

- Зв'язок між цукровим діабетом і певними видами раку
- Ожиріння та менопауза
- Дитина матері з діабетом: клінічні прояви, діагностика та лікування

Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄЇ РОДИНИ

№1
У 2022 РОЦІ

Декрістол® D ₃ 1000 МО	Декрістол® D ₃ 2000 МО	Декрістол® D ₃ 4000 МО	Декрістол® D ₃ 5600 МО	Декрістол® 500 МО	Декрістол® 20 000 МО
Кранлі	30 таблеток	30 таблеток	30 таблеток	50 таблеток	20 капсул

НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

Certificate of Free Sale Декрістол® D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО – 14 серпня 2017 р.; 4000 МО – 4 грудня 2017 р.; 5600 МО – 14 серпня 2017 р.
Інструкція для медичного застосування Декрістол® 500 МО. Круглі, злегка опуклі таблетки білого або жовтуватого кольору. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 таблетка містить колекальциферолу (у вигляді концентрату [порошкова форма]) 12,5 мкг, що відповідає 500 МО вітаміну D₃. Показання. Профілактика рахіту та остеопорозу у дітей, підлітків та дорослих. Профілактика дефіциту вітаміну D у дітей, підлітків та дорослих із виявленим ризиком такого дефіциту. Як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у дорослих. Протипоказання. Гіперчутливість до активної речовини або до будь-яких допоміжних речовин, вказаних у розділі «Склад». Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Частота побічних реакцій невідома, оскільки масштабні клінічні дослідження, які дали б змогу оцінити частоту, не проводились. Більш детальна інформація про можливі побічні реакції та протипоказання міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 23.09.2021. Категорія відпуску. Без рецепта. Реєстраційне посвідчення № UA/18957/01/01, наказ МОЗ України № 2034.

Декрістол® 20 000 МО. Круглі прозорі мікні капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад: 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг або 20 000 МО вітаміну D₃. Показання. Лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; профілактика дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; як доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D. Протипоказання. Підвищена чутливість до активної речовини, арахісу, сої або будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Д. Псевдогіпернатріємія. Нейрофіліз. Ніркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Дратковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

mib

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmapoint» – бренд Декрістол® займає перше місце в грошовому вираженні суворого середнього лікарського засобу АТС 5 звані А1С 05 колекальциферолу та дитячих добавок (декрети мовчання та вітамін-подібні речовини) за періодом 2022 року.
Виробник: mib GmbH Arzneimittel, Німеччина www.dekristol.com.ua
Представник в Україні: ТОВ «Мібе Україна» 01021, м. Київ, Кловський узвіз, 13. Тел./факс: (044) 254-39-36

Інформація надається для медичних та фармацевтичних працівників виключно з метою ознайомлення. Перед застосуванням ознайомтесь з повним текстом інструкції.

L-БЕТАРГІН®



Ключовий **ЦИТОПРОТЕКТОР** для корекції метаболічних порушень

СПРИЯЄ



Склад 1 стіку:

Бетаїн – 1,0 г
Аргінін – 1,0 г
Карнітин – 300 мг



Дітям з 3-х років та дорослим:

3–6 років: 1 стік в день
7–11 років: 1 стік 1–2 рази в день
12 років та дорослим: 1 стік 2–3 рази в день



1. Е. В. Колесникова, Клинические дилеммы неалкогольной и алкогольной болезни печени//Сучасна гастроентерологія 2017; 2. А. Э. Дорофеев, Н. Н. Руденко. Комплексная терапия неалкогольной жировой болезни печени в сочетании с синдромом избыточного бактериального роста//Сучасна гастроентерологія 2019; 3. Сірчак Є.С., Грига В.І., Корекція порушень ліпідного обміну у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки//Проблеми клінічної педіатрії, 2020.

VORWARTS
PHARMA

Реклама дієтичної добавки L-Бетаргін®. Не є лікарським засобом. Не є замінником повноцінного харчування. Перед вживанням проконсультуйтеся з лікарем та ознайомтеся з інформацією, що у листку-вкладиші. Офіційний дистриб'ютор: ТОВ «ВОРВАРТС ФАРМА», Україна, 03142, м. Київ, вул. Прицака Омеляна, 4; тел.факс: (044) 594 95 05, www.vorwartspharma.com

Засновники: Асоціація ендокринологів України, ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології / EndoSchool

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

М.Д. Тронько
(академік НАМН України,
член-кореспондент НАН України,
доктор медичних наук,
професор)

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Ю.Б. Бельчіна (м. Київ)
Ю.В. Булдігіна (м. Київ)
Н.М. Жердьова (м. Київ)
А.М. Кваченюк (м. Київ)
О.П. Кіхтяк (м. Львів)
І.М. Кондрацька (м. Київ)
Л.А. Луценко (м. Київ)

В.А. Лучицький (м. Київ)
Л.А. Міщенко (м. Київ)
В.Л. Орленко (м. Київ)
М.М. Орос (м. Ужгород)
В.В. Попова (м. Київ)
Л.К. Соколова (м. Київ)
Н.А. Спринчук (м. Київ)
А.М. Урбанович (м. Львів)

ДИЗАЙН:

Рекламна агенція **DoctorStar**
www.doctorstar.com.ua

ДРУК: ТОВ «Вістка», вул. Соловцова Миколи, 2, офіс 38/1, м. Київ, 01014, Україна

Підписано до друку 20.09.2024 р.
Загальний наклад 8 100 прим.

Виходить 6 разів на рік

Сінторікс

левотироксин натрію

і життя грає новими фарбами

25 • 50 • 75 • 100 • 125 • 150



- ▶ доведена біоеквівалентність до референтного левотироксину¹
- ▶ широкий спектр дозувань для зручної та безпечної титрації²
- ▶ відсутність лактози²

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного засобу Сінторікс.

1. Comparative, randomized, two-period, two-treatment, single dose, open-label, crossover bioequivalence study of Levothyroxine sodium 150 µg tablets (JSC «Farmak», Ukraine) versus Euthyrox® 150 µg tablet (MAH: Merck Serono GmbH Alsfelder Straße 17 64289 Darmstadt) in healthy subjects under fasting conditions. 2. Коротка інструкція для медичного застосування лікарського засобу СІНТОРІКС (SINTORIX). Склад: діюча речовина: левотироксин натрію; 1 таблетка містить левотироксину натрію у перерахуванні на 100 % речовину 25 мкг або 50 мкг, або 75 мкг, або 100 мкг, або 125 мкг, або 150 мкг; допоміжні речовини: маніт (Е 421), крохмаль кукурудзяний, желатин, натрію кроскармелоза, магнію стеарат. Лікарська форма. Таблетки. Фармакотерапевтична група. Препарати гормонів для системного застосування (за винятком статевих гормонів та інсуліну). Препарати для лікування захворювань щитоподібної залози. Тиреоїдні препарати. Левотироксин натрію. Код АТХ Н03А А01.

Клінічні характеристики. Показання. Сінторікс 25–200 мкг • Лікування доброякісного еутиреоїдного зоба. • Профілактика рецидивів після оперативного лікування еутиреоїдного зоба, залежно від рівня гормону в післяопераційний період. • Як замісна терапія при гіпотиреозі. • Супресивна терапія раку щитоподібної залози. Сінторікс 25–100 мкг • Як допоміжний препарат під час проведення антипиреоїдної терапії при гіпертиреозі. Сінторікс 100/150/200 мкг • Як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії. **Протипоказання.** • Підвищена індивідуальна чутливість до будь-якого компонента лікарського засобу. • Недостатність надниркових залоз, гіпофізарна недостатність, тиреотоксикоз, які не лікувалися. • Гострий інфаркт міокарда, гострий міокардит, гострий панкреатит. • Комбінована терапія левотироксином і антипиреоїдними засобами у період вагітності не признається (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»). **Спосіб застосування та дози.** Дозування. Для лікування кожного окремого пацієнта залежно від його індивідуальної потреби Сінторікс випускається у таблетках, які містять від 25 мкг до 150 мкг левотироксину натрію. Тому пацієнтам, як правило, призначають тільки по 1 таблетці на добу. Інформація щодо дозування має лише рекомендаційний характер. Добову дозу визначають індивідуально, залежно від лабораторних показників та клінічної картини захворювання. Добову дозу лікарського засобу приймають вранці натще, за 30 хвилин до їди, запиваючи невеликою кількістю води (пів склянки води). **Побічні реакції.** Клінічні симптоми гіпертиреозу можуть виникати при передозуванні, у разі перевищення індивідуальної переносної дози левотироксину, якщо дозу швидко збільшувати на початку лікування. **Термін придатності.** 2 роки. **Умови зберігання.** Не потребує спеціальних умов зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 таблеток у блістері. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** АТ «Фармак». **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.** Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74. **Дата останнього перегляду.** 11.09.2023. Реклама лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розуміння у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики. Сінторікс 25 мкг Р.П. № UA/20184/01/01, Сінторікс 50 мкг Р.П. № UA/20184/01/02, Сінторікс 75 мкг Р.П. № UA/20184/01/03, Сінторікс 100 мкг Р.П. № UA/20184/01/04, Сінторікс 125 мкг Р.П. № UA/20184/01/05, Сінторікс 150 мкг Р.П. № UA/20184/01/06 від 13.09.2023 р. (наказ МОЗ України від 11.09.2023 р. № 1605.). УКР/ПРОМО/03/2024/СНС/БАН/00. Виробник: АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63. Тел.: +38 (044) 496-87-87. e-mail: info@farmak.ua. www.farmak.ua



У номері:

АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ

- 6 Дитина матері з діабетом: клінічні прояви, діагностика та лікування
- 34 Корекція кардіометаболічних порушень у пацієнтів із жировою хворобою печінки та цукровим діабетом

ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ

- 9 Дослідження впливу замісної терапії левотироксином на рівні холестерину в пацієнтів із гіпотиреозом
- 43 Фармакологічна модуляція судинного старіння: огляд VascAgeNet. Частина 5
- 51 VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС у комплексній терапії ожиріння та порушень метаболізму

ЕНДОРЕVIEW

- 12 Діагностика й лікування надниркової недостатності, індукованої глюкокортикоїдами: реферативний огляд настанов Європейського товариства ендокринології та Ендокринного товариства (2024)
- 46 Клітинна терапія в ендокринології: новини в лікуванні цукрового діабету

ЛІКАРСЬКИЙ ПРАКТИКУМ

- 24 Сучасні погляди на профілактичне застосування вітаміну D у здорових осіб і хворих на цукровий діабет: огляд доказових даних

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

- 31 Ожиріння та менопауза

ДОКАЗОВА МЕДИЦИНА

- 38 Зв'язок між цукровим діабетом і певними видами раку. Частина 1

ТВІЙ ЧАС ВДОСКОНАЛЕНЬ

НАУКОВІ ОРГАНІЗАТОРИ ПРОЕКТУ:

Українська Асоціація ендокринологів
ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)
Кафедра ендокринології НУОЗ ім. П.А. Шупика

НАУКОВИЙ КЕРІВНИК «ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА»:

Директор ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»,
президент Української Асоціації клінічних ендокринологів,
доктор медичних наук, віце-президент НАМН України, академік М.Д. Тронько

ТЕХНІЧНИЙ ОРГАНІЗАЦІЙНИЙ ПАРТНЕР:

ТОВ «ЛАВ КОНСАЛТ ПРОМО»

ФОРМАТ:

Інтерактивні лекції,
майстер-класи, розбір
клінічних випадків, дискусії

ФАХ УЧАСНИКІВ:

Ендокринологи,
терапевти, хірурги,
лікарі загальної практики

2024

EndoSchool

* Наведено календар очного формату (з присутніми учасниками в залі)

Онлайн-формат (проведення на www.endotime.com.ua) – дати можуть бути відредаговані

ДАТИ/ЛОКАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА БУДУТЬ УТОЧНЕНІ. СЛІДКУЙТЕ ЗА НАШИМИ АНОНСАМИ
ТАКОЖ ЗАПЛАНОВАНО ПРОВЕДЕННЯ ШКІЛ ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ДЛЯ СІМЕЙНИХ ЛІКАРІВ

044 33 77 951

www.lavconsult.com.ua

[www.fb.com/EndoSchool](https://www.facebook.com/EndoSchool)

www.endotime.com.ua

endoschool.ukr.net

ДАТИ/ЛОКАЦІЇ ПРОВЕДЕННЯ ШКОЛИ ЕНДОКРИНОЛОГА БУДУТЬ
УТОЧНЕНІ. СЛІДКУЙТЕ ЗА НАШИМИ АНОНСАМИ

EndoTime

за філіжанкою кави

Міждисциплінарні дискусії в прямому ефірі

- Свіжі кейси
- Корисні інсайди
- Сучасні інструменти
- Дієві рекомендації



Участь безкоштовна
Реєстрація на
www.endotime.com.ua



ДИТИНА МАТЕРІ З ДІАБЕТОМ: КЛІНІЧНІ ПРОЯВИ, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Хоча цукровий діабет (ЦД) під час вагітності вперше описав Benewith у 1826 р., піонеркою в розвитку принципів належного лікування розладів вуглеводного метаболізму вагітної жінки стала Прісцилла Вайт (1900-1989; США).

Запропонована нею класифікація вагітних з діабетом дотепер у вжитку (в модифікації Hare та White).

У Європі гіперглікемію діагностують у 13,7% вагітних, а найвищою частота гестаційного ЦД (ГЦД) є в південно-східній Азії (26,6%). Після впровадження Міжнародною асоціацією груп з вивчення діабету та вагітності (2010) нових критеріїв ГЦД частота встановлення цього діагнозу зросла у 2-3 рази. При першому виявленні гіперглікемії у вагітної слід класифікувати цей стан за критеріями Всесвітньої організації охорони здоров'я (2013) (табл. 1). У 2021 р. діабет вагітних мав несприятливий вплив приблизно на 21,1 млн (16,7%) пологів. 80,3% із цих випадків було класифіковано як ГЦД, 10,6% жінок мали діабет іще до вагітності, а 9,1% становили випадки ЦД 1-го та 2-го типів, уперше діагностовані під час вагітності.

ТАБЛИЦЯ 1. Критерії діагностики гестаційного діабету та діабету вагітних

ГЦД (щонайменше один із цих трьох критеріїв)	Діабет під час вагітності (щонайменше один із цих трьох критеріїв)
Глюкоза плазми крові натще: 92-125 мг/дл	Глюкоза плазми крові натще: ≥ 126 мг/дл
Глюкоза плазми через 1 годину після навантаження 75 г глюкози: ≥ 180 мг/дл	Глюкоза плазми через 2 години після навантаження 75 г глюкози: ≥ 200 мг/дл
Глюкоза плазми через 2 години після навантаження 75 г глюкози: 153-199 мг/дл	Глюкоза плазми у випадковому зразку ≥ 200 мг/дл і клінічні симптоми гіперглікемії

І діабет, наявний до вагітності, і ГЦД асоціюються з підвищеною ймовірністю неонатальних ускладнень, але наявний до вагітності ЦД супроводжується більшим ризиком. Імовірно, це зумовлено більшою тривалістю патологічних змін порівняно з ГЦД. При діабеті, наявному до вагітності, належний глікемічний контроль (глікований гемоглобін [HbA1c] <6,5%) у прегестаційному періоді та першому

триместрі вагітності достовірно зменшує ймовірність ускладнень.

КЛІНІЧНА КАРТИНА

Немовлята, народжені матерями з прегестаційним діабетом і ГЦД, мають однаковий вигляд. Зазвичай вони мають більші вагу та вміст жиру, збільшені в розмірі внутрішні органи (печінку, нирки, серце). Однак якщо під час вагітності діабет матері є добре контрольованим, то новонароджені можуть мати вагу, відповідну гестаційному віку (між 10-м і 90-м перцентилями), а в разі судинних ускладнень материнського ЦД – навіть менше 10-го перцентилля (у зв'язку з патологічними змінами плацентарних судин). У немовлят з макросомією (маса тіла >90-го перцентилля) та фетопатичними ознаками (широкі плечі, обвід грудної клітки більший за обвід голови, органомегалія) ризик перинатальних травм (перелом ключиці, ушкодження брахіального нервового сплетіння) є вищим у зв'язку з дистогією плечового поясу й утрудненням пологів. Також у них частіше виникає асфіксія.

Гіпоглікемія розвивається в 5-27% немовлят, народжених від матерів із ЦД. Затискання пупкового канатика після народження дитини різко припиняє доставку глюкози в її кровообіг, що на тлі підвищеного рівня інсуліну може спричинити гіпоглікемію в перші години життя. Найнижчою глікемією новонародженого є в перші 3 години, але гіпоглікемія може утримуватися до 72 годин, а в рідкісних випадках – і до 7 днів. У новонароджених з гіпоглікемією виникають тремор, тривожність, надмірна збудженість, але можлива й інша картина – гіпотонія, сонливість та ослаблений смоктальний рефлекс. Слід зауважити, що аналогічні симптоми можуть бути наслідком гіпокальціємії, гіпомагніємії або асфіксії. Оскільки

в більшості випадків гіпоглікемія новонароджених є асимптоматичною, потрібний ретельний глікемічний контроль протягом перших днів життя.

У немовлят, народжених від матерів із ЦД, спостерігається вищий ризик респіраторного дистрес-синдрому порівняно з немовлятами, народженими від матерів без діабету. Імовірно, це зумовлено тим, що інсулін є антагоністом кортизолу, який стимулює синтез сурфактанта в легенях плода, сприяючи їх дозріванню. Однак сумарна смертність від респіраторних причин і ймовірність госпіталізації до відділення інтенсивної терапії в цих групах дітей не відрізняються. При диференційній діагностиці респіраторного дистрес-синдрому слід виключити гіпоглікемію, гіпотермію, поліцитемію, серцеву недостатність, минуле тахіпное новонароджених і набряк мозку.

У 30% випадків у дітей матерів із ЦД розвивається кардіомегалія, що в 5-10% випадків прогресує до серцевої недостатності. Така кардіомегалія вважається наслідком накопичення глікогену в тканинах серця під впливом гіперглікемії та гіперінсулінемії. Часто виникає також гіпертрофія міжшлуночкової перетинки, що проявляється минулим ідіопатичним функціональним субаортальним стенозом. У таких випадках дієвими є β -блокатори, натомість інотропні препарати протипоказані.

Тяжким, але рідкісним ускладненням материнського діабету є тромбоз ниркової вени, який може асоціюватися з поліцитемією та залізодефіцитом. Цей тромбоз слід запідозрити в новонароджених з пухлинами черевної порожнини, які пальпуються, підвищеним артеріальним тиском, гематурією та тромбоцитопенією.

У дітей матерів із ЦД у 2-3 рази частіше трапляються вроджені вади, найчастіше з боку нервової (спинномозкові та менінгеальні кили, аненцефалія) й серцево-судинної (транспозиція магістральних судин, дефект міжшлуночкової та міжпередсердної перетинки, гілоплазія лівих відділів серця, аортальний стеноз, коарктація аорти) систем. Рідше відзначають синдром каудальної регресії, атрезію тонкого кишківника, агенезис нирок, гідронефроз, полікістоз нирок. Пренатальне ультразвукове дослідження (УЗД) та ретельне фізикальне обстеження дають змогу виявити ці вади.

ДІАГНОСТИКА

У всіх немовлят, народжених від матерів із ЦД, слід моніторувати рівень глюкози крові. У немовлят, народжених матерями з прегестаційним ЦД та діабетом, діагностованим у першому триместрі вагітності, а також у немовлят, народжених матерями з ГЦД, зі значною макросомією й ознаками

діабетичної фетопатії потрібно визначити гематокрит і рівень електролітів, а також виконати УЗД серця.

Рекомендації Польського неонатального товариства радять визначати рівень глюкози крові через 1-2 години після народження та що 4 години протягом першої доби життя. Моніторинг можна припинити раніше, якщо дитина активно смокче груди, не має жодних відхилень при фізикальному обстеженні й результати двох послідовних вимірювань є нормальними. На другий день життя рекомендовано визначити гематокрит і вміст кальцію та магнію (за наявності тремору чи інших симптомів електролітних розладів). У разі видимої жовтяниці визначають рівень білірубину; для лікування застосовується фототерапія відповідно до загальних рекомендацій.

Рутинний УЗД-скринінг щодо вад внутрішніх органів не рекомендований, оскільки більшість значущих вад діагностуються пренатально. Якщо пренатальне УЗД не проводилося, його слід виконати дітям матерів із прегестаційним ЦД та ЦД, що виник у першому триместрі вагітності. До виписки з лікарні (приблизно на 3-й день життя) всім дітям матерів із ЦД рекомендовано провести УЗД серця для виявлення гіпертрофічної кардіоміопатії та ймовірних малих уроджених вад серця.

ЛІКУВАННЯ

Немовлят, народжених від матерів із ЦД, слід нагодувати протягом першої години після народження, а через 30 хвилин після цього – провести перший скринінг умісту глюкози.

Якщо показник глікемії натще є нижчим за 45 мг/дл, показано лікування. Стартовою тактикою за відсутності симптомів є годування грудним або модифікованим молоком. Канадське педіатричне товариство рекомендує інтрабукальне нанесення 40% гелю декстрози. Рецидивну гіпоглікемію можна усунути за допомогою повторного годування або внутрішньовенної інфузії глюкози. Немовлята зі стійкою гіпоглікемією (рівень глюкози <25 мг/дл у перші 4 години після народження та <35 мг/дл між 4 та 24 годинами після народження й без наростання рівня глюкози після її орального застосування) потребують внутрішньовенних інфузій глюкози, особливо в разі появи симптомів гіпоглікемії. Для уникнення рецидивів гіпоглікемії треба спочатку ввести болюс глюкози в дозі 200 мг/кг (у перерахунку на 10% розчин глюкози – 2 мл/кг), після чого розпочати тривалу інфузію глюкози. Якщо є сумніви щодо того, чи нормально немовля переноситиме годування, проводиться внутрішньовенна інфузія 10% розчину глюкози зі швидкістю

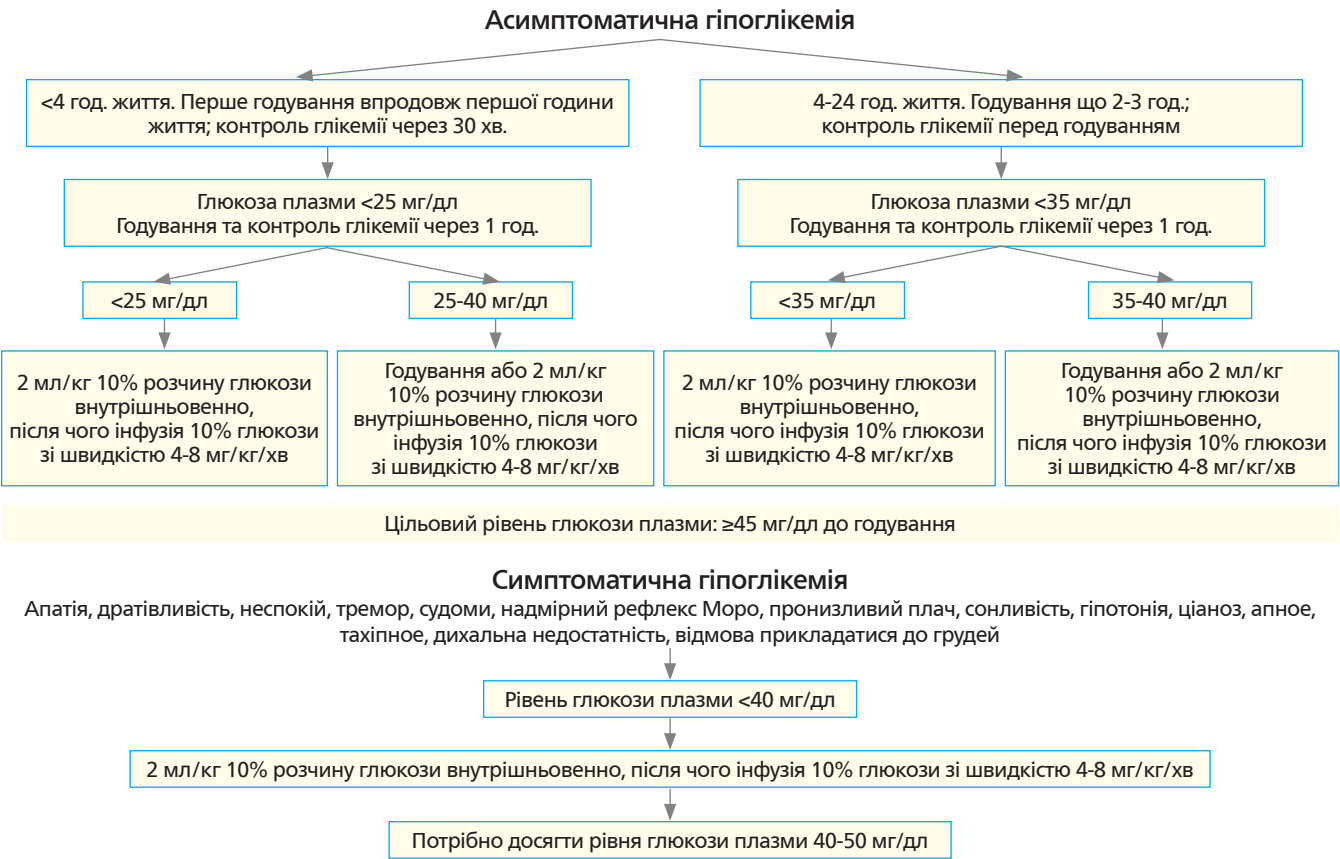


Рис. Скринінг і лікування розладів постнатального гомеостазу глюкози в немовлят, народжених від матерів із ЦД

4-8 мг/кг/хв. Неврологічні симптоми гіпоглікемії завжди слід лікувати внутрішньовенними інфузіями глюкози. Болюсів гіпертонічного розчину глюкози слід уникати у зв'язку з можливим поглибленням гіперінсулінемії та рикошетною гіпоглікемією.

У разі гіпомагніємії (вміст магнію $< 1,5$ мг/дл, або $< 0,6$ ммоль/л) варто ввести внутрішньовенно 20% розчин магнію сульфату в дозі 0,1-0,3 мл/кг,

а в разі гіпокальціємії (вміст кальцію < 7 мг/дл, або $< 1,8$ ммоль/л) – 10% розчин кальцію глюконату в дозі 1-2 мл/кг, після чого перейти на пероральне застосування підтримувальної дози 50-60 мг/кг/добу.

Загальний алгоритм скринінгу та лікування неонатальної гіпоглікемії представлено на рисунку, а порогові показники гіпоглікемії, які потребують втручання, – в таблиці 2.

ТАБЛИЦЯ 2. Порогові показники гіпоглікемії новонароджених, які потребують втручання

Рекомендації	Асимптоматична гіпоглікемія	Симптоматична гіпоглікемія
Американська академія педіатрії, 2011	0-4 години життя: < 25 мг/дл під час двох послідовних вимірювань; 4-24 години життя: < 35 мг/дл під час двох послідовних вимірювань	< 40 мг/дл
Педіатричне ендокринне товариство, 2015	0-48 годин життя: < 50 мг/дл; > 48 годин життя: < 60 мг/дл	Поріг гіпоглікемії не визначений
Британська асоціація перинатальної медицини	Одноразове вимірювання < 18 мг/дл або два послідовні вимірювання < 36 мг/дл	< 45 мг/дл

Література

Suda-Caľus M., Dąbrowska K., Gulczyńska E. Infant of a diabetic mother: clinical presentation, diagnosis and treatment. *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* 2024; 30 (1): 36-41. doi: 10.5114/peddm.2024.137891.

ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ЛЕВОТИРОКСИНОМ НА РІВНІ ХОЛЕСТЕРИНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ГІПОТИРЕОЗОМ



Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Клінічно виражений гіпотиреоз проявляється зниженням рівнів тиреоїдних гормонів. За таких патологічних станів рівень тиреотропного гормону (ТТГ) є підвищеним, а сироватковий уміст тироксину – нижчим за норму. Поширеність клінічно вираженого гіпотиреозу в різних дослідженнях і різних регіонах світу є різною

й залежить від географічного розташування, харчування, раси, статі та діапазону ТТГ, який вважають нормою. Гіпотиреоз є поширенішим серед жінок, осіб похилого віку та представників європеїдної раси. Гіпотиреоз асоціюється з вищим індексом маси тіла, нижчим основним обміном, дисліпідемією й інсулінорезистентністю.

Виражений гіпотиреоз виступає чинником ризику серцево-судинних захворювань і гіперліпідемії. Розлади ліпідного профілю є поширеним проявом дисфункції щитоподібної залози: підвищення сироваткового рівня ТТГ асоціюється з поступовим підвищенням середніх сироваткових рівнів загального холестерину (ХС), тригліцеридів і ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ).

Первинним механізмом гіперхолестеринемії при гіпотиреозі є накопичення ХС ЛПНЩ у зв'язку зі зменшення кількості реципієнтів ЛПНЩ на поверхні клітин, що знижує катаболізм ЛПНЩ. Повідомлено також про зниження активності рецепторів до ЛПНЩ. Іншими механізмами, що впливають на рівень ХС у разі гіпотиреозу, є значне посилення окиснення ЛПНЩ, зниження секреції ХС у жовч, погіршення перенесення естерів ХС і зниження активності ліпопротеїнази.

Лікуванням гіпотиреозу виступає синтетичний тироксин (левотироксин) – прогормон із низькою власною активністю, який дейдується в периферичних тканинах і перетворюється на високоактивний трийодтиронін. Останніми роками низка досліджень виявила поліпшення ліпідного профілю в пацієнтів із гіпотиреозом, які отримували левотироксин, зокрема зниження вмісту ЛПНЩ, що здатне покращити функцію серцево-судинної системи. На противагу цьому, результати метааналізу Е.А. McAninch і співавт. (2018) виявили на тлі прийому левотироксину лише нормалізацію ТТГ, а рівні ЛПНЩ та загального ХС не досягли

норми. Результати досліджень, присвячених впливу левотироксину на неатерогенні ліпіди (ліпопротеїни високої щільності – ЛПВЩ), також є суперечливими.

Оскільки високий рівень ТТГ може спричиняти підвищення рівня ХС, належне лікування може становити ефективну стратегію зниження ризику дисліпідемії та профілактики несприятливих серцевих подій у пацієнтів із гіпотиреозом. Отже, враховуючи суперечливі результати досліджень щодо впливу левотироксину на ліпіди крові, це дослідження мало на меті оцінити вплив терапії левотироксином на ліпідні параметри в пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це проспективне інтервенційне дослідження проводилося за участю пацієнтів із вираженим гіпотиреозом віком понад 18 років. Осіб, які отримували левотироксин, вагітних, пацієнтів із цукровим діабетом і хворих, які отримували ліпідознижувальні препарати, було виключено з дослідження.

Пацієнтам із клінічно вираженим гіпотиреозом було призначено натрію левотироксин у дозі 1,6 мкг/кг/добу, проте залежно від рівня ТТГ могла застосовуватися й нижча доза. Для покращення всмоктування препарату пацієнтам було рекомендовано вживати левотироксин за 30-45 хвилин до сніданку та щонайменше через 3 години після останнього прийому їжі. Після призначення левотироксину всім пацієнтам раз на місяць проводився забір крові з метою оцінювання рівня ТТГ. Після нормалізації ТТГ визначалися сироваткові рівні ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ та тригліцеридів. Отримані показники зіставлялися з вихідними.

Для статистичного аналізу застосовувався пакет програм SPSS 22; за рівень значущості було прийнято $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ

У цьому дослідженні взяли участь 112 пацієнтів із гіпотиреозом віком від 18 до 71 року. У таблиці представлено результати впливу терапії левотироксином на сироватковий рівень ТТГ і ліпідний профіль цих пацієнтів. Як можна побачити, рівні тригліцеридів, загального ХС та сироваткових ЛПНЩ пацієнтів із гіпотиреозом достовірно зменшилися після лікування левотироксином і досягнення нормального вмісту ТТГ ($p < 0,05$), однак сироватковий рівень ЛПВЩ після лікування не змінився ($p = 0,274$). Сироватковий рівень глюкози натще до лікування становив $100,11 \pm 17,02$ мг/дл, а після – $98,50 \pm 18,41$ мг/дл ($p > 0,05$).

ОБГОВОРЕННЯ

Результати цього дослідження свідчать, що лікування левотироксином значно знижувало середні рівні ТТГ, тригліцеридів, загального ХС і сироваткових ЛПНЩ у пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом із досягненням нормальних рівнів ТТГ, однак ця терапія не мала жодного достовірного впливу на сироватковий вміст ХС ЛПВЩ у цих осіб. Відповідно до отриманих результатів левотироксин

є терапевтичною стратегією, яка здатна усунути відхилення від норми показників ХС, тригліцеридів і ЛПНЩ у пацієнтів із гіпотиреозом, таким чином знижуючи ризик розвитку серцево-судинних захворювань.

Аналогічно цьому дослідженню інші автори також виявили сприятливий вплив терапії левотироксином на ліпідний профіль пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом. Наприклад, у дослідженні A. Saxena та співавт. (2020) лікування левотироксином усувало дисліпідемію, знижуючи загальний ХС, ЛПНЩ та тригліцериди в пацієнтів із клінічно вираженим і субклінічним гіпотиреозом. Z. Gluvic і співавт. (2015) також відзначили достовірне зниження загального ХС і ЛПНЩ у пацієнтів із гіпотиреозом уже через 3 місяці терапії левотироксином. S. Singh і співавт. (2014), які також вивчали вплив терапії левотироксином на сироваткові ліпіди при клінічно вираженому та субклінічному гіпотиреозі, виявили, що після лікування вміст ТТГ, загального ХС, тригліцеридів і ЛПНЩ достовірно зменшився в обох групах пацієнтів. Про сприятливий вплив терапії левотироксином (до досягнення нормального рівня ТТГ) повідомили й M. Ito та співавт. (2007); у дослідженні цих авторів левотироксин сприяв зниженню рівня загального ХС, тригліцеридів і ЛПНЩ у пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом.

Подібне дослідження проводили також S.J. Packard і співавт. (1993), які виявили, що терапія левотироксином нормалізувала рівень ТТГ та достовірно знижувала ЛПНЩ у пацієнтів із гіпотиреозом. В іншому дослідженні за участю пацієнтів із клінічно вираженим і субклінічним гіпотиреозом R. Arem і співавт. (1995) також підтвердили позитивний вплив лікування левотироксином на вміст загального ХС та ХС ЛПНЩ. Аналогічно A. Vecerra та співавт. (1999) зафіксували зниження рівня ХС ЛПНЩ й загального ХС при досягненні пацієнтами з гіпотиреозом, які отримували левотироксин, нормального рівня тиреоїдних гормонів. Такого самого висновку дійшли R. Nylander та U. Rosenqvist, які ще в 1982 р. повідомили, що терапія левотироксином здатна зменшувати вміст ЛПНЩ

ТАБЛИЦЯ. Порівняння різних біохімічних показників до та після терапії левотироксином

Показник	До лікування	Після лікування	Відмінність	p
ТТГ (мМО/мл)	54,15±62,03 (7,0-360,0)	2,33±1,95 (0,5-5,5)	51,82±61,88 (6,50-358,8)	<0,0001
Тригліцериди (ммоль/л)	145,57±88,65 (37-706)	121,91±59,52 (44-380)	29,20±82,86 (-133-509)	0,002
Загальний ХС (ммоль/л)	203,90±53,73 (98-429)	166,65±40,07 (98-305)	41,46±65,82 (-53-242)	<0,0001
ХС ЛПНЩ (ммоль/л)	123,61±45,03 (25-301)	95,99±24,20 (42-195)	21,06±58,73 (-40-193)	<0,0001
ХС ЛПВЩ (ммоль/л)	54,18±16,60 (18-112)	51,59±18,38 (16-154)	1,45±28,41 (-89-71)	0,274

Примітка. Дані представлені як середнє значення ± стандартне відхилення (мінімум-максимум).

у пацієнтів із гіпотиреозом до досягнення нормального рівня ТТГ. Іншими авторами було продемонстровано, що в осіб із тяжким гіпотиреозом і гіперхолестеринемією терапія левотироксином швидко – вже через 1 місяць лікування – знижувала вміст ХС ЛПНЩ, причому це покращення зберігалося ще через рік разом із поліпшенням тиреоїдного статусу (Pazos F. et al., 1995). Перелічені дані попередніх досліджень підтверджують отримані в цьому дослідженні результати.

Як і в попередніх випробуваннях, виявилось, що терапія левотироксином не чинила значного знижувального впливу на вміст ХС ЛПВЩ, хоча G.A. Sigal і співавт. (2011) виявили достовірне зниження цього показника після лікування левотироксином. Це питання потребує подальших досліджень.

Дисліпідемія та підвищені рівні загального ХС і ЛПНЩ є найпоширенішими змінами ліпідного профілю в пацієнтів із гіпотиреозом, натомість щодо інших параметрів, зокрема тригліцеридів і ХС ЛПВЩ, дані є суперечливими. У низці публікацій було повідомлено, що терапія левотироксином достовірно не впливала на рівень зазначених показників, хоча в цьому дослідженні було зафіксовано достовірне зниження тригліцеридів після лікування.

Слід зауважити, що деякі дослідження не виявили клінічно значущого впливу терапії левотироксином на ліпідний профіль пацієнтів із клінічно вираженим чи субклінічним гіпотиреозом. Відмінність між результатами можна пояснити різними визначеннями клінічно вираженого й субклінічного гіпотиреозу та відмінностями в популяціях цих досліджень (за віком, статтю, расовою приналежністю). Іншою можливою причиною цих відмінностей може бути те, що більшість досліджень, які не підтвердили ефективність терапії левотироксином у поліпшенні ліпідного профілю пацієнтів, включали осіб із субклінічним гіпотиреозом. У цьому контексті варто звернути увагу на дослідження M. Ito та співавт. (2007), які з'ясували, що в пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом уже через 3 місяці терапії левотироксином спостерігалось зниження всіх

ліпідних показників, включаючи загальний ХС, тригліцериди, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ, натомість у осіб із субклінічним гіпотиреозом знизився лише рівень загального ХС, а на інші ліпідні параметри терапія левотироксином не впливала.

Враховуючи наростання серцево-судинної захворюваності, навіть невелике зниження рівнів загального ХС, ЛПНЩ та тригліцеридів здатне значно знизити тягар серцево-судинних хвороб. Відповідно до результатів цього дослідження та більшості подібних досліджень замісна терапія гіпотиреозу за допомогою левотироксину й досягнення нормального рівня ТТГ має сприятливий вплив на рівень ХС крові. Отже, належне лікування гіпотиреозу здатне допомогти знизити ризик розвитку серцево-судинних захворювань у цій групі пацієнтів.

Найважливішими перевагами цього дослідження є його масштабність і проспективний дизайн. Проте, хоча популяція цього дослідження перевищувала кількість пацієнтів більшості інших досліджень, для остаточного підтвердження результатів існує потреба в іще більших і ще триваліших випробуваннях. Обмеженням цього дослідження є відсутність оцінювання пацієнтів із субклінічним гіпотиреозом і відсутність порівняння отриманих результатів із результатами тих пацієнтів, які не досягли нормальних показників ТТГ після лікування левотироксином.

ВИСНОВКИ

Результати цього дослідження свідчать, що левотироксин має сприятливий терапевтичний вплив на атерогенність ліпідного профілю, а саме знижує сироваткові рівні тригліцеридів, загального ХС і ЛПНЩ у пацієнтів із клінічно вираженим гіпотиреозом, однак не чинить значущого впливу на ХС ЛПВЩ. У пацієнтів із гіпотиреозом надзвичайно важливо проводити належне лікування цього стану до досягнення нормального рівня ТТГ та, відповідно, поліпшення ліпідного профілю. Для оцінювання впливу терапії левотироксином на кількість серцево-судинних подій у пацієнтів із гіпотиреозом потрібні масштабні проспективні дослідження.

Література

Moradi L., Zaman F., Tangestani M., Amiri F., Sedaghat A.R. Investigating the effect of levothyroxine replacement on cholesterol levels in hypothyroid patients. *J. Family Med. Prim. Care.* 2024; 13 (6): 2295-2299. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_1008_23.

ДІАГНОСТИКА Й ЛІКУВАННЯ НАДНИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ, ІНДУКОВАНОЇ ГЛЮКОКОРТИКОЇДАМИ: РЕФЕРАТИВНИЙ ОГЛЯД НАСТАНОВ ЄВРОПЕЙСЬКОГО ТОВАРИСТВА ЕНДОКРИНОЛОГІЇ ТА ЕНДОКРИННОГО ТОВАРИСТВА (2024)

Підготувала канд. мед. наук Ольга Корольук

Глюкокортикоїди (ГК) широко використовуються в клінічній практиці як протизапальні й імуносупресивні засоби. Принаймні 1% населення постійно приймає ГК та має ризик розвитку надниркової недостатності, індукованої глюкокортикоїдами (ННІГ). Ризик залежить від дози, тривалості та сили ГК, шляху введення й індивідуальної чутливості. Виникнення ННІГ або підозра на неї потребують навчання пацієнтів і відповідного лікування.

Скасування ГК може бути складним, коли симптоми скасування поєднуються із симптомами ННІГ. Загалом швидше зниження дози ГК можливе в надфізіологічному діапазоні, тоді як застосування фізіологічних доз потребує повільнішого скасування. Ступінь і стійкість пригнічення гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової осі (ГГНО) після припинення терапії ГК залежать від загальної експозиції, а відновлення функції наднирників має значні індивідуальні коливання. Це перша клінічна настанова Європейського товариства ендокринології та Ендокринного товариства, що містить вказівки щодо ведення цього клінічно значущого стану. Формулювання «рекомендується» застосовується для сильних рекомендацій, «пропонується» – для слабких. Якість доказів класифікується як дуже низька ($\oplus\circ\circ\circ$), низька ($\oplus\oplus\circ\circ$), помірна ($\oplus\oplus\oplus$) та сильна ($\oplus\oplus\oplus\oplus$). Рекомендації, що ґрунтуються на належній клінічній практиці та досвіді членів робочої групи, визнаються як «належна клінічна практика». Рекомендації, що не ґрунтуються на доказах або належній клінічній практиці, не оцінюються.

ВИЗНАЧЕННЯ

ТАБЛИЦЯ 1. Термінологія, що використовується в настановах

Тривалість терапії / доза ГК, що створює ризик ННІГ	≥3-4 тижні / будь-яка доза, що перевищує добовий еквівалент гідрокортизону 15-25 мг (4-6 мг преднізону або преднізолону, 3-5 мг метилпреднізону, 0,25-0,5 мг дексаметазону)
Еквівалент фізіологічної добової дози	Добова доза ГК, еквівалентна середньодобовій продукції кортизолу (15-25 мг гідрокортизону, 4-6 мг преднізону або преднізолону, 3-5 мг метилпреднізону, 0,25-0,5 мг дексаметазону); ендогенна продукція кортизолу 9-10 мг/добу, вказані дози ґрунтуються на оцінці біодоступності
Надфізіологічна доза ГК	Будь-яка доза, що перевищує еквівалент фізіологічної добової дози (див. вище)
Короткострокова терапія ГК	Будь-яка терапія ГК тривалістю до 3-4 тижнів
Довгострокова терапія ГК	Терапія ГК тривалістю >3-4 тижні в дозах, що перевищують еквівалент фізіологічної добової дози
Скасування ГК	Зниження дози ГК, спочатку з огляду на стан основної хвороби (терапевтичне скасування), пізніше – на лікування синдрому скасування ГК та надниркової недостатності (ендокринне скасування)
Синдром скасування ГК	Симптоми, не спричинені основною хворобою, що виникають у разі зниження дози ГК у надфізіологічному діапазоні та не пов'язані з нелікованою нирковою недостатністю

ПОБІЧНА ДІЯ ТРИВАЛОЇ ТЕРАПІЇ ГК

Навіть низькі дози ГК (преднізолон 2,5-7,5 мг/добу) підвищують ризик розвитку серцево-судинних захворювань, артеріальної гіпертензії, діабету, тяжких інфекцій, остеопорозу та переломів, а також рівень загальної смертності в осіб із цукровим діабетом 2-го типу. Вищі дози ГК та тривала терапія підвищують ризик розвитку діабету, остеопорозу, переломів, артеріальної гіпертензії, тромботичних подій, шлунково-кишкових ускладнень і смертності від усіх причин.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ ННІГ

Екзогенні ГК пригнічують утворення кортикотропін-рилізінг-гормону гіпоталамусом і адренокортикотропного гормону (АКТГ) гіпофізом. Тривала терапія надфізіологічними дозами ГК знижує загальну чутливість передньої частки гіпофіза, спричиняє апоптоз і деградацію білка в кортикотропних клітинах, що зрештою призводить до атрофії кори наднирників. Після скасування ГК стимуляція АКТГ кори наднирників поступово відновлюється й у більшості випадків виробляється достатній рівень кортизолу. Проте час до повного біохімічного та клінічного відновлення ГГНО дуже варіабельний. Будь-який шлях уведення та будь-яка доза ГК, що перевищує еквівалент фізіологічної добової дози, має потенціал пригнічення ГГНО, ступінь і тривалість якого залежать від загальної експозиції. Експозиція визначається силою ГК (табл. 2), дозою, тривалістю терапії та індивідуальною чутливістю.

ТАБЛИЦЯ 2. Фармакологічні характеристики найуживаніших системних ГК

Препарат	ЕД, мг	Сила*	T _{n1/2} , хв	T _{1/2} , год	Терапевтичні показання
ГК короткої дії меншої сили					
Гідрокортизон	20	1,0	90-120	8-12	Замісна терапія ниркової недостатності
Кортизону ацетат	25	0,8	80-120	8-12	
Дефлазакорт	7,5	1,0	70-120	НВ	М'язова дистрофія Дюшенна
ГК середньої тривалості дії помірної сили					
Преднізон	5	4,0	60	12-36	Протизапальний, імунодепресант; замісна терапія ниркової недостатності
Преднізолон	5	4,0	<200	12-36	
Тріамцинолон	4	5,0	30	12-36	Протизапальний, імунодепресант
Метилпреднізолон	4	5,0	180	12-36	
ГК тривалої дії найвищої сили					
Дексаметазон	0,5	30-60	200	36-72	Протизапальний, імунодепресант; короткочасно при тяжких, гострих станах
Бетаметазон	0,5	25-40	300	36-72	

Примітки. ЕД – еквівалентна доза; * порівняно з гідрокортизоном; $T_{n1/2}$ – період напіввиведення з плазми; $T_{1/2}$ – біологічний період напіввиведення, НВ – не визначений.

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ ННІГ І АДРЕНАЛОВОЇ КРИЗИ

У Данії серед 286 680 осіб, які припиняли пероральну терапію ГК тривалістю ≥ 3 місяці, коефіцієнти частоти клінічних показників ННІГ були вищими, ніж до початку лікування: гіпотензія – 2,5; шлунково-кишкові симптоми – 1,7; гіпоглікемія – 2,2; гіпонатріємія – 1,5. У Європейському реєстрі надниркової недостатності лише 1 з 26 смертей була чітко пов'язана з адреналовою кризою в пацієнта з ННІГ. У Сполученому Королівстві ретроспективне когортне дослідження за участю 70 638 пацієнтів на пероральних ГК виявило різке збільшення смертності протягом перших 2 місяців після скасування ГК, яке швидко знизилося після перших 3 місяців. Хоча надниркова недостатність була причиною смерті лише 13 пацієнтів, зв'язок із припиненням прийому ГК викликає підозру на недіагностовану адреналову кризу.

КЛІНІЧНІ ЗАПИТАННЯ

І. Яка частота відновлення функції ГГНО в пацієнтів із ННІГ?

Метааналіз 11 досліджень виявив зниження надниркової недостатності з 38,7% після скасування вискодозової терапії ГК до 14,9% через 4 тижні; при скасуванні середньодозової терапії ГК тривалістю >1 рік –

із 56,4 до 25,3% через 6 місяців. За даними невеликих досліджень із низькою якістю доказів, функція наднирників відновлюється в 10-60% пацієнтів упродовж 3-24 місяців, іноді до 4 років.

Іа. Які клінічні/біохімічні параметри передбачають відновлення ГГНО в пацієнтів із ННІГ?

Пацієнти з відновленням функції наднирників демонстрували більший приріст кортизолу під час першого тесту АКТГ(1-24), ніж пацієнти без відновлення (219 проти 99 нмоль/л, або 10,3 проти 6,7 мкг/дл). В іншому дослідженні такі пацієнти мали вищі ранкові рівні кортизолу між повторним тестування за допомогою тесту АКТГ(1-24) в амбулаторних умовах (286 проти 186 нмоль/л, або 7,9 проти 3,6 мкг/дл).

ІІ. Яка оптимальна схема поступового зниження дози в пацієнтів, які більше не потребують тривалої терапії ГК для контролю основної хвороби?

Попри відносно невелику кількість пацієнтів і неоднорідність основної патології, результати 5 досліджень свідчать, що зазвичай різке припинення безпечне при короткочасному застосуванні високих доз ГК. У разі тривалої терапії безпечною стратегією є швидше зниження доз за надфізіологічного дозування, але повільніше зменшення доз у фізіологічному діапазоні. Досліджень, які порівнювали різні стратегії скасування ГК, не було.

ІІІ. Яка діагностична точність ранкового визначення кортизолу порівняно з тестом із 250 мкг АКТГ(1-24) у діагностиці ННІГ?

Визначені методом рідинної хроматографії-мас-спектрометрії рівні сироваткового кортизолу >327 нмоль/л (11,8 мкг/дл) виключають ННІГ (чутливість – 98%, негативне прогностичне значення – 99%); значення кортизолу <152 нмоль/л (5,5 мкг/дл) підтверджують ННІГ (специфічність – 98%, позитивне прогностичне значення – 99%) (помірна якість доказів).

РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Загальні рекомендації щодо ГК-терапії неендокринних захворювань і рекомендації щодо навчання пацієнтів.

Р 1.1. Загалом рекомендується, щоб пацієнти, які приймають ГК із приводу неендокринних захворювань або скасовують їх, не потребували огляду спеціаліста-ендокринолога.

Р 1.2. Клініцистам, які впроваджують лікування ГК, рекомендується інформувати пацієнтів про можливість різноманітних ендокринних наслідків терапії ГК (*належна клінічна практика*).

Р 1.3. Рекомендується, щоб пацієнти, які отримують терапію ГК, мали доступ до актуальної та відповідної інформації про різні ендокринні аспекти цієї терапії (*належна клінічна практика*).

Обґрунтування

Хронічне застосування ГК асоціюється із синдромом Кушинга та ННІГ. Отже, клініцистам рекомендується застосовувати мінімально ефективні дози та тривалість терапії, розглядаючи можливість поступового скасування, коли ГК більше не потрібні для лікування основної патології. Важливо, щоб лікарі всіх спеціальностей були добре обізнані з клінічними наслідками тривалої супрафізіологічної терапії ГК, принципами профілактики, діагностики та лікування ННІГ. Керування терапією ГК – загальна медична навичка, якою має володіти кожен лікар. Кількість пацієнтів, які приймають ГК, занадто велика, щоби проводити консультації ендокринолога в кожному випадку зниження дози. Якщо клініцист вважає, що скасування ГК обґрунтоване, потрібно обговорити з пацієнтом низку важливих питань (табл. 3) у форматі, який відповідає віку, освітньому рівню та стилю навчання пацієнта. До навчальних занять рекомендується залучати членів сім'ї або основного опікуна.

ТАБЛИЦЯ 3. Огляд тем, які потрібно обговорити з пацієнтом, призначаючи пероральні ГК

Теми	Категорія пацієнтів	Час	Коментарі
Ризик екзогенного синдрому Кушинга	Усі пацієнти на тривалій терапії надфізіологічними дозами ГК	На початку терапії	Ознайомити пацієнта з найпоширенішими клінічно значущими наслідками екзогенного синдрому Кушинга: збільшення маси тіла, саркопенія, гіперглікемія, гіпертензія, демінералізація кісток
Ризик хронічної ниркової недостатності			Навіть тимчасова ниркова недостатність потребує навчання щодо потреби стресових доз у стресових ситуаціях
Навчання стратегій стресових доз	Пацієнти на тривалій терапії надфізіологічними дозами ГК, котрі знизили дозу до фізіологічного рівня або нижче	Коли доза наближається до фізіологічного діапазону	Забезпечити спеціальне навчання для підготовки пацієнтів із підтвердженою або ймовірною нирковою недостатністю до рутинного й екстреного застосування стресових доз
Навчання невідкладним ін'єкціям ГК			
Синдром скасування ГК	Пацієнти на тривалій терапії надфізіологічними дозами ГК, готові починати скасування ГК	На початку зниження дози ГК	Деякі пацієнти, котрі отримують тривалу терапію надфізіологічними дозами ГК, відчувають симптоми внаслідок зменшення дози

Можливість консультації ендокринолога слід розглядати в рідкісних випадках, як-от терапія надфізіологічними дозами ГК >1 рік, адреналова криза. Ризик розвитку ННІГ і адреналової кризи зростає зі збільшенням сукупної кількості чинників ризику (табл. 4).

ТАБЛИЦЯ 4. Чинники ризику надниркової недостатності й адреналової кризи під час терапії або скасування ГК

Чинники ризику	Ризик розвитку надниркової недостатності й адреналової кризи		
	Низький	Помірний	Високий
Сила ГК	Гідрокортизон, кортизону ацетат, дефлазакорт	Преднізон, преднізолон, метилпреднізолон, тріамцинолон	Дексаметазон, бетаметазон, флутиказон
Спосіб застосування ГК	Назальний, очний, топічний (місцевий)	Інгаляційний	Системний: внутрішньовенний, внутрішньом'язовий, пероральний; внутрішньосуглобовий; поєднання різних шляхів введення ГК
Доза	Низька	Середня	Висока
Тривалість терапії	<3-4 тижні	3 тижні – 3 місяці	>3 місяці
Індекс маси тіла	Нормальний	Надмірна маса тіла	Ожиріння
Вік (дорослі)	Молодші		Старші

2. Рекомендації щодо зменшення дози та скасування системної терапії ГК за неендокринних станів; діагностика й підхід до ННІГ і синдрому скасування.

Р 2.1. Пропонується не зменшувати ГК у пацієнтів, які отримують короткочасну терапію ГК <3-4 тижні незалежно від дози. У таких випадках прийом ГК можна припинити без тестування через низьку занепокоєність щодо пригнічення ГГНО (⊕○○○).

Р 2.2. Зменшувати дозу ГК для пацієнтів, які отримують тривалу терапію, слід лише за умови досягнення контролю основної хвороби за відсутності потреби в подальшій терапії ГК. У таких випадках дозу ГК поступово зменшують до досягнення фізіологічного еквівалента добової дози (наприклад, 4-6 мг преднізолону) (належна клінічна практика).

Р 2.3. Рекомендується враховувати синдром скасування, що може виникнути під час зменшення доз ГК. За тяжких проявів синдрому скасування дозу ГК можна тимчасово збільшити до останньої переносимої дози, а також продовжити тривалість зниження доз ГК (належна клінічна практика).

Р 2.4. Рекомендується не проводити рутинні тести на ННІГ у пацієнтів, які отримують надфізіологічні дози ГК, або якщо основна хвороба потребує продовження терапії ГК (належна клінічна практика).

Р 2.5. Пропонується, щоб пацієнти, які приймають ГК тривалої дії (дексаметазон, бетаметазон), переводилися на ГК короткої дії (гідрокортизон, преднізолон) за відсутності потреби в ГК тривалої дії (⊕○○○).

Р 2.6. Пацієнтам, які отримують еквівалент фізіологічної добової дози та мають намір припинити терапію ГК, пропонується один із таких варіантів:

- продовжувати поступове зниження дози ГК із клінічним моніторингом ознак і симптомів надниркової недостатності;
- визначити кортизол сироватки крові зранку ($\oplus\circ\circ\circ$).

Р 2.7. Якщо потрібне підтвердження відновлення ГГНО, як перший тест рекомендується визначити сироватковий кортизол уранці. Показник цього тесту слід розглядати як континуум: вищі значення більше вказують на відновлення ГГНО ($\oplus\circ\circ\circ$).

Як орієнтир:

- 1) припускається, що тест указує на відновлення ГГНО, якщо рівень кортизолу >300 нмоль/л (10 мкг/дл), ГК можна безпечно припинити;
- 2) якщо результат у межах від 150 нмоль/л (5 мкг/дл) до 300 нмоль/л (10 мкг/дл), пропонується продовжити фізіологічну дозу ГК та повторити тест через певний проміжок часу (зазвичай від тижнів до місяців);
- 3) якщо результат <150 нмоль/л (5 мкг/дл), пропонується продовжити фізіологічну дозу ГК та повторити тест через декілька місяців.

Р 2.8. Пропонується не проводити рутинно динамічний тест для діагностики надниркової недостатності в пацієнтів, які зменшують дозу або припиняють терапію ГК ($\oplus\circ\circ\circ$).

Р 2.9. Пропонується пересторога щодо можливості ННІГ у таких категорій пацієнтів:

- 1) поточне чи нещодавнє застосування непероральних форм ГК за наявності ознак і симптомів, що вказують на надниркову недостатність, або
- 2) одночасне використання кількох форм ГК або
- 3) застосування високих доз інгаляційних чи місцевих ГК або
- 4) використання інгаляційних чи місцевих ГК >1 рік або
- 5) внутрішньосуглобові ін'єкції ГК протягом попередніх 2 місяців або
- 6) супутнє застосування потужних інгібіторів цитохрому P450 3A4.

Р 2.10. Пропонується, щоб пацієнти з поточним або попереднім лікуванням ГК з ознаками та симптомами екзогенного синдрому Кушинга вважалися такими, що мають ННІГ (*належна клінічна практика*).

Р 2.11. Пропонується, щоб пацієнти, які планують припинити прийом ГК, але не демонструють відновлення ГГНО протягом 1 року під час прийому еквівалента фізіологічної добової дози, консультувалися ендокринологом. Пропонується, щоб пацієнти, які приймають ГК та мали адреналову кризу в анамнезі, також пройшли обстеження в ендокринолога (*належна клінічна практика*).

Р 2.12. Не рекомендується використовувати флудрокортизон у пацієнтів із ННІГ.

Обґрунтування

Короткочасна терапія ГК зазвичай використовується при загостренні астми або хронічного обструктивного захворювання легень, запальних захворюваннях кишечника, шкірних алергіях і ревматоїдному артриті. Зокрема, при загостренні астми зазвичай використовують преднізолон у дозі 50 мг, яка зменшується до нуля протягом 5-7 або 10-14 днів. На сьогодні немає доказів, що такі короткі періоди терапії призводять до клінічно значущого пригнічення ГГНО. Хоча ННІГ малоімовірна після короткочасної терапії, клініцистам варто пам'ятати, що навіть у цьому випадку збільшується ризик сепсису, шлунково-кишкових кровотеч, тромбоемболії та переломів.

Загалом швидке зниження дози можливе при застосуванні високих добових доз ГК (>30 мг преднізону). За наявності ускладнень терапії ГК (неконтрольована гіпертензія або гіперглікемія, психоз, герпетичний кератит) можуть знадобитися швидші темпи зниження до фізіологічних доз. Коли добова доза ГК наближається до еквівалента фізіологічної добової дози (табл. 1), темпи зниження треба сповільнити (табл. 5).

ТАБЛИЦЯ 5. Пропонований режим скасування залежно від дози ГК

ДЕД, мг	Рекомендоване зниження дози*	Проміжок часу
>40	5-10 мг	Щотижня
20-40	5 мг	
10-20	2,5 мг	Кожні 1-4 тижні
5-10	1 мг	
5	За відсутності клінічних симптомів або за негативного тесту на надниркову недостатність продовжити зниження дози на 1 мг. Якщо низькодозові препарати преднізолону недоступні, перейти на гідрокортизон 20 мг зі зниженням на 5 мг	Кожні 4 тижні

Примітки. ДЕД – добова еквівалентна доза преднізолону, яку приймає пацієнт; * дози преднізолону.

Відновлення ГГНО можливе після зменшення ГК до фізіологічної добової дози (4-6 мг преднізолону). У цей час можна проводити скасування або оцінку відновлення ГГНО. Перед плануванням подальшого зниження дози варто враховувати ймовірність ННІГ, ризик загострення основної хвороби, супутню патологію або застосування інших ліків із потенційним впливом на метаболізм ГК, загальну експозицію ГК й індивідуальні особливості фармакодинаміки та фармакокінетики (наприклад, знижений кліренс ГК в осіб похилого віку).

Синдром скасування виникає в 40-67% осіб, що потребує інформування пацієнта з поясненням відмінностей від ННІГ і загострення основної хвороби (табл. 6). Для диференціації ННІГ і синдрому скасування важливо зважати на загальну добову дозу ГК. Наприклад, у пацієнта, який упродовж кількох місяців лікувався преднізолоном у дозі 20-40 мг, можливі симптоми скасування ГК, але спонтанні прояви ННІГ слід підозрювати лише тоді, коли доза досягає 5-7,5 мг/добу.

ТАБЛИЦЯ 6. Клінічні прояви синдрому скасування ГК, надниркової недостатності та поширених основних захворювань

	Синдром скасування	Надниркова недостатність	Основна хвороба, що потребувала призначення ГК
Симптоми	Загальне нездужання, втома, нудота, міалгія, артралгія, порушення сну, зміна настрою	Загальне нездужання, втома, нудота, міалгія, артралгія	Залежно від стану: наприклад, артралгії при ревматоїдному артриті. Загальні симптоми: загальне нездужання, втома
Ознаки	Часто кушингоїдні ознаки, особливо на початку скасування ГК	Втрата маси тіла, артеріальна гіпотензія (ортостатична)	Повторна поява ознак, характерних для основної хвороби
Час появи	У будь-який момент поступового скасування ГК, зазвичай тоді, коли доза преднізолону <15 мг/добу. Вищий ризик за тривалої терапії надфізіологічними дозами ГК	Лише за відсутності оптимальної терапії ГК (субфізіологічна доза ГК, підвищена потреба в ГК за стресових станів)	У будь-який момент зниження доз ГК, якщо основна хвороба оптимально не контролюється іншим засобом
Біохімія	Електроліти в нормі, можлива гіперглікемія	Гіпонатріємія, гіпоглікемія	Біомаркери активності хвороби (ШОЕ, специфічні біомаркери)
Стан ГГНО	Тестування не рекомендується. За умови проведення тесту АКТГ і кортизол зазвичай не виявляються	Спочатку рівні АКТГ і кортизолу низькі; під час відновлення АКТГ нормальний-підвищений, кортизол низький	Не застосовується
Ризик адреналової кризи	Малоймовірний, якщо вводяться ГК	Існує за відсутності оптимального лікування ГК	–

Повільне зниження дози ГК – єдиний відомий спосіб запобігання тяжким симптомам скасування. За відсутності ефекту тимчасове підвищення дози ГК до попередньої зазвичай полегшує симптоми.

Відновлення ГГНО неможливе в умовах постійного застосування потужних ГК тривалої дії (табл. 2) через безперервний нециркадний ефект. Натомість ГК середньої-короткої дії (табл. 2) частіше сприятимуть відновленню ГГНО, за відсутності введення вночі. Тому, плануючи скасування, варто перейти з ГК тривалої дії на препарати короткої дії (табл. 2), щоби сприяти відновленню ГГНО. На пероральні ГК короткої дії доцільно також перейти за підозри на ННІГ у пацієнтів, які приймають непероральні ГК.

Надфізіологічні дози ГК однозначно спричиняють пригнічення ГГНО, тому перевіряти функцію наднирників немає сенсу. Тестування також непотрібне за неможливості скасування ГК (наприклад, після трансплантації органів); таких пацієнтів треба вчити правил лікування ННІГ. На початку зниження дози ГК рівні АКТГ і кортизолу залишаються пригніченими. Надалі гіпоталамус і гіпофіз починають відновлюватися, що збільшує утворення АКТГ, сприяє відновленню функції наднирників і підвищенню кортизолу (рис. 1).

Єдиного підходу до зниження дози ГК ще не встановлено. Триває рандомізоване контрольоване клінічне дослідження TOASST, яке порівнює раптове припинення та поступове зниження дози преднізону 7,5 мг. Після зниження дози ГК до фізіологічної замісної дози експертна група пропонує два можливі підходи до припинення терапії (рис. 2).

Біохімічне тестування є чутливим, але неспецифічним. Зважаючи на низьку поширеність клінічно значущої надниркової недостатності та значну поширеність біохімічної надниркової недостатності після зниження дози ГК, тестування дає змогу виявити осіб із меншим ризиком, але не є передумовою для продовження зниження дози.

Пацієнти з низьким рівнем кортизолу (<150 нмоль/л, або 5 мкг/дл) мають високу ймовірність стійкої надниркової недостатності; їм доцільно продовжити фізіологічні добові дози ГК; повторне тестування

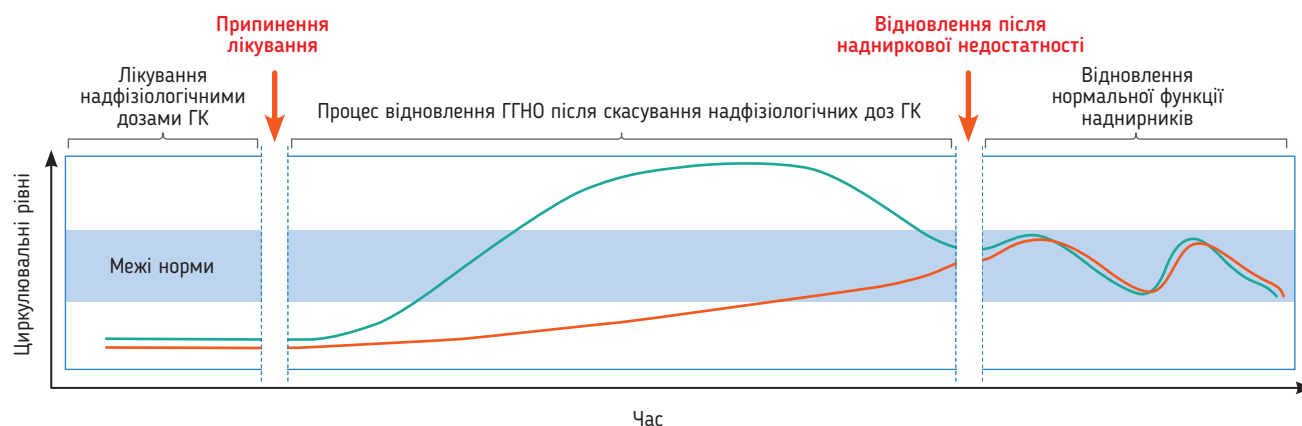


Рис. 1. Відновлення ГНО після припинення прийому надфізіологічних доз ГК

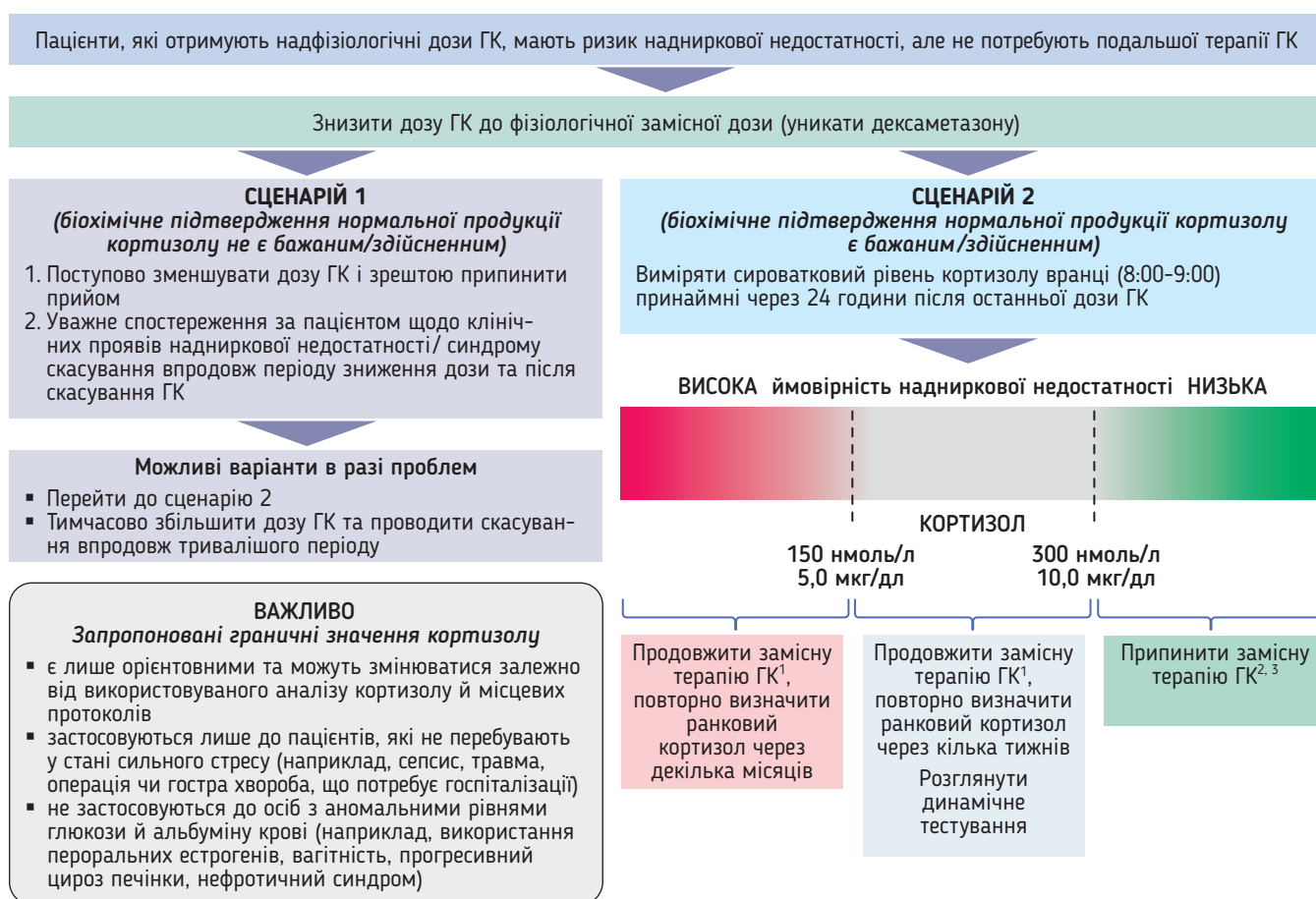


Рис. 2. Пропонований підхід до скасування системних ГК

Примітки. ¹ Дозу екзогенного ГК не варто зменшувати нижче нижньої межі діапазону фізіологічної замісної дози, щоб забезпечити адекватне заміщення надниркової недостатності та відновлення ГНО; подальше зниження дози має відбуватися лише після відновлення ГНО. ² Деякі пацієнти зі значеннями кортизолу близько 300 нмоль/л (10 мкг/дл) можуть мати субоптимальну відповідь кортизолу під час сильного стресу; варто покладатися на клінічну оцінку та пропонувати лікування стресовими дозами ГК за підозри на надниркову недостатність або розглянути динамічне тестування. ³ У деяких пацієнтів можливі симптоми скасування ГК (наприклад, у тих, хто тривало приймав надфізіологічні дози), їм варто поступово знижувати дози, а не різко припиняти ГК.

проводити через 1-6 місяців, залежно від дози ГК, тривалості терапії та попередніх значень кортизолу. У пацієнтів із рівнем кортизолу 150-300 нмоль/л (5-10 мкг/дл) відновлення ГГНО можливе; найпрактичніша стратегія – продовжити прийом фізіологічних доз ГК з контролем кортизолу що декілька тижнів до одужання. Значення >300 нмоль/л (10 мкг/дл) зазвичай указує на відновлення функції ГГНО при ННІГ.

Інтерпретація результатів ранкового кортизолу потребує врахування таких впливів: 1) хибнонизькі рівні в осіб із порушеним циркадним ритмом (робота в нічну зміну, безсоння); 2) можливе підвищення в осіб із високим рівнем кортизолосв'язувального глобуліну (вагітність, прийом пероральних естрогенів); 3) низький рівень в осіб із низькими рівнями альбуміну та кортизолосв'язувального глобуліну (прогресивний цироз, нефротичний синдром, недостатнє харчування, тривала критична хвороба); 4) точність методу визначення: імунологічний із використанням поліклональних антитіл < імунологічний із використанням моноклональних антитіл < рідинна хроматографія-мас-спектрометрія.

Якщо рівень кортизолу невизначений, можна розглянути динамічне тестування через ≥24 години після прийому ГК, а саме: 1) 250 мкг АКГГ(1-24) – оцінює пряму відповідь наднирників на надфізіологічну стимуляцію АКГГ; піковий рівень кортизолу <500 нмоль/л (<18,1 мкг/дл) через 30 або 60 хвилин є ознакою надниркової недостатності; тест менш надійний у разі короткотривалої терапії ГК; 2) нічний тест зі стимуляцією метирапоном і тест на толерантність до інсуліну більш трудомісткі, можливі значні побічні ефекти.

ННІГ може виникнути при застосуванні будь-якої форми ГК (табл. 7), встановленого безпечного рівня експозиції не існує.

ТАБЛИЦЯ 7. Ризик розвитку ННІГ у разі застосування непероральних форм ГК

Поширеність ННІГ ¹	Посилення ризику ННІГ	Стратегії зниження ризику ННІГ ²
Інгаляційні ГК		
Загалом 7,8%; тривалість: <1 міс. – 1,4%; 1-12 міс. – 11,9%; >12 міс. – 27,4%; дози: низькі – 2,4%, середні – 8,5%, високі ³ – 21,5%	Тривала терапія високими дозами ³ ГК; висока прихильність до терапії; нижчий індекс маси тіла; застосування флутиказону пропіонату чи одночасно різних форм ГК або потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 ⁴	Якомога коротше використання МЕД ГК; застосування спейсера, полоскання рота; уникати флутиказону пропіонату й одночасного застосування потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 ⁴
Внутрішньосуглобові ГК		
52,2% (40,5-63,6%)	Повторні ін'єкції до 3 міс.; одночасне введення в кілька суглобів; високі дози ГК; запальні артропатії; одночасне застосування інших форм ГК або потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 ⁴	Якщо змога, зменшити кількість ін'єкцій, уводити з інтервалом ≥3-4 міс.; триамцинолону гексацетонід має менший ризик системної абсорбції, ніж триамцинолону ацетонід; уникати потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 ⁴
Черезшкірні (топічні) ГК		
4,7% (1,1-18,5%)	Тривале застосування потужних ГК на великих поверхнях або ділянках підвищеної абсорбції (слизові, повіки, калитка) чи запаленій шкірі з порушенням бар'єрної функції; оклюзійні пов'язки; одночасне застосування інших форм ГК або потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 ⁴	Якомога коротше використання МЕД ГК; якщо змога, призначати препарати нижчої сили; уникати потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 ⁴
Інтраназальні ГК		
4,2% (0,5-28,9%)	Тривале використання; одночасне застосування інших форм ГК або потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 ⁴	Якомога коротше використання МЕД ГК; уникати потужних інгібіторів цитохрому Р450 3А4 ⁴

Примітки. МЕД – мінімальна ефективна доза. ¹ За даними систематичного огляду та метааналізу досліджень, які оцінювали біохімічні порушення ГГНО без клінічної кореляції. ² Важливим залишається контроль основної хвороби. ³ Високі добові дози інгаляційних ГК для дорослих: флутиказону пропіонат >500 мкг; беклометазону дипропіонат – стандартні інгалятори >1000 мкг, інгалятори наддрібних частинок >400 мкг; будесонід >800 мкг; циклесонід >320 мкг; флутиказону фураат >200 мкг; мометазону фураат >400 мкг. ⁴ Потужні інгібітори цитохрому Р450 3А4 (СYP3A4): боцепревір, церитиніб, кларитроміцин, кобіцистат, дарунавір, іделалізіб, індинавір, ітраконазол, кетоконазол, лопінавір, міфепристон, нефазодон, нелфінавір, позаконазол, ритонавір, саквінавір, теллапревір, телітроміцин, вориконазол і певні харчові продукти (грейпфрутовий сік).

Екзогенний синдром Кушинга (табл. 8) може виникнути при застосуванні будь-якої форми ГК; після зниження добової дози ГК до фізіологічного діапазону іноді потрібно декілька місяців до зникнення симптомів. Ранкове визначення кортизолу диференціює пацієнтів із наднирковою недостатністю (пригнічений рівень кортизолу) й ідентифікує пацієнтів із відновленням ГГНО, але збереженням кушингоїдних проявів.

ТАБЛИЦЯ 8. Клінічні прояви екзогенного синдрому Кушинга

Симптоми	• Слабкість м'язів • Порушення сну (безсоння) • Підвищений апетит • Дратівливість, погіршення пам'яті, депресія
Ознаки	• Слабкість і атрофія проксимальних м'язів • Надмірна маса тіла, центральне ожиріння; надключичне та дорсоцервікальне накопичення жиру • Плетора обличчя та шиї, місяцеподібне обличчя • Атрофія шкіри, легке утворення синців, червоні стрії • Погане загоєння ран, акне • Порушення менструального циклу в жінок
Інші прояви	• Кардіометаболічні чинники ризику: гіпертензія, дисглікемія, дисліпідемія, гіперкоагуляція • Остеопороз, патологічні переломи • Гіпогонадізм, зниження лібідо, зниження фертильності

Іноді надниркова недостатність триває до 2-4 років після припинення прийому ГК. Стійке порушення секреції кортизолу >4 роки свідчить про малу ймовірність відновлення функції наднирників і потребує довгострокової замісної терапії ГК. Запропоновано, щоб такі пацієнти консультувалися ендокринологом для визначення можливої причини надниркової недостатності. Консультація ендокринолога показана також особам, які мали адреналову кризу під час прийому ГК. Пацієнти з наднирковою недостатністю >1 рік мають лікуватися стандартними замісними дозами гідрокортизону або преднізолону (табл. 2); їх потрібно навчити корегувати дозу замісної терапії ГК під час стресових ситуацій (табл. 9).

Секреція мінералокортикоїду альдостерону значною мірою регулюється ренін-ангіотензиновою системою та рівнями калію. Тож очікується, що мінералокортикоїдна функція при ННІГ й інших формах вторинної або третинної надниркової недостатності буде збережена та замісна терапія флудрокортизоном не показана.

3. Рекомендації щодо діагностики та терапії адреналової кризи в пацієнтів із ННІГ

Р 3.1. Рекомендується, щоб пацієнти, які приймають або нещодавно приймали ГК, *але* не проходили біохімічних тестів для виключення ННІГ, отримували покриття стресовою дозою під час стресових станів (*належна клінічна практика*).

Р 3.1a. Пероральні ГК слід застосовувати в разі незначного стресу за відсутності ознак гемодинамічної нестабільності, тривалого блювання або діареї.

Р 3.1b. Парентеральні ГК слід застосовувати в разі помірного-значного стресу, процедур, які проводяться під загальною чи регіональною анестезією, *або* потребують тривалого голодування, *або* унеможливають пероральний прийом, *або* за наявності ознак гемодинамічної нестабільності, тривалого блювання чи діареї.

Р 3.2. Пропонується, щоб у пацієнтів, які приймають або нещодавно приймали ГК, *але* не проходили біохімічних тестів для виключення ННІГ і мають ознаки гемодинамічної нестабільності, блювання чи діарею, розглядався діагноз адреналової кризи незалежно від типу, способу введення та дози ГК; пацієнтів із підозрою на адреналову кризу слід лікувати парентеральними ГК та регідrataцією (*належна клінічна практика*).

Обґрунтування

Щоб запобігти адреналовій кризі, слід користуватися алгоритмом (рис. 3) та навчити пацієнтів стресовому дозуванню ГК (табл. 9). Надниркову недостатність і потребу застосування стресової дози ГК слід розглядати навіть після припинення терапії ГК, особливо в пацієнтів, які не пройшли біохімічного тестування відновлення ГГНО.

Адреналова криза (гостра надниркова недостатність, аддісонівська криза) – загрозливий для життя стан, який потрібно негайно розпізнати та лікувати. Можлива в пацієнтів, які приймають надфізіологічні дози ГК, якщо доступність препарату раптово зменшується (наприклад, пропущені дози, гастроентерит). Характеризується нездатністю кори наднирників виробляти достатню кількість кортизолу, щоб належним чином реагувати на стресори (табл. 9). Патофізіологія складна й докладно не вивчена; обов'язкові характеристики: гіповолемія та вазоплегія, що призводять до гіпотензії, шоку та смерті за відсутності лікування. Важливо підкреслити, що це клінічний діагноз, який слід запідозрити в будь-якого пацієнта, котрий приймає або нещодавно приймав будь-яку форму ГК за наявності відповідних симптомів і ознак (табл. 10). Лабораторні або візуалізаційні дослідження не мають затримувати початок лікування.

ТАБЛИЦЯ 9. Рекомендовані режими лікування ГК у пацієнтів із ризиком або діагностованою ННІГ, підозрою на адреналову кризу чи в стресових ситуаціях

Загальні міркування	Приклади	Режими терапії
Незначний стрес		
Якщо пацієнт уже приймає гідрокортизон ≥ 40 мг/добу, преднізолон ≥ 10 мг/добу або дексаметазон ≥ 1 мг/добу, зазвичай немає потреби збільшувати дозу за відсутності ознак гемодинамічної нестабільності	Хвороба: • потребує ліжкового режиму; • супроводжується лихоманкою; • потребує амбулаторного лікування антибіотиками. Значний емоційний стрес (важка втрата)	Якщо пацієнт не приймає ГК щодня: гідрокортизон 40 мг/добу, розділений на 3 прийоми (20 мг після підйому, по 10 мг о 12:00 та 17:00) ¹ . Якщо доза гідрокортизону < 40 мг/добу: збільшити до 40 мг/добу, розділивши її на 3 прийоми (див. вище) ¹ . Якщо доза преднізолону < 10 мг/добу: збільшити до 10 мг/добу за 1-2 прийоми ¹ . Якщо доза дексаметазону < 1 мг/добу: збільшити до 1 мг 1 р/добу ¹
	Невеликі хірургічні втручання, включаючи будь-які процедури, що потребують місцевої анестезії	Якщо пацієнт не приймає ГК щодня: гідрокортизон 40 мг/добу перорально, розділений на 3 прийоми (20 мг за 1 годину до процедури, по 10 мг через 6 і 12 годин після процедури) ² . Якщо доза гідрокортизону < 40 мг/добу: збільшити до 40 мг/добу, розділивши дозу на 3 прийоми (див. вище) ² . Якщо доза преднізолону < 10 мг/добу: збільшити до 10 мг/добу, ввести за 1 годину до процедури ² . Якщо доза дексаметазону < 1 мг/добу: збільшити до 1 мг/добу, ввести за 1 годину до процедури ²
	Процедури на кишківнику, які не проводяться під загальним наркозом	Якщо пацієнт не приймає ГК щодня: гідрокортизон 20 мг/добу, розділений на 3 прийоми (10 мг за 1 годину до процедури, по 5 мг через 6 і 12 годин після процедури). Якщо пацієнт щоденно приймає ГК: продовжити звичайну дозу ГК. За потреби дотримання стану натще дати еквівалентну дозу в/в
Помірний-значний стрес		
Якщо пацієнт уже приймає гідрокортизон ≥ 200 мг/добу, преднізон ≥ 50 мг/добу або дексаметазон $\geq 6-8$ мг/добу, зазвичай немає потреби збільшувати дозу. Пацієнтам із підозрою на знижене всмоктування (постійне блювання або діарея), потребою голодування чи неможливістю приймати таблетки дати стресову дозу ГК в/в або в/м. Велика маса тіла зумовлює потребу вищої дози ГК	Тяжка супутня хвороба, як-от: • постійне блювання або діарея внаслідок шлунково-кишкової хвороби; • інфекція, що потребує госпіталізації або антибіотиків в/в (наприклад, сепсис); • гостра травма, що призвела до значної крововтрати чи госпіталізації	Для пацієнтів із постійним блюванням або діареєю, які лікуються амбулаторно: гідрокортизон 100 мг в/м негайно, за потреби повторно 100 мг через 6 годин. Якщо симптоми не зникають або виникає гемодинамічна нестабільність, госпіталізація для в/в введення ГК та рідини. Для госпіталізованих пацієнтів: гідрокортизон 100 мг в/в або в/м → негайний початок безперервної інфузії гідрокортизону 200 мг упродовж 24 годин ³ → дозу ГК підбирати індивідуально залежно від стресора та стану пацієнта
	Хірургічне втручання або будь-яка процедура, що потребує загальної або регіональної анестезії з очікуванням коротким часом відновлення та без потреби голодування	Інтраопераційно: гідрокортизон 100 мг в/в болус → негайний початок безперервної інфузії гідрокортизону 200 мг упродовж 24 годин ³ . Після операції: відновити прийом пероральних ГК у вищій дозі протягом 48 годин ⁴ → відновити попередній прийом. У разі ускладнень (сильний біль, інфекції) підтримувати вищу пероральну дозу або дати стресову дозу ГК в/в залежно від клінічної потреби
	Хірургічне втручання (включаючи кесарів розтин) або будь-яка процедура, що потребує загальної чи регіональної анестезії, голодування або з тривалим очікуванням періодом відновлення	Інтраопераційно: як вказано вище. Після операції: безперервна інфузія гідрокортизону 200 мг протягом 24 годин, доки пацієнт голодує ³ . Якщо після операційний період без ускладнень і пацієнт може їсти, відновити пероральні ГК у вищій дозі протягом 48 годин ⁴ → відновити дозу до операції. У разі ускладнень: як вказано вище
	Вагінальні пологи	Гідрокортизон 100 мг в/в болус на початку пологів → негайний початок безперервної інфузії гідрокортизону 200 мг упродовж 24 годин ³

Примітки. ¹ Тривалість лікування 2-5 днів до одужання (або під час лікування антибіотиками). ² Продовжувати після процедури до стабілізації стану. ³ За неможливості безперервної інфузії гідрокортизон 50 мг в/в що 6 годин. ⁴ Наприклад, гідрокортизон 40 мг/добу в 3 прийоми; преднізолон 10 мг/добу в 1-2 прийоми; дексаметазон 1 мг 1 р/добу.

ПІДОЗРА НА АДРЕНАЛОВУ КРИЗУ	Гідрокортизон 100 мг в/в або в/м → негайна інфузія гідрокортизону 200 мг упродовж 24 годин ¹ (або еквівалентні дози інших парентеральних ГК)	+	Регідrataція: розчин NaCl 0,9% (або еквівалент) в/в відповідно до клінічних потреб і супутніх станів
ПОМІРНИЙ-ЗНАЧНИЙ СТРЕС (приклади в табл. 9)	Парентеральні ГК до усунення стресу для профілактики адреналової кризи (приклади режимів у табл. 9) ²		
НЕЗНАЧНИЙ СТРЕС (приклади в табл. 9)	Пацієнтам, які приймають ГК у дозах, еквівалентних преднізолону ≥10 мг/добу, додаткові ГК зазвичай не потрібні. Іншим пацієнтам збільшити добову дозу ГК до усунення стресу (приклади режимів у табл. 9) ²		
БЛЮВАННЯ/ДІАРЕЯ без гемодинамічної нестабільності	Можливе зниження абсорбції пероральних ГК. Розглянути парентеральні ГК для профілактики адреналової кризи (приклади режимів у табл. 9) ²		

Рис. 3. Алгоритм ведення пацієнтів із ризиком або встановленою ННІГ із підозрою на адреналову кризу або під час стресових станів

Примітки. ¹ Продовжити інфузію гідрокортизону (або іншого парентерального ГК) лише для пацієнтів із підтвердженою адреналовою кризою. ² Потреба додаткового покриття ГК і режим мають визначатися індивідуальними потребами пацієнта та клінічною оцінкою.

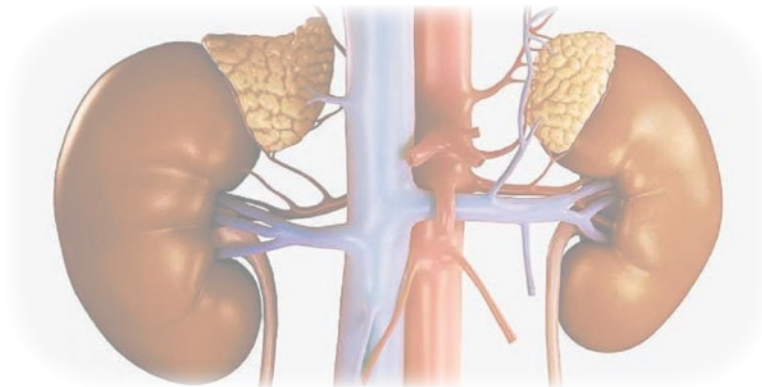
ТАБЛИЦЯ 10. Ознаки та симптоми адреналової кризи й потенційні провокувальні чинники

Загальні міркування	• Шок, непропорційний до тяжкості тригера, якщо тригер ідентифіковано (див. нижче) • Шок, стійкий до інотропних засобів і введення рідини, якщо негайно не ввести ГК парентерально • Чинники ризику адреналової кризи: адреналові кризи в анамнезі; вік >65 років; підлітковий вік або перехід від педіатричної до дорослої допомоги; більший тягар супутніх захворювань • Зменшення та припинення ГК є вирішальним моментом, оскільки ННІГ стає клінічно очевидною
Діагноз	Гіпотензія або гіповолемічний шок + принаймні 1 з таких ознак: • нудота чи блювання • сильна втома • лихоманка • млявість, сплутаність свідомості, сонливість, колапс, марення, кома, судоми
Лабораторні зміни*	• Гіпонатріємія (зазвичай із гіпернатріємією) • Гіперкаліємія • Ознаки гіповолемії (наприклад, підвищення сечовини та креатиніну) • Гіпоглікемія • Лімфоцитоз • Еозинофілія
Можливі тригери	Загальні для всіх пацієнтів із наднирковою недостатністю: • інфекції (шлунково-кишкові, сечостатевої, респіраторні, сепсис) • гостра хвороба (включаючи лихоманку) • фізична травма • хірургічні втручання або інші процедури, що потребують загальної, регіональної чи місцевої анестезії • процедури дефекації, що потребують проносних/клізм • пологи • стоматологічні процедури • сильний біль або стрес (включаючи сильну тривогу та важку втрату) • інтенсивні фізичні навантаження Специфічні для пацієнтів із ННІГ: • раптове скасування ГК у пацієнтів, які отримували тривале лікування • зменшення ГК нижче фізіологічних замісних доз • зміни різних типів, форм і доз інгаляційних ГК, що може призвести до значної варіабельності системного всмоктування • призначення потужних індукторів цитохрому Р450 3А4 (посилюють печінковий метаболізм ГК): апалутамід, карбамазепін, ензалутамід, фосфенітоїн, лумакафтор, лумакафтор/івакафтор, мітотан, фенотанол, фенітоїн, примідон, рифампіцин

Примітка. * Не потрібні для встановлення діагнозу.

Отже, навіть за підозри на адреналову кризу слід негайно зробити внутрішньовенну або внутрішньом'язову ін'єкцію гідрокортизону 100 мг із наступним швидким внутрішньовенним уведенням рідини. Надалі пацієнти з підтвердженою адреналовою кризою мають одержувати підтримувальні дози гідрокортизону до клінічного одужання та подальших рекомендацій ендокринолога. Для пацієнтів із дуже високою масою тіла можна розглянути вищі дози. Деякі центри використовують еквівалентні дози інших парентеральних ГК – метилпреднізолону, дексаметазону. Якщо змога, слід лікувати будь-які ідентифіковані тригери (табл. 10). Короткочасне введення парентеральних ГК у рекомендованих дозах є безпечним; отже, лікування слід розпочинати, навіть якщо діагноз адреналової кризи зрештою буде виключено.

Профілактика адреналової кризи полягає в навчанні пацієнтів вчасно розпізнавати стресори та прояви ускладнення, наголошуючи на важливості інформування медиків у разі тяжкого стану або непритомності (наприклад, стероїдна картка екстреної допомоги: ese-hormones.org). Порівняно з іншими причинами надниркової недостатності пацієнти з ННІГ менш обізнані щодо діагнозу, рідше беруть участь у профілактичних стратегіях (наявність екстреної ін'єкції гідрокортизону, носіння ідентифікаторів), а отже, мають більше затримок надання невідкладної допомоги та більше труднощів управління своїм станом загалом. Це підкреслює потребу впровадження стратегій профілактики й освіти як пацієнтів, так і медичних фахівців.



Література

Beuschlein F., Else T., Bancos I., Hahner S., Hamidi O., van Hulsteijn L., Husebye E.S., Karavitaki N., Prete A., Vaidya A., Yedinak C., Dekkers O.M. European Society of Endocrinology and Endocrine Society Joint Clinical Guideline: diagnosis and therapy of glucocorticoid-induced adrenal insufficiency. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2024 July; 109 (7): 1657-1683. doi: 10.1210/clinem/dgae250.

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ У ЗДОРОВИХ ОСІБ І ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ: ОГЛЯД ДОКАЗОВИХ ДАНИХ

Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Останніми роками різноманітні властивості вітаміну D активно вивчаються й обговорюються: саме він став головним героєм 3160 статей, які були опубліковані в електронній медичній бібліотеці Pubmed протягом 2024 р. Історія визнання провідної ролі вітаміну D у фізіології організму людини налічує декілька десятиліть: якщо в 1974 р. холекальциферол розглядали суто як вітамін, необхідний для формування та функціонування кісткової тканини, а недостатність вважали причиною розвитку тільки однієї патології (рахіт) [11], то у 2024 р. Ендокринологічне товариство (ES) разом з Американською асоціацією клінічної ендокринології, Американським товариством з вивчення кісткової тканини та мінерального обміну проводять спеціалізовану міжнародну конференцію, присвячену лише вітаміну D [5].

Перша доповідь, яка пролунала на науковому заході, підкреслила зміну ставлення до цієї біологічно активної речовини: нині відомо, що крім головної ролі в метаболізмі кальцію та фосфору цей жиророзчинний гормон чинить вагомий внесок у регуляцію багатьох фізіологічних процесів, включаючи імунну відповідь, запалення та фіброзування [5]. Крім поглиблення знань щодо нормальної фізіології, розширилися уявлення щодо патологічних станів і хвороб, у виникненні та прогресуванні яких провідну скрипку грає вітамін D: імунна відповідь і автоімунна патологія, серцево-судинні хвороби та цукровий діабет (ЦД), ожиріння й метаболічний синдром, когнітивна дисфункція та старіння, репродуктивна функція й функціонування м'язів [5].

НОВІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ES (2024): ПРОФІЛАКТИЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ ВІТАМІНУ D У ЗДОРОВИХ ОСІБ

На конференції, присвяченій вітаміну D, представники ES презентували світовій спільноті практичну настанову «Вітамін D у профілактиці захворювань» (2024). На відміну від попередньої настанови, в якій розглядалися способи оцінювання, лікування та профілактики дефіциту вітаміну D

у пацієнтів із групи ризику [11], оновлені рекомендації спрямовані на застосування вітаміну D з метою зниження ризику захворювання в осіб, що не мають установлених показань для лікування вітаміном D або визначення рівня 25-гідроксивітаміну D (25(OH)) [6]. Ще однією особливістю оновленої настанови є розподіл загальної здорової популяції на вікові групи з виділенням педіатричної когорти (1-18 років), здорових осіб дорослого (19-49 років), похилого (50-74 роки) та старечого (≥ 75 років) віку; окремо розглянули особливості призначення вітаміну D вагітним, темношкірим, особам з переддіабетом та ожирінням (табл. 1) [6].

Автори цієї настанови наголошують: сформовані положення призначені лише для здорових осіб і не можуть бути використані для ведення пацієнтів із хворобами, що істотно змінюють фізіологію вітаміну D, наприклад, унаслідок зниження його всмоктування (короткий кишківник, шунтування шлунка, запальні хвороби кишківника), підвищення катаболізму / зниження активації (прийом ліків), підвищення ниркових втрат (нефротичний синдром), а також в осіб з високим ризиком переломів [6].

В оновлених рекомендаціях підкреслюється нецільність проведення лабораторного дослідження

ТАБЛИЦЯ 1. Ключові положення міжнародної настанови «Вітамін D у профілактиці захворювань» (2024) [6]

Вік 1-18 років	Вік 19-49 років	Вік 50-74 роки	Вік ≥75 років	Вагітність	Переддіабет
Показаний емпіричний прийом вітаміну D	Емпіричний прийом вітаміну D не показаний	Показаний емпіричний прийом вітаміну D			
З метою профілактики аліментарного рахіту та через потенційну можливість зниження ризику виникнення інфекційних захворювань дихальних шляхів	Використовуйте рекомендовані добові норми	Через потенційне зниження ризику смертності	Через потенційне зниження ризику пре-еклампсії, внутрішньоутробної смертності, передчасних пологів, профілактики низької маси тіла при народженні та неонатальної смертності	Через потенційний ризик зниження прогресування діабету	

Примітка. Емпіричний прийом означає споживання вітаміну D (холекальциферолу або ергокальциферолу, зазвичай у формі таблеток або крапель), яке перевищує рекомендовані дієтичні норми споживання та здійснюється без визначення рівня 25(OH)D у крові.

та визначення сироваткового рівня 25(OH)D у загалом здорових осіб і пацієнтів, які не входять до групи ризику виникнення дефіциту вітаміну D та не мають показань для визначення сироваткового вмісту 25(OH)D (гіпокальціємія) [6].

Під емпіричним прийомом експерти розуміють уживання продуктів харчування, збагачених вітаміном D, відповідних вітамінних препаратів та/або щоденний прийом харчових добавок з вітаміном D. Згідно з положеннями оновленої настанови емпірично краще приймати низькі дози вітаміну D щодня, ніж вищі дози не щодня [6].

Зауважуючи, що в клінічних дослідженнях використовували надзвичайно різні дози вітаміну D (600-5000 МО) та його оптимальні дози залишаються незрозумілими, експерти наводять такі рекомендовані добові дози вітаміну D: в осіб 1-70 років – 600 МО, в осіб віком понад 70 років – 800 МО, у вагітних – 600 МО протягом усієї вагітності [6]. У пацієнтів з переддіабетом у клінічних дослідженнях застосовували добові дози від 842 до 7543 МО, зважена середня доза вітаміну D становила 3500 МО/добу [6].

Через дефіцит природних харчових джерел, багатих на вітамін D, емпіричний прийом може бути забезпечений шляхом поєднаного вживання продуктів харчування, збагачених вітаміном D, та вітамін-D-вмісних добавок [6]. Експерти неодноразово підкреслюють, що «сформульовані рекомендації не призначені для заміни чинних дієтичних норм споживання вітаміну D та не повинні застосовуватися в осіб, які мають показання для терапії вітаміном D або визначення рівня 25(OH)D» [6].

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА
ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D:
ДОЦІЛЬНІСТЬ?

Патофізіологічні механізми розвитку дефіциту вітаміну D надзвичайно різноманітні. Представники

Бельгійського кісткового клубу (BBC) перелічують стани, які спричиняють розвиток дефіциту вітаміну D у дорослій популяції (табл. 2) [14].

Експерти ES [6], Міжнародної фундації остеопорозу [9], BBC [14], Американської гастроентерологічної асоціації [10], Товариства гастроентерологів Великої Британії [13], Європейського товариства менопаузи й андропаузи (EMAS) [3] та інших провідних міжнародних організацій наполягають на визначенні в сироватці крові такого метаболіту вітаміну D, як 25(OH)D.

Водночас оновлені рекомендації ES не містять жодної згадки щодо межових значень 25(OH)D, що є досить незвичайним. Перші практичні настанови Інституту медицини (IOM) [22] та ES [11], представлені у 2010 та 2011 рр. відповідно, чітко встановлюють межі недостатності й дефіциту вітаміну D. Експерти IOM вважали, що вміст 25(OH)D ≥20 нг/мл є загалом адекватним для забезпечення здоров'я кісток і підтримання оптимального стану здоров'я в загальній популяції [22], тоді як у клінічних настановах ES зазначалося, що для досягнення перелічених цілей сироваткова концентрація 25(OH)D має перевищувати ≥30 нг/мл [11]. Група експертів ES, яка презентувала оновлену цьогогоріч настанову, не знайшла достатніх доказів для підтвердження будь-якого з цих порогових значень: «Немає даних, які підтверджували б, що рівень 20 нг/мл є нормальним або що рівень 30 нг/мл є оптимальним» [6]. «Велика проблема полягає в тому, що ми не маємо біомаркерів достатності вітаміну D. Друга проблема криється в тому, що цільовий рівень може бути різним за різних станів», – пояснила M. Demay [5]. Саме через те, що експерти не знайшли чітких доказів щодо оптимального цільового рівня 25(OH)D, необхідного для профілактики хвороб, оновлена настанова не рекомендує проводити рутинне тестування та визначення вмісту 25(OH)D у представників

ТАБЛИЦЯ 2. Різноманітні механізми виникнення дефіциту вітаміну D на тлі різних хронічних захворювань [14]

Зменшення перебування на сонці через недостатню фізичну активність на свіжому повітрі

- Синдром хронічної втоми, фіброміалгія
- Хронічне обструктивне захворювання легень
- Депресія
- Деменція
- Серцева недостатність
- Нервово-м'язові хвороби
- Остеоартрит
- Хвороба Паркінсона
- Ревматичні хвороби

Зменшення впливу сонячних променів унаслідок уникнення впливу ультрафіолету на шкіру

- Дерматит
- Меланома / немеланомний рак шкіри
- Порфірія
- Псоріаз
- Системний червоний вовчак
- Пігментна ксеродерма

Підвищений уміст жиру в організмі

- Метаболічний синдром
- Ожиріння
- ЦД 2-го типу

Мальабсорбція та/або втрата вітамінів через шлунково-кишковий тракт

- Баріатрична хірургія
- Муковісцидоз
- Екзокринна недостатність підшлункової залози
- Запальні хвороби кишківника
- Розлади харчування та харчової поведінки
- Первинний біліарний цироз / первинний склерозивний холангіт
- Синдром короткої кишки

Ниркова втрата вітамін-D-зв'язувального білка

- Хронічні хвороби нирок із протеїнурією

Порушення синтезу вітаміну D

- Похилий вік (зниження синтезу вітаміну D у шкірі)
- Цироз, жирова дистрофія печінки / метаболічний синдром
- Хронічні хвороби нирок

Активізація катаболізму

- Ліки, що індукують фермент CYP3A4 (протитуберкульозні, протиепілептичні)
- Мутації, що активують CYP3A4

Примітка. До сильних індукторів CYP3A4 відносять протиепілептичні препарати (карбамазепін, фенітоїн, фенобарбітал, примідон, топірамат у високих дозах), протипухлинні ліки (апаталамід, ензалутамід, дабрафеніб, мітотан, вемурафеніб), деякі антибіотики/туберкулостатики (рифампіцин, рифабутин) і лікарські рослини (звіробій продірявлений).

здорової популяції, які не мають умов, що змінюють фізіологію вітаміну D (табл. 1).

ТЕРАПІЯ ВІТАМІНОМ D: У ЦЕНТРИ УВАГИ – ЦД

Нині доведено, що дефіцит вітаміну D впливає на всі системи організму (рис. 1), підвищуючи ризик

серцево-судинних подій (ішемічна хвороба серця, інсульт, смертність) незалежно від наявності/відсутності традиційних чинників ризику [3].

Дефіцит вітаміну D асоціюється з розвитком гострих респіраторних інфекцій, включаючи коронавірусну хворобу (COVID-19) [3]; тяжкий і помірний дефіцит вітаміну D підвищує ризик раптової зупинки серця, відповідно, в 10,87 та 2,24 рази [28]. Водночас недостатній рівень вітаміну D значно впливає на стан пацієнтів з різноманітними ендокринними захворюваннями, особливо хворих на ЦД й ожиріння. Провідні міжнародні товариства наполягають на обов'язковому прийомі вітаміну D з метою підтримання здоров'я кісток [8], радять його призначення хворим на запальні хвороби кишківника [10], але подібних рекомендацій щодо ендокринологічних пацієнтів, а саме хворих на ЦД, поки що немає. Саме тому нижче ми наводимо огляд даних систематичних оглядів і метааналізів з питань доцільності лабораторного тестування дефіциту вітаміну D та замісної терапії саме при ЦД.

◎ ЦД ◎

Сучасні статистичні дані свідчать про значне поширення гіповітамінозу D (що визначають як сукупність недостатності (вміст 25(OH)D – 20-29 нг/мл) і дефіциту (вміст 25(OH)D ≤19 нг/мл) вітаміну D) в когорті хворих на ЦД 2-го типу: його поширеність становить 66,0% (45,2% – для недостатності та 20,8% – для дефіциту) [21]. Серед хворих на ЦД 1-го типу поширеність дефіциту й недостатності вітаміну D дещо нижче: 27% проти 31,1% відповідно [24]. Водночас дефіцит вітаміну D в осіб із ЦД не тільки асоційований зі зниженням щільності кісткової тканини, підвищенням ризику падінь, переломів і смерті [25], а й тісно пов'язаний з виникненням артеріальної гіпертензії (відношення шансів (ВШ) 8,77; 95% довірчий інтервал (ДІ) 4,76-16,2), дисліпідемії (ВШ 8,05; 95% ДІ 3,98-14,5), мікроальбумінурії (ВШ 2,95; 95% ДІ 1,25-6,97), атеросклерозу сонних артерій (ВШ 2,96; 95% ДІ 1,83-4,35) [21], ожиріння (індекс маси тіла >30 кг/м²; p<0,0001) [1].

Доведено зв'язок між ступенем компенсації ЦД та рівнем вітаміну D: вміст 25(OH)D у сироватці крові ≤18,42 нг/мл визнано добрим предиктором розвитку гіперглікемії (чутливість – 52%; специфічність – 84,71%; p<0,001) [1]. З іншого боку, некомпенсований перебіг ЦД з рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) >7,7% прогнозує наявність дефіциту 25(OH)D з досить високою чутливістю (89,3%), специфічністю (92,9%) та вірогідністю (p<0,001) [2]. Саме тому висловлюються думки, що визначення рівня 25(OH)D має бути рутинним тестом для всіх

ЗДОРОВ'Я В КАПСУЛІ



ЩОДНЯ



ЩОТИЖНЯ

Скорочена інструкція ВІДЕЇН (VIDEYIN)

Склад: діюча речовина: холекальциферол; 1 капсула містить холекальциферолу 500 мкг (вітаміну D3 — 20000 МО). **Лікарська форма.** Капсули м'які.
Фармакотерапевтична група. Вітаміни. Препарати вітаміну D та його аналогів. Холекальциферол. Код АТХ A11C C05. **Показання:** для лікування клінічно підтвердженого дефіциту вітаміну D у дорослих; для профілактики дефіциту вітаміну D у пацієнтів з високим ризиком; доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів із дефіцитом вітаміну D або з високим ризиком нестачі вітаміну D; **Протипоказання:** підвищена чутливість до компонентів лікарського засобу, гіперкальціємія, гіперкальціурія, гіпервітаміноз D; псевдогіпаратиреоз (потреба у вітаміні D може бути нижча, ніж у період нормальної чутливості до вітаміну, з ризиком тривалого передозування); нефролітаз (сечокам'яна хвороба); ниркова недостатність; саркоїдоз; туберкульоз; додатковий прийом вітаміну D (може призвести до передозування). **Спосіб застосування та дози:** Початкове лікування дефіциту вітаміну D: 40000 МО на тиждень (6–12 тижнів). Лікування дефіциту вітаміну D та підтримка його рівня: від 60000 до 120000 МО на місяць (до 6 місяців). Профілактика дефіциту вітаміну D: 20000 МО на тиждень (з листопада по квітень). Доповнення до специфічної терапії остеопорозу у пацієнтів з дефіцитом вітаміну D або у пацієнтів із ризиком нестачі вітаміну D: 20000-40000 МО на місяць у поєднанні з препаратом кальцію, якщо це є потрібним. **Діти.** Не рекомендується застосування лікарського засобу дітям та підліткам (віком до 18 років). **Термін придатності.** 3 роки. **Умови зберігання.** Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °C. Зберігати у недоступному для дітей місці. **Упаковка.** По 10 капсул у блістері; по 2 блістери в паці. **Категорія відпуску.** За рецептом.
Виробник. АТ «КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД».

Інформація про лікарський засіб, призначена для розповсюдження серед медичних і фармацевтичних працівників на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Відеїн - РП МОЗ України № UA/18050/01/03 від 23.04.2020; № UA/18050/01/04 від 15.08.2023. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

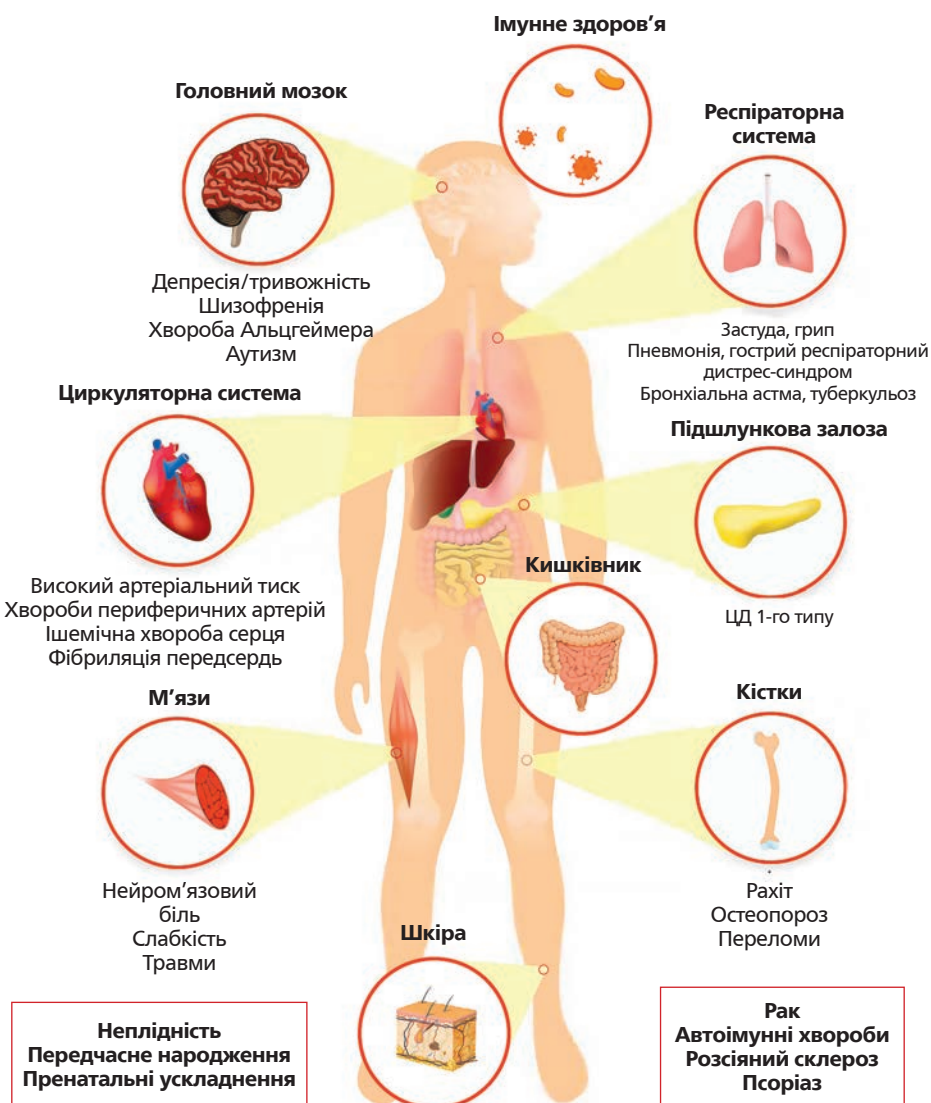


Рис. 1. Вплив дефіциту вітаміну D на організм людини [27]

хворих на ЦД, а замісний прийом вітаміну D – використовуватися для корекції дефіциту, профілактики інших захворювань та ускладнень [2].

Установлено, що вітамін D безпосередньо або опосередковано сприяє посиленню синтезу та секреції інсуліну, що полегшує контроль глікемії, посилює активацію ліпопротеїнази, яка пригнічує ліпогенез і посилює ліполіз у жировій тканині, утилізацію ліпідів у м'язах, синтез жовчі та виведення холестерину печінкою (рис. 2). «Додатковий тривалий прийом вітаміну D здатний вірогідно покращити стан хворих на ЦД», – констатують науковці, розглядаючи застосування вітаміну D як обов'язковий компонент здорового способу життя пацієнтів із цим метаболічним захворюванням [25].

Точні дози, які можуть бути рекомендовані хворим на ЦД, поки що остаточно не визначені. У деяких метааналізах не враховуються дози вітаміну D, які застосовувалися в клінічних дослідженнях, тобто аналізується лише сам факт його прийому.

Наприклад, у метааналізі 9 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) підтверджено, що прийом вітаміну D сприяє зниженню індексу маси тіла та покращенню чутливості до інсуліну у хворих на ЦД 2-го типу [16], але не було зазначено, які саме дози цього вітаміну призначалися хворим. Подібна ситуація спостерігається в метааналізі 9 РКД (n=1547), у якому доведено здатність вітаміну D вірогідно покращувати стан нирок, нормалізуючи індекс альбумін/креатинін у сечі та зменшуючи альбумінурію у хворих на діабетичну нефропатію [4], але автори не проводили додатковий аналіз ефективності втручання залежно від застосованого дозування. Науковці під керівництвом Е. Kinesya, які продемонстрували швидше загоєння діабетичних виразок на стопі на тлі додаткового прийому вітаміну D, також не аналізували вплив різних доз цього вітаміну на процеси регенерації [12].

Відсутність уніфікованого підходу до визначення високих і низьких доз вітаміну D вносить деяку плутанину у висновки, які формулюють науковці,

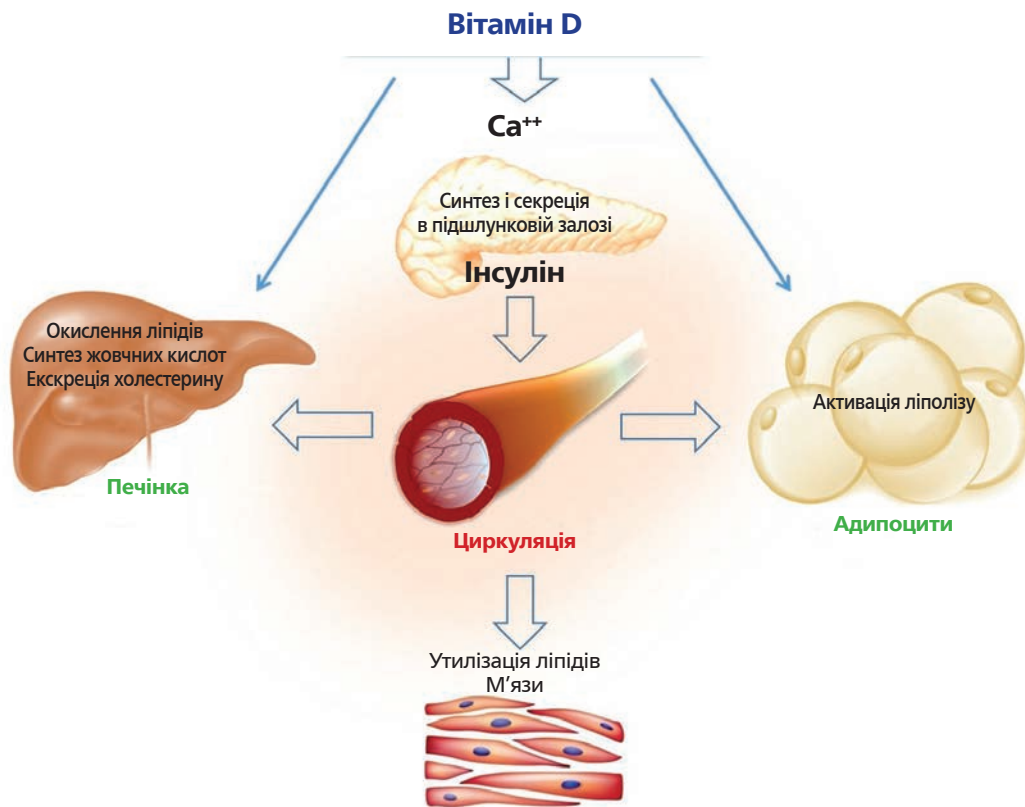


Рис. 2. Переваги застосування вітаміну D у хворих на ЦД [18]

й утруднює обрання оптимальних підходів до ведення окремих груп пацієнтів. Зокрема, в одному метааналізі, в якому вивчали вплив вітаміну D на стан хворих на ЦД 2-го типу, дози ≥ 2000 МО/добу вважали високими [7], в іншому метааналізі поняття «високі дози» застосовували для щоденного дозування ≥ 5000 МО [15], тоді як у третій роботі, в якій спостерігали за станом пацієнтів з метаболічним синдромом, дозування < 3000 МО/добу вважали невеликою дозою вітаміну D [20].

Нижче наведемо результати метааналізів, у яких порівнювалася ефективність різних доз вітаміну D. У метааналізі 12 РКД, проведених у Європі, США, Бразилії, доведено, що щоденний прийом вітаміну D у дозі > 2000 МО сприяє зниженню рівня глікемії натще та HbA1c, а також діастолічного артеріального тиску [17]. Згідно з даними широкомасштабного метааналізу 46 РКД ($n=2164$), призначаючи хворим на ЦД 2-го типу вітамін D, можна розраховувати на вірогідне зниження рівня глікемії натще в середньому на $-5,02$ мг/дл (95% ДІ від $-6,75$ до $-3,28$; $p<0,001$), HbA1c – на $-0,20\%$ (95% ДІ від $-0,29$ до $-0,11$; $p<0,001$), індексу HOMA-IR на $-0,42$ (95% ДІ від $-0,76$ до $-0,07$; $p<0,001$) [7]. Автори зазначили, що найбільшої результативності слід очікувати при застосуванні високих доз вітаміну D (> 2000 МО) протягом ≤ 12 тижнів [7]. Як свідчать результати метааналізу 19 РКД, щоденний прийом ≥ 5000 МО вітаміну D забезпечує зниження рівня холестерину ліпопротеїнів

низької щільності на $-4,68$ мг/дл (95% ДІ від $-9,15$ до $-0,21$; $p=0,04$), зменшення тригліцеридів на $-9,11$ мг/дл (95% ДІ від $-12,78$ до $-5,44$; $p<0,01$), зростання холестерину ліпопротеїнів високої щільності на $3,11$ мг/дл (95% ДІ $0,69$ - $5,53$; $p=0,01$) за умови тривалого прийому (< 24 тижні) [15]. «Прийом вітаміну D чинить помірний позитивний вплив на ліпідний профіль і гомеостаз глюкози, особливо у хворих на ожиріння віком ≥ 60 років у дозах ≥ 2000 МО/добу», – констатують представники EMAS [3].

Призначення вітаміну D доцільне також у хворих на ЦД 1-го типу: його прийом протягом 3 місяців супроводжувався тенденцією до покращення рівня HbA1c, вірогідним зниженням рівня глікемії натще ($p=0,049$) та зменшенням дози інсуліну у 25,8% пацієнтів [24].

На окрему увагу заслуговує мережевий метааналіз 15 РКД, незважаючи на те що в ньому аналізувалася ефективність застосування вітаміну D у педіатричній популяції [26]. Ця робота примітна докладним аналізом ефективності різноманітних доз вітаміну D: низьких (< 1000 МО щодня), середніх (1000 - 2000 МО/добу), великих (2000 - 4000 МО/добу) та надзвичайно великих (> 4000 МО/добу). Автори довели, що як низькі (середня різниця (СР) $8,65$; 95% ДІ $4,72$ - $12,58$), так і надзвичайно високі дози (СР $7,66$; 95% ДІ $0,91$ - $14,41$) вітаміну D забезпечують зростання рівня

25(OH)D у крові порівняно з плацебо. Водночас надзвичайно високі дози сприяли вірогідному зниженню індексу HOMA-IR (СР 0,74; 95% ДІ від -1,45 до -0,04) та С-реактивного білка – СРБ (СР 18,99; 95% ДІ від -21,60 до -16,38), причому надзвичайно високі дози забезпечували краще зниження СРБ, ніж низькі (СР 18,47; 95% ДІ від -20,66 до -16,28) та середні (СР 19,69; 95% ДІ від -22,17 до -17,21) [26]. Надзвичайно високі дози вітаміну D найкраще підвищують рівень 25(OH)D і знижують HOMA-IR, СРБ з вірогідністю 86,1; 83,1 та 76,6% відповідно [26]. Ґрунтуючись на отриманих результатах, науковці вважають призначення надзвичайно високих доз вітаміну D найкращою додатковою стратегією для зменшення запальних реакцій та інсулінорезистентності в дітей/підлітків з надмірною вагою / ожирінням [26].

● *Метаболічний синдром та ожиріння* ●

Зазвичай хворим на ожиріння притаманний високий ризик розвитку дефіциту вітаміну D, для нівелювання котрого застосовують пероральний прийом цього вітаміну. Згідно з нещодавно опублікованим оглядом літератури у хворих на морбідне ожиріння застосовують різні схеми терапії вітаміном D: 7000 МО/добу, 30 000 МО/тиж або двічі на тиждень, 50 000 МО щотижня для досягнення та підтримання сироваткової концентрації 25(OH)D не менш ніж 30 нг/мл [19]. Усі перелічені дози рекомендовано вважати профілактичними/підтримувальними, які слід радити пацієнтам з ожирінням, патологією печінки, особам із синдромами мальабсорбції. Дози 30 000 МО/тиж

або двічі на тиждень, 50 000 МО/тиж визнані ефективними та безпечними, їх можна призначати без контролювання рівня 25(OH)D протягом 6-8 тижнів [19].

Метааналіз 13 РКД підтвердив, що призначення вітаміну D пацієнтам з метаболічним синдромом є запорукою зниження рівня глікемії натще (СР 3,78; 95% ДІ від -6,52 до -1,03; $p=0,007$), індексу HOMA-IR ($p<0,001$) та рівня артеріального тиску [20]. Причому застосування високих доз вітаміну D (≥ 3000 МО щодня) сприяє значнішому зниженню індексу HOMA-IR, аніж низьких доз (<3000 МО щодня) [20].

ВИСНОВКИ

Вітамін D перестав бути «простим» вітаміном, продемонструвавши свій різноплановий вплив на різні органи та системи. Згідно з рекомендаціями ES (2024) його слід застосовувати як емпіричний засіб підтримки достатнього вмісту вітаміну D у здорових осіб віком 1-18 років і понад 75 років, навіть не визначаючи концентрацію 25(OH)D у сироватці крові. Хворим на ЦД показано додатковий прийом вітаміну D через його здатність покращувати рівень глікемії натще та HbA1c, зменшувати серцево-судинні ризики (дисліпідемію), запобігати розвитку ускладнень ЦД (діабетичній нефропатії, діабетичній стопі). Зважаючи на дані доказової медицини, хворим на ЦД 2-го типу краще рекомендувати щоденні схеми прийому вітаміну D та використовувати дози від 2000 до 5000 МО/добу протягом <24 тижнів.

ОЖИРІННЯ ТА МЕНОПАУЗА

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук



Менопауза – це стан, який визначається ретроспективно, через 12 місяців після повного припинення менструацій, і виникає внаслідок зниження продукції гормонів яєчників. Наразі медіана віку настання менопаузи в США становить 52 роки, а середній віковий діапазон – 45-55 років. Починаючи з пізнього репродуктивного періоду в жінок відбувається прогресивний перехід до останньої менструації та менопаузи. Цей перехід має назву перименопаузального періоду

й характеризується нерегулярністю менструального циклу, появою вазомоторних симптомів (ВМС), розладів сну, генітоуринарним синдромом, а також підвищеним ризиком серцево-судинних захворювань, метаболічного синдрому, остеопорозу та деяких злоякісних пухлин.

Фізіологічні й метаболічні зміни, які асоціюються з менопаузою, являють собою безпосередній наслідок дефіциту естрогенів і передбачають перехід із гінекоїдної до андройдної тілобудови, підвищення вмісту абдомінального та вісцерального жиру, зростання серцево-судинного ризику. Враховуючи зростання очікуваної тривалості життя, в майбутньому жінки проводитимуть 30-40% свого життя в стані менопаузи з усіма негативними наслідками для здоров'я та якості життя.

Ожиріння в наш час є загальносвітовою пандемією. Відповідно до підрахунків Всесвітньої організації охорони здоров'я близько 13% дорослого населення світу страждає на ожиріння. Цей стан є поширенішим серед жінок, аніж серед чоловіків, особливо в популяції середнього та похилого віку.

Взаємодія між віком, ожирінням і менопаузою активно вивчається. Докази, отримані у великих когортних дослідженнях SWAN і WHI, свідчать, що перименопаузальне зростання поширеності ожиріння як збільшення індексу маси тіла (ІМТ) є наслідком вікових змін, натомість менопауза асоціюється з тенденцією до розвитку центрального (вісцерального) ожиріння, котре оцінюється за окружністю талії та її відношенням до окружності стегон. Саме такий тип ожиріння асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком, метаболічним синдромом і гормонозалежними пухлинами.

■ ОЖИРІННЯ ТА МЕНОПАУЗАЛЬНИЙ ПЕРЕХІД

На вік настання природної менопаузи впливає низка чинників. У деяких дослідженнях було

показано, що ожиріння асоціюється з пізнішим настанням менопаузи, хоча інші автори не підтвердили такого зв'язку. Пізніше настання менопаузи за умов ожиріння можна пояснити тим, що в жировій тканині відбувається перетворення андростендіону на естрон: відповідно, що більше жирової тканини, то більше естрогену.

■ ОЖИРІННЯ ТА СИМПТОМИ МЕНОПАУЗИ

Одним із провідних симптомів менопаузи є припливи – раптове відчуття жару, яке розпочинається з обличчя або грудей, поступово поширюючись усім тілом, і триває 1-5 хвилин. Припливи та нічні поти являють собою ВМС, які виникають у 50-80% жінок у перименопаузі й асоціюються з розладами сну, дратівливістю та низькою якістю життя.

Дослідження свідчать, що в жінок з ожирінням ВМС є вираженішими, ніж у жінок із нормальною вагою. Імовірним поясненням цього є те, що надлишок підшкірної жирової тканини виступає додатковим шаром своєрідної ізоляції, запобігаючи розсіюванню тепла.

У жінок з ожирінням у пременопаузі спостерігаються нижчі рівні естрадіолу та фолікулоstimулювального гормону (ФСГ), частково у зв'язку з перетворенням андрогенів на естрогени в жировій тканині та, відповідно, негативними сигналами в гіпоталамічно-гіпофізарно-яєчниковій осі, що призводить до зниження секреції ФСГ і естрогенів. Водночас позаєєчникову продукцію естрогенів (у ході утворення їх з андрогенів у жировій тканині) має сприятливий вплив на ВМС та інші

менопаузальні симптоми, тому в постменопаузальному періоді жінки з ожирінням рідше відзначають ВМС порівняно з жінками з нормальною вагою.

Відомо, що ожиріння асоціюється з більшою поширеністю здуття живота, розладів сну, генітоуринарних симптомів, м'язових болів і задишки в менопаузальному періоді.

■ ОЖИРІННЯ ТА СТАТЕВІ ГОРМОНИ, АСОЦІЙОВАНІ З МЕНОПАУЗАЛЬНИМ ПЕРЕХОДОМ

Менопаузальний перехід являє собою критичний період фізіологічних змін, який завершується останньою менструацією й характеризується мінущими симптомами (припливи жару, депресія), стійкими проатерогенними змінами ліпідів крові та зниженням мінеральної щільності кісток. Тривалість менопаузального переходу може становити від 4 до 10 років.

У цьому періоді відзначаються прогресивне виснаження фолікулів яєчників і зниження вироблення статевих гормонів, що зумовлює фізіологічне підвищення рівня ФСГ. У жінок з ожирінням у пременопаузальному періоді спостерігаються нижчі рівні естрадіолу та ФСГ порівняно із жінками з нормальною масою тіла, а в постменопаузальному – навпаки, вищі рівні естрадіолу.

■ ВПЛИВ МЕНОПАУЗИ НА ОЖИРІННЯ

Менопаузальний перехід асоціюється з пришвидшеним розвитком ожиріння, зокрема центрального, з одночасним зниженням м'язової маси. Імовірно, це зумовлено тим, що зниження рівня естрадіолу здатне спричинити саме вісцеральне ожиріння. Естрадіол пригнічує апетит, а зниження його рівня після настання менопаузи на центральному рівні призводить до підвищення споживання їжі.

У постменопаузальному наростанні вісцерального ожиріння задіяний також ФСГ. Хоча раніше вважалося, що рецептори ФСГ розташовані лише в гонадах, наразі відомо, що вони розміщуються й у вісцеральній жировій тканині як у жінок, так і в чоловіків. В експерименті на мишах було показано, що ФСГ активує синтез ліпідів в адипоцитах, зумовлює перерозподіл жирової тканини з посиленням вісцерального ожиріння та формує в організмі прозапальний стан.

Посилення вісцерального ожиріння під час менопаузального переходу підвищує кардіометаболічний ризик і смертність серед жінок. Установлено, що накопичення абдомінального жиру є критично важливим чинником у розвитку інсулінорезистентності та цукрового діабету 2-го типу,

які супроводжуються проатерогенним ліпідним профілем.

Для точнішої оцінки ризику рекомендовано визначати в жінок у менопаузі не лише ІМТ, а й окружність талії та її співвідношення з окружністю стегон.

■ МЕНОПАУЗА, ОЖИРІННЯ ТА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИЙ РИЗИК

Менопаузальний перехід асоціюється зі збільшенням кардіометаболічного ризику внаслідок наростання маси тіла, посилення вісцерального ожиріння та зникнення пременопаузального естрогенового «захисту» серцево-судинної системи.

Ожиріння є відомим чинником загального серцево-судинного ризику та складовою асоційованого з менопаузою серцево-судинного ризику. За наявності ожиріння ймовірність серцево-судинної смерті в жінок у постменопаузі зростає вчетверо.

Естрогени сприяють накопиченню периферичного жиру в ділянці стегон і сідниць і беруть участь у підтримці гомеостазу глюкози, покращуючи чутливість до інсуліну, тому за їх зниження виникає зсув у бік вісцерального накопичення жирової тканини та розвитку інсулінорезистентності, що асоціюється з підвищенням артеріального тиску, посиленням атеросклеротичних процесів, формуванням хронічного запалення.

Оскільки венозний відтік із більшої частини вісцерального жиру здійснюється через портальну вену, надмірний ліполіз великих гіпертрофованих адипоцитів, які відзначаються при вісцеральному ожирінні, призводить до навантаження печінки високими концентраціями вільних жирних кислот і гліцерину, порушуючи печінковий метаболізм.

■ МЕНОПАУЗА, ОЖИРІННЯ ТА РИЗИК РАКУ

Ожиріння є відомим чинником ризику деяких злоякісних пухлин, зокрема гормоноасоційованого раку ендометрію та раку грудей. Ожиріння асоціюється з пізнішим віком настання природної менопаузи, що є чинником ризику раку грудей та ендометрію.

Зростання ІМТ на кожні 5 кг/м² асоціюється зі збільшенням ризику раку ендометрію на 60%. Пременопаузальне ожиріння пов'язане з ановуляторними циклами та надмірним впливом естрогенів на ендометрій, що призводить до гіперплазії, дисплазії та неоплазії. Постменопаузальне підвищення рівня естрадіолу в жінок з ожирінням, зумовлене периферичним перетворенням андрогенів на естрон, також спричиняє зміни ендометрію, підвищуючи ризик розвитку раку.

Окрім пухлин ендометрію, накопичення абдомінального жиру в жінок у постменопаузі є чинником ризику раку грудей. Цей ризик зростає на 11% на кожні 5 кг, набраних у дорослому віці. У жінок із надлишковою масою тіла чи ожирінням ризик естрогенопозитивного (ER+) та прогестеронопозитивного раку грудей у постменопаузальному періоді є в 1,5-2 рази вищим, ніж у жінок із нормальною масою тіла.

Механізмами впливу постменопаузального ожиріння на ризик раку грудей є розвиток інсуліно-резистентності, пригнічення секс-зв'язувального глобуліну та, відповідно, підвищення біодоступного естрадіолу, зниження адипонектину й підвищення лептину, підтримка хронічного запалення.

■ ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ У МЕНОПАУЗІ

Менопаузальна гормональна терапія (МГТ)

МГТ є найефективнішим способом лікування менопаузальних симптомів. Наявна наразі доказова база підтримує її застосування в здорових жінок у менопаузі віком до 60 років протягом 10 років. Жінки з ожирінням частіше мають менопаузальні симптоми та, відповідно, частіше потребують МГТ, однак застосування останньої асоціюється з підвищеним ризиком венозної тромбоемболії, серцево-судинних подій, раку грудей та ендометрію, особливо в жінок з ожирінням. У зв'язку з цим слід ретельно оцінювати співвідношення користь/ризик. Якщо МГТ необхідна, треба протягом нетривалого часу застосовувати найнижчу можливу дозу естрогенів, бажано у формі пластрів із мікронізованим прогестероном.

Доклінічні та клінічні дослідження свідчать, що естрогенозамісна МГТ здатна забезпечити регрес естрогенового виснаження організму, асоційованого з набором ваги та перерозподілом жирової тканини. Продемонстровано ефективність МГТ у зниженні центрального ожиріння та збереженні стабільної знежиреної маси тіла, однак наразі не рекомендовано застосовувати МГТ виключно для профілактики або лікування асоційованого з менопаузальним переходом ожиріння, оскільки ризики є більшими за переваги.

Модифікація способу життя та фізичні навантаження

Існують чіткі докази того, що модифікація способу життя, а саме регулярні фізичні навантаження та контроль харчування, має сприятливий вплив

на стан здоров'я, запобігає хронічним хворобам і зменшує частоту припливів жару. Зокрема, в п'ятирічному інтервенційному дослідженні в 55% жінок, які активно змінювали спосіб життя, наприкінці періоду спостереження маса тіла лишилася на вихідному рівні або зменшилася, що корелювало зі зменшенням холестерину ліпопротеїнів низької щільності, тригліцеридів і систолічного артеріального тиску. У контрольній групі стала вага чи її зниження спостерігалися лише у 26% учасниць (Simkin-Silverman L.R. et al., 2003).

Підвищення фізичної активності є ефективною стратегією захисту від метаболічної дисфункції після втрати функції гормонів яєчників. Натомість низький рівень фізичної активності, навпаки, виступає модифікованим чинником ризику, усунення котрого дає змогу зменшити несприятливі метаболічні зміни під час менопаузи.

■ ВИСНОВКИ

У всьому світі спостерігається тенденція до наростання поширеності ожиріння, зокрема в жінок середнього віку. Відомо, що ожиріння є чинником ризику серцево-судинних захворювань, метаболічного синдрому та деяких злоякісних новоутворень.

У жінок старіння та менопаузальний перехід асоціюються з посиленням вісцерального ожиріння й, відповідно, підвищенням кардіометаболічного ризику. Пов'язане з менопаузою наростання маси тіла спостерігається як у жінок з ожирінням, так і в жінок із нормальною вагою до менопаузи, тому при обстеженні жінок у менопаузальному періоді потрібно проводити скринінг щодо ожиріння, визначаючи не лише ІМТ, а й окружність талії та її співвідношення з окружністю стегон.

Ожиріння асоціюється з пізнішим віком настання природної менопаузи й більшою поширеністю ВМС у перименопаузальному періоді та меншою – після менопаузи. МГТ є ефективним лікуванням менопаузальних симптомів, але цей метод слід з обережністю застосовувати в жінок з ожирінням, оскільки ризики можуть перевищувати користь.

Модифікація способу життя, зокрема підвищення фізичної активності та зміна харчування, здатна протидіяти менопаузальному ожирінню, зменшувати вираженість несприятливих симптомів менопаузи та знижувати кардіометаболічний ризик, тому лікарям потрібно надавати всім жінкам у перименопаузальному періоді відповідні поради.

Література

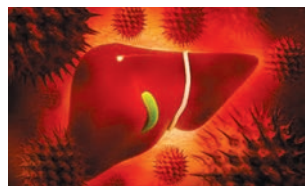
Opoku A.A., Abushama M., Konje J.C. Obesity and menopause. *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* 2023; 88: 102348. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2023.102348.



Любов Костянтинівна СОКОЛОВА, докторка медичних наук,
завідувачка відділу діабетології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН України» (м. Київ)

КОРЕКЦІЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

У 2025 році п'ята частина населення Землі матиме надмірну вагу. Накопичення надмірної кількості жиру в організмі може спричинити цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, який є відомим чинником ризику серцево-судинних захворювань, тоді як коморбідними станами дитячого ожиріння є метаболічно-асоційована жирова хвороба печінки (МАЗХП), інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія тощо.



ОЖИРІННЯ ТА КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИЙ РИЗИК

Нині надмірна маса тіла й ожиріння спричиняють більшу кількість смертей, ніж дефіцит маси тіла. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я за поширеністю ожиріння Україна займає одне з перших місць серед країн Європейського регіону. Найвищі темпи приросту ожиріння відзначаються в підлітків віком 15-17 років: рівень поширеності патології в цій віковій групі збільшився практично втричі за період із 2003 по 2016 рік (від 9,7 до 29,3 на 1000 дітей).

Саме проблемою дитячого ожиріння насамперед зумовлений розвиток так званої МАЗХП, яка є тяжчою формою неалкогольної жирової хвороби печінки (НАЖХП). Епідеміологічні дані свідчать про міцний зв'язок між НАЖХП, ожирінням, ЦД 2-го типу та підвищеним серцево-судинним ризиком.

Зростання поширеності ожиріння в усьому світі, ймовірно, відповідає за стає збільшення поширеності діабету, оскільки ожиріння впливає як на дію інсуліну, так і на функцію β-клітин. Накопичення надмірної кількості жиру в організмі спричиняє

низку метаболічних аномалій і хвороб, включаючи резистентність до інсуліну, атерогенну дисліпідемію (високий рівень тригліцеридів у плазмі та низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності), НАЖХП, дисфункцію β-клітин, переддіабет і ЦД 2-го типу [1].

Наявність як надмірної маси тіла, так і метаболічної дисрегуляції має незалежний вплив на ризик розвитку МАЗХП і кардіометаболічні наслідки. В обсерваційних дослідженнях було продемонстровано зв'язок між НАЖХП і діастолічною дисфункцією лівого шлуночка й іншими серцевими показниками після поправки на кардіометаболічні ризики. Отже, жирова хвороба печінки є незалежним чинником ризику серцево-судинних подій у дорослих пацієнтів із ЦД як 2-го, так і 1-го типу [3].

Також було продемонстровано тісний зв'язок між МАЗХП і ЦД 2-го типу: понад 70% пацієнтів із ЦД 2-го типу мають МАЗХП. Відомо, що інсулінорезистентність є основною причиною накопичення ліпідів у печінці та розвитку МАЗХП. Отже, МАЗХП часто трапляється при ЦД 2-го типу, який є важливим чинником ризику серцево-судинних захворювань, а інсулінорезистентність є маркером ожиріння та розвитку МАЗХП. Водночас неалкогольна жирова

дистрофія печінки та фіброз пов'язані зі структурою й функцією серцево-судинної системи в молодих людей, а інсулінорезистентність на рівні печінки достатня для розвитку дисліпідемії та раннього атеросклерозу. Вочевидь такі пацієнти потребують нормалізації не тільки функціонального стану гепатобіліарної системи, а й серцево-судинної системи та обміну речовин, зокрема шляхом додавання до базисного лікування багатфункціонального метаболічного цитопротектора L-Бетаргіну, до складу якого входять бетаїн, L-карнітин і аргінін.

БЕТАЇН

Серед понад десяти ключових метаболічних шляхів, що порушуються в пацієнтів з НАЖХП та ЦД, одним з найважливіших є так званий цикл метилювання. Передумовою для оптимального метилювання є баланс між різними біохімічними метаболічними процесами. Натомість порушення процесу метилювання може негативно впливати на експресію генів і спричиняти порушення обміну амінокислот, ліпідів, імунної та гормональної регуляції, а також систем детоксикації.

Цикл метилювання передбачає взаємодію між метаболізмом фолатів, метіоніну, а також транссульфурацію гомоцистеїну. Організм постійно регулює ці взаємопов'язані шляхи для підтримки гомеостазу.

Бетаїн є основною біохімічною молекулою метіонін/гомоцистеїнового циклу та слугує донором метильної групи при трансметилюванні. Як відомо, дефіцит вітаміну B₁₂ або фолієвої кислоти призводить до підвищення рівня гомоцистеїну – амінокислоти, що є одним із чинників ризику серцево-судинних захворювань та інсулінорезистентності, а також бере участь у розвитку фіброзу печінки.

Своєю чергою, бетаїн діє як донор метильної групи для перетворення гомоцистеїну на метіонін під час метаболічного стресу (наприклад, дії алкоголю) або при дефіциті вітаміну B₁₂ і фолієвої кислоти.

Бетаїн бере участь у метилюванні фосфатидилетаноламіну до фосфатидилхоліну через шлях Кеннеді (важливий шлях до синтезу ліпопротеїнів дуже низької щільності) та відновлює співвідношення мітохондріального глутатіону й S-аденозилметіоніну, що в підсумку сприяє зниженню окисного стресу, запалення, стеатозу та фіброзу печінки.

Також бетаїн необхідний для холін-опосередкованого синтезу, підтримки цілісності клітинної мембрани, передачі сигналу та синтезу нейротрансмітерів. Бетаїн сприяє внутрішньоклітинній гідратації й тим самим створює сприятливіше середовище для синтезу білка [4].

Бетаїн покращує будову тіла завдяки зменшенню маси жиру, покращує працездатність і підвищує витривалість, а також є ефективною добавкою для зниження ваги, особливо для жінок, що дотримуються дієти з обмеженням калорій. Для покращення витривалості на тренуваннях і «спалювання» жиру необхідна кількість бетаїну становить від 1 до 6 г на добу [5].

Подвійне сліпе рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження споживання жінками бетаїну в дозі 2,5 г на добу протягом 9 тижнів продемонструвало достовірне зниження маси тіла порівняно з плацебо [6].

У дослідженні АТТІСА було оцінено ефективність прийому бетаїну в 1514 чоловіків (18-87 років) і 1528 жінок (18-89 років) з різними стадіями НАЖХП (стеатоз, стеатогепатит, фіброз, цироз) без історії серцево-судинних захворювань. Було продемонстровано, що споживання бетаїну в дозі >360 мг на добу сприяло зниженню гомоцистеїну на 10%, C-реактивного білка – на 19%, фактора некрозу пухлин-α (ФНП-α) – на 12%. Бетаїн мав тенденцію до зниження рівня глюкози натще, а також зменшував розвиток ендотеліальної дисфункції [7]. Також він пригнічує продукцію та вивільнення інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), що свідчить на користь його ефективності як ад'ювантної терапії при запальних захворюваннях, пов'язаних із секрецією ІЛ-1β [8].

КАРНІТИН

Карнітин – ендогенний метаболіт і екзогенна поживна речовина, що відіграє ключову роль у ліпідному обміні й функціонуванні серцево-судинної системи та м'язів. Відомо, що рівень карнітину в плазмі знижується при ЦД 2-го типу [9]. L-карнітин сприяє належному використанню глюкози клітиною, тим самим покращуючи регуляцію метаболізму глюкози в пацієнтів із ЦД та запобігаючи ускладненням, як-от утома, безсоння та погіршення психічної активності [10].

Дефіцит карнітину порушує чутливість до інсуліну й може призвести до підвищення рівня глюкози натще. За даними систематичного огляду чотирьох досліджень (n=284), введення перорального L-карнітину при ЦД 2-го типу сприяє зниженню рівнів глюкози в плазмі натще (-14,3 мг/дл), загального холестерину (-7,8 мг/дл), ліпопротеїнів низької щільності (-8,8 мг/дл) [9].

Карнітин може покращити метаболізм глюкози шляхом посилення мітохондріального окислення довголанцюгового ацил-КоА, накопичення котрого спричиняє резистентність до інсуліну в м'язах і серці; шляхом зміни гліколітичних і глюконеогенних ферментів, а також експресії генів, пов'язаних

із сигнальним каскадом інсуліну, та через покращення утилізації глюкози серцем.

L-карнітин, що входить до складу L-Бетаргіну, чинить протизапальну дію та виявив здатність нормалізувати рівні гомоцистеїну, а також запобігати гомоцистеїн-індукованому окисному стресу та/або покращувати дію антиоксидантної системи. Систематичний огляд і метааналіз 44 рандомізованих контрольованих досліджень щодо впливу дієтичних добавок L-карнітину на показники запалення й окисного стресу показали, що прийом L-карнітину сприяє зниженню рівнів С-реактивного білка, ІЛ, ФНП-α, малондіальдегіду (маркера переокисного окислення жирів та окисного стресу), а також значному збільшенню супероксиддисмутази – ферменту антиоксидантного захисту [11].

АРГІНІН

Ця речовина стимулює новоутворення β-клітин завдяки збільшенню їхньої площі та є основним субстратом для продукції оксиду азоту в ендотеліальних клітинах, таким чином регулюючи судинний тонус і загальний серцево-судинний гомеостаз. Аргінін чинить сприятливий вплив на ендотелій, зумовлюючи розширення судин, зменшуючи запалення та покращуючи фізичні функції в пацієнтів, які перенесли коронарну реваскуляризацію після гострого інфаркту міокарда [12].

Аргінін зменшує окисний стрес, запобігаючи зниженню регуляції клітинних антиоксидантів, а також протидіє розвитку ЦД 2-го типу або відтерміновує його завдяки здатності знижувати рівні глюкози в крові натще й інсуліну в сироватці в пацієнтів з порушеннями метаболізму глюкози [13].

L-БЕТАРГІН: КОМАНДНА РОБОТА В РЕГУЛЯЦІЇ МЕТАБОЛІЧНОГО ПРОФІЛЮ

L-Бетаргін чинить потужну гепато-, кардіо-, ангіопротекторну дію завдяки комбінації ефектів L-карнітину (300 мг), аргініну цитрату (1,0 г) та бетайну (1,0).

L-карнітин зменшує стеатоз шляхом посилення β-окислення жирних кислот, зниження рівня холестерину, усунення мітохондріальної дисфункції й енергодефіциту тканин. Він чинить протизапальну дію, покращує утилізацію глюкози серцем і знижує рівень глюкози натще.

Бетайн зменшує стеатоз шляхом утилізації нейтрального жиру гепатоцитами, стимулює синтез ендогенного карнітину, знижує рівень гомоцистеїну, запобігає прогресуванню атеросклерозу та тромбозу судин. Він бере участь у відновленні мембран

гепатоцитів, чинить протизапальну й антифібротичну дії та знижує рівень глюкози натще.

Аргініну цитрат зменшує ендотеліальну дисфункцію й інсулінорезистентність, а також поліпшує мікроциркуляцію й оксигенацію тканин. Він посилює вироблення АТФ, сприяє відновленню енергозабезпечення тканин і запобіганню або відтермінуванню розвитку ЦД 2-го типу в пацієнтів з порушенням толерантності до глюкози та метаболічним синдромом.

Ефективність застосування препарату L-Бетаргін у пацієнтів із ЦД та НАЖХП вивчено в численних дослідженнях. Зокрема, застосування L-Бетаргіну при НАЖХП протягом 12 тижнів (1 стік 3 рази на добу) сприяло статистично значущому пригніченню цитолізу, зменшенню ступеня стеатозу печінки, поліпшенню показників ліпідного обміну та швидкості портального кровотоку, а також зниженню ризику розвитку/прогресування атеросклерозу,

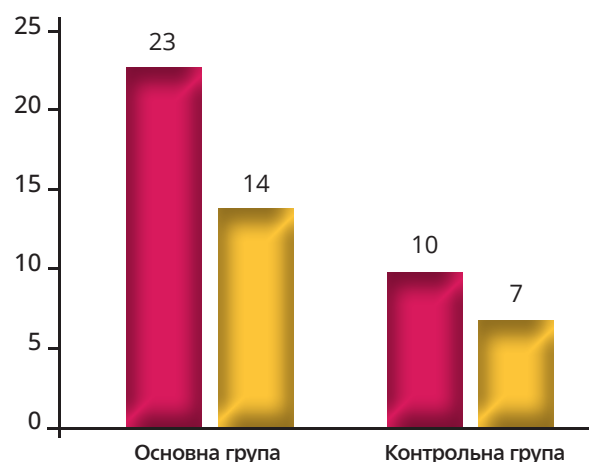


Рис. 1. Зниження показників цитолізу (%) через 4 тижні в пацієнтів з НАЖХП на тлі прийому L-Бетаргіну [14]

Примітка. Червоний колір – аланінамінотрансфераза (АЛТ), жовтий – аспаратамінотрансфераза (АСТ).

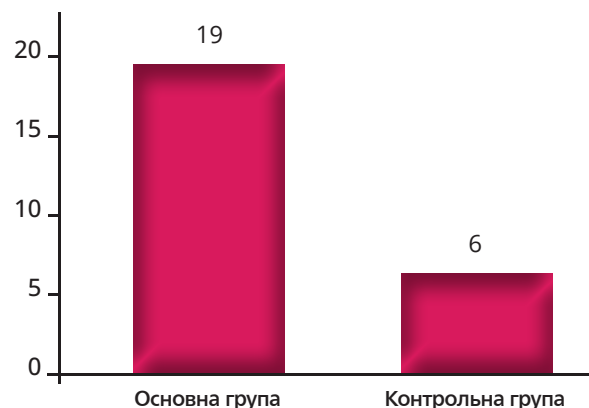


Рис. 2. Зниження вираженості стеатозу (%) через 12 тижнів у пацієнтів з НАЖХП на тлі прийому L-Бетаргіну [14]

серцево-судинних захворювань та інсулінорезистентності (рис. 1, 2) [14].

Ефективність гепатопротекторної терапії L-Бетаргіном було оцінено при застосуванні в дітей від 7 до 15 років з ожирінням і НАЖХП протягом 3 місяців. Було показано, що призначення L-Бетаргіну в поєднанні із заходами щодо зміни способу життя для дітей із зайвою масою тіла та початковими ознаками НАЖХП сприяє профілактиці прогресування хвороби, зокрема зменшенню частоти проявів астеничного та диспепсичного синдромів, достовірному зниженню активності печінкових ферментів і поліпшенню ліпідного спектра крові, а також зниженню ознак жирової дегенерації печінки за даними УЗД і транзйентної еластографії [15].

Додавання L-Бетаргіну до базисного лікування (1 стік 3 рази на добу протягом 1 місяця) продемонструвало позитивну динаміку клінічних проявів показників вуглеводного й ліпідного обміну, рівнів вітамінів групи В та гомоцистеїну у хворих на ЦД 2-го типу з хронічним панкреатитом [16]. Призначення лише базисного лікування цим хворим не впливало на показники ліпідного обміну, тоді як додаткове призначення L-Бетаргіну забезпечувало статистично достовірне зниження загального холестерину, тригліцеридів і ліпопротеїнів низької щільності.

Отже, застосування дієтичної добавки L-Бетаргін у комплексному лікуванні пацієнтів знижує кардіо-метаболічний ризик і покращує прогноз.

Література

1. Klein S., Gastaldelli A., Yki-Järvinen H., et al. Why does obesity cause diabetes? *Cell Metab.* 2022; 34 (1): 11-20. doi: 10.1016/j.cmet.2021.12.012.
2. Zhou Z., et al. Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants. *Diabetologia.* 2021. doi: 10.1007/s00125-021-05484-6.
3. Mantovani A., Mingolla L., Rigolon R., et al. Nonalcoholic fatty liver disease is independently associated with an increased incidence of cardiovascular disease in adult patients with type 1 diabetes. *Int. J. Cardiol.* 2016; 225: 387-391. doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.040.
4. Day C.R., Kempson S.A. Betaine chemistry, roles, and potential use in liver disease. *Biochim. Biophys. Acta.* 2016; 1860 (6): 1098-1106. doi: 10.1016/j.bbagen.2016.02.001.
5. Gao X., Zhang H., Guo X.F., et al. Effect of betaine on reducing body fat – a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutrients.* 2019; 11 (10): 2480. doi: 10.3390/nu111024806.
6. Cholewa et al. The effects of chronic betaine supplementation on body composition and performance in collegiate females: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the International Society of Sports Nutrition.* 2018; 15 (1): 37. doi: 10.1186/s12970-018-0243-x.
7. Detopoulou P., Panagiotakos D.B., Antonopoulou S., et al. Dietary choline and betaine intakes in relation to concentrations of inflammatory markers in healthy adults: the ATTICA study. *Am. J. Clin. Nutr.* 2008; 87 (2): 424-430. doi: 10.1093/ajcn/87.2.424.
8. Xia Y., Chen S., Zhu G., et al. Betaine inhibits interleukin-1 β production and release: potential mechanisms. *Front. Immunol.* 2018; 9: 2670. doi: 10.3389/fimmu.2018.02670.
9. Vidal-Casariago A., Burgos-Peláez R., Martínez-Faedo C. Metabolic effects of L-carnitine on type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2013; 121 (4): 234-238. doi: 10.1055/s-0033-1333688.
10. Karalis D.T., Karalis T., Karalis S. L-carnitine as a diet supplement in patients with type II diabetes. *Cureus.* 2020; 12 (5): e7982. doi: 10.7759/cureus.7982.
11. Fathizadeh H., Milajerdi A., Reiner Z. The effects of L-carnitine supplementation on indicators of inflammation and oxidative stress: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Diabetes Metab. Disord.* 2020; 19 (2): 1879-1894.
12. Mone P., Izzo R., Marazzi G., et al. L-arginine enhances the effects of cardiac rehabilitation on physical performance: new insights for managing cardiovascular patients during the COVID-19 pandemic. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2022; 381 (3): 197-203. doi: 10.1124/jpet.122.001149.
13. Forzano I., Avvisato R., Varzideh F., et al. L-arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc. Diabetol.* 2023; 22 (1): 89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2.
14. Dorofeev O., Rudenko M., Tkach S., et al. Complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease in combination with the syndrome of excessive bacterial growth. *Modern Gastroenterology.* 2019; 1 (105).
15. Abaturov T.A., Kryuchko E.L., Krivusha O.A., et al. Efficacy of hepatoprotective therapy with betaine arginine complex "Betargin" in children with nonalcoholic fatty liver disease. *Modern Pediatrics.* 2018; 3 (91): 1-9.
16. Сірчак Є.С., Барані В.Є., Сірчак С.С. Доцільність використання препарату L-Бетаргін у хворих на цукровий діабет 2 типу та хронічний панкреатит. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини.* 2021; 1: 119-124. doi: 10.11603/1811-2471.2021.v.i1.12002.

ЗВ'ЯЗОК МІЖ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ПЕВНИМИ ВИДАМИ РАКУ

Частина 1

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Відповідно до даних Всесвітньої організації охорони здоров'я у 2019 р. рак посідав 1-ше та 2-ге місця серед причин смерті до 70 років у 112 зі 183 країн світу. Очікується, що загальносвітова кількість пацієнтів з раком зросте з 14 млн у 2022 р. до 22 млн у 2032 р.

Цукровий діабет (ЦД) – метаболічна хвороба, яка характеризується гіперглікемією, гіперінсулінемією та/або інсулінорезистентністю, зазвичай поділяється на 2 типи. ЦД 1-го типу є наслідком аутоімунного руйнування інсулінопродукувальних β-клітин підшлункової залози (ПЗ), що призводить до інсулінопенії. ЦД 2-го типу характеризується інсулінорезистентністю та компенсаторною гіперінсулінемією, яка призводить до недостатності β-клітин. На частку ЦД 2-го типу припадає близько 95% усіх випадків діабету. Із 1980-х рр. поширеність ЦД зросла більш ніж учетверо й наразі становить понад 400 млн випадків. За прогнозами експертів, за наступні 20 років, до 2045 р., цей показник зросте до 650 млн, причому більшість випадків припадатиме на ЦД 2-го типу. У середньому пацієнт, у якого було діагностовано ЦД у віці 60 років, живе на 5 років менше, ніж особа без цього діагнозу.

Попередні дослідження свідчать, що ЦД асоціюється з низкою інших захворювань, зокрема з певними видами раку: наприклад, раком печінки, ПЗ, ендометрію, колоректальним раком (КРР) і раком молочних залоз у жінок у постменопаузі. В осіб із ЦД спостерігаються також вищі показники смертності від раку. Було виявлено, що ЦД мають 8-18% пацієнтів з раком. Про зв'язок ЦД 2-го типу та раку було вперше повідомлено понад 100 років тому, а історія вивчення зв'язку ЦД та раку ПЗ налічує навіть понад 200 років. ЦД, особливо 2-го типу, пов'язаний з підвищенням ризику багатьох видів раку. Зокрема, ризик раку грудної залози (РГЗ) або КРР зростає на 20-30%, а ризик внутрішньопечінкової холангіокарциноми або раку ендометрію – на 97%.

Своєю чергою, протипухлинна терапія може асоціюватися з розвитком ЦД, інсулінорезистентності,

гіперглікемії, гіперінсулінемії. Більшість хіміотерапевтичних препаратів впливають на клітинний цикл або ушкоджують ДНК, що призводить до апоптозу клітин, які швидко діляться. Фульмінантний ЦД 1-го типу можуть провокувати тегафур/урацил, паклітаксел та інтерферон-α. Крім того, до розвитку гіперглікемії та ЦД призводить застосування кортикостероїдів. І навпаки, протидіабетична терапія може індукувати розвиток раку. Цей зв'язок було зафіксовано для інсуліну та його аналогів, інкретинових препаратів, інгібіторів натрієзалежного котранспортера глюкози 2-го типу, препаратів сульфонілсечовини та тіазолідиндіонів.

Хоча продемонстровано, що ЦД 2-го типу є незалежним чинником ризику певних видів раку, він не підвищує ймовірності раку мозку, слизової оболонки щік, сечового міхура, гортані та легень. Механізми зв'язку ЦД та різних видів раку досі обговорюються. У цьому матеріалі описано зв'язок злоякісних новоутворень із ЦД 2-го типу.

РАК ПЗ



Рак ПЗ є одним з найлетальніших злоякісних захворювань; 5-річна виживаність за цього виду раку становить <10%, а після хірургічної резекції залози – близько 20%. Метааналізи свідчать, що тривалий перебіг ЦД підвищує ризик раку ПЗ. В осіб із тривалістю ЦД 2-го типу ≥2 роки ризик раку ПЗ зростає в 1,5-1,7 раза. Розрахунки відносного ризику цього виду раку свідчать, що в разі тривалості діабету ≥2, ≥5 і >10 років ризик зростає в 1,64; 1,58 та 1,50 раза. Такий парадоксальний результат, отриманий кількома авторськими колективами, може пояснюватися змінами способу життя осіб

із ЦД та/або застосуванням протидіабетичних препаратів. В іншому дослідженні відносний ризик раку ПЗ в осіб із ЦД виявився ще вищим – на рівні 7,94 порівняно з особами без ЦД. Ризик розвитку раку ПЗ не залежав від статі, географічного місця проведення дослідження, індексу маси тіла (ІМТ) та рівня споживання алкоголю.

Особливий зв'язок фіксується для так званого панкреатогенного діабету (ЦД типу 3с), якому притаманні відсутність сімейного анамнезу ЦД, нещодавнє зниження маси тіла на >2 кг, $\text{ІМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ і вік ≥ 65 років.

ПЕРВИННИЙ РАК ПЕЧІНКИ



Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК) являє собою найпоширеніший тип первинного раку печінки – п'ятого за поширеністю виду раку серед чоловіків і сьомого – серед жінок. Дослідження виявили тісний зв'язок між ЦД 2-го типу та ГЦК, причому цей зв'язок є вираженішим у пацієнтів без вірусного гепатиту С. До ГЦК більш схильні особи з неалкогольною жировою хворобою печінки (НАЖХП), яка трапляється в понад 70% пацієнтів з діабетом.

Хоча в пацієнтів із ЦД 2-го типу зафіксовано у 2-3 рази вищу ймовірність розвитку ГЦК, механізми цього зв'язку дотепер не з'ясовані. Імовірно, рак печінки є наслідком прогресування патогенетичного ланцюга від стеатозу печінки до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) й далі. Крім того, НАЖХП спричиняє розвиток криптогенного цирозу, який асоціюється з 30-40% випадків ГЦК у країнах Західного світу. Слід зауважити, що ГЦК може виникати з НАСГ, минаючи етап цирозу, а також із НАЖХП з незначним чи навіть відсутнім фіброзом.

Метааналіз також виявив зв'язок між ЦД 2-го типу й холангіокарциномою (ХК) печінкової та позапечінкової локалізації. В осіб із ЦД відносний ризик ХК зростає в 1,6 раза. Зв'язок ХК із ЦД 2-го типу може бути опосередкований утворенням жовчних каменів (чинник ризику ХК).

КАРЦИНОМА СТРАВОХОДУ



Карцинома стравоходу (КС) є шостою за частотою причиною смерті серед пухлин. Наявність ЦД 2-го типу підвищує ризик КС приблизно в 1,3 раза.

Виділяють два основні підтипи КС: сквамозноклітинна карцинома й аденокарцинома стравоходу (АКС). Відносний ризик АКС за наявності ЦД є дещо вищим – 2,12 раза. Слід зауважити, що поширеність АКС зростає: в наш час на цей вид припадає 30-50%

усіх КС, хоча 20 років тому цей показник становив близько 5%.

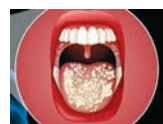
РАК ШЛУНКА



Рак шлунка (РШ) є п'ятим за поширеністю видом раку та четвертою за частотою причиною смерті від ракових новоутворень. Загальна 5-річна виживаність у разі РШ не перевищує 20%. Метааналіз когортних досліджень виявив, що ризик РШ у осіб із ЦД є на 14% вищим порівняно з пацієнтами без діабету. Ризик РШ є найвищим упродовж першого року після встановлення діагнозу ЦД 2-го типу. Найчастіше кореляцію ЦД з розвитком РШ виявляють дослідження, проведені в Азії.

Слід зауважити, що деякі дослідження не підтвердили зв'язку ЦД 2-го типу з РШ або навіть зафіксували обернений зв'язок.

РАК РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ



ЦД спричиняє розвиток низки хвороб ротової порожнини, зокрема ксеростомії, хвороб пародонту, кандидозу тощо. Дослідження свідчать, що в осіб із ЦД спостерігається підвищений ризик передракових уражень слизової оболонки порожнини рота, а також раку ротової порожнини. Найчастіше трапляються сквамозноклітинна карцинома та сублінгвальні пухлини.

КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК



КРР є четвертим за поширеністю видом раку та другою за частотою причиною смерті від раку в США. У Польщі КРР посідає друге місце серед причин смерті, зумовлених раком. Із 1980 р. поширеність раку товстої кишки зростає приблизно втричі в жінок і вчетверо – в чоловіків. Зв'язок ЦД 2-го типу та підвищеного ризику КРР було підтверджено в низці досліджень. Окрім того, в осіб із ЦД та КРР смертність є вищою, ніж у осіб з КРР без діабету. Зростання ризику КРР на тлі ЦД є вираженішим у чоловіків, аніж у жінок. Результати дослідження S. de Kort і співавт. (2017) свідчать, що в осіб із ЦД ризик розвитку КРР є на 30% вищим, а ризик проксимального раку товстої кишки – на 70% вищим, аніж у осіб без ЦД. Порівняно з пацієнтами без діабету в осіб із ЦД загальна виживаність за умови КРР, раку товстої та прямої кишок знижується на 18, 19 і 16% відповідно. Шведське когортне дослідження виявило, що жінки та чоловіки з діабетом досягають ризику КРР, притаманного 50-річним особам,

уже в 45 років, тобто на 5 років раніше, ніж у загальній популяції.

РАК НИРОК



Рак нирок (РН) також асоціюється з ЦД. Відносний ризик РН у осіб із ЦД становить 1,42, причому цей зв'язок є потужнішим у жінок. Термінальна стадія хвороби нирок (ТСХН) також є чинником ризику злоякісних новоутворень нирок. Статистичні дані свідчать, що найчастішою причиною хронічної хвороби нирок (ХНН) і ТСХН є ЦД 2-го типу. У розвитку РН можуть відігравати роль високі рівні карциногенів і токсинів у крові, а також пригнічення імунітету, зумовлене порушенням екскреторної функції нирок у разі ХНН. У зразках тканин, отриманих під час нефректомії, часто виявляють патологічні зміни, асоційовані з ЦД, як-от гіпертрофія клубочків, експансія мезангія та гіаліноз артеріол.

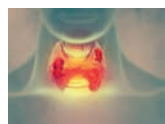
На момент установлення діагнозу РН 25,4% пацієнтів мають ЦД 2-го типу. Приблизно підраховано, що ЦД 2-го типу збільшує відносний ризик РН в 1,38 раза.

УРОТЕЛІАЛЬНИЙ РАК



Установлено, що ЦД 2-го типу є несприятливим прогностичним чинником уротеліального раку та раку сечового міхура, проте дані щодо зв'язку тривалості діабету з імовірністю раку є суперечливими.

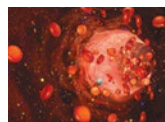
РАК ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ



Рак щитоподібної залози (ЩЗ) є найпоширенішою злоякісною пухлиною ендокринної системи, хоча відзначається певна гіпердіагностика. Виживаність у разі раку ЩЗ є досить високою.

Ризик раку ЩЗ на тлі ЦД 2-го типу є в 1,32-1,34 раза вищим, аніж за відсутності діабету. Зростання ймовірності цього виду раку є вираженішим у жінок, аніж у чоловіків. Загалом асоціацію раку ЩЗ з наявністю ЦД 2-го типу підтверджує велика кількість досліджень.

ГЕМАТОЛОГІЧНІ НОВОУТВОРЕННЯ



Вважається, що гематологічні новоутворення асоціюються з ЦД. Зокрема, на тлі діабету спостерігається вищий ризик розвитку негоджкінської лімфоми, особливо периферичної Т-клітинної лімфоми, лейкомії та мієломи, однак не лімфоми

Годжкіна. Новозеландське дослідження виявило на 11% вищий ризик розвитку негоджкінської лімфоми в пацієнтів із ЦД 2-го типу порівняно з особами без діабету. Відносний ризик мієломи був вищим на 29%, а лейкомії – на 15% (Gurney J. et al., 2022). Проте проспективне дослідження А.Е. Khan і співавт. (2008) не виявило зв'язку між наявністю ЦД та негоджкінською лімфомою ані в чоловіків, ані в жінок, ані в обох статей, узятих разом. Фіксувалося лише достовірне дворазове підвищення ризику В-клітинної хронічної лімфоцитарної лейкомії в чоловіків, але не в жінок.

РАК ЛЕГЕНЬ



Рак легень є найчастіше діагностованим раком, який асоціюється з великою кількістю смертей. Провідним чинником ризику раку легень є куріння, однак інсулінорезистентність і ЦД 2-го типу додатково підвищують ризик у курців. Велике когортне дослідження Н. Park і співавт. (2019) показало, що в осіб, які ніколи не курили, ЦД 2-го типу не підвищує ймовірності раку легень. Інше дослідження виявило, що стандартизована за віком поширеність раку легень у осіб без ЦД становить 85 випадків на 100 тис. населення, а в осіб із ЦД – 125 випадків на 100 тис. Для чоловіків ці показники становили 96 і 132 на 100 тис. відповідно, а для жінок – 76 і 119 на 100 тис. Однак J. Pearson-Stuttard і співавт. (2021) не виявили значущого зв'язку між ЦД 2-го типу та раком легень.

РАК ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

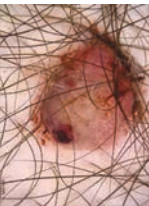


РГЗ являє собою найпоширеніший вид карциноми в жінок із країн високого рівня достатку, а в країнах низького та середнього рівнів достатку поширеність РГЗ швидко зростає. Проведені дослідження виявили: ЦД асоціюється з більшою поширеністю та вищими показниками смерті від РГЗ, хоча одні автори стверджують, що ця асоціація стосується лише жінок у постменопаузі, а інші повідомляють про такий зв'язок і в пременопаузальному періоді. Метааналіз S. Liao та співавт. (2011) виявив помірної сили зв'язок між РГЗ та ЦД 2-го типу (відносний ризик 1,25; 95% довірчий інтервал 1,20-1,29).

Досліджувався також вплив ЦД 2-го типу на стадію РГЗ, на якій було діагностовано пухлину. Результати продемонстрували, що в жінок із ЦД рак виявлявся на пізніших стадіях, аніж у жінок без діабету. Перша стадія виявлялася достовірно рідше. Крім того, з'ясувалося, що жінки з ЦД

2-го типу мали вищий ризик метастазів у лімфатичні вузли та більшу ймовірність пухлин розміром понад 2 см. На думку авторів дослідження, ЦД може спричиняти агресивніший перебіг РГЗ та вищу смертність від нього (відносний ризик 1,57; 95% довірчий інтервал 1,23-2,01) (Lipscombe L. et al., 2015). Вищу стандартизовану за віком поширеність РГЗ у жінок із ЦД виявила більшість авторів, хоча в деяких дослідженнях цього зв'язку зафіксовано не було. Слід зауважити, що для гестаційного діабету вища поширеність РГЗ порівняно з жінками без ЦД була відсутня. У чоловіків спостерігалось певне підвищення ризику РГЗ на тлі ЦД, але статистично недостовірне.

МЕЛАНОМА



Щодо меланоми було зафіксовано зворотний зв'язок між ЦД 2-го типу та раком. У жінок без ЦД стандартизована за віком поширеність меланоми становила 83 випадки на 100 тис. населення, а в жінок з діабетом – 65 випадків на 100 тис. Для чоловіків аналогічні показники становили 115 і 93 випадки на 100 тис. населення відповідно. Загальна статистика виявила, що відносний ризик меланоми на тлі ЦД становить 0,81 (Gurney J. et al., 2022).

Література

Pliszka M., Szablewski L. Associations between diabetes mellitus and selected cancers. *Int. J. Mol. Sci.* 2024; 25 (13): 7476. doi: 10.3390/ijms25137476.



Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років! ■ Чам 5 років!

МИ РОБИМО СКЛАДНЕ
ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!



Ексклюзивно

Професійно

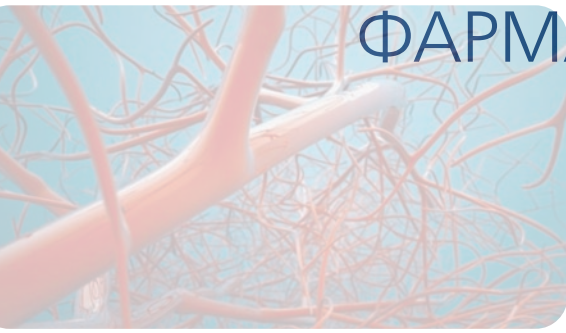
Сучасно



ПРОСТІ АЛГОРИТМИ
ВАШИХ ДІЙ
ДЛЯ ПОВСЯКДЕННОЇ ПРАЦІ



e-mail: doctorstar7111@gmail.com
<https://doctorstar.com.ua>



ФАРМАКОЛОГІЧНА МОДУЛЯЦІЯ СУДИННОГО СТАРІННЯ: ОГЛЯД VASCAGENET

Частина 5

Переклала й адаптувала д-р мед. наук Лариса Стрільчук

Одним із найкращих способів мінімізації ушкодження судин унаслідок старіння є контроль дієти, особливо її калорійності та макронутрієнтного складу. Обмеження калорійності харчування знижує рівень запалення й окисного стресу (Flanagan et al., 2020), сповільнюючи судинне старіння та збільшуючи тривалість життя (Weiss and Fontana, 2011). Певну увагу привернули також дієтичні добавки.

ВІТАМІНИ В₃, С, Е ТА D

Вітамін В₃ являє собою попередник нікотинамід-аденіндинуклеотиду (НАД)⁺, біодоступність якого тісно пов'язана зі старінням (Covarrubias et al., 2021), а нестача – з ендотеліальною дисфункцією (Csiszar et al., 2019). Вважається, що вживання попередників НАД⁺ здатне запобігти дисфункції ендотелію. Поширені форми вітаміну В₃ – нікотинамід і його похідні – це фізіологічні джерела НАД⁺ (Bogan and Brenner, 2008). Показано, що добавки нікотинамиду мононуклеотиду покращують ендотеліальну функцію та кровоплин (Das et al., 2019) і усувають артеріальну дисфункцію шляхом зниження окисного стресу (de Picciotto et al., 2016). У клінічному дослідженні застосування добавки нікотинамиду мононуклеотиду (125 мг/добу) достовірно знижувало кісточно-плечову швидкість пульсової хвилі в осіб з індексом маси тіла вище середнього та підвищеним умістом глюкози крові (Katayoshi et al., 2023). Такий ефект забезпечує нікотинамиду рибозид (Hong et al., 2018).

Вітамін С (аскорбінова кислота) та вітамін Е (токоферол) відомі своїми антиоксидантними властивостями. Ці вітаміни усувають уже виниклу ендотеліальну дисфункцію, регулюючи ендотеліальну NO-синтазу та НАДФН-оксидазу (Ulker et al., 2003), а також контролюючи антиоксидантну відповідь шляхом активації факторів транскрипції (Jomova et al., 2023). Хоча клінічні дослідження з використанням одного з цих вітамінів не продемонстрували впливу на жорсткість артерій, короткотривале застосування вітамінів С та Е в поєднанні достовірно знижувало центральну швидкість пульсової хвилі й покращувало функцію ендотелію (Plantinga et al., 2007). Імовірно, синергетична дія цих вітамінів

пояснюється тим, що вітамін С необхідний для відновлення вітаміну Е (Packer et al., 1979). Проте слід зауважити, що довготривале вживання добавок вітамінів Е або С не було здатне знизити частоту розвитку великих серцево-судинних подій (Cook et al., 2007; Sesso et al., 2008).

Вітамін D також регулює антиоксидантні процеси, проліферацію клітин і апоптоз (Bhutia, 2022). У метааналізі продемонстровано, що щоденні добавки вітаміну D (≥ 2000 МО) покращували показники каротидно-феморальної швидкості пульсової хвилі в дорослих із дефіцитом цього вітаміну (Chen et al., 2020), хоча не всі автори дійшли такого самого висновку (Mirhosseini et al., 2018), а редакторський матеріал від Американської асоціації серця повідомив про відсутність чітких доказів переваг високодозових добавок вітаміну D щодо жорсткості артерій і центрального артеріального тиску (Agora and Wang, 2017). Raed і співавт. (2017) виявили, що вітамін D достовірно зменшував жорсткість артерій у афроамериканських пацієнтів із надлишковою вагою. Нещодавній метааналіз виявив, що для зниження жорсткості артерій вітамін D₃ треба приймати довше 12 тижнів (Saz-Lara et al., 2022).

Отже, питання вітамінів у цьому аспекті потребує подальшого вивчення, ймовірно, зі впровадженням фармакогеномного підходу.

ЖИРНІ КИСЛОТИ

Омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ω_3 -ПНЖК) є необхідними, оскільки організм людини не здатен самостійно їх синтезувати. Основними ω_3 -ПНЖК є докозагексаєнова (ДГК) та ейкозагексаєнова (ЕГК) кислоти, які у великій кількості містяться в риб'ячому жирі. Натомість α -ліноленова кислота

(АЛК) міститься в рослинних оліях. Проспективні когортні дослідження свідчать, що споживання риби або рибацького жиру, які містять ДГК та ЕГК, асоціюється зі зменшенням серцево-судинної смертності, а споживання АЛК – ні (Breslow, 2006; Engler and Engler, 2006; Manson et al., 2020). Дослідження, присвячені вторинній профілактиці кардіологічних хвороб, також виявляють, що вживання ДГК та ЕГК у дозах >3 г/добу покращує реактивність судин, зменшує артеріальну гіпертензію та модулює судинний тонус (Colussi et al., 2017; Daci et al., 2020; Du et al., 2019b; Tucci et al., 2022). Механізмами цих ефектів вважають модуляцію сигнального шляху оксиду азоту (NO), активацію калієвих каналів і зниження внутрішньоклітинного рівня кальцію (Daci et al., 2020). Для ДГК описано також антигіпертензивну дію, механізмом якої може бути зменшення товщини судинної стінки (Engler et al., 2003), зниження вмісту альдостерону, модуляція вивільнення кальцію (Engler, 1992).

ω_3 -ПНЖК мають і протизапальні властивості, зокрема зменшують експресію молекул адгезії ендотеліальних клітин (Collie-Duguid and Wahle, 1996; De Caterina et al., 2000; De Caterina and Massaro, 2005), а також пригнічують проліферацію гладком'язових клітин судин (Terano et al., 1997). У клінічних дослідженнях продемонстровано дозо- і часозалежну здатність рибацького жиру, багатого на ДГК та ЕГК, знижувати артеріальний тиск (Appel et al., 1993; Morris et al., 1993). Повідомлено навіть про те, що добавки ω_3 -ПНЖК можуть запобігати розвитку інфаркту міокарда та знижувати частоту несприятливих серцево-судинних подій (Shen et al., 2022). Утім, не всі випробування виявили сприятливий вплив ω_3 -ПНЖК (Risk Prevention Study Collaborative Group et al., 2013), тому це питання потребує подальших досліджень.

ІНШІ ДІЄТИЧНІ ДОБАВКИ

Пікногенол, екстракт кори французької приморської сосни, може покращувати ендотеліальну функцію та зменшувати окисний стрес (Enseleit et al., 2012). Аналогічно низка харчових поліфенолів (ресвератрол, куркумін, складники кокосу та зеленого чаю) продемонстрували потенційну здатність запобігати жорсткості артерій і дисфункції судин завдяки пригніченню окисного стресу, запалення та глікації, підсиленню автофагії (De Bruyne et al., 2019).

Стан судин можуть покращувати добавки таурину, який пригнічує ренін-ангіотензин-альдостеронову систему та сприяє виробленню H_2S (Ozsarlak-Sozer et al., 2016; Qaradakh et al., 2020), а також сік буряка, багатий на нітрати та спроможний підвищувати вироблення NO (Mirmiran et al., 2020).

Оскільки ефективність і безпека перелічених вище добавок може бути варіабельною,

для з'ясування їхнього впливу на судини осіб похилого віку необхідні подальші дослідження.

ВІДКРИТІ ПИТАННЯ В РОЗРОБЛЕННІ І ЗАСТОСУВАННІ ПРЕПАРАТІВ, ПОКЛИКАНИХ СПОВІЛЬНИТИ СУДИННЕ СТАРІННЯ

Фізичні навантаження та фармакотерапія

Існує масштабна доказова база того, що регулярні аеробні тренування (АеТ) та відповідне покращення кардіореспіраторного здоров'я достовірно знижують асоційований із віком кардіоваскулярний ризик, серцево-судинну смертність і смертність від усіх причин (Imboden et al., 2018; Pettee Gabriel et al., 2023; Dutta et al., 2012). АеТ притаманний глибокий терапевтичний вплив на системну функцію та структуру судин у зв'язку з покращенням ендотеліальної функції, зменшенням жорсткості артерій і зниженням умісту циркулювальних маркерів запалення (Lavie et al., 2015). Оскільки механізм дії фізичної активності відрізняється від такого традиційних фармакопрепаратів, ці стратегії застосовуються в поєднанні для реалізації адитивного кардіозахисного ефекту. Однак дані щодо взаємодії між підвищенням фізичної активності та стандартними фармакопрепаратами є суперечливими: деякі автори описують зменшення індукованих спортом переваг на тлі фармакотерапії.

Поєднання фізичних навантажень і статинів забезпечує кращий захист від смертності від усіх причин, аніж кожен із цих методів окремо (Kokkinos et al., 2013). Хоча переваги статинотерапії є більшими за потенційні ризики, статинам притаманні різні побічні ефекти, включаючи підвищений ризик цукрового діабету, мітохондріальну дисфункцію, міалгії/міопатії (останні можуть мати несприятливий вплив на прихильність до фізичних навантажень). У осіб з ожирінням статини зменшують індуковане навантаженням зростання максимального споживання кисню та вміст мітохондрій у скелетних м'язах (Mikus et al., 2013). Загалом питання впливу статинів на ефект фізичних навантажень потребує подальших досліджень.

Призначення метформіну також має несприятливий вплив на зростання максимального споживання кисню при фізичних навантаженнях (Koporka et al., 2019) і на інсуліночутливість скелетних м'язів (Malin et al., 2012; Sharoff et al., 2010), хоча в інших дослідженнях було виявлено протилежний результат – здатність метформіну збільшувати максимальне споживання кисню та покращувати загальну толерантність до фізичних навантажень (Boulé et al., 2013; Jadhav et al., 2006). Для метформіну продемонстровано здатність сприяти підвищеному утворенню молочної кислоти та порушувати функціонування сигнальних шляхів (Feng et al., 2022),

що може перешкоджати адаптації до фізичних навантажень (Kraus and Slentz, 2009).

Певні антигіпертензивні препарати здатні знижувати серцевий викид, периферичну вазодилатацію та перфузію тканин. Зокрема, β -блокатори впливають на фізіологічну відповідь на субмаксимальні навантаження, знижуючи частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск і периферичний кровоплин, водночас спричиняючи м'язову втому та посилення суб'єктивного сприйняття фізичного зусилля (Derman and Schwellnus, 1998). Це не лише ускладнює вибір інтенсивності навантажень на підставі частоти серцебиття, а й погіршує адаптацію до тренувань. Проте продемонстровано, що комбінація фізичних навантажень з антигіпертензивними препаратами забезпечує додаткові переваги порівняно з виключно фармакотерапією (Motoyama et al., 1998). Питання взаємозв'язку впливу ліків і фізичних навантажень потребує подальших досліджень.

Вплив статі

Хоча дедалі частіше повідомляється про статеві відмінності в епідеміології та патофізіології судинного старіння, доказових даних на цю тему недостатньо (Seeland et al., 2021). Вважається, що до настання менопаузи судинне старіння в жінок відбувається повільніше, ніж у чоловіків, а потім швидкості старіння урівнюються (DuPont et al., 2019; Lu et al., 2020). Менопаузальний перехід підсилює вікове збільшення жорсткості артерій у жінок середнього віку (Samargandy et al., 2020), натомість замісна терапія естрогенами асоціюється зі зниженням артеріального тиску та жорсткості артерій (Scuteri et al., 2001). З іншого боку, в чоловіків із низьким рівнем тестостерону спостерігаються порушення ендотеліальної функції та наростання жорсткості

судин (Moreau et al., 2020). Зважаючи на розбіжності в перебігу судинного старіння, до клінічних досліджень, присвячених судинному старінню, слід у рівних частках включати чоловіків і жінок.

ВИСНОВКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

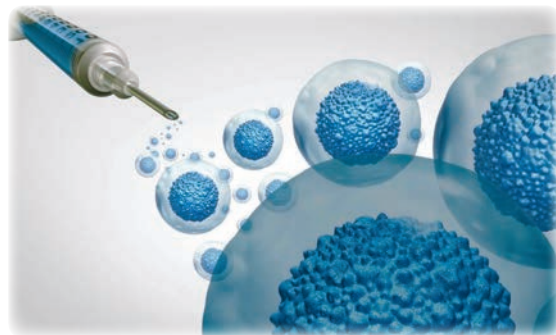
У зв'язку зі збільшенням частки осіб похилого віку актуальність питання судинного старіння зростає. Судинне старіння не лише підвищує витрати на лікування, а й погіршує якість життя, тому надзвичайно важливо розробити методи сприяння здоровому старінню. У судинному старінні беруть участь такі процеси, як окисний стрес, активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, старіння клітин, розлади автофагії, ремоделювання позаклітинного матриксу, кальцифікація судин тощо. Хоча деякі стратегії нефармакологічного та фармакологічного впливу на ці процеси вже відомі, багатогранна природа судинного старіння ускладнює їх застосування й оцінювання ефективності. Деякі з описаних у цьому огляді підходів уже вивчалися в клінічних дослідженнях, але не завжди прицільно в контексті судинного старіння. Однією з причин цього є те, що показники судинного старіння (жорсткість артерій, ендотеліальна дисфункція) рутинно не визначаються в клінічній практиці, відповідно, критеріїв виявлення осіб високого ризику не існує.

Здатність модулювати процеси судинного старіння описано для багатьох відомих фармакопрепаратів, що застосовуються в кардіології та для лікування цукрового діабету 2-го типу, а також для низки нових молекул, але дотепер існує потреба в подальших дослідженнях, здатних довести ефективність і безпеку цих засобів.

Література

Roth L., Dogan S., Tuna B.G., Aranyi T., Benitez S., et al. Pharmacological modulation of vascular ageing: a review from VascAgeNet. *Ageing Res. Rev.* 2023; 92: 102122. doi: 10.1016/j.arr.2023.102122.

КЛІТИННА ТЕРАПІЯ В ЕНДОКРИНОЛОГІЇ: НОВИНИ В ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ



Підготувала канд. мед. наук Тетяна Можина

Цукровий діабет (ЦД) визнано серйозним викликом для глобальної системи охорони здоров'я через стрімке зростання його поширеності, ЦД-асоційованої захворюваності, інвалідності та смертності [14]. Міжнародна діабетична федерація (IDF), зазначаючи, що у 2021 р. у світі на ЦД страждало 537 млн осіб, прогнозує подальше зростання його поширеності: вже у 2045 р. цей показник збільшиться на 12,2% та становитиме понад 783 млн осіб [13]. Протягом 2021-2045 рр. найбільше зростання поширеності ЦД очікується в країнах із середнім рівнем доходу (21,1%) порівняно з країнами з високим (12,2%) та низьким (11,9%) рівнями доходу [13].

Перебіг ЦД 1-го, а іноді й 2-го типу може потребувати проведення інсулінотерапії, яка спричиняє значну кількість побічних дій і несприятливих ефектів, особливо виникнення епізодів гострої неконтрольованої гіпоглікемії [15]. Спочатку як альтернативу звичайній інсулінотерапії намагалися виконувати трансплантацію підшлункової залози (ПЗ), але пересадження цілого органа супроводжується кількома проблемами, включаючи обмежену доступність, відторгнення трансплантата, судинні ускладнення, необхідність довічного застосування імуносупресивних препаратів, боротьбу з наслідками імуносупресії. Останнім часом на зміну трансплантації всієї ПЗ прийшла клітинна терапія, що передбачає введення хворим аутологічного (власні клітини) або аlogenного (донорські) клітинного матеріалу [1]. Саме ця галузь набуває стрімкого розвитку: обсяг світового ринку клітинної терапії у 2023 р. становив 14,52 млрд доларів США й, за прогнозами, протягом 2024-2033 рр. зросте на 20,9% та досягне 97 млрд доларів США вже у 2033 р. [1].

КЛІТИННА ТЕРАПІЯ ЦД

Клітинну терапію ЦД можна умовно поділити на дві великі галузі: власне отримання клітинного матеріалу та його наступне введення із забезпеченням виживання й функціонування в організмі людини.

Отримання клітин для трансплантації: які найефективніші та найбезпечніші?

Клітинна терапія ЦД ґрунтується на використанні стовбурових (мезенхімальних, ембріональних) і нестовбурових (клітини кісткового мозку) клітин [3]. Ембріональні стовбурові клітини (ЕСК) одержують з ембріонів на дуже ранніх етапах розвитку. Ці клітини є плюрипотентними та здатні трансформуватися майже в будь-який тип клітин людського організму (рис. 1). Однак їх використання часто є предметом етичних спорів через однозначну загибель ембріона після забору ЕСК, а також унаслідок декількох властивостей плюрипотентних клітин: вони не здатні уникати впливу імунної системи, тобто є імуногенними, а також, імовірно, терато- й онкогенними [5].

Мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) цінують завдяки їхній здатності диференціюватися в різні типи клітин (кісткові, хрящові, м'язові, жирові, β-клітини ПЗ), можливості їх отримання з різноманітних тканин, включаючи кістковий мозок, жир, пуповину (рис. 1). МСК, на відміну від ЕСК, уникають імунологічних реакцій, а генні маніпуляції з ними не супроводжуються виникненням будь-яких непередбачуваних ускладнень, у тому числі пухлин унаслідок злоякісної трансформації трансплантованих клітин [6]. МСК здатні трансформуватися в клітини, подібні до β-клітин ПЗ: шляхом спрямованої диференціації отримують інсулінопродукувальні клітини (ІПК). Трансплантація ІПК, одержаних

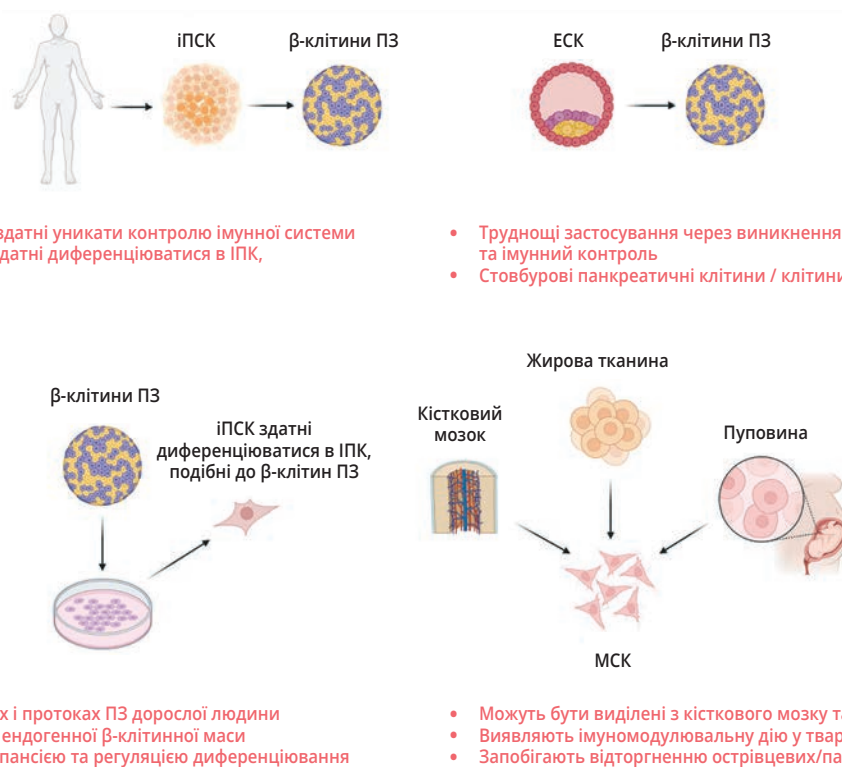
із МСК, асоціюється з приглушеною алогенною відповіддю, яка, з одного боку, не порушує їхньої функціональної активності, а з іншого – дає змогу трансплантованим клітинам вижити під наглядом імунної системи організму [5].

Доказова база

Вже накопичено достатню кількість клінічних досліджень, які дають змогу провести метааналізи ефективності клітинної терапії ЦД. Один з перших метааналізів, заснований на даних 21 клінічного дослідження (серед яких 10 випробувань (n=226) проведено в когорті хворих на ЦД 1-го типу, 11 (n=386) – за участю пацієнтів із ЦД 2-го типу), довів, що введення стовбурових клітин забезпечило покращення вмісту С-пептиду (середня різниця, СР 0,41; 95% довірчий інтервал, ДІ 0,06-0,76) та глікозильованого гемоглобіну – HbA1c (СР -3,46; 95% ДІ від -6,01 до -0,91) у хворих на ЦД 1-го типу [16]. Терапія стовбуровими клітинами ЦД 2-го типу також сприяла зростанню рівня С-пептиду (СР 0,33; 95% ДІ 0,07-0,59), зменшенню HbA1c (СР -0,87; 95% ДІ від -1,37 до -0,37) та потреби в інсуліні (СР -35,76; 95% ДІ від -40,47 до -31,04) [16]. Трансплантація хворим на ЦД 2-го типу МСК асоціювалася зі зниженням рівня HbA1c та потреби в інсуліні, тоді як уведення моноклеарних клітин кісткового мозку забезпечило зменшення потреби в інсуліні та зростання рівня С-пептиду [16].

У нещодавно опублікованій роботі, заснованій на аналізі даних 13 клінічних випробувань (n=302), доведено, що трансплантація МСК асоційована з тенденцією до зниження середнього рівня глікемії натще (СР 1,78; 95% ДІ від -1,02 до 4,58; p=0,212), вірогідним зменшенням HbA1c порівняно з вихідним рівнем (СР 0,95; 95% ДІ 0,33-1,57; p=0,003), зниженням потреби в інсуліні (СР 0,19; 95% ДІ 0,07-0,31; p=0,002), певним зростанням рівня С-пептиду натще (СР -0,02; 95% ДІ від -0,07 до 0,02) у хворих на ЦД 1-го та 2-го типів без явних побічних ефектів [6].

Наступними важливими етапами клітинної терапії є доставка стовбурових клітин і забезпечення їх належного функціонування в організмі людини протягом якомога більшого часу, бажано без системної імуносупресії та розвитку ускладнень імуносупресивної терапії [15]. Перші спроби застосування клітинної терапії ЦД передбачали інфузію острівців ПЗ у ворітну вену печінки й обов'язкове призначення імуносупресивних препаратів з метою запобігання відторгненню клітинного трансплантата. Обмежений запас острівців ПЗ та побічні ефекти імуносупресантів (переважно підвищення ризику розвитку неоплазій і супутніх інфекцій) значно стримували застосування цього різновиду клітинної терапії. Подолати зазначені провідні недоліки вчені змогли за допомогою МСК, ЕСК, а також



- Пацієнт-специфічні іПСК здатні уникати контролю імунної системи
- Плюрипотентні клітини здатні диференціюватися в ІПК, подібні до β-клітин ПЗ

- Труднощі застосування через виникнення тератом та імунний контроль
- Стовбурові панкреатичні клітини / клітини – попередники ПЗ

- Локалізуються в острівцях і протоках ПЗ дорослої людини
- Потенціал до регенерації ендогенної β-клітинної маси
- Труднощі з ізоляцією, експансією та регуляцією диференціювання

- Можуть бути виділені з кісткового мозку та жирової тканини
- Виявляють імуномодулювальну дію у тваринних моделях
- Запобігають відторгненню острівцевих/панкреатичних трансплантатів

Рис. 1. Потенційні джерела стовбурових клітин для лікування ЦД [10]

Примітка. іПСК – індукована плюрипотентна стовбурова клітина.

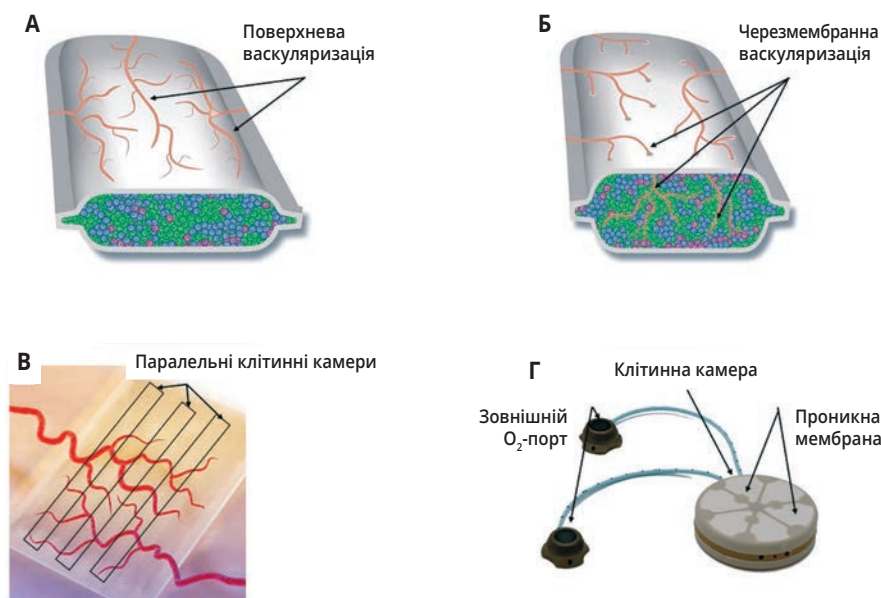


Рис. 2. Різні типи СДК [2]: А – пристрій ViaCyte PEC-Encap; Б – пристрій ViaCyte PEC-Direct; В – пристрій Cell Pouch; Г – пристрій βAir

їх розміщення в спеціальних мікрокапсулах. Зазначена стратегія дістала назву «система доставки клітин» (СДК) та використовується вже понад 40 років. Згодом виробництво СДК вдосконалювалося: мікрокапсули почали розміщати в каркасах різної форми, покривати різноманітними гелями. Таким чином були створені макро- та мікропристрої, які забезпечують васкуляризацію й захист інкапсульованих β-клітин від імунного нагляду (рис. 2).

Провідні СДК, які використовувалися в клінічних дослідженнях

◆ Альгінатні мікрокапсули

Застосування альгінату, аніонного полісахариду з різних видів водоростей, сприяло створенню мікрокапсули з особливими фізико-хімічними властивостями, завдяки яким забезпечується захист трансплантованих β-клітин. Альгінатні мікрокапсули стали першими СДК: їх використання дало змогу трансплантувати 15 000 острівців ПЗ (еквівалент – панкреатичні острівці на кілограм) в очередину пацієнтів, які раніше перенесли трансплантацію та приймали імуносупресанти. Трансплантовані людські острівці ПЗ виробляли інсулін, і реципієнти не залежали від уведення екзогенного інсуліну майже 9 місяців [12]. Однак у подальших клінічних випробуваннях не вдалося досягти таких самих результатів без супутньої імуносупресії. Недостатнє очищення альгінату та наявність у ньому білків, поліфенолів, ендотоксинів можуть погіршити виживання трансплантата.

Інший терапевтичний підхід передбачає інкапсуляцію панкреатичних острівців разом з МСК та безклітинним панкреатичним екстрацелюлярним матриксом, який підтримує ріст і функціонування острівців. Згідно з цією методикою введення альгілату натрію та гіалуранової кислоти сприяє синтезу колагену, тоді як оптимальне перенесення води й кисню досягається при використанні пористих 3D-мембран. Гідрогель прискорює реепітелізацію, зменшує запалення [6].

◆ Пристрій Encaptra від компанії ViaCyte

На противагу мікрокапсулюванню було розроблено метод «напівпроникних мішечків», зокрема пристрій Encaptra, який імплантують підшкірно. Encaptra містить клітини – попередники ПЗ, отримані з ЕСК, які здатні диференціюватися в зрілі β-клітини та нормалізувати рівень глікемії [8]. У першому дослідженні, проведеному у 2014 р., пристрій VC-01, або PEC-Encap, імплантували хворим на ЦД 1-го типу без призначення імуносупресивних засобів. Дослідження підтвердило безпечність пристрою, але пізніше розвинувся індукований гіпоксією некроз клітин [9]. Наступна модифікація цього пристрою під назвою VC-02 має більший розмір пор, що, з одного боку, полегшує васкуляризацію, а з іншого – нівелює імуноізолювальний ефект. Зазначені зміни дали змогу знизити потребу в інсуліні в більшості учасників дослідження протягом 1 року [2]. З метою зниження імуногенності й усунення необхідності прийому імунодепресантів компанія ViaCyte вирішила використовувати

спінений політетрафторетилен, якому притаманні одразу імуноізолювальні та проангіогенні властивості [2].

◆ Пристрій Cell Pouch від компанії Sernova

Cell Pouch являє собою комбіновану методику, яка передбачає використання острівцевих клітин, вирощених поза організмом реципієнта, та «вбудованого» пристрою для їх зберігання й доставки – власне, того самого «мішечка» [11]. Імплантація Cell Pouch відбувається у два етапи з інтервалом у декілька тижнів: спочатку під загальною анестезією аксесуар уживлюється під шкіру в ділянці живота. Після досягнення максимальної спорідненості з організмом пацієнта виконують 2-й етап трансплантації: пересаджують *in situ* кілька тисяч острівцевих клітин. Зовнішня оболонка Cell Pouch містить тонкі пори, через які з часом проростають капіляри; всередині передбачені мікротрубки, що стають місцем для приживлення острівцевих клітин з ідеальними умовами.

Пристрій Cell Pouch, площа якого менша за таку візитівки, а товщина – всього декілька міліметрів, можна згорнути та помістити в підшкірно-жирову клітковину живота. Після імплантації пристрій розгортають і приблизно через 3 тижні заповнюють стовбуровими клітинами. «Навколо цих клітин продовжуватимуть рости тканини, їх живитимуть кровоносні судини, а ІПК перебуватимуть в організмі пацієнта середовищі», – стверджують представники компанії Sernova. Отже, «клітинний мішечок» практично трансформується в орган, який генерує дефіцитний інсулін; безперечно, Cell Pouch не можна назвати повноцінною або автономною ПЗ, але цей пристрій не можна вважати повністю чужорідним тілом, який буде атакований імунною системою. Виробник вважає, що Cell Pouch зможе функціонувати необмежений час, оскільки пристрій виготовляють зі спеціального нейтрального стабільного полімеру, який не має деградувати. У клінічному дослідженні доведено, що імплантація Cell Pouch сприяє стимуляції синтезу С-пептиду протягом 9 місяців, зниженню рівня HbA1c з 10,6 до 7,6%, зменшенню добової дози екзогенного інсуліну із 49 до 28 Од [11]. Нині компанія Sernova працює над можливістю позбавлення пацієнтів від пожиттєвого прийому імуносупресантів завдяки розміщенню β-клітин у гідрогелевих капсулах та їх «маскуванню» від імунної системи хазяїна.

◆ Пристрій βAir від компанії Beta O₂

βAir відрізняється від інших СДК тим, що не тільки містить клітини в імуноізолювальному режимі, але й забезпечує безперервне постачання екзогенного кисню для імплантованих β-клітин,

задовольняючи їхні метаболічні потреби. Клітини, які розміщені в пласкій альгінатовмісній плиті з гіалуроновою кислотою, відокремлені від зовнішнього середовища напівпроникною гідрофільною мембраною з політетрафторетиленом, розмір пор якої становить 0,4 мкм [2]. Саме цей комплекс альгінату та мембрани забезпечує часткову імуноізоляцію імплантованих β-клітин. Противники методики βAir припускають, що постійна залежність від кисню асоційована з високим ризиком інфікування, незважаючи на досягнуте покращення виживаності інкапсульованих острівців [2].

ЛАНТИДРА ВІД КОМПАНІЇ CELLTRANS INC – ЛІДЕР КЛІТИННОЇ ТЕРАПІЇ ЦД

Попри велику кількість наявних і розроблених нових СДК найграндіозніше просування отримав препарат для клітинної терапії під торговою назвою Лантидра (доніслецел), який має вигляд «звичайного» інфузійного розчину. Саме Лантидра схвалений Управлінням США з контролю продовольства та медикаментів (FDA) для лікування ЦД 1-го типу й уже офіційно присутній на фармацевтичному ринку [4]. За своїм складом Лантидра є першим алогенним засобом клітинної терапії, який містить острівцеві клітини ПЗ, отримані від померлого донора. Лантидра може бути призначена дорослим хворим на ЦД 1-го типу, які не можуть досягти цільового рівня глікемії через повторювані епізоди тяжкої гіпоглікемії, незважаючи на оптимальну протидіабетичну фармакотерапію [4].

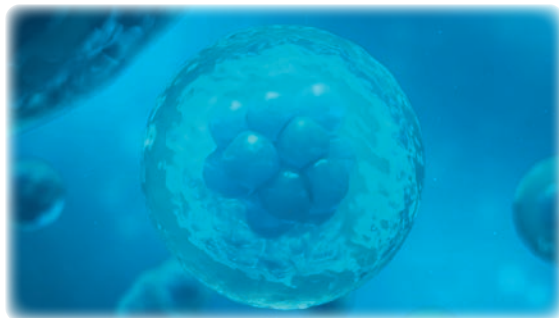
Лантидра складається із суспензії клітин ПЗ, вкритих біосумісною речовиною, яка пропускає поживні речовини й інсулін, водночас захищаючи їх від імунної системи пацієнта. Розчин доніслецелу вводять у ворітну печінкову вену за допомогою лапароскопічного або відкритого хірургічного доступу; черезшкірний або трансвенозний черезпечінковий доступ також можливий, але визнаний непрактичним [7].

Очікується, що трансплантація Лантидри допоможе ефективно відновити добрий контроль за глікемією, який зберігатиметься щонайменше кілька років, а також зменшить залежність від екзогенного інсуліну [7]. Два клінічні дослідження, проведені компанією-виробником, свідчать, що введення Лантидри покращує якість життя пацієнтів, даючи їм змогу виконувати різноманітні повсякденні активності, які не були можливими до трансплантації [7]. Трансплантація острівців у складі Лантидри сповільнює чимало виснажливих вторинних ускладнень і супутніх захворювань ЦД (атеросклероз, ретинопатію) або сприяє їх регресуванню [7].

ВИСНОВКИ

Сучасна клітинна терапія ЦД передбачає застосування МСК, ЕСК та нестовбурових клітин, які допомагають відновити функцію β -клітин ПЗ із забезпеченням часткової імунної толерантності. Метааналізи довели клінічну ефективність і безпечність трансплантації МСК у лікуванні ЦД. Інноваційна клітинна терапія ЦД вже стала реальністю сучасної медицини: препарат Лантидра, перший представник клітинної терапії, схвалений FDA, вже рятує життя хворих на ЦД 1-го типу.

Завдяки встановленню нових важливих рубежів клітинної терапії, спрямованих на оптимізацію способів інкапсуляції, доставки й імплантації клітин для гарантування безпечного й ефективного відновлення кількості острівців ПЗ без хронічної залежності від імуносупресивних засобів, можна очікувати на появу нових засобів, здатних частково відновити функцію ПЗ та нормалізувати стан хворих на ЦД.



Література

1. Cell Therapy Market Size, Share, and Trends 2024 to 2034. Available at: <https://www.precedenceresearch.com/cell-therapy-market>.
2. Dang H.P., Chen H., Dargaville T.R., Tuch B.E. Cell delivery systems: toward the next generation of cell therapies for type 1 diabetes. *J. Cell. Mol. Med.* 2022 Sep; 26 (18): 4756-4767. doi: 10.1111/jcmm.17499.
3. El-Kadiry A.E., Rafei M., Shammaa R. Cell therapy: types, regulation, and clinical benefits. *Front. Med. (Lausanne)*. 2021 Nov 22; 8: 756029. doi: 10.3389/fmed.2021.756029.
4. FDA approves first cellular therapy to treat patients with type 1 diabetes. Available at: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-cellular-therapy-treat-patients-type-1-diabetes>.
5. Ghoneim M.A., Gabr M.M., El-Halawani S.M., et al. Current status of stem cell therapy for type 1 diabetes: a critique and a prospective consideration. *Stem Cell Res. Ther.* 2024; 15: 23. doi: 10.1186/s13287-024-03636-0.
6. Habiba U.E., Khan N., Greene D.L., Ahmad K., Shamim S., Umer A. Meta-analysis shows that mesenchymal stem cell therapy can be a possible treatment for diabetes. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2024 May 10; 15: 1380443. doi: 10.3389/fendo.2024.1380443.
7. Lantidra™. First FDA-approved, cellular therapy to treat type 1 diabetes. Available at: <https://www.lantidra.com>.
8. Kirk K., Hao E., Lahmy R., Itkin-Ansari P. Human embryonic stem cell derived islet progenitors mature inside an encapsulation device without evidence of increased biomass or cell escape. *Stem Cell Res.* 2014; 12 (3): 807-814.
9. Pullen L.C. Stem cell-derived pancreatic progenitor cells have now been transplanted into patients: report from IPITA 2018. *Wiley Online Library*, 2018. P. 1581-1582.
10. Raoufinia R., Rahimi H.R., Saburi E., Moghbeli M. Advances and challenges of the cell-based therapies among diabetic patients. *J. Transl. Med.* 2024 May 8; 22 (1): 435. doi: 10.1186/s12967-024-05226-3.
11. Sernova Corp presents positive preliminary safety and efficacy data in its phase I/II clinical trial for type 1 diabetes. *Biospace*, 2019. Available at: <https://www.biospace.com/article/sernova-corp-presents-positive-preliminary-safety-and-efficacy-data-in-its-phase-i-ii-clinical-trial-for-type-1-diabetes>.
12. Soon-Shiong P., Heintz R.E., Merideth N., et al. Insulin independence in a type 1 diabetic patient after encapsulated islet transplantation. *Lancet.* 1994; 343 (8903): 950-951.
13. Sun H., Saeedi P., Karuranga S. IDF Diabetes Atlas: global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2022 Jan; 183: 109119. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109119.
14. Vos T., Lim S.S., Abbafati C., Abbas K.M., Abbasi M., Abbasifard M., et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet.* 2020; 396 (10258): 1204-1222.
15. Wassmer C.H., Lebreton F., Bellofatto K., Bosco D., Berney T., Berishvili E. Generation of insulin-secreting organoids: a step toward engineering and transplanting the bioartificial pancreas. *Transpl. Int.* 2020 Dec; 33 (12): 1577-1588. doi: 10.1111/tri.13721.
16. Zhang Y., Chen W., Feng B., Cao H. The clinical efficacy and safety of stem cell therapy for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Aging Dis.* 2020 Feb 1; 11 (1): 141-153. doi: 10.14336/AD.2019.0421.

VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС У КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ОЖИРІННЯ ТА ПОРУШЕНЬ МЕТАБОЛІЗМУ

Підготувала канд. біол. наук Олександра Демецька

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, з 1990 року кількість людей у світі, що страждають на ожиріння, зросла більш ніж удвічі.

У 2022 році 2,5 млрд дорослих (віком 18 років і старше) мали надлишкову вагу (індекс маси тіла (ІМТ) ≥ 25 кг/м²), із них 890 млн жили з ожирінням (ІМТ ≥ 30 кг/м²) [1]. Прогнозується, що найближчими десятиліттями ожиріння стане ключовим чинником зниження тривалості життя, а його вплив на розвиток метаболічних порушень, як-от цукровий діабет (ЦД) 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, серцево-судинні й онкологічні захворювання, стане ще критичнішим.

ПРОБЛЕМА ОЖИРІННЯ ТА МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ У СУЧАСНІЙ КЛІНІЧНІЙ ПРАКТИЦІ

Ожиріння – це хронічне захворювання, що характеризується аномальним або надмірним накопиченням жиру в організмі й пов'язане зі значним погіршенням якості життя та скороченням його тривалості. Ожиріння зазвичай асоційоване з іншими метаболічними порушеннями, як-от ЦД 2-го типу, неалкогольна жирова хвороба печінки, серцево-судинні захворювання, хронічна хвороба нирок та онкопатологія. Провокувальними чинниками виступають малорухливий спосіб життя, надмірне/незбалансоване харчування, генетичні, екологічні детермінанти тощо.

Абдомінальне ожиріння є найчастіше спостережуваним компонентом метаболічного синдрому, середня поширеність якого становить 31% і пов'язана з дворазовим підвищенням ризику ішемічної хвороби серця, цереброваскулярних захворювань, а також півтораразовим збільшенням ризику смерті від усіх причин.

Своєю чергою, ефективне лікування ожиріння сприяє зниженню смертності від діабету на 92%, раку – на 60%, ішемічної хвороби серця – на 56% і смертності від усіх причин – на 40% [2].

Основними терапевтичними підходами в лікуванні ожиріння є модифікація способу життя, включаючи корекцію дієти та підвищення фізичної активності. Проте ці методи, на жаль, мають обмежену ефективність у довгостроковій перспективі: більшість пацієнтів, які втрачають вагу, знову набирають її протягом 5 років.

Баріатрична хірургія є найефективнішим на сьогодні методом лікування ожиріння, проте ця процедура не позбавлена ризику та призводить до летальності з частотою 0,5%. Медикаментозне лікування обмежене через неприйнятні побічні явища чи вкрай незначну ефективність.

Отже, залишається актуальним пошук засобів ефективної корекції ожиріння та метаболічних порушень із прийнятним профілем безпеки.

VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС: ІННОВАЦІЙНИЙ КОМПЛЕКС ДЛЯ КОРЕКЦІЇ ЗАЙВОЇ ВАГИ ТА ПІДТРИМКИ ЗДОРОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ

Накопичення надмірної кількості жирової тканини в організмі, що призводить до розвитку ожиріння, відбувається внаслідок тривалого дисбалансу між енергоспоживанням та енергетичними витратами. Сучасні дослідження підтримують гіпотезу, що пацієнти з так званим фенотипом низької енергії мають підвищену схильність до набору ваги через уповільнений метаболізм у стані спокою, низьку фізичну активність або комбінацію цих чинників.

Останні наукові дані підтверджують, що 7-кето-дегідроепіандростерон (7-кето-ДГЕА), один з метаболітів ДГЕА, є потужним стимулятором метаболізму та має більший термогенний ефект, аніж сам ДГЕА. 7-кето-ДГЕА модулює термогенез, підвищуючи швидкість метаболізму та сприяючи ефективнішому зниженню ваги в пацієнтів з ожирінням. Окрім того, цей стероїд стимулює метаболізм глюкози та покращує серцево-судинну функцію, що є критично важливим для пацієнтів із супутніми метаболічними порушеннями, як-от ЦД 2-го типу й артеріальна гіпертензія [3].

VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС – єдиний на ринку України комплекс, що містить 7-кето-ДГЕА, спеціально розроблений для оптимізації процесів корекції зайвої ваги. Він сприяє підвищенню швидкості метаболізму на 20-25%, знижує запаси вісцерального жиру, покращує м'язовий тонус і запобігає «ефекту рикошету» після зниження ваги. Крім того, комплекс знижує апетит і покращує самоконтроль пацієнтів, що сприяє успішному дотриманню рекомендацій щодо харчування та способу життя.

Основними перевагами корекції метаболізму комплексу VITAGEN® № 29 є такі:

- прискорення метаболізму компенсує його зниження під час низькокалорійних дієт, що підвищує ефективність програми зниження ваги;
- полегшення перебігу дієти та підвищення мотивації завдяки зниженню стресу, пов'язаного з харчовими обмеженнями;
- швидкі та виражені результати в зниженні ваги, що позитивно впливають на перебіг супутніх захворювань (ЦД 2-го типу, артеріальна гіпертензія тощо);
- довготривала підтримка здорового метаболізму й загального самопочуття пацієнта, що забезпечує стійке зниження ваги та покращення якості життя.

Фармакологічні властивості

До складу комплексу **VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС** входять 7-кето-ДГЕА – 100 мг, L-тирозин – 100 мг, йод (йодид калію) – 100 мкг, холіну бітарtrat – 50 мг, інозитол – 50 мг, спаржі аптечної екстракт – 100 мг, марганець (марганцю бісгліцинат) – 5 мг, мідь (міді бісгліцинат) – 0,5 мг.

Фармакологічні властивості компонентів комплексу вивчено в численних дослідженнях. Механізм дії 7-кето-ДГЕА полягає в прискоренні метаболізму, стимуляції ліполізу та зменшенні жирових відкладень. 7-кето-ДГЕА розщеплює на енергетичні потреби жири (підвищує ліполіз і термогенез), сприяє утворенню амінокислот, білків і зміцненню м'язового корсета. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому перехресному дослідженні дорослих з надмірною вагою, які дотримувалися дієти з обмеженням калорій, було встановлено, що 7-кето-ДГЕА підвищує швидкість метаболізму в стані спокою вище базальних рівнів і є ефективним у людей з ожирінням і порушенням енерговитрат [4].

Відомо, що підвищені рівні тирозину зменшують споживання їжі, а отже, можуть забезпечити нові терапевтичні цілі, зокрема в контролі апетиту [5]. L-тирозин зменшує тягу до висококалорійної їжі (солодкої, жирної тощо) та забезпечує підвищення самоконтролю й мотивації до бажаного результату. Він сприяє зменшенню порції їжі, потрібної для насичення (на 36%), а також запобігає переїданню завдяки прискоренню відчуття ситості. Крім модуляції апетиту, L-тирозин стимулює розпад жирів і вироблення енергії з жирової тканини (отже, зниження маси тіла також відбувається шляхом «спалювання» жирових відкладень і зменшення маси вісцерального жиру).

Інозитол – цукровий спирт, що є визнаним ключовим компонентом фосфоліпідів клітинних мембран, відіграє вирішальну роль у клітинних сигнальних шляхах і сприяє покращенню глікемічних відповідей. За даними метааналізу, прийом пероральних добавок інозитулу позитивно впливає на зниження ІМТ [6].

Холін є важливою поживною речовиною, зокрема для підтримки адекватного ліпідного обміну. Додавання в їжу холіну збільшує м'язову масу та зменшує жирові відкладення. У канадському великому популяційному перехресному дослідженні (n=3214) було показано, що підвищене споживання холіну з їжею пов'язане з кращим складом тіла дорослого населення [7].

Інтерес становить спільна дія холіну й інозитулу. Зокрема, вони чинять ліпотропну дію, тим самим впливаючи на вісцеральний жир (зниження накопичення жирових відкладень навколо внутрішніх органів), саркопенію (зменшення жирової дистрофії м'язових, нервових і судинних провідних стволів) і стеатоз (запобігання жировій дистрофії паренхіматозних органів або її зменшення).

Вищі рівні споживання холіну й інозитулу асоційовані з кращою конституцією тіла. Встановлено, що в осіб із зайвою вагою або ожирінням щоденне споживання холіну на 21-44% нижче, ніж у осіб з нормальним ІМТ.

Також холін та інозитол спільно чинять нейпротекторну дію. Холін бере участь у мієлінізації нервових волокон і нервово-м'язовій передачі сигналу (холінергічна іннервація), тоді як інозитол відповідає за передачу імпульсу всередині нейронів.

Екстракт коренів спаржі, мідь і марганець у складі комплексу мають детоксикаційний ефект, чинять м'яку сечогінну дію та покращують функцію нирок. Біологічно активні речовини спаржі сприяють зниженню ІМТ за рахунок жирової тканини, чинять антисклеротичну дію, активують ферменти ліполізу й термогенезу, забезпечують синтез компонентів мембран клітин, вітамінів і амінокислот, а також позитивно впливають на стан шкіри, волосся та нігтів, сприяють нормальному функціонуванню кісток, сухожилів і м'язів [8, 9].

Клінічна ефективність

Ефективність та безпеку компонентів комплексу **VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС** на основі 7-кетодігидроетаноїчної кислоти (7-кетодігидроетаноїчної кислоти) всебічно вивчено в клінічних дослідженнях. За даними систематичного огляду, застосування комплексу із 7-кетодігидроетаноїчної кислоти сприяє значному зниженню маси тіла та відсотка жиру в організмі, а також збільшенню швидкості метаболізму в спокої [10].

Зокрема, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження комплексу із 7-кетодігидроетаноїчної кислоти в здорових дорослих з надмірною вагою ($n=30$, середній вік – $44,5 \pm 11,5$ років, середній ІМТ – $31,9 \pm 6,2$ кг/м²) показало, що застосування 7-кетодігидроетаноїчної кислоти (100 мг двічі на день 8 тижнів) у поєднанні з помірними фізичними вправами й низькокалорійною дієтою значно зменшує масу тіла та жирові відкладення порівняно з лише фізичними вправами й низькокалорійною дієтою. Крім того, 7-кетодігидроетаноїчна кислота значно підвищував рівень трийодтироніну, але не впливав на рівні тиреотропного гормону та тироксину; це вказує на те, що він не чинить негативного впливу на функцію щитоподібної залози в короткостроковій перспективі [10].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні здоровим дорослим ($n=35$, вік – 40-69 років, ІМТ – $27,0-42,7$ кг/м²) з надмірною вагою призначали комплекс із 7-кетодігидроетаноїчної кислоти (200 мг/добу) протягом 8 тижнів або плацебо мальтодекстрину з дотриманням дієти з обмеженням калорій (105 кДж/кг). Пацієнти основної групи втратили значно більше ваги через 8 тижнів, аніж ті, хто приймав плацебо ($2,15 \pm 2,38$ та $0,72 \pm 2,12$ кг відповідно). Зміна ІМТ в основній групі була значною порівняно зі зміною в групі плацебо ($0,71 \pm 0,79$ та $0,01 \pm 1,05$ кг/м² відповідно). Основний обмін учасників, які застосовували комплекс із 7-кетодігидроетаноїчної кислоти, зростав на понад 20%. Комплекс добре переносився, і не відзначалося значних побічних ефектів. Було зроблено висновок, що комплекс із 7-кетодігидроетаноїчної кислоти в поєднанні з низькокалорійною дієтою та програмою фізичних вправ забезпечили значну втрату ваги порівняно з лише дієтою й фізичними вправами [12].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було оцінено здатність комплексу із 7-кетодігидроетаноїчної кислоти впливати на швидкість метаболізму в спокої. Здорові дорослі ($n=47$) з надмірною вагою отримували три капсули 7-кетодігидроетаноїчної кислоти двічі на день або ідентичне плацебо та дотримувалися дієти з обмеженням калорій і програми фізичних вправ протягом 8 тижнів. Учасники, які приймали продукт для схуднення, мали значне збільшення швидкості метаболізму (на 7,2% в основній групі проти зниження на 0,7% у групі плацебо), а також значне зменшення окружності (3,78 см у групі лікування проти 2,07 см у групі плацебо) [13].

Профіль безпеки

Дослідження продемонстрували сприятливий профіль безпеки компонентів комплексу **VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС** на основі 7-кетодігидроетаноїчної кислоти. Комплекс добре переноситься, не спричиняє лікарських взаємодій і серйозних побічних ефектів [4, 10, 12, 13]. Під час його застосування не спостерігалось істотних змін життєво важливих показників, рівня цукру в крові, тестостерону й естрадіолу, функції печінки та нирок або загального споживання калорій [11].

Показання до застосування

VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС застосовують для корекції надлишкової маси тіла в осіб з ожирінням, метаболічним синдромом, ЦД, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією, порушеннями роботи нирок, ішемічною хворобою серця й остеоартрозом.

Комплекс покращує метаболізм при дотриманні дієти, підвищує обмін речовин на 20-25% як у стані спокою, так і під час навантажень, зменшує жирові відкладення в зоні живота, талії та стегон, запобігає повторному набору кілограмів («ефект рикошету»), надає тілу рельєфності. Він зменшує ризики імпульсивних зривів і переїдань, забезпечує організм енергією та покращує емоційний стан.

Додатковими ефектами є детоксикаційна дія, зменшення набряків і поліпшення функції нирок, а також покращення провідності периферичних нервових волокон. Окрім того, комплекс поліпшує стан опорно-рухового апарату, знижує ламкість кісток, покращує стан шкіри та волосся, репродуктивну функцію в чоловіків і жінок, підвищує фертильність і здатність до виношування плода, захищає внутрішні органи від дії внутрішніх і зовнішніх пошкоджувальних чинників.

Режим дозування

КОМПЛЕКС VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС зазвичай приймають по 1 капсулі 2 рази на день протягом 8 тижнів. Утім, тривалість і режим прийому визначає анамнез. Зокрема, щоденний прийом до 12 місяців рекомендовано при зайвій вазі ≥ 10 років: комплекс приймають курсом 2-6 місяців, потім після перерви (1-2 місяці) призначають повторний курс. За наявності зайвої ваги < 10 років тривалість курсу становить 2-4 місяці, за потреби курс повторюють.

ВИСНОВОК

VITAGEN® № 29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС – єдиний в Україні інноваційний комплекс із 7-кетодігидроепіандростерону для корекції зайвої ваги та підтримки здорового метаболізму. Він прискорює метаболізм, зменшує запаси вісцерального жиру, масу тіла й ІМТ, а також запобігає «ефекту рикошету» при дотриманні дієти та знижує апетит. Комплекс добре переноситься, не спричиняє лікарських взаємодій і побічних ефектів.

Література

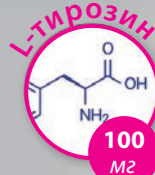
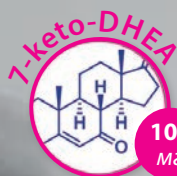
1. WHO. Obesity and overweight. March 2024. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
2. Engin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2017; 960: 1-17. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_1.
3. Hampl R. 7-keto-DHEA and thermogenesis. *Physiol. Res.* 1998; 25: 123-125.
4. Zenk J.L., Frestedt J.L., Kuskowski M.A. HUM5007, a novel combination of thermogenic compounds, and 3-acetyl-7-oxo-dehydroepiandrosterone: each increases the resting metabolic rate of overweight adults. *J. Nutr. Biochem.* 2007; 18 (9): 629-634. doi: 10.1016/j.jnutbio.2006.11.008.
5. De Silva A., Bloom S.R. Gut hormones and appetite control: a focus on PYY and GLP-1 as therapeutic targets in obesity. *Gut Liver.* 2012; 6 (1): 10-20. doi: 10.5009/gnl.2012.6.1.10.
6. Zarezadeh M., Dehghani A., Faghfoury A.H., et al. Inositol supplementation and body mass index: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Obes. Sci. Pract.* 2021; 8 (3): 387-397. doi: 10.1002/osp4.569.
7. Gao X., Wang Y., Randell E., et al. Higher dietary choline and betaine intakes are associated with better body composition in the adult population of Newfoundland, Canada. *PLoS One.* 2016; 11 (5): e0155403. doi: 10.1371/journal.pone.0155403.
8. Liu Y., Miao J. An emerging role of defective copper metabolism in heart disease. *Nutrients.* 2022; 14 (3): 700. doi: 10.3390/nu14030700.
9. Chrubasik C., Maier T., Dawid C., et al. An observational study and quantification of the actives in a supplement with *Sambucus nigra* and *Asparagus officinalis* used for weight reduction. *Phytother. Res.* 2008; 22 (7): 913-918. doi: 10.1002/ptr.2415.
10. Jeyaprakash N., Maeder S., Janka H. A systematic review of the impact of 7-keto-DHEA on body weight. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2023; 308 (3): 777-785. doi: 10.1007/s00404-022-06884-8.
11. Kaiman D.S., Colker C.M., Swain M.A., et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of 3-acetyl-7-oxo-dehydroepiandrosterone in healthy overweight adults. *Current Therapeutic Research.* 2000; 61 (7): 435-442. doi: 10.1016/S0011-393X(00)80026-0.
12. Zenk J.L., Tami R., et al. The effect of 7-Keto Naturalean™ on weight loss: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Current Therapeutic Research.* 2002; 63 (4): 263-272.
13. Zenk J.L., Leikam S.A., Kassen L.J., et al. Effect of lean system 7 on metabolic rate and body composition. *Nutrition.* 2005; 21 (2): 179-185. doi: 10.1016/j.nut.2004.05.025.

VITAGEN® МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС

КОМПЛЕКС
№

29

МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС – ВАГА МІНУС!



КОМПОНЕНТИ КОМПЛЕКСУ ВІТАДЖЕН №29 МЕТАБОЛІЗМ ПЛЮС
ПРИ ЗАСТОСУВАННІ З ДІЄТОЮ ТА ФІЗИЧНИМИ ВПРАВАМИ СПРІЯЮТЬ¹:

**зниженню
зайвої ваги**

В 3 рази сильніше,
ніж за самої дієти



**прискоренню
метаболізму**

Більше + 23%



**збільшенню
м'язової маси**

В середньому на 0,5 кг
за 8 тижнів



1 капсула на добу після їди протягом 1-3 місяці (за рекомендацією лікаря курс прийому може бути продовжений)²

L-ТИРОКСИН

Левотироксину натрію

50/75/100/125/150 мкг

БЕРЛІН-ХЕМІ

БЕЗ
лактози¹⁻⁴

Стабільність дози⁵
проти гіпотиреозу¹⁻⁴

СКОРОЧЕНА ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарських засобів

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ
(L-THYROXIN 50 BERLIN-CHEMIE/L-THYROXIN 100 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 75 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 125 BERLIN-CHEMIE),

L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ (L-THYROXIN 150 BERLIN-CHEMIE).

Склад:

діюча речовина: levothyroxine sodium; 1 таблетка містить левотироксину натрію 50 мкг або 100 мкг; 1 таблетка 75 мкг містить левотироксину натрію 75 мкг; 1 таблетка 125 мкг містить левотироксину натрію 125 мкг; 1 таблетка 150 мкг містить левотироксину натрію 150 мкг; допоміжні речовини: кальцію гідрофосфат дигідрат, целюлоза мікрокристалічна, декстрин, натрію крохмальгліколат (тип А), гліцериди довголанцюгові парціальні.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Тиреоїдні гормони. Код АТХ Н03А А01.

Показання.

L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ: доброякісний зоб з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; профілактика рецидиву зоба після резекції зоба з еутиреїдним станом функції щитовидної залози; замісна терапія при гіпотиреозі різної етіології; допоміжний засіб для тиреостатичної терапії гіпертиреозу після досягнення еутиреїдного функціонального стану; супресивна та замісна терапія раку щитовидної залози, головним чином після тиреоїдектомії. Для L-ТИРОКСИН 100/150 БЕРЛІН-ХЕМІ: як діагностичний засіб при проведенні тесту тиреоїдної супресії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин. Нелікований гіпертиреоз будь-якого походження. Нелікована недостатність кори надниркових залоз. Нелікована гіпофізарна недостатність (це призводить до недостатності кори надниркових залоз, що потребує лікування). Гострий інфаркт міокарда. Гострий міокардит. Гострий панкреатит. Під час вагітності одночасне застосування левотироксину і будь-якого тиреостатичного засобу протипоказане (більш детальна інформація щодо застосування у період вагітності або годування груддю наведена в розділі «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Побічні реакції.

Якщо дозу пацієнт не переносить, що буває дуже рідко, або у випадку передозування, особливо при надто швидкому підвищенні дози на початку лікування, можливе виникнення типових симптомів гіпертиреозу. При гіперчутливості до левотироксину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату можливі алергічні реакції з боку шкірних покривів (наприклад, шкірний висип, кропив'янка) і дихальних шляхів. Є окремі повідомлен-



ня про розвиток анафілактичного шоку. У цьому випадку застосування препарату треба відмінити. Повний перелік можливих побічних реакцій зазначений в інструкції для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/75/100/125/150 БЕРЛІН-ХЕМІ.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. БЕРЛІН-ХЕМІ АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Глінкер Вег 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Особливо уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50 БЕРЛІН-ХЕМІ/L-ТИРОКСИН 100 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/01 і № UA/8133/01/02 від 12.10.2020 р. № 2313, L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/03, L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/04, L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ, РП № UA/8133/01/05 від 12.10.2020 р. № 2313, а саме з повним переліком протипоказань, побічних реакцій та особливостей застосування.

- Інструкція для медичного застосування лікарських засобів L-ТИРОКСИН 50/100 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/02 та № 8133/01/01.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 75 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/03.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 125 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/04.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу L-ТИРОКСИН 150 БЕРЛІН-ХЕМІ від 12.10.2020 р. No. 2313, РП № UA/8133/01/05.
- Patel H, Stalcup A, Dansereau R, Sak A. The effect of excipients on the stability of levothyroxine sodium pentahydrate tablets. Int J Pharm. 2003 Oct 2;264(1-2):35-43. doi: 10.1016/s0378-5173(03)00387-9. PMID:12972334.

UA-Thy-01-2024-V1-Press. Останній перегляд 02.02.2024.



Інформація про рецептурні лікарські засоби для спеціалістів охорони здоров'я, медичних і фармацевтичних працівників.

Представництво «БЕРЛІН-ХЕМІ / А. МЕНАРІНІ УКРАЇНА ГмбХ»
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29, тел.: +38 (044) 494-33-88.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI