століття дієтичних примх, які змусили нас шукати кращий спосіб підтримувати своє тіло сильним і здоровим.

У 1909 році, більш ніж за десять років до того, як 19-та поправка надала їй право голосу, Лулу Хант Пітерс вже досягла рідкісного статусу для жінки свого часу. Вона отримала ступінь доктора медицини в Каліфорнійському університеті тоді, коли серед американських студентів-медиків було менше 5 відсотків жінок і стала першою жінкою, яка пройшла інтернатуру в лікарні Лос-Анджелеса; деякий час очолювала патологоанатомічну лабораторію, а згодом була головою комітету з питань охорони здоров'я Каліфорнійської федерації жіночих клубів в Лос-Анджелесі. Ця роль, як писала газета Santa Cruz Evening News, давала їй «більше влади, ніж усьому міському управлінню охорони здоров'я». Вона часто читала лекції про громадське здоров'я та дитяче харчування.

Однак протягом наступного десятиліття те, що Пітерс вважала своїм найбільшим тріумфом, було більш особистим, ніж професійним. Коли їй виповнилося 40 років, Пітерс дотримувалась суворої дисципліни, щоб схуднути. Вона скинула 35 кілограмів, щоб позбутися свого «занадто, занадто міцного» тіла, як вона описувала його. Це було те, про що вона дійсно хотіла розповісти людям, із запалом, який наближався до месіанського. Вона почала пристосовувати свої лекції до відкритого нею святого Грааля, інструменту, який вона вважала ключем до своєї втрати ваги — щось під назвою «калорія».

Сьогодні калорія — це поняття, знайоме навіть школярам, але понад століття тому воно було «нішевою» концепцією, яка тільки починала виходити з лабораторій і потрапляти в поле зору громадськості. Пітерс прискорила цю еволюцію, в процесі перевернувши значення і використання калорії з

ніг на голову і перетворивши її на одну з найбільш стійких і значущих концепцій здоров'я в сучасному світі. Калорія дозволила людям вперше зазирнути всередину продуктів, які вони їли, давши елементарне розуміння харчування. Але калорія також впливала на мільйони людей, збагачувала корпорації, надихала покоління на рекламні кампанії, провокувала почуття провини і гордості, і навіть, як дехто стверджує сьогодні, привела американців, грам за грамом, калорія за калорією, до епідемічного рівня ожиріння, навчивши маси зосереджуватися на калоріях, а не на поживних речовинах, і спрямувавши їх у бік вуглеводів високого ступеня переробки.

Зрештою Пітерс втілила свою пристрасть до підрахунку калорій у посібнику, який був опублікований у 1918 році, і став першим бестселером в історії дієтології. Книга Пітерс «Дієта і здоров'я з ключем до калорій» не скупилася на гумор і грайливість. Вона залучила свого 10-річного племянника («маленького негідника») до створення примхливих ілюстрацій з паличок, а також вигадала сатиричні імена на кшталт місіс Іма Гобблер і місіс Тайні Вейтон для нещасних персонажів, яких в наступних роботах вона називатиме «Дружнім жирним братством» (епітети і термінологія, які сьогодні доброзичливо не сприймаються). Але впродовж усього життя вона віддавала постійний послух невидимій, невимовній калорії. «Ви повинні знати і використовувати слово «калорія» так само часто, або навіть частіше, ніж слова «фут», «ярд», «кварта», «галон» і так далі. — писала вона. — Відтепер ви будете їсти калорії їжі. Замість того, щоб сказати один шматок хліба або шматок пирога, ви будете говорити 100 калорій хліба, 350 калорій пирога».

Ідея мала новизну та простоту. «Діета і здоров'я» потрапила до списку бестселерів 1922 року і залишалася там протягом чотирьох років, опинившись серед творів Марка Твена та Емілі Пост. На краще чи на гірше так розпочалося століття підрахунку калорій.

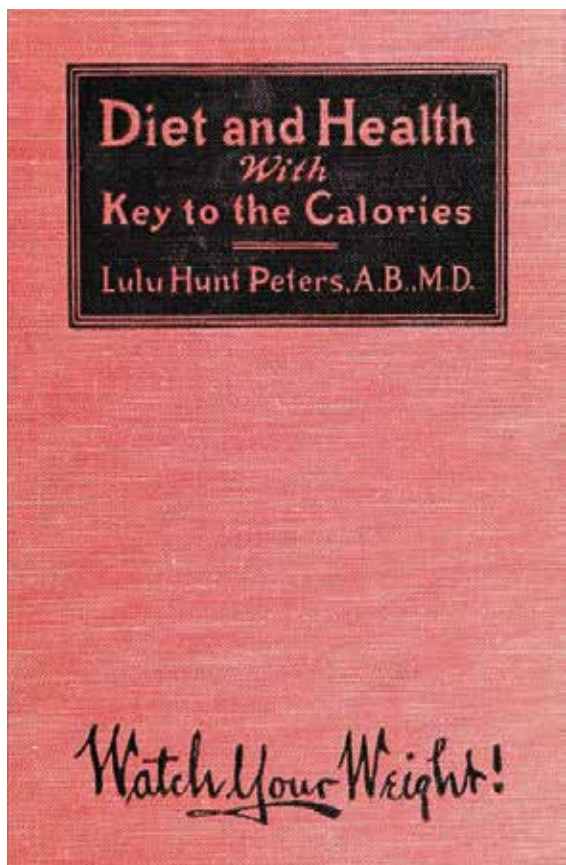
Коли Пітерс почала проповідувати калорії в середині 1910-х років, це поняття було настільки новим для широкого загалу, що їй довелося пояснювати своїм читачам, як правильно вимовляти це слово. «Кал'-орі, — пояснювала вона, скромно додаючи, — калорії кошерні».

Але дослідники вивчали калорії десятиліттями з причин, які не могли бути більш відмінними від міркувань Пітерс. Калорія, що походить від латинського кореня «calor», означає тепло, була вперше визначена і використана французьким хіміком і фізиком Ніколя Клеманом (Nicolas Clément), який описав її в 1820-х роках як міру тепла, що може бути перетворена в енергію. Зокрема,

вона була визначена як кількість тепла, необхідна для підвищення температури одного кілограма води на один градус за Цельсієм.

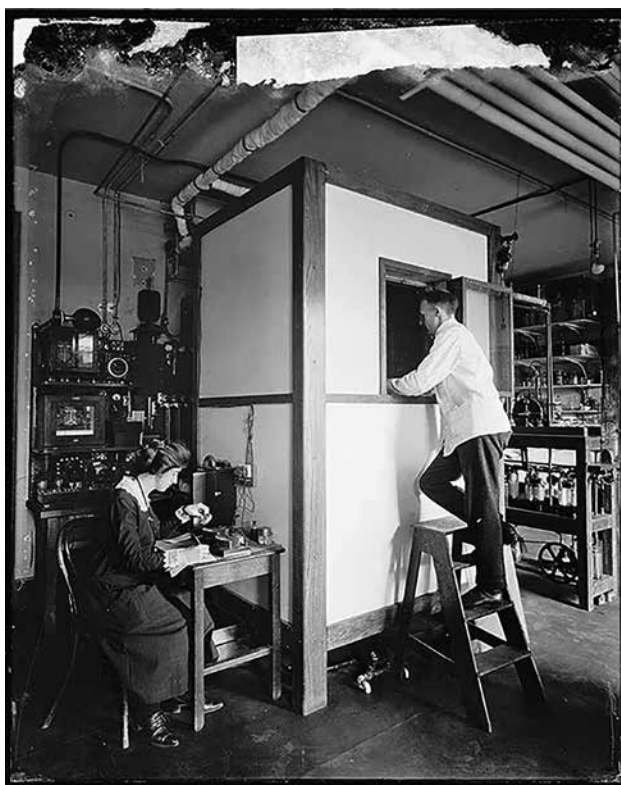
Клемана цікавила не їжа чи маса тіла, а те, як виміряти енергію пари, необхідну для роботи двигунів. У наступні десятиліття інші європейські вчені поширили цю ідею на людське тіло, використовуючи логіку, що тіло — це також машина, яка спалює паливо (їжу замість вугілля), щоб виробляти енергію. Наприкінці 1800-х років німецькі фізіологи вимірювали енергетичну цінність продуктів харчування за методами Клемана та за допомогою «дихального калориметра» — закритої камери, яка вимірює вміст кисню та вуглекислого газу в організмі тварини, а також тепло, що виділяється, щоб відстежити, як ця енергія насправді переробляється в організмі.

Починаючи з 1869 року, а потім у 1880-х роках, хімік з Нової Англії Вілбур О. Етуотер (Wilbur Olin Atwater) їздив до Німеччини,



Обкладинка книги Лулу Хант Пітерс «Діета і здоров'я».





Хімік Вілбур О. Етуотер створив перший американський дихальний калориметр.

Схуднувши на 35 кілограмів, Пітерс хотіла допомогти іншим схуднути. «Я врятую вас так, як врятувала себе і багатьох-багатьох інших», — писала вона.

щоб вивчати нову науку про харчування. Він повернувся з ідеєю, яка революціонізувала уявлення американців про їжу. Він вважав, що калорія може допомогти поліпшити здоров'я харчуванням в той час, коли більшою проблемою було недоїдання, а не ожиріння. І як доречне доповнення до триваючої промислової революції, яка демонструвала, як наука може трансформувати повсякденне життя, калорія також могла б зробити американських робітників ще більш продуктивними, при чому за низьку ціну.

Хімік Вілбур О. Етуотер створив перший американський дихальний калориметр — обшити міддю коробку, яка оцінювала витрати калорій людини, вимірюючи тепло, яке вона виробляла, перебуваючи всередині пристрою протягом 12 днів поспіль.

«Батько американської науки про харчування», як називають Етуотера, у 1890-х роках палко писав про покращення «інтелектуального і морального стану та прогресу чоловіків і жінок» шляхом створення стандартизованої формули для підрахунку калорій в різних продуктів харчування, назвавши їх «фізіологічною паливною цінністю». Це дозволило б американцям обирати продукти харчування, спираючись на цифри, а не на здогадки чи емоції, і таким чином отримувати найбільшу поживну цінність за свій долар, витрачений на їжу. «У нашій реальній практиці харчування ми схильні занадто сильно залежати від смаку», — писав він. Рішення полягало в тому, щоб «регулювати апетит розумом» за допомогою його списків калорійності. Його робота виявилася на-

стільки довговічною, що сьогодні етикетки з харчовою цінністю на кожному продукту посилаються на неї. Калорії базуються на теплі, яке вони генерують, хоча вчені більше не піддають продукти калориметру, оскільки їхній поживний вміст можна розрахувати за «системою Етуотера», яка визначає калорійність кожного грама білків, жирів і вуглеводів, що містяться в продуктах харчування.

У 1894 році посібник з харчування Етуотера став першим виданням, опублікованим Міністерством сільського господарства Сполучених Штатів. Підкреслюючи економічну складову, він був наповнений розрахунками цін на різні продукти харчування з урахуванням калорійності. У розділі під назвою «Дешева та дорога їжа» порівнювалися «калорії енергії», які можна отримати, скажімо, з устриць вартістю 25 центів та пшеничного борошна вартістю 25 центів (новина: борошно виявилось менш «дорогим»). Цей маловідомий економічний аспект калорії, ймовірно, досяг свого апогею в 1920 році, коли колишній губернатор Мічигану Чейз Осборн запропонував, щоб міжнародна торгівля використовувала калорії, а не дорогоцінні метали як універсальну валюту — він запропонував, щоб вартість товару базувалася на кількості калорій, необхідних для його виробництва. Наприклад, вартість вовняного пальта залежала б від калорій, необхідних для вирощування овець, стрижки вовни, пошиття одягу, транспортування його на ринок і так далі. М'яко кажучи, громіздко.

Прогресивні ідеали епохи, що зосереджувалися на науці, раціональності та кількісній оцінці, були повсюдно поширені, і індустрія маркетингу харчових продуктів, що зароджувалася, побачила в цьому можливу вигоду. Вже у 1915 році пивоварна компанія Йозефа Шліца вхопилася за калорії. «Чисте пиво стоїть поруч із молоком як джерело енергії, — проголосив Шліц у газетній рекламі. — Склянка молока містить 184 калорії; аналогічна склянка чистого пива — 137... І не робить вас товстими». В рекламі борошна швидкого приготування Presto порівнювався фунт яловичини вищого ґатунку з фунтом борошна (1000 калорій проти 1600 калорій) і відповідні ціни, 25 центів проти 6 центів.

«Таким чином, доведено, що борошно Presto в чотири рази корисніше за яловичину — просто замисліться над цим!»

Захоплення також просочувалося в наукові кола. Коли Пітерс здобувала медичний ступінь, вона, ймовірно, вивчала праці Етуотера та його довідники з калорійності як інструмент для визначення потреб дітей у харчуванні, що було однією з її спеціалізацій. (Етуотер помер у 1907 році, коли вона ще навчалася в медичній школі.) Але її новаторське прозріння полягало в тому, що вона подивилася на калорії навпаки, висунувши гіпотезу, що їх можна використовувати не лише для здорового набору ваги, але й для схуднення. «Пітерс була частиною руху харчових реформаторів того часу, які прагнули зробити харчування більш раціональним». — розповідає Хелен Зої Вейт (Helen Veit), історик харчування з Університету штату Мічиган і автор книги «Сучасна їжа, моральна їжа: самоконтроль, наука і підйом сучасного американського харчування на початку XX століття». — Ідея полягала в тому, щоб харчуватися не через традиції чи, не дай Боже, заради задоволення, а згідно з наукою і цифрами, а також новими знаннями про харчування.

Борючись із власною надмірною вагою, Пітерс зробила своє тіло першим об'єктом дослідження і сприйняла схуднення на 35 кілограмів як гучний мандат.

Пітерс була кмітливим промоутером, але їй також пощастило. Десятиліття, в якому вона розпочала свій хрестовий похід проти калорій, було унікально придатним для її навичок комунікатора і для її послання. Від початку століття почалося цунамі соціальних перетворень, включаючи зміну культурних уподобань від пишних дівчат Гібсона 1890-х років до витонченого, хлоп'ячого силуету, який став модним в 1920-х роках. Протягом другої половини XX століття певна повнота, особливо у жінок, вважалася чарівною, здоровою і жіночною. Вона також свідчила про багатство та достаток. Однак на початку XX століття надмірна вага стала асоціюватися з нижчими класами і бідністю, тоді як стрункість інтуїтивно стала ознакою достатку і статусу.

Щоб пояснити цей зсув, багато істориків посилаються на ідеї американського економіста і соціолога Торстейна Веблена (Thorstein Veblen), викладені в його книзі «Теорія класу дозвілля», опублікованій у 1899 році. Він стверджував, що новий вищий середній клас, який виник на хвилі промислової революції, демонструє не лише «помітне споживання», але й «помітне марнотратство». А що говорить про «марнотратство» краще, ніж достатній рівень продовольчої безпеки, який дозволяє відмовлятися від їжі? Голодна людина ніколи не сяде на дієту, але дебютантка сяде, якщо це означає влізти в облягаючу бальну сукню.

Цю зміну ілюструє дослідження харчування жінок у Сміт-коледжі, опубліковане в *Journal of Women's History* в 1995 році, яке задокументувало, як сприймали вагу тіла в період між 1890-ми і 1920-ми роками. У попередні роки учні писали додому про чудові бенкети, якими вони насолоджувалися в школі, і навіть про свої цілі набрати вагу. Учениця, яка важила 62 кілограма, писала своїй матері в лютому 1892 року: «Моя мета — важити 68 кілограмів». Освітняни та соціальні антрополози були стурбовані тим, що академічне життя негативно впливає на здоров'я молодих жінок і, що важливо, на їхню жіночу привабливість та майбутню репродуктивну здатність. Набрати кілька кілограмів, а не змарніти, вважалося доказом витривалості.

На початку 1920-х років ситуація змінилася. Культура дієт стала настільки поширеною, що лист до редактора, опублікований у тижневику *Smith College Weekly* у 1924 році, мав заголовок «Як сісти на дієту та не вмерти?». Лист, написаний трьома студентами *Smith College*, застерігав від одержимості втрати ваги: «Якщо найближчим часом не буде вжито превентивних заходів проти надмірної дієти, *Smith College* заживе поганої слави через виснажені обличчя та тьмяні, мляві очі своїх студентів».

Мода пішла схожим шляхом. Моделі XIX століття перебільшували жіночу округлість, спочатку за допомогою спідниць-обручів, а згодом, буфів, хоча щедрі нижні частини рівноважувалися підтягнутою талією завдя-

ки корсетам. Але наприкінці вікторіанської епохи лікарі виступили проти цього одягу, і виникла суперечка про корсети. Майже за століття до так званого руху за спалення бюстгальтерів наприкінці 1960-х років, рання феміністка Елізабет Стюарт Фелпс Ворд (Elizabeth Stuart Phelps Ward) у 1873 році написала: «Спаліть корсети!.. Розпаліть багаття з жорстокої сталі, яка панувала над животом і грудьми стільки бездумних років, і зітхніть з полегшенням; бо ваша «емансипація», запевняю вас, почалася з цієї миті».

Мода нарешті почала послаблювати свою владу над корсетом у першому десятилітті XX століття, лише щоб відкрити «кульгаву» спідницю («кульгава» спідниця, спідниця хоббл — тип довгої жіночої спідниці без розрізів, крій якої обмежує рух, сильно стягує біля щиколоток. — Ред.). «Кульгава» спідниця — прямий, вузький силует, який замінив затуляну талію з настільки звуженим подолом, що ноги власниці ледве могли пересуватися. Модельєр Поль Пуаре, винахідник «кульгавої» спідниці, писав про цю епоху у своїй автобіографії 1931 року: «В ім'я Свободи я проголосив падіння корсета, — додавши, що хоча він і «звільнив» бюст, — я скував ноги».

Іронія полягала в тому, що в той час, як жінки відмовилися від мук корсетів і кульгавості, вони замінили форму зовнішніх тортур контролем над своїм тілом: те, що стало відомим під назвою «редукція». У цьому їм допомогла ще одна інновація: ваги для ванної кімнати, які з'явилися на американському ринку в 1913 році. До того часу люди вимірювали свою вагу лише в кабінетах лікарів або на громадських «копійчаних» вагах, які можна було знайти в кінотеатрах та вбиральнях університетів. Коли медичні досягнення, такі як санітарні норми, вакцинація та пастеризація, дали надію на кращу гігієну та довшу тривалість життя, люди зрозуміли, що їхнє здоров'я в їх руках. Особиста шкала, як і калорії, дала потенційним дієтологам магічне число, спосіб кількісно виміряти свій успіх чи невдачу, а також відчуття контролю над процесом зниження ваги, або, як назвала це Пітерс, «пітерсизація».



Після закінчення Першої світової війни Пітерс (у першому ряду в центрі в окулярах) разом з іншими жінками-лікарями вирушила до Сербії з гуманітарною місією Червоного Хреста, щоб доставити їжу та лікувати хворих.

У цей новий ландшафт усвідомлення ваги ступила Пітерс. Вона почала свою книгу з відвертої розповіді про розчарування своєю вагою, хоча багато інших деталей її життя залишилися в тіні. Ми знаємо, що Пітерс народилася у 1873 році в родині Томаса та Аліси Хант і виросла в маленькому містечку Мілфорд, штат Мен. Вона відвідувала державну школу штату Мен, а потім переїхала до Каліфорнії, де в 1899 році вийшла заміж за Луїса Х. Пітерса (Louis Peters). Кілька років по тому вона почала вивчати медицину.

Луїс Пітерс не відіграє жодної ролі в історії успіху своєї жінки, і він рідко з'являється в роботах Лулу. Що він думав про її зростаючу славу і про її важко завойований тонкий силует? Чи було її прагнення схуднути частково викликане бажанням догодити чоловікові? Зовсім ні! У своїй книзі Пітерс писала, що, як тільки ви почнете худнути, вам доведеться боротися «зі своїм чоловіком,

який говорить вам, що йому не подобаються худі жінки. Я майже ненавиджу свого чоловіка, коли думаю, як довго він тримав мене в цій омані. Тепер, звичайно, я знаю все про його ревниву вдачу». Вона також згадує, що коли вони одружилися, вона була майже повною, тож, її повнота не була перешкодою для одруження.

Вейт застерігає від поспішних висновків щодо шлюбу Пітерс. «Вона неодмінно вказує на те, що вона заміжня, бо це було б ознакою статусу», — каже Вейт. Для самотньої жінки середнього віку, яку тоді називали «старою дівою», написання такої книги було знаком проти неї. Тому вона з самого початку дає зрозуміти: «Я була успішною на шлюбному ринку». Інші автори наративів про схуднення у 1920-х роках, які насолоджувалися своїм першим бумом завдяки Пітерс та новому ідеалу худорлявості, також говорили про те, що стрункість — це частина підтримки



На початку 1900-х років модні тенденції еволюціонували від облягаючих і часто незручних корсетів, що перебільшували жіночі вигини, до вільніших суконь з воланами, які створювали вузькі, майже хлоп'ячі силуети.

«Я ніколи не скажу вам, скільки я важила, я дуже соромлюся цього. При моїй нормальній вазі 75 кілограмів, я колись важила на 35 кілограмів більше, ніж зараз».

хімії у шлюбі», — додає Вейт. У той час привабливість все більше і більше пов'язували з певним типом фігури.

Передчуттям сповідного медіа-середовища, яке ще далеко в майбутньому, боротьба Пітерс із зайвою вагою була частиною її публічної персони і, як у випадку з Опрою Вінфрі (Oprah Winfrey) та засновницею організації «Спостерігачі за вагою» Джин Нідетч (Jean Nidetch), ключовим елементом її бізнес-пропозиції. Про свою повноту у дитинстві і невпинний набір ваги вона писала: «Я ніколи не скажу вам, скільки я важила, я дуже соромлюся цього. При моїй нормальній вазі 75 кілограмів, я колись важила на 35 кілограмів більше, ніж зараз». Використання

слова «соромно» для опису її 110 кілограмів не було випадковим. Пітерс вірила, що сором є сильним мотиватором, і це поняття неодноразово з'являється в її творах. Пізніше вона писала в газетну колонку під назвою «Ганьба бути товстою».

Сьогодні ми б назвали таку мову ганьбою для товстунів і відсахнулися б від таких слів, каже Чін Джоу (Chin Jou), історик харчування з Техаського університету в Сан-Антоніо та автор книги «Суперрозширення міської Америки: як міста отримали фаст-фуд за допомогою уряду» (Supersizing Urban America: How Inner Cities Got Fast Food With Government Help). І все ж, хоча ми можемо не використовувати таку грубу мову, каже

Джоу, «глибинна жиробобія Пітерс все ще є частиною домінуючих американських уявлень про те, що є здоровим і естетично привабливим тілом». Що стосується слова «жир», продовжує вона, то сьогоднішні активісти та прихильники «прийняття жиру» намагаються повернути його собі, відірвавши від уявлень про мораль і самоконтроль.

Однак для Пітерс та інших людей її часу уявна аморальність повноти була тісно пов'язана з її проповіддю. Вона порівнювала дотримання дієти з дотриманням «інших

речей у житті, які роблять його вартим того, щоб жити — бути охайним, добрим, ніжним; читати, вчитися, любити». Вейт каже: «Фізична форма розглядалася як видиме вираження моральних якостей — самоконтролю, розумності, амбіційності, працездатності. Всі ці чесноти тієї епохи були пов'язані з тим, щоб не їсти занадто багато». Більше того, Вейт продовжує: «Вона відчувала себе авторитетною: "Я зробила це, тож і ти можеш". І це дало їй право бути дійсно відверто фанатичною проти товстих людей. Сьогодні



Управління з контролю за продуктами харчування США заклиало американців скоротити споживання цукру, пшениці, жирів і м'яса під час Першої світової війни.

стало соціально неприйнятним говорити, що повнота є наслідком особистих недоліків, але залишається величезна кількість моралізаторства худорлявості та повноти, що є частиною мейнстрімної культури».

Пітерс, яка завжди була інтуїтивним маркетологом, також пов'язала те, що вона вважала невід'ємною мораллю стрункості, з іншою гучною чеснотою — патріотизмом. Коли Сполучені Штати вступили в Першу світову війну в 1917 році, федеральний уряд пропагував скорочення споживання під гаслом «Їжа виграє війну». Барвисті кулінарні книги та плакати вихваляли «переможні страви» без борошна та «посів насіння перемоги» шляхом вирощування власних овочів «Кожен сад — завод з виробництва боєприпасів!». Одна листівка пояснювала цінність самопожертви більш відверто: «Цукор — це кораблі: цукор, який використовується в солодких напоях, доставляється до Америки кораблями. Ці кораблі тепер повинні використовуватися для перевезення солдатів на фронт. Пийте менше солодких напоїв. Ми на війні. Кожна ложка, кожен ковток означає менше для бійця».

Пітерс по-своєму інтерпретувала рівняння «калорії-патріотизм». Вже через чотири абзаци в «Дієта та здоров'я» вона написала: «У воєнний час запасатися їжею — це злочин. Товсті люди завжди вважалися по-сміховиськом, але ви більше не є посміховиськом. Замість того, щоб дивитися на вас з дружньою терпимістю, тепер на вас дивляться з недовірою, підозрою і навіть відразою! Як ви смієте накопичувати жир, коли наш народ потребує його? Ви більше не смієте!»

Пітерс порадила зібрати друзів із надмірною вагою і створити антикайзерівський клас «Стеж за своєю вагою». Вона пояснила, що учасники класу повинні інвестувати у якісні точні ваги і зустрічатися раз на тиждень, щоб зважуватися — ідея (за винятком кайзерівського елементу), яка знайшла нове життя на початку 1960-х, коли Нідетч започаткувала клуби для схуднення, які згодом стали «Спостерігачами за вагою» (Weight Watchers). До честі Пітерс, вона сама почала працювати в Європі після перемир'я. У 1919 році вона приєдналася до медичної делегації

Червоного Хреста на Балканах і пробула там майже два роки, отримавши нагороди від сербського та албанського урядів за свою роботу з охорони дитинства та громадського здоров'я серед спустошеного повоєнного цивільного населення. Пітерс пізніше писала про «медичні виклики — пішки під палючим сонцем незручною бруківкою, міжміські поїздки на мулах, довгі години в нервових клініках та люті комари-людожери».

Вона повернулася додому в 1921 році і побачила, що її книга витримала кілька видань, а 25 квітня 1922 року вона дебютувала в щоденній колонці «Дієта і здоров'я» в газеті «Лос-Анджелес Таймс», яка вивела книгу в списки бестселерів. Згодом колонка стала популярною по всій країні, і Пітерс продовжувала писати до її передчасної смерті від пневмонії в 1930 році.

Від самого початку колонка Пітерс продемонструвала її талант яскравої та цікавої письменниці. Вона зверталася до читача як до друга, чия боротьбу вона розуміла. Вона також була проникливою та напрочуд сучасною. Перша колонка під назвою «Яка ваша вага?» розповідала читачам про різні хвороби, такі як діабет, які можуть бути пов'язані із зайвою вагою, і закінчувалася запитанням: «Хочете схуднути? Дурне запитання номер 13 579. Ви хочете схуднути більше, ніж будь-хто на земній кулі чи під ногами богів! Ми покажемо вам, як це зробити. Завтра буде день. І це так просто!»

Простота була приманкою, так само, як сучасні дієти обіцяють «легку» втрату ваги. Однак, ймовірно, читачів також приваблювала відвертість Пітерс, її готовність піти в окопи разом з іншими «товстими друзями». Через тиждень після запуску своєї колонки вона написала статтю під назвою «Мій найсором'язливіший момент». У ній вона описала випадок, коли, маючи близько 50 кілограмів зайвої ваги, вона зайшла в ліфт. «Ніхто не виходив, і я увійшла, — написала вона. — Оператор зачинив двері і натиснув на важіль кабіни. Ніякої реакції. Він штовхав туди-сюди. ... Машина не здригнулася. Ввічливий джентльмен вийшов; машина не зрушила з місця. За ним пішов ще один джентльмен, але безрезультатно. Почервонівши, але

не розгубившись, я сказала, що виходжу з машини, і посміхнулася. Машина рвонула з місця, але недостатньо швидко, щоб вона не почула «імбецильний сміх» тих, хто був у середині». Це було «соромно», зізналася вона, але водночас «безцінно... Я схудла».

Пітерс закликала своїх читачів «надіслати свій найсором'язливіший момент!» у стилі сучасного майстра соціальних мереж, який просить лайки та коментарі. І це спрацювало: згодом вона отримувала тисячі листів, які часто використовувала як матеріал для своїх колонок. Мері, яка написала Пітерс про те, як сильно її надихнула її особиста історія схуднення, вона відповіла сповідальною мовою: «Це безперервна боротьба, Мері!.. Я відчуваю, що якщо я починаю їсти цукерки з горіхами, я схожа на п'яницю. Лише минулого тижня я з'їла останню порцію. Я добре повечеряла, але мені дуже хотілося тих згубних глазурованих горішків. Я купила півкілограма, і будь я проклята, якщо не з'їла більшу частину з них сама. Коли я підрахувала свої калорії за цей день, вони склали майже 4000, що майже достатньо для того, щоб я могла протриматися три дні!».

Пітерс була продуктом свого часу, з розкуйовдженим волоссям та вищипаними бровами, але вона також була провісницею майбутнього. Багато сучасних маркетингових прийомів перегукуються з методами Пітерс, наприклад, зацикленість на 100-калорійних порціях. Пітерс організувала свій «ключ до калорійності» за одиницями по 100 калорій: на цю кількість можна з'їсти одну і дві третини унції (30 г — Ред.) курки, три унції нежирної риби або одне яблуко середнього розміру. Сьогодні в 100-калорійних упаковках пропонується величезна кількість снєків від кренделів до міні-протеїнових батончиків. А поради Пітерс знайомі кожному сучасному дієтологу: «Спочатку ви можете бути голодними, але незабаром ви звикнете до змін», — пише вона. В іншому місці — попередження: «Не куштуйте! Вам буде набагато важче встояти перед другим смаком, ніж перед першим».

Покоління американців перейняли ідею Пітерс рахувати калорії, заохочувані порадами, які наказують нам «менше їсти і більше

рухатися». На жаль, плоди цієї поради виявилися невтішними. Переважна більшість дієт, що обмежують калорії, виявилися не ефективними в довгостроковій перспективі і часто призводять до того, що люди знову набирають масу тіла, яка перевищує початкову. Численні дослідження останніх десятиліть показали, що споживання калорій і їх спалювання (тобто, їжа і фізичні вправи) — це не окремі процеси, а тісно пов'язані між собою в складному танці. Зменшення калорій запускає каскад гормональних реакцій, які посилюють голод і втому, водночас сповільнюючи метаболізм, що ускладнює процес схуднення. В одному з досліджень, опублікованому в журналі *Public Health Nutrition*, спроби досягти і підтримувати дефіцит калорій описуються як «практично і біологічно неправдоподібні». Нові препарати для схуднення, такі як Оземпик, схоже, переривають цей каскад, маніпулюючи гормонами в кишечнику і мозку, щоб знизити апетит.

Тим часом, останні дані Центру з контролю та профілактики захворювань США показують, що 42 % дорослих американців страждають на ожиріння, порівняно з 30 % лише 20 років тому (у 1962 році цей показник становив 13,4 %). Оскільки ці цифри зростають разом із рівнем захворюваності на цукровий діабет 2-го типу, теорія, яку Пітерс та Етуотер, кожен по-своєму, побудували навколо калорійності, почала руйнуватися. Дедалі більше досліджень свідчать про те, що математичні рівняння, які вони просували, є надмірно спрощеними. Розглянемо розрахунки Пітерс, викладені в її книзі: «Відмова від 1000 калорій на день дорівнює зменшенню ваги приблизно на 8 кілограмів на місяць, або на 96 кілограмів на рік». Згідно з цією логікою, можна було б продовжувати худнути до нуля, просто продовжуючи відмовлятися від 1000 калорій на день, але це так не працює. Пітерс сама відкрила для себе межі здатності свого тіла скидати кілограми. Вона прагнула прорватися крізь власне плато і опуститися ближче до 75 кілограмів, але, незважаючи на драконівський режим, що обмежував її до 1200 калорій на день плюс регулярні фізичні вправи, їй так і не вдалося цього досягти.

Помилка в рівнянні «калорії надійшли — калорії вийшли» може зводитися ось до чого: людське тіло — це не вугільна піч, а їжа — не вугілля. Навпаки, і тіло, і їжа набагато складніші, і вони взаємодіють складними способами, які розвивалися в людині протягом століть. Дослідники виявляють, що на масу тіла і практично на все, що на неї впливає — голод, насичення, метаболізм, накопичення жиру — впливає широкий спектр факторів, які ще 100 років тому були загадкою. До них належать гормони, такі як інсулін, який підвищує апетит і сприяє накопиченню жиру; грелін, «гормон голоду»; лептин і пептид YY, які називають «гормонами ситості». Ми також продовжуємо вивчати мікробіом — унікальну популяцію бактерій у травному тракті людини, і те, як певні бактерії можуть впливати на втрату або збільшення ваги, а також такі механізми, як парасимпатична нервова система, яка може впливати на

витрату енергії (частина рівняння «калорії виходять»).

Численні фактори, притаманні продуктам харчування, впливають на те, скільки калорій фактично затримується в організмі, і чи зберігаються ці калорії у вигляді жиру, чи, наприклад, спалюються для отримання енергії або використовуються для побудови тканин і м'язів. Вуглеводи з високим ступенем переробки розщеплюються в організмі майже миттєво, викликаючи викид інсуліну і накопичення жиру; білок розщеплюється повільно і вимагає для цього більше енергії, по суті, «витрачаючи» частину своїх калорій лише на перетравлення. Деякі продукти, зокрема певні види горіхів, мають значно менше калорій, коли їх вимірюють в організмі, ніж у лабораторних дослідженнях. А їжа в сирому вигляді дає менше калорій при перетравленні, ніж та ж сама їжа у вареному вигляді. Ці аномалії — лише верхівка айсберга.



Завдяки «переможним харчам» залишилися більше запасів, якими можна було нагодувати як військових, так і голодуюче цивільне населення в Європі.



Оземпик та подібні препарати, вперше призначені для контролю діабету, викликали дискусію навколо схуднення лише силою волі.

Тож не дивно, що книга 2013 року під назвою «Чому калорії рахуються» проти-стоїть книзі 2021 року під назвою «Чому калорії не рахуються», а конференції з питань харчування стали полем суперечок і конфліктів. Деякі експерти, які виступають проти підрахунку калорій, вважають, що, окрім розчарування цілих поколінь тих, хто дотримувався дієт, режими зниження калорійності та їхні промоутери несуть певну відповідальність за епідемію ожиріння. Джейсон Фанг (Jason Fung), нефролог і експерт з питань ожиріння та цукрового діабету 2-го типу, пише у своїй книзі «Код ожиріння», що зниження калорійності — це «жорстокий обман». Надаючи пріоритет калоріям над іншими міркуваннями, такими як склад макроелементів (пропорції вуглеводів, жирів і білків) та наслідки промислової переробки, теорія «просто урізати калорії» сприяла поширенню ідеї, пише він, що «100 калорій кока-коли з такою ж ймовірністю, як і 100 калорій броколі, зро-

блять вас товстим». Зведення калорій до центра уваги також сприяло виникненню дієти з низьким вмістом жирів, яку Фанг та інші експерти звинувачують у тому, що вона започаткувала нашу нинішню епоху ожиріння. Десятиліття тому медична спільнота рекомендувала зменшити споживання жирів на користь помірної кількості білків і великої кількості складних вуглеводів. На практиці ця порада, здається, дала багатьом людям дозвіл на споживання простих, перероблених вуглеводів замість жирів, що насичують організм. Це, в свою чергу, призводить до більшого викиду інсуліну, щоб вивести цукор з крові і відкласти його в запас, що призводить до більшого голоду, більшої кількості перекусів і більших жирових відкладень в організмі.

Є ознаки того, що ідея «калорії — це ще не все» просочується в суспільну свідомість, але багато тез Пітерс про ожиріння і схуднення все ще залишаються: наприклад, одержимість кількісними показниками. Хоча



Орієнтація Пітерс на 100 калорій все ще впливає на сучасну харчову промисловість. Снеки всіх мастей намагаються створити здорову ауру, рекламувати свою калорійність і розробляючи розміри порцій, які б відповідали цьому магічному числу.

все менше людей рахують калорії, Вейт каже: «Будь то наша вага, індекс маси тіла, розмір одягу, тривалість життя, рівень холестерину — все це цифри, які ми пов'язуємо з нашим тілом». Не кажучи вже про заміну підрахунку калорій на підрахунок грамів вуглеводів, як дехто зараз робить. І хоча відверте сороміцтво жиру епохи Пітерс зараз не схвалюється, прагнення до стрункості, схоже, зберігає моральний вимір. У певному сенсі, каже Джоу, «жіноча культура дієт сьогодні може бути навіть більш обтяжливою для жінок. Учасниці дієтичної культури не лише контролюють споживання їжі, але й, як правило, виконують значні фізичні вправи, щоб досягти «підтягнутого» вигляду. Жінки, які дотримувалися дієтичної програми Пітерс, просто намагалися бути стрункими».

Сьогоднішні прагнення можуть говорити про «чисте» харчування та покращення здоров'я, але ідеалом все ще залишається

ся худорлявість, а тих, хто має зайву вагу, часто продовжують мовчки засуджувати та звинувачувати у відсутності елементарної сили волі. Чи нові препарати, такі як Оземпик, які впливають на біологічні основи ожиріння, почнуть знімати цю провину? Можливо. Але для багатьох людей, схоже, існує внутрішня логіка в ідеї просто змиритися і зменшити вагу.

Десятиліття потому віра Пітерс в те, що сила волі перемагає бажання, все ще резонує. «Ваш шлунок повинен бути дисциплінованим», — писала вона у 1918 році.

Що може бути простіше?

*Підготувала Людмила Брязкало
за матеріалами Smithsonian Magazine.
<https://www.smithsonianmag.com/science-nature/doctor-pioneered-counting-calories-century-ago-were-still-dealing-with-consequences-180984282/>*