

№ 6 / 2022 ЕНДОPractice

Освітньо-практичний журнал

- Конгрес Європейської асоціації з вивчення діабету (2022)
- Багатоликий цукровий діабет. Чи потрібне оновлення класифікації? Розповідний огляд
- Елемент для життя й інтелекту: історія відкриття йоду та його вплив на організм





**Зниження
кардіо-
васкулярних
ризиків^{1, 2}**



**Суттєве
зниження
HbA_{1c}³⁻⁹**



**Істотне
зниження
маси тіла³⁻⁹**



**Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу^a
За рекомендаціями ADA 2022 слід обрати арГПП-1,
перш ніж призначити інсулін, коли це можливо.¹⁰**

Скорочена інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)***

Реєстраційне посвідчення № UA/12124/01/01, Наказ МОЗ України № 341 від 29.03.2017.

Склад: діюча речовина: liraglutide; 1 мл розчину містить 6 мг ліраглутиду — аналога людського глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1), виробленого за допомогою технології рекомбінантної ДНК в *Saccharomyces cerevisiae*; допоміжні речовини: натрію гідрофосфат дигідрат, пропіленгліколь, фенол, натрію гідроксид, кислота хлористоводнева, вода для ін'єкцій. **Лікарська форма.** Розчин для ін'єкцій. **Фармакотерапевтична група.** Препарати, що застосовуються при цукровому діабеті, аналоги глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1). Код АТХ A10BJ02. **Клінічні характеристики.**

Показання. Препарат Віктоза® застосовують для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих, підлітків та дітей віком від 10 років як доповнення до дієти та фізичних вправ: - у монотерапії, коли застосування метформіну вважається недоцільним через непереносимість або протипоказання; - у комбінації з іншими засобами для лікування діабету. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до активної речовини або до інших компонентів препарату, які вказані у списку допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** **Дозування.** Для поліпшення переносимості з боку шлунково-кишкового тракту початкова доза - 0,6 мг ліраглутиду на добу. Через як мінімум 1 тиждень дозу слід підвищити до 1,2 мг. **Спосіб введення.** Віктоза® не можна вводити внутрішньовенно або внутрішньом'язово. Препарат Віктоза® вводять 1 раз на добу у будь-який час незалежно від прийому їжі. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними ефектами протягом клінічних досліджень були розлади органів травлення, серед яких дуже часто зустрічалися нудота і діарея, часто — блювання, запор, біль у черевній порожнині і диспепсія. На початку лікування шлунково-кишкові розлади зустрічаються частіше, проте при продовженні лікування їх вираженість протягом декількох днів або тижнів зазвичай знижується. Крім того, часто виникала гіпоглікемія, а при лікуванні препаратом Віктоза® одночасно і з сульфонілсечовиною. Порушення метаболізму і живлення. Розлади нервової системи. Розлади травної системи. Розлади серцево-судинної системи. Розлади імунної системи. Інфекції та інвазії. Загальні розлади та стан місця введення. Розлади функції нирок та сечовивідних шляхів. Розлади з боку шкіри та підшкірних тканин. Розлади з боку печінки та жовчних проток. Лабораторні дослідження. Термін придатності. 30 місяців. Після першого застосування - 1 місяць. **Умови зберігання.** Зберігати в недоступному для дітей місці. Зберігати в холодильнику (2°C - 8°C) подалі від морозильної камери. Не заморозувати. Після першого застосування зберігати при температурі нижче 30°C або в холодильнику (2°C - 8°C). Не заморозувати. Для запобігання дії світла зберігати шприц-ручку із закритим ковпачком. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Виробник.** А/Т Ново Нордск, Данія / Novo Nordisk A/S, Denmark. **Дата останнього перегляду.** 20.01.2021

a. Під "Для дорослих з цукровим діабетом 2 типу" мається на увазі лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету II типу у дорослих.

ADA — American Diabetes Association; арГПП-1 — агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1.
*Ново Нордск. ** Віктоза®. *** Інформацію подано скорочено.

Будь-ласка, ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу перш ніж застосовувати або призначити препарат. Представлена інформація призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я, а також для поширення на конференціях, симпозиумах, семінарах з медичної тематики.

Посилання:

- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee on behalf of the LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):311-322.
- Інструкція для медичного застосування лікарського засобу ВІКТОЗА® (VICTOZA®)
- Pratley R, Nauck M, Bailey T, et al; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. One year of liraglutide treatment offers sustained and more effective glycaemic control and weight reduction compared with sitagliptin, both in combination with metformin, in patients with type 2 diabetes: a randomised, parallel group, open-label trial. *Int J Clin Pract.* 2011;65(4):397-407.
- Nauck M, Rizzo M, Johnson A, Bosch-Traberg H, Madsen J, Cariou B. Once-daily liraglutide versus lixisenatide as add-on to metformin in type 2 diabetes: a 26-week randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* 2016;39(9):1501-1509.
- Buse JB, Nauck M, Forst T, et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet.* 2013;381(9861):117-124.
- Pratley RE, Nauck MA, Barnett AH, et al; Harmony 7 Study Group. Once-weekly albiglutide versus once-daily liraglutide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on oral drugs (HARMONY 7): a randomised, open-label, multicentre, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(4):289-297.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al; LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet.* 2009;374(9683):39-47.
- Dungan KM, Provedano ST, Forst T, et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet.* 2014;384(9951):1349-1357.
- Pratley RE, Nauck M, Bailey T, et al; 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet.* 2010;375(9724):1447-1456.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care.* 2022;45 (Suppl. 1):S125-S143.

ТОВ «Ново Нордск Україна, вул. Болсуновська 13-15, IQ Бізнес Центр, 7-й поверх, 01014, Київ, тел. +38 044 389 4400, www.novonordisk.ua, www.diabet.org.ua

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. Булдигіна (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 «Аванпост», вул. Сурикова, 3, м. Київ, 03035, Україна

Підписано до друку 12.12.2022 р. Наклад 200 прим.

Виходить 6 разів на рік

Айглімет

vildagliptin+metformin

- Вплив на декілька патофізіологічних механізмів¹
- Терапевтично оптимальна комбінація дозувань
- Надійний комплаєнс



Айгліпін®

Vildagliptin

- Глюкозозалежна регуляція вуглеводного обміну²
- Мінімальний ризик гіпоглікемії³
- Протективний вплив на функцію β-клітин⁴



МИСТЕЦТВО ЦІНУВАТИ ЧАС

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІМЕТ

Склад. Діючі речовини: вільдагліптин, метформін гідрохлорид. **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Протидіабетичні препарати. Комбінація пероральних гіпоглікемічних препаратів. Код АТХ A10B D08. **Показання.** Айглімет показаний для лікування пацієнтів із цукровим діабетом II типу, дорослим пацієнтам, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральним прийомом метформіну як монотерапевту у максимально переносимих дозах, або у пацієнтів, які вже отримували лікування комбінацією вільдагліптину та метформіну у вигляді окремих препаратів, у комбінації зі сульфонілсечовиною (трикомпонентна комбінована терапія) як додатковий до дієти та фізичних засіб при лікуванні пацієнтів, стан яких не контролюється належним чином при застосуванні метформіну та сульфонілсечовини, для проведення трикомпонентної комбінованої терапії з інсуліном як додатковий до дієти та фізичних засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабільної дози інсуліну та метформіну як монотерапії не забезпечує належного контролю рівня глюкози. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до вільдагліптину, або метформіну гідрохлориду, або до будь-яких інших компонентів препарату. Діти. Айглімет не рекомендується застосовувати для лікування дітей та підлітків (віком до 18 років). **Побічні реакції.** Більшість випадків були легкими та зникли при продовженні застосування вільдагліптину та метформіну, повний перелік побічних дій можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Айглімет не заміняє інсуліну для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Данілий лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистер, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.Л.** №UA18275/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2022). **Р.Л.** №UA18310/01/01 (наказ МОЗ України від 17 вересня 2020 р. № 2119). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне пакування, маркування, випуск серії з продукції in bulk-фрм-виробника «Юан Фармакс»/итал Продактс Компані ЛПС, Олександрія).

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІПІН

Склад: діюча речовина: вільдагліптин; 1 таблетка містить вільдагліптину 50 мг. **Лікарська форма:** Таблетки. **Фармакотерапевтична група.** Гіпоглікемічні синтетичні та інші засоби. Інгібітори дипептидилпептидази-4. **Показання.** Лікування дорослих пацієнтів з цукровим діабетом II типу. Як монотерапію, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з: метформіном, сульфонілсечовиною, тазозидініоном, у складі потрійної пероральної терапії у комбінації з сульфонілсечовиною та метформіном, у комбінації з інсуліном (з метформіном або без), коли дієта та фізичні вправи разом зі стабільною дозою інсуліну не забезпечують адекватного глікемічного контролю. **Протипоказання.** Відомо гіперчутливість до вільдагліптину або до будь-якої допоміжної речовини. Застосування у період вагітності та годування груддю. Дітям та підліткам віком до 18 років застосування препарату Айгліпін не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендована добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розподіляють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими за характером та тимчасовими і не вимагали припинення лікування. Повний перелік побічних ефектів можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. **Особливості застосування.** Препарат не слід застосовувати для лікування пацієнтів з діабетом I типу або діабетичним кетозидозом. Дослід застосування препарату для лікування пацієнтів з уловимими або тривалими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННЗ, на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліпін не рекомендований для застосування пацієнтам із порушеннями функції печінки, у тому числі пацієнтам, у яких до лікування рівень АЛТ або АСТ більше ніж у 3 рази перевищував верхню межу норми. Контроль рівня ферментів печінки. **Умови зберігання.** Для лікарського засобу не потрібні спеціальні умови зберігання. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистер. По 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.Л.** №UA17556/01/01, від «12» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «12» серпня 2019 р. №1772). **Виробник.** АТ «Фармак».

1. Instruktsiia dlia meditsinogo zastosuвання лікарського засобу Айглімет. 2. El-Oualidhi A, Rehling E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glibenclamide-induced hypoglycemia but reduces glucose-induced glucagon-like peptide 1 and gastric inhibitory polypeptide secretion. J Clin Endocrinol Metab. 2007 Nov;92(11):4165-71. doi: 10.1210/endo.2006-1932. 3. Fonseca V, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycaemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148-1155. Garber A.J., Foley J.E., Banerji M.A. et al. Efficacy of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulfonylurea. Diabetes (Obes Metab) 2008; 10:1047-1056. 4. Eur J Pharmacol. 2011 Jan 15;650(2-3):703-7. doi: 10.1016/j.ejphar.2010.10.062. Epub 2010 Nov 9. The DPP-4 inhibitor vildagliptin increases pancreatic beta cell mass in neonatal rats. Duttaroy A., Voelker J., Meriam K., Zhang X., Ren X., Subramanian K., Hughes TE, Burkey BF.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування можна знайти в інструкції до медичного застосування препарату. Рекламу лікарського засобу. Інформаційний матеріал для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.

УКР/ПРОМ/06/2021/АЙМ/АЙГ/ДМ/001

АТ «Фармак», 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 63, тел.: +38 (044) 239-19-40 | факс: +38 (044) 485-26-86 e-mail: info@farmak.ua | www.farmak.ua



У номері:

6 ДОКАЗОВА ПРАКТИКА. ОБГОВОРЮЄМО

Конгрес Європейської асоціації з вивчення діабету (2022)

10 ЕНДОВЕРВІВ. ВАРТО ЗНАТИ

Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 у сучасному лікуванні цукрового діабету 2 типу. Акцент на ліраглутид: коли, кому та як?

20 АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ. КРОКУЄМО ДО ЗНАНЬ

Багатоликий цукровий діабет. Чи потрібне оновлення класифікації? Розповідний огляд

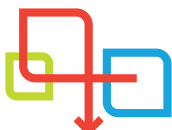
24 АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ. ДОКАЗОВА ПРАКТИКА

Конгрес Американської діабетологічної асоціації (2022): інновації в усіх напрямках діабетології

38 СВІТ НАВКОЛО. ЦІКАВО ДІЗНАТИСЯ

Елемент для життя й інтелекту: історія відкриття йоду та його вплив на організм

Розширення можливостей за межами контролю глікемії: фокус на кардіо- та нефропротекцію¹


Форксіґа
(дапагліфлозин)

ПОКАЗАННЯ:

Цукровий діабет 2 типу – для лікування недостатньо контрольованого ЦД 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень; як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу.

ПОКАЗАННЯ:

Серцева недостатність – для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду.

1 раз на добу²



Скорочення: ЦД — цукровий діабет.

Література: 1. Adapted from Diabetes Care 2020;43(Suppl. 1):S98–S110 | <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>. 2. Інструкція для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затверджена Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.2018.

Коротка інформація щодо медичного застосування лікарського засобу ФОРКСІґА (дапагліфлозин). **Склад:** діюча речовина: дапагліфлозин; 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, містить 6,15 або 12,30 мг дапагліфлозину пропандіолу моногідрату у перерахуванні на дапагліфлозин 5 або 10 мг. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при цукровому діабеті, інгібітори натрієвого котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТ2). Код АТХ A10BK01. **Показання.** Цукровий діабет 2 типу. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування недостатньо контрольованого цукрового діабету 2 типу як доповнення до дієти та фізичних навантажень, як монотерапія, коли застосування метформіну вважається неможливим через непереносимість лікарського засобу; у поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування діабету 2 типу. Серцева недостатність. Лікарський засіб Форксіґа показаний дорослим для лікування симптоматичної хронічної серцевої недостатності зі зниженою фракцією викиду. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої із допоміжних речовин. **Спосіб застосування та дози.** Цукровий діабет 2 типу. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. При застосуванні дапагліфлозину в комбінації з інсуліном або засобами, що посилюють секрецію інсуліну, такими як суфоролін, з метою зменшення ризику розвитку гіпоглікемії слід розглянути можливість застосування нижчих доз інсуліну або засобів, що посилюють секрецію інсуліну. Серцева недостатність. Рекомендована доза дапагліфлозину становить 10 мг один раз на добу. У дослідженні DAPA-HF дапагліфлозин призначався в поєднанні з іншими лікарськими засобами для лікування серцевої недостатності. Лікарський засіб Форксіґа потрібно приймати внутрішньо один раз на добу в будь-який час доби, незалежно від прийому їжі. Корекція дози залежно від функції нирок та у зв'язку з віком пацієнта не потрібна. Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого або середнього ступеня корекція дози не потрібна; при тяжкому порушенні функції печінки лікарський засіб рекомендується у початковій дозі 5 мг. Якщо лікарський засіб добре переноситься, дозу можна збільшити до 10 мг. **Побічні реакції.** Найбільш частою побічною реакцією протягом клінічних досліджень були генітальні інфекції. Загальний профіль безпеки дапагліфлозину у пацієнтів із серцевою недостатністю відповідає відомому профілю безпеки дапагліфлозину. **Особливості застосування.** Для покращення глікемічного контролю при лікуванні цукрового діабету не слід починати застосування лікарського засобу Форксіґа пацієнтам із ШКФ < 60 мл/хв і слід припинити лікування, якщо показник ШКФ постійно нижчий 45 мл/хв. Досвід застосування дапагліфлозину для лікування серцевої недостатності в пацієнтів із порушенням функції нирок тяжкого ступеня (ШКФ < 30 мл/хв) є обмеженим. Завдяки своєму механізму дії дапагліфлозин збільшує рівень діурезу, що може привести до помірного зниження артеріального тиску, це може бути більш виражено у пацієнтів з дуже високим рівнем глюкози в крові. Слід дотримуватися обережності пацієнтам, для яких падіння артеріального тиску, викликане застосуванням дапагліфлозину, може становити небезпеку, наприклад, пацієнтам з артеріальною гіпотензією в анамнезі, які приймають антигіпертензивні лікарські засоби, або пацієнтам літнього віку. У випадках супутніх захворювань, що можуть призвести до розвитку зменшення об'єму міжклітинної рідини (наприклад, захворювання шлунково-кишкового тракту), рекомендується проводити моніторинг ступеня зменшення об'єму міжклітинної рідини. За наявності підозри на діабетичний кетоацидоз або при його діагностуванні лікування дапагліфлозином слід негайно тимчасово припинити. Пацієнтам, госпіталізованим для проведення великих хірургічних втручань або з приводу серйозних гострих захворювань, лікування слід призупинити; лікування дапагліфлозином можна відновити після стабілізації стану пацієнта. Не слід застосовувати дапагліфлозин для лікування пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. Екскреція глюкози із сечі може бути пов'язана з підвищеним ризиком розвитку інфекцій сечовидільної шляхів; таким чином, при лікуванні гіпоглікемією або уросенсусом може бути доцільним тимчасове припинення застосування дапагліфлозину. При підозрі на гангрену Фурунє, застосування препарату Форксіґа необхідно скасувати та розпочати лікування. Застосування дапагліфлозину не рекомендується під час другого та третього триместрів вагітності. Не слід застосовувати під час годування груддю. **Дія.** Безпечно та ефективно дапагліфлозин для дітей віком від 0 до < 15 років на цей час ще не встановлено. **Упаковка.** По 10 таблеток у блистері, по 3 блистери у картонній коробці. **Термін придатності.** 3 роки. **Категорія відпуску.** За рецептом. Реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. Текст складено згідно з Інструкцією для медичного застосування препарату ФОРКСІґА, затвердженою Наказом МОЗ України №1725 від 11.08.2021, реєстраційні посвідчення МОЗ України UA/13302/01/01, UA/13302/01/02, термін дії необмежений з 30.11.18. * Інформація представлена у скороченому вигляді, для отримання більш детальної інформації слід ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Перед призначенням ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу Форксіґа.** Ця інформація для лікарів. Якщо у Вас, у Вашого пацієнта, родича трапився випадок виникнення побічної реакції або випадок відсутності ефекту на будь-який з продуктів компанії AstraZeneca, будь ласка, повідомте про це в ТОВ «АстраЗенка Україна» за телефоном +38 (044) 391 52 82 (запросити відповідальності за фармаконетом) або ел. поштою PatientSafety.Ukraine@astrazeneca.com. А також Ви можете повідомити нас цю інформацію, скориставшись вебпорталом: <https://reporting.astrazeneca.com/content/WebServices/Globa/286-globalreporting-com.ua/home.html> Україна. Проводять за посиланням та дотримуються інструкцій. За новою інформацією звертайтесь до ТОВ «АстраЗенка Україна» - 01033, м. Київ, вул. Сим'ї Прахових, 54, тел. 391 52 82, факс 391 52 81. «ФОРКСІґА» — торгова марка компанії «АстраЗенка». © AstraZeneca 2013–2021.

AstraZeneca 

КОНГРЕС ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ДІАБЕТУ (2022)

Підготувала канд. мед. наук Лариса Стрільчук

Цьогорічний конгрес Європейської асоціації з вивчення діабету відбувся 19-23 вересня в гібридному форматі; очна частина проходила в Стокгольмі (Швеція). У заході взяли участь близько 20 тисяч учасників зі 130 країн. У ході роботи конгресу учасники мали змогу прослухати виступи спікерів, які стосувалися різноманітних теоретичних і практичних аспектів діагностики, лікування та профілактики цукрового діабету (ЦД), а також інновацій у галузі діабетології. У цьому матеріалі коротко подано вибрані матеріали конгресу практичної спрямованості.

ІНТЕНСИВНА ГЛЮКОЗОЗНИЖУВАЛЬНА ТЕРАПІЯ ТА ПОЛІПРАГМАЗІЯ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ЦД 2 ТИПУ (B. Bongaerts і співавт.)

В осіб похилого віку ЦД 2 типу є дуже поширеним. Цей контингент є вразливішим до гіпоглікемій, причому тяжкі гіпоглікемії можуть призводити до падінь і переломів, кардіоваскулярних подій, погіршення когнітивної функції. Відповідно до рекомендацій Американської діабетологічної асоціації (2022), особи похилого віку потребують індивідуалізованого підходу до цільових показників і лікування залежно від загального стану здоров'я (табл.).

ТАБЛИЦЯ. Цільові показники глікемії в осіб похилого віку залежно від стану здоров'я

Стан здоров'я	Глікований гемоглобін	Глюкоза натще	Глюкоза перед сном
Здорові (кілька коморбідних станів, збережений функціональний статус, очікувана тривалість життя ≥ 15 років)	$<7,0-7,5\%$	4,4-7,2 ммоль/л	4,4-10,0 ммоль/л
Проміжний стан здоров'я (поліморбідність, помірні функціональні та когнітивні порушення, очікувана тривалість життя <15 років)	$<8\%$	5,0-8,3 ммоль/л	5,6-10,0 ммоль/л
Незадовільний стан здоров'я (хронічні хвороби на термінальних стадіях, помірні/тяжкі функціональні та когнітивні порушення, обмежена тривалість життя)	Цільові показники відсутні; уникати гіпоглікемій і симптоматичних гіперглікемій	5,6-10,0 ммоль/л	6,1-11,1 ммоль/л

Незважаючи на ці рекомендації, в осіб похилого віку із ЦД 2 типу часто спостерігається надмірне лікування. Зокрема, вивчення даних понад 100 тисяч пацієнтів віком ≥ 75 років показало, що в 61% було застосовано інтенсивний глікемічний контроль із цільовим показником глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) $\leq 7,0\%$ (Lega I.C. et al., 2021). Подібні дані було отримано й іншими авторами. Отже, можна сказати, що такі хворі потребують деінтенсифікації лікування, тобто його деескалації внаслідок скасування препаратів, зменшення доз, заміни потужніших препаратів на менш потужні. Метою цього є покращення наслідків лікування для пацієнта й уникнення поліпрагмазії.

Як показують опитування, більшість лікарів (близько 80%) погоджуються з концепцією індивідуальних цільових показників HbA_{1c} , однак реально практикують це близько 68%. Ситуація утруднюється ще й тим, що рекомендації зазвичай акцентують на інтенсифікації, а не на деінтенсифікації, яка, втім, є дуже важливою для пацієнтів похилого віку. Відповідно до огляду М.Р. Октора та співавт. (2021), деескалація є успішною в 57-100% випадків: рівні HbA_{1c} зростають мінімально, а частота гіпоглікемій, особливо небезпечних для цього контингенту хворих, знижується. За даними іншого систематичного огляду, повне скасування, припинення або деінтенсифікація терапії не призводять до збільшення HbA_{1c} , підвищення частоти госпіталізацій і мікроваскулярних подій, але покращують якість життя (Seidu S. et al., 2019).

ВИСНОВОК:

надмірне лікування є частим явищем у терапії ЦД 2 типу в осіб похилого віку. Надмірне лікування підвищує ризик розвитку гіпоглікемій та їхніх несприятливих наслідків, але деінтенсифікація терапії залишається малопоширеним явищем у клінічній практиці. За даними досліджень, деінтенсифікація не лише не призводить до різкого зростання HbA_{1c}, а й має низку сприятливих наслідків.

ХАРЧУВАННЯ ТА ПАТЕРНИ ДІЄТИ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД (J. Sievenpiper і співавт.)

На ранніх етапах розвитку дієтології провідну позицію в цій науці посідали редуцціоністські погляди, які були дещо обмеженими і примітивними та ґрунтувалися переважно на знаннях щодо вітамінодефіцитів.

Натомість у наш час у фокусі перебувають раціони й харчові звички загалом. Значна увага приділяється також окремим групам продуктів. Наприклад, метааналіз 6 досліджень і 28 когорт пацієнтів виявив, що вживання бобових зменшує кількість кардіометаболічних подій, сприяючи зниженню HbA_{1c} на 0,5%, холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ХС ЛПНЩ) – на 5%, маси тіла – на 0,5 кг, систолічного артеріального тиску – на 2 мм рт. ст. (Viguiliouk E. et al., 2018).

Однією з найвивченіших терапевтичних дієт є середземноморська, вперше описана в 1960-х рр. В основі цієї дієти лежать такі принципи: високий рівень споживання овочів, фруктів, бобових, горіхів, насіння, цільнозернових продуктів; уживання оливкової олії як основного джерела жирів; незначне/помірне споживання молочних продуктів, риби та птиці; низький рівень споживання червоного м'яса; незначне/помірне споживання червоного вина, переважно під час їди. За даними дослідження PREDIMED, середземноморська дієта в поєднанні з 30 г горіхів на день дає змогу зменшити кількість кардіоваскулярних подій (Estruch et al., 2018). Великий метааналіз показав, що середземноморський патерн раціону асоціюється зі зниженням смертності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) на 33%, смертності від ішемічної хвороби серця – на 67%, інсульту – на 42%, інфарктів міокарда – на 35% (Becerra-Tomas et al., 2020).

Концепції середземноморської та DASH-дієти, спрямованої на зниження артеріального тиску, відповідає й нордична (дієта Балтійського моря). Їй властиві високий рівень споживання цільнозернових продуктів (передусім із жита, ячменю та вівса), ягід, фруктів кліматичних зон із помірним кліматом (яблук, груш), овочів, бобових, жирної риби, горіхів і знежирених молочних продуктів. Нордичний патерн раціону також дає змогу покращити кардіометаболічний статус пацієнта (Massara et al., 2022). Ще однією дієтою, заснованою переважно на рослинних продуктах, є дієта портфоліо, яка передбачає вживання 45 г горіхів, 20 г клітковини (вівсянка, ячмінь, псиліум, баклажани, фрукти кліматичних зон із помірним кліматом), 45 г рослинного білка (соя, бобові) та до 2 г рослинних стеролів (маргарин, олія) на добу. Дієта портфоліо вже через 1-6 місяців дає можливість знизити рівень ХС ЛПНЩ приблизно на 27%, причому зниження продемонстровано і для осіб із ЦД.

ВИСНОВОК:

як і запропоновано в концепціях трьох описаних вище дієт, пацієнтам із ЦД рекомендовано вживати мінімально оброблені цільнозернові продукти, овочі, фрукти, бобові, горіхи й насіння. Ці продукти дають змогу покращити контроль глікемії, зменшити кардіоваскулярні чинники ризику, знизити ймовірність розвитку ССЗ. Глікемічний контроль можна також покращити за допомогою вегетаріанської дієти.

МЕХАНІЗМ ДІЇ ЕМПАГЛІФЛОЗИНУ В ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД 2 ТИПУ ТА СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ (A. Elrakaybi та співавт.)

ЦД є чинником ризику серцевої недостатності (СН), яка за умови діабету трапляється вдвічі частіше, ніж у нормоглікемічних осіб. У пацієнтів із ЦД 2 типу та СН прогноз є гіршим, а смертність від ССЗ – вищою. Показано, що інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (iN3KTT-2) зменшують частоту госпіталізацій із приводу СН і кардіоваскулярну смертність незалежно від наявності діабету (Crabtree, Ryder, 2021).

Запропоновано кілька основних механізмів, які можуть пояснювати цей феномен. Ці механізми можна поділити на 4 основні групи: зменшення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, пригнічення симпатичної нервової системи, зменшення запалення, зниження окисного стресу.

За даними досліджень EFFORT-1 та EFFORT-2, емпагліфлозин покращував параметри серця при його ремоделюванні незалежно від фракції викиду (зменшував товщину задньої стінки лівого шлуночка та його кінцеводіастолічний розмір) і знижував уміст KIM-1 – маркера тубулярного ушкодження нирок. Протизапальних ефектів емпагліфлозину виявлено не було.

ВИСНОВОК:

ІНЗГКТ-2 можуть запобігати розвитку СН завдяки протидії несприятливому ремоделюванню серця. Позитивний ефект ІНЗГКТ-2 не залежить від наявності ЦД.

КАРДІОМЕТАБОЛІЧНЕ ТА ПСИХІЧНЕ ЗДОРОВ'Я В ЖІНОК ІЗ РАННІМ ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ: ПРОСПЕКТИВНЕ КОГОРТНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ (J. Puder і співавт.)

Американська діабетологічна асоціація рекомендує проводити скринінг гестаційного діабету (ГД) у терміні 24-28 тижнів вагітності. У 15-70% жінок із ГД іще до встановлення діагнозу відзначається гіперглікемія.

Консенсус щодо скринінгу та діагностичних критеріїв раннього ГД дотепер відсутній: різні фахові організації й автори пропонують різні терміни обстеження (переважно застосовується <20 тижнів гестації) та різні порогові значення глікемії. За даними 13 когортних досліджень, ранній ГД супроводжується більш несприятливими перинатальними наслідками, ніж класичний. Раннє виявлення ГД дає можливість раннього втручання та створює додаткове терапевтичне вікно перед пологами, однак існує певний ризик гіпердіагностики та надмірного лікування.

Порівняння груп раннього та класичного ГД показало, що за умови раннього ГД відзначається достовірно більша ймовірність народження плодів, занадто великих для гестаційного віку. У жінок із раннім ГД спостерігалися на 2 кг менший набір маси при вагітності, але більша потреба в інсуліні. Крім того, пацієнтки із раннім ГД відрізнялися більш атерогенним ліпідним профілем і вищою частотою розвитку ЦД після вагітності.

ВИСНОВОК:

у жінок із раннім ГД спостерігається більша поширеність несприятливих кардіометаболічних наслідків. Відмінностей у психічному здоров'ї між групами раннього та класичного ГД виявлено не було.

КОМБІНАЦІЯ ЕЗЕТИМІБУ ТА СТАТИНУ В ЛІКУВАННІ НЕАЛКОГОЛЬНОЇ ЖИРОВОЇ ХВОРОБИ ПЕЧІНКИ: РАНДОМІЗОВАНЕ КОНТРОЛЬОВАНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ESSENTIAL (Y. Kim і співавт.)

Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП), яка є загальносвітовою проблемою, підвищує ризик серцево-судинних ускладнень і смертність від усіх причин. Переваги застосування статинів при НАЖХП досить обмежені, що зумовлює потребу в пошуку нових засобів для лікування цієї хвороби.

Існують дані, що езетиміб здатен зменшувати вміст вісцерального жиру та вираженість неалкогольного стеатогепатиту в експериментальних моделях. За даними авторського дослідження (Корея), поєднання езетимібу та розувастатину дало змогу достовірно зменшити стеатоз печінки в осіб із НАЖХП. На комбіновану терапію добре відповідали особи з вищим індексом маси тіла, ЦД 2 типу, інсулінорезистентністю й тяжким фіброзом печінки.

ВИСНОВОК:

поєднання езетимібу й розувастатину є безпечним і ефективним методом лікування пацієнтів із НАЖХП та дисліпідемією.

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТФОРМІНУ В ЗАПОБІГАННІ ПРОГРЕСУВАННЮ ПРЕДІАБЕТУ ДО ДІАБЕТУ (L. Zhang і співавт.)

Метформін має найпотужнішу доказову базу щодо профілактики переходу порушення толерантності до глюкози (ПТГ) у клінічно виражений ЦД. У авторському дослідженні взяли участь 1706 осіб із ПТГ, яких було рандомізовано в групи модифікації способу життя та модифікації способу життя в поєднанні з метформіном. У другій групі ПТГ прогресували до діабету достовірно пізніше, крім того, відзначалося вираженіше зниження маси тіла (на $2,43 \pm 0,28$ кг порівняно з $1,40 \pm 0,27$ кг у групі модифікації способу життя без фармакотерапії).

ВИСНОВОК:

додавання метформіну до модифікації способу життя зменшує ймовірність прогресування ПТГ до ЦД.

ЗАСТОСУВАННЯ ІНЗКТГ-2 Й АРГПП-1 АСОЦІЮЄТЬСЯ З НИЖЧОЮ СМЕРТНІСТЮ В МОЛОДИХ ОСІБ ІЗ ЦД 2 ТИПУ ТА ПЕРШИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА (ДАНІ ЗА ПЕРІОД 2016-2020 РР.) (M. Londahl і співавт.)

У пацієнтів із ЦД 2 типу спостерігаються вищі показники смертності від усіх причин, хоча порівняно з 1998-2003 рр. спостерігається певний спад смертності й у осіб із ЦД, й у осіб із нормальною толерантністю до глюкози.

Нові класи глюкозознижувальних препаратів – іНЗКТГ-2-2 й агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), які доведено покращують виживаність (дослідження EMPA-REG, LEADER), – мають деякі відмінності за своїми ефектами. Наприклад, арГПП-1 забезпечують вираженіше зниження HbA_{1c} та маси тіла й можуть призначатися за швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до 15 мл/хв, але є дорожчими, натомість іНЗКТГ-2 забезпечують помірне зниження HbA_{1c} та маси тіла, можуть призначатися за ШКФ ≥ 45 мл/хв, але є доступнішими за ціною.

Аналіз Шведської національної медичної бази даних дав змогу включити до популяції дослідження 9722 особи віком 40-69 років із ЦД 2 типу й інфарктом (-ами) міокарда, причому перший інфаркт було перенесено у 2016-2020 рр. Виявилося, що прийом арГПП-1 та іНЗКТГ-2 достовірно зменшував 5-річну смертність (відношення ризиків 0,57 та 0,37 відповідно, обидва $p < 0,0001$). Натомість із підвищеною смертністю асоціювалися ниркова та серцева недостатність, хвороба периферичних артерій, інсульт в анамнезі. Кумулятивна смертність за умови прийому засобів будь-якого/обох нових класів глюкозознижувальних препаратів (арГПП-1, іНЗКТГ-2) становила 5,5%, а в пацієнтів, які їх не приймали, – 13%.

ВИСНОВОК:

арГПП-1 та іНЗКТГ-2 сприятливо впливають на виживаність пацієнтів із ЦД 2 типу й інфарктом міокарда. Незважаючи на доказову базу із цього питання, що охоплює низку досліджень починаючи з 2015 р., частка осіб із ЦД 2 типу молодше 70 років є недостатньою (49%).

ЛІКУВАННЯ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ПРИ ЦД 2 ТИПУ: КОНСЕНСУС АМЕРИКАНСЬКОЇ ДІАБЕТОЛОГІЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ ТА ЄВРОПЕЙСЬКОЇ АСОЦІАЦІЇ З ВИВЧЕННЯ ДІАБЕТУ (M.J. Davies, P. Rossing, B. Collins і співавт.)

Для контролю глікемії застосовуються три основні групи методів: поведінкові підходи, фармакотерапія та метаболічна хірургія. Велике значення в лікуванні діабету має нормалізація маси тіла. За даними дослідження DiRECT, схуднення на 10 кг протягом 2 років спостереження забезпечувало ремісію діабету в 64% випадків.

Великий акцент у фармакотерапії припадає на нові групи препаратів. Наприклад, у осіб зі встановленим діагнозом ССЗ для зниження ймовірності значущих кардіоваскулярних подій мають застосовуватися арГПП-1 із доведеними перевагами або для зниження ймовірності значущих кардіоваскулярних подій і розвитку СН – іНЗКТГ-2 з доведеними перевагами. Аналогічна тактика застосовується для осіб без встановленого діагнозу ССЗ, але з численними факторами кардіоваскулярного ризику (вік ≥ 55 років, ожиріння, артеріальна гіпертензія, куріння, дисліпідемія, альбумінурія). Слід зазначити, що в осіб із СН, хронічною хворобою нирок, встановленим діагнозом ССЗ або численними факторами ризику ССЗ рішення призначити арГПП-1 чи іНЗКТГ-2 з доведеними перевагами не має залежати від фонового застосування метформіну чи вихідного рівня HbA_{1c} .

ВИСНОВОК:

лікування хворих на ЦД 2 типу має бути пацієнтоцентрованим і проводитися мультидисциплінарною командою з активним залученням до цього процесу самого пацієнта. Важливе значення має застосування нових класів препаратів (арГПП-1, іНЗКТГ-2).

АГОНІСТИ РЕЦЕПТОРІВ ГЛЮКАГОНОПОДІБНОГО ПЕПТИДУ-1 У СУЧАСНОМУ ЛІКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ.

Акцент на ліраглутид: коли, кому та як?

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Ольга Корольук



Цукровий діабет (ЦД) 2 типу залишається глобальною проблемою охорони здоров'я. Швидкий економічний розвиток та урбанізація призвели до зростання поширеності хвороби в більшості частин світу [1, 2]. Діабет впливає на функціональні можливості та якість життя, зумовлює втрату працездатності, тяжкі ускладнення, інвалідність і передчасну смерть.

Одним із чинників значної поширеності ЦД 2 типу є старіння населення. Проте на сьогодні захворюваність зростає в усіх вікових групах, а пік припадає на вік 55 років [2]. Останніми десятиліттями спостерігається тривожна тенденція зростання захворюваності серед молодих людей [2]. У пацієнтів із раннім початком ЦД 2 типу (до 45 років) частіше трапляються такі чинники ризику, як малорухливий спосіб життя, ожиріння, дисліпідемія, куріння та хронічне запалення [3]. Особливе занепокоєння викликає той факт, що більш ніж третина пов'язаних із діабетом смертей нині припадає на людей працездатного віку – до 60 років [4]. Вартість лікування ЦД 2 типу щонайменше в 3,2 раза перевищує середні витрати на охорону здоров'я на душу населення; за наявності ускладнень витрати зростають у 9,4 раза [5]. **Отже, змінилася парадигма лікування – від досягнення глікемічних цілей до їх постійної підтримки з одночасним впливом на чинники ризику, забезпечення органопroteкції, запобігання та відтермінування ускладнень і смерті шляхом застосування препаратів, які доказово мають такі властивості.** Цей меседж був ключовим у консенсусному звіті Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA/EASD, 2022) [6].

Ще у 2018 р. агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2)

розглядалися пріоритетними в пацієнтів із ЦД 2 типу з високим ризиком для зниження частоти основних несприятливих серцево-судинних подій (MACE), госпіталізації з приводу серцевої недостатності (CH), серцево-судинної смерті та прогресування хронічної хвороби нирок (ХХН), незалежно від початкового або індивідуального цільового рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) [7, 8]. Консенсусний звіт ADA/EASD (2022) наголошує на важливості цілісного персоніфікованого підходу (рис. 1), інтенсифікації лікування з раннім призначенням комбінованої терапії для уникнення терапевтичної інертності. Метформін більше не є терапією першої лінії для всіх людей, а в осіб із високим ризиком призначення арГПП-1 й ІНЗКТГ-2 треба розглядати незалежно не лише від початкового та цільового рівнів HbA_{1c}, а й від застосування метформіну. Досягнення й підтримка цільових показників глікемії та маси тіла однаково важливі, їх оцінка й менеджмент проводяться одночасно зі зниженням кардіоренального ризику [6].



**КОМУ ДОЦІЛЬНО ЯКОМОГО РАНІШЕ
ПРИЗНАЧИТИ АРГПП-1?**

Насамперед пацієнтам зі встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АСССЗ) – інфаркт міокарда чи процедура реваскуляризації в анамнезі, інсульт або транзиторна ішемічна атака, нестабільна стенокардія,

КАРДІОРЕНАЛЬНИЙ ЗАХИСТ, КОНТРОЛЬ ГЛІКЕМІЇ, МАСИ ТІЛА ТА ЧИННИКІВ РИЗИКУ ССЗ ОДНАКОВО ВАЖЛИВІ Й МАЮТЬ ЗАСТОСОВУВАТИСЯ БЕЗПЕРЕРВНО

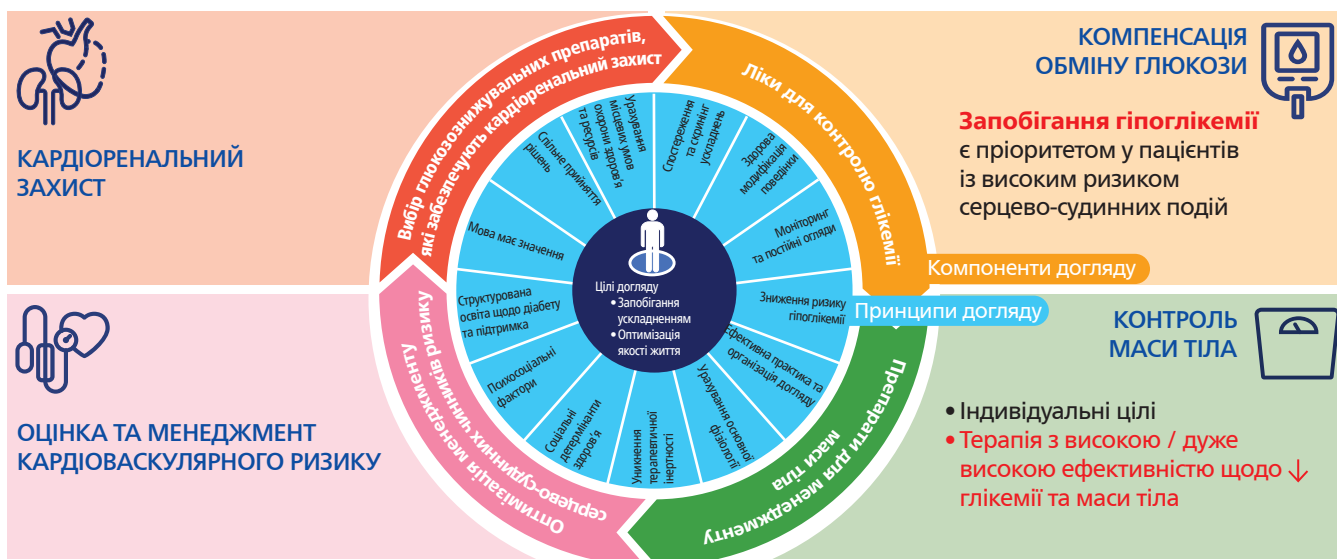


Рис. 1. Цілісний персоніфікований підхід до лікування ЦД 2 типу [6]

МЕТА: ЗМЕНШЕННЯ КАРДІОРЕНАЛЬНОГО РИЗИКУ В ПАЦІЄНТІВ ГРУПИ ВИСОКОГО РИЗИКУ ІЗ ЦД 2 ТИПУ

(на додаток до комплексного менеджменту серцево-судинних чинників ризику)

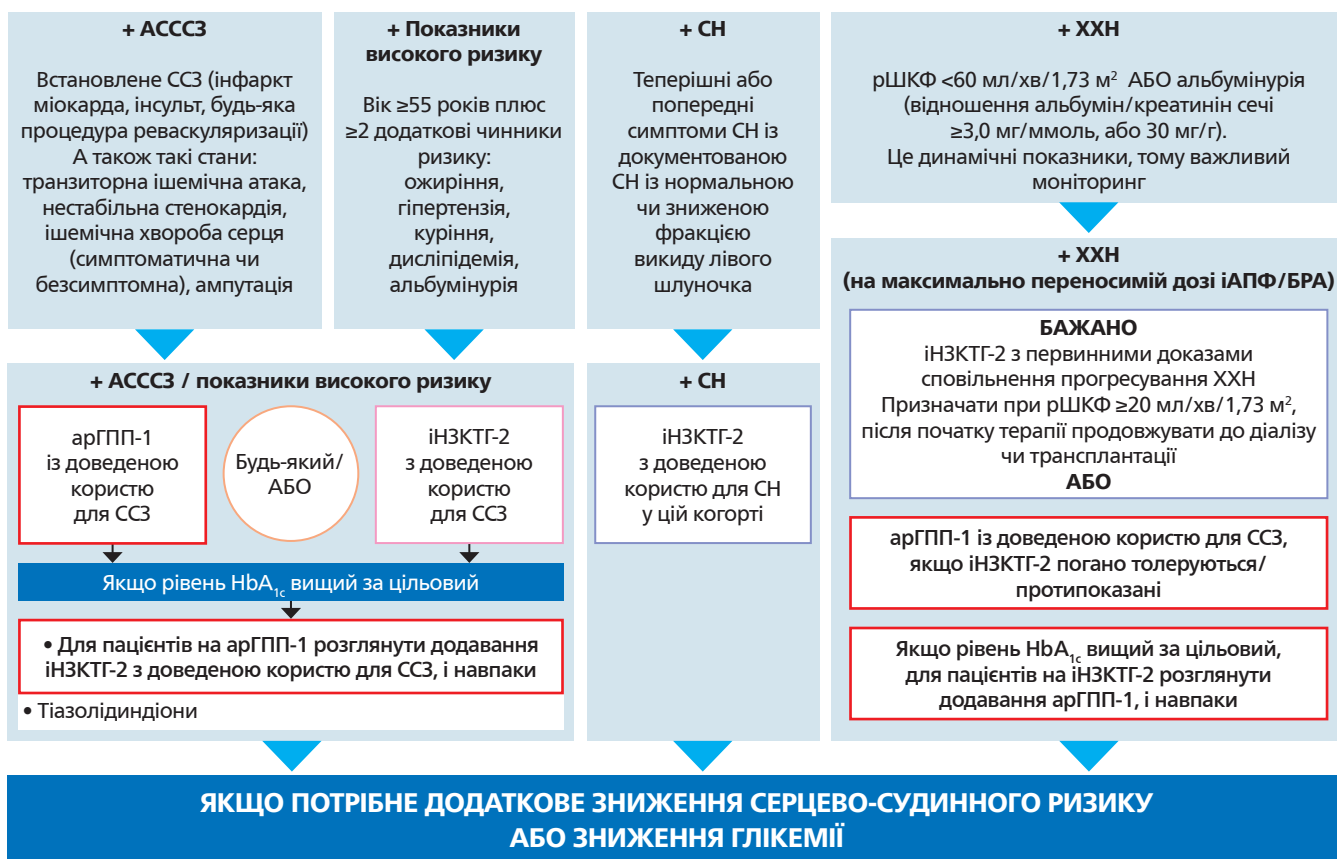


Рис. 2. Зниження кардіоренального ризику при ЦД 2 типу [6]

Примітки: рШКФ – розрахована швидкість клубочкової фільтрації; іАПФ – інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту; БРА – блокатори рецепторів ангіотензину II. Показання до призначення арГПП-1 виділено червоним.

симптоматична чи безсимптомна ішемічна хвороба серця, ампутація кінцівки. Потенційними кандидатами є також пацієнти з дуже високим ризиком. До них відносять осіб віком ≥ 55 років із принаймні двома додатковими чинниками ризику, як-от ожиріння, гіпертензія, куріння, дисліпідемія й альбумінурія. У цих когортах арГПП-1 можуть бути як засобом першого вибору, так і наступним кроком після або в комбінації з іНЗКТГ-2 з доведеною користю для ССЗ (рис. 2) [6].

У хворих на ЦД 2 типу смертність, пов'язана із ССЗ, удвічі вища, ніж у загальній популяції, особливо вразливими є представники виробничих професій: рівень смертності в них удвічі-втричі вищий, аніж у менеджерів, письменників і художників [9, 10]. Поширеність ССЗ у пацієнтів із ЦД 2 типу нещодавно вивчало дослідження CAPTURE у 13 країнах (Австралія, Китай, Японія, Чехія, Франція, Угорщина, Італія, Аргентина, Бразилія, Мексика, Ізраїль, Саудівська Аравія та Туреччина) на п'яти континентах. Загалом дослідження включало 9823 дорослих із ЦД 2 типу, серед них 54,17% отримували спеціалізовану допомогу, решта – допомогу на рівні первинної ланки. Медіана тривалості діабету становила 10,7 року (міжквартильний діапазон – 5,6-17,9 року), медіана HbA_{1c} – 7,3% (міжквартильний діапазон – 6,6-8,4%). Поширеність ССЗ становила 34,8%, причому 31,8% припадало на АСССЗ, зокрема 17,7% – на ішемічну хворобу серця, 8,4% – на ураження коронарних артерій, 7,2% – на цереброваскулярні хвороби, по 4,2% – на аритмії та захворювання периферичних артерій, 2,4% – на СН та 0,4% – на захворювання аорти. Проте лише 21,9% учасників (21,5% із ССЗ та 22,2% без ССЗ) використовували глюкозознижувальні засоби з доведеними

серцево-судинними перевагами. Отже, можна стверджувати, що станом на 2019 р. кожний третій дорослий із ЦД 2 типу мав встановлене ССЗ, але лише п'ята частина пацієнтів лікувалася відповідно до сучасних настанов [10].

Що стосується пацієнтів із ХХН (рис. 2), то призначення арГПП-1 обов'язкове за умови зниження показників рШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² або за наявності альбумінурії – співвідношення альбумін/креатинін сечі $\geq 3,0$ мг/ммоль (30 мг/г), особливо в разі, коли іНЗКТГ-2 протипоказані або погано толеруються. Якщо арГПП-1 розглядають як терапію другої лінії, то їх призначають як замість, так і в поєднанні з іНЗКТГ-2 з первинними доказами сповільнення прогресування ХХН, якщо попередня терапія не забезпечила досягнення цільових рівнів HbA_{1c} [6].

Наявність ХХН у пацієнтів із ЦД 2 типу асоціюється з підвищеним ризиком термінальної ниркової недостатності, ССЗ та смерті. Поширеність ХХН у пацієнтів із ЦД 2 типу й особливості лікування нещодавно вивчали в дослідженні CREDO, проведеному в Канаді. Учасниками були 14 873 дорослих із ЦД 2 типу (59% – чоловіки); середні показники віку – 67 років, індексу маси тіла – 31 кг/м², HbA_{1c} – 7,6%, тривалості діабету – 16 років. У ретроспективній частині дослідження встановлено, що поширеність ХХН становила 47,9%; коморбідність включала артеріальну гіпертензію (76%), дисліпідемію (71%), ожиріння (51%) та встановлені ССЗ (22%). Близько 76% учасників застосовували іАПФ/БРА, 48% – іНЗКТГ-2, 30% – арГПП-1 і 3% – антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів. У проспективній частині опитування лікарів показало, що для первинного лікування ХХН найчастіше призначали іАПФ/БРА

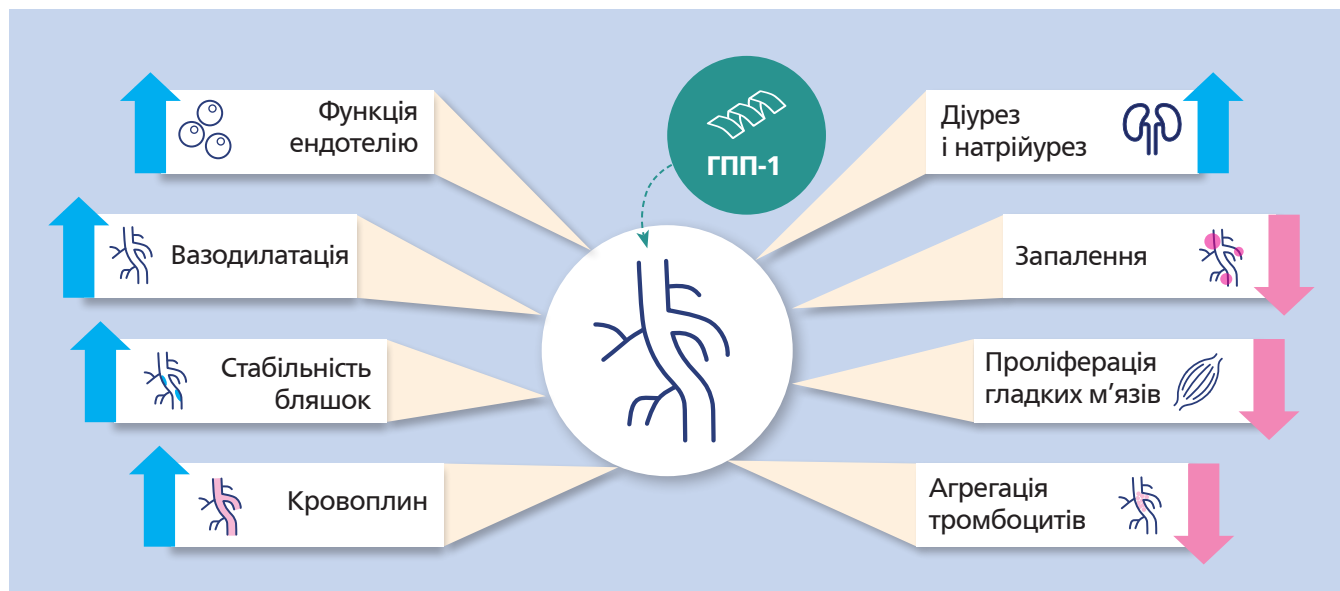


Рис. 3. Потенційні механізми сприятливого впливу арГПП-1

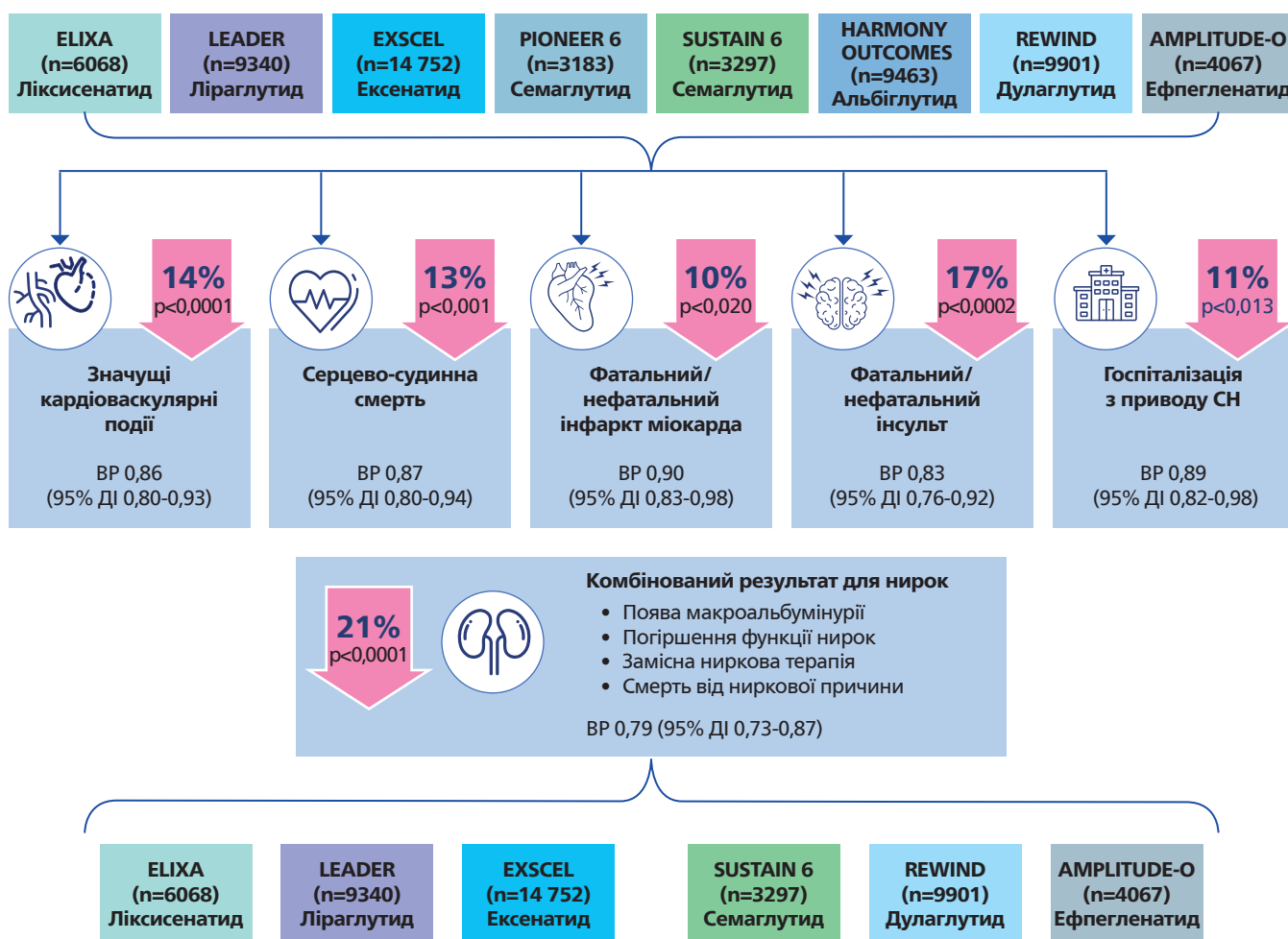


Рис. 4. Вплив аргПП-1 на серцево-судинні й ниркові події та смертність

Примітки: BP – відношення ризиків; ДІ – довірчий інтервал.

(33%) та іНЗКТГ-2 (12%). Лише 4% пацієнтів призначали антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів, а клас аргПП-1 узагалі не використовували! Дослідники дійшли висновку: незважаючи на високу поширеність ХХН і супутніх захворювань, препарати з доведеним ренопротективним впливом – іАПФ/БРА, іНЗКТГ-2 й аргПП-1 – використовуються недостатньо [11].

Патогенетичні механізми підвищення ризику ССЗ в осіб із ЦД дуже складні. Вони включають дисглікемію, систему гормона росту, окисний стрес, ендотеліальну дисфункцію, запалення, дисліпідемію та гіперкоагуляцію [12]. Сприятливий вплив ГПП-1 на більшість указаних механізмів, а також вплив на діурез і натрійурез (рис. 3) пояснює механізми кардіоренального захисту аргПП-1 у хворих на ЦД 2 типу [13, 14].

Надзвичайно цікаві результати продемонстрував нещодавній метааналіз досліджень щодо наслідків застосування аргПП-1 на серцево-судинні та ниркові ускладнення (рис. 4). Проаналізовано вісім досліджень, які загалом включали 60 080 пацієнтів. Встановлено, що аргПП-1 знижували ризик

MACE (серцево-судинна смерть, інсульт й інфаркт міокарда) на 14%, ризик смерті від усіх причин – на 12% (p=0,0001), госпіталізацію з приводу СН – на 11% (p=0,013) [15].

Аналіз ниркових результатів проведено на підставі шести досліджень за участю 47 425 пацієнтів (рис. 4), а комбінований результат включав появу макроальбумінурії, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або зниження рШКФ принаймні на 40%, потребу замісної ниркової терапії або смерть унаслідок ХХН. Встановлено, що сумарний ризик ниркових ускладнень знижувався на 21% (p<0,0001). Дуже важливо, що зменшення як серцево-судинних, так і ниркових подій під впливом аргПП-1 не супроводжувалося збільшенням ризику тяжкої гіпоглікемії, ретинопатії або побічних ефектів із боку підшлункової залози [15].

Варто вказати на роль і місце аргПП-1 в інших настановах. Зокрема, рекомендації щодо діабету, предіабету та ССЗ Європейського товариства кардіологів (ESC) спільно з EASD (2019) вказують, що в пацієнтів із встановленим ССЗ та високим або дуже високим ризиком, які раніше не отримували

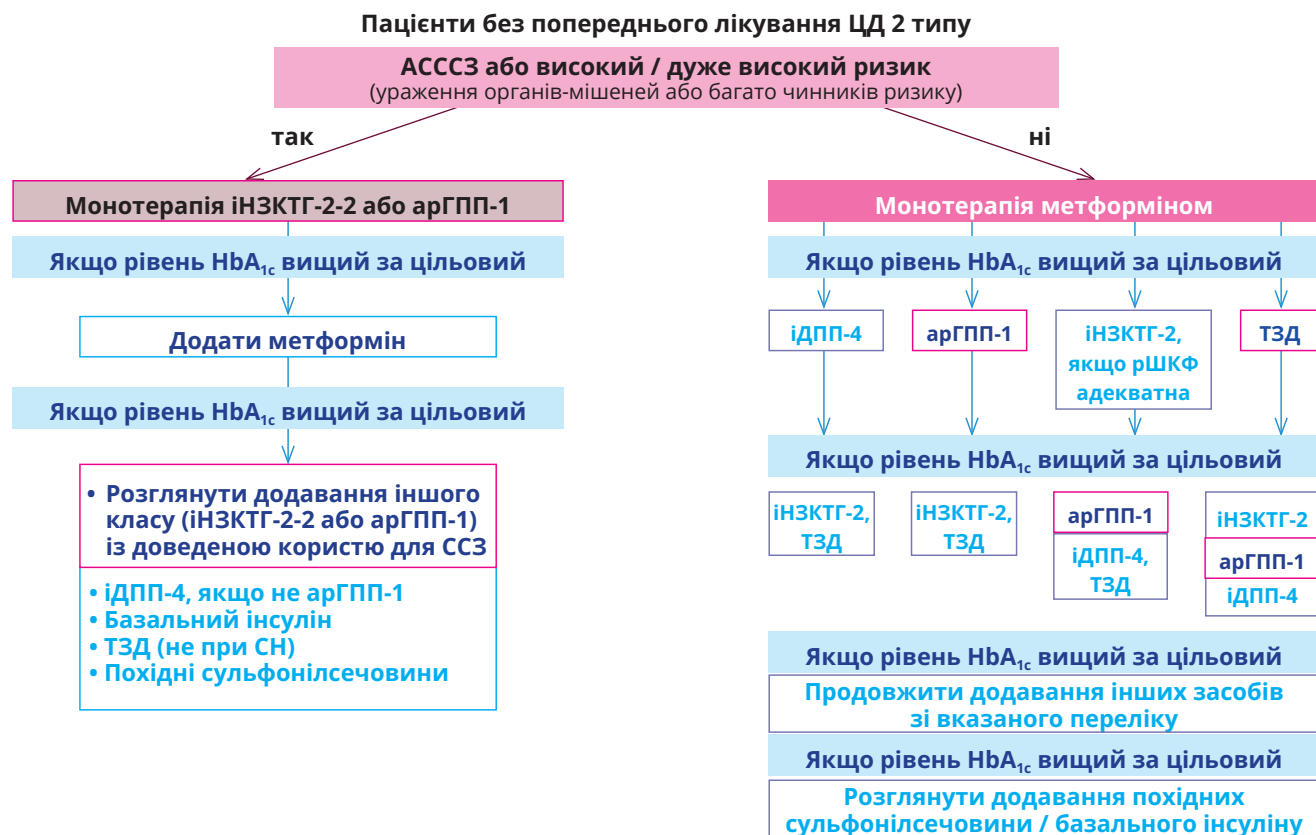


Рис. 5. Початкова терапія ЦД 2 типу за рекомендаціями ESC (2019)

Примітки: ІДПП-4 – інгібітори дипептидилпептидази-4; ТЗД – тіазолідиніони.

лікування ЦД 2 типу, препаратами вибору є аргПП-1 або ІНЗКТГ-2 (рис. 5). Починати з метформіну доцільно лише за відсутності вказаних станів. Якщо ж пацієнти вказаних груп уже приймають метформін, їм треба додати аргПП-1 або ІНЗКТГ-2, незалежно від досягнення цільового рівня HbA_{1c} [16].

Пацієнтам із ЦД 2 типу та високим / дуже високим ризиком або встановленим ССЗ для зниження ризику серцево-судинних подій ESC рекомендує ліраглутид, семаглутид або дулаглутид (клас доказів І, рівень А), для зменшення ризику смерті – лише ліраглутид (клас доказів І, рівень В) [16]. Доказовість ліраглутиду забезпечило дослідження LEADER, яке включало 9340 пацієнтів із тривалим анамнезом ЦД 2 типу та високим серцево-судинним ризиком (81% із встановленим ССЗ). Учасники були рандомізовані до лікування ліраглутидом 0,6-1,8 мг 1 раз на день проти плацебо як доповнення до інших цукрознижувальних препаратів, тривалість спостереження становила 3,1 року. Лікування ліраглутидом на 13% зменшило ризик настання комбінованої первинної кінцевої точки, яка включала серцево-судинну смерть, нефатальні інфаркти міокарда чи інсульт. Окрім того, ліраглутид значно знизив загальну та серцево-судинну смертність – на 15 і 22% відповідно [17]. Подальший аналіз показав нижчі темпи виникнення та прогресування

ХХН у разі застосування ліраглутиду порівняно з плацебо [18].

Рекомендації Американської асоціації серця й Американської асоціації інсульту (AHA/ASA, 2021) щодо профілактики інсульту в пацієнтів з інсультом і транзиторною ішемічною атакою вказують на потребу додавання до метформіну саме аргПП-1, незалежно від рівня HbA_{1c} , пацієнтам із встановленим АСССЗ, включно з ішемічним інсультом, коли пріоритетом є профілактика подальших судинних подій [19]. Останнім часом з'являється дедалі більше доказів нейропротективної здатності аргПП-1. Відомо, що ГПП-1 діє як нейромедіатор і трофічний фактор, модулюючи проліферацію клітин, нейрогенез й апоптоз в осі кишечник – мозок [20, 21]. Певні представники класу аргПП-1, як-от ліраглутид, альбіглутид і ліксисенатид, можуть проникати крізь гематоенцефалічний бар'єр подібно до природного ГПП-1, потенціюючи нейрогенез і когнітивні функції [22, 23]. Імовірно, ці ефекти опосередковані впливом на рецептор інсуліноподібного фактора росту-1 (IGF-1R) [24, 25]. Наприклад, у моделі ішемії-реперфузії мозку системне введення продукту розпаду ГПП-1 – пептиду (9-36) сприяло функціональному відновленню післяінсультного пошкодження головного мозку, а дефіцит IGF-1R нівелював цей ефект [26]. *In vitro* пептид (9-36)

зменшував зумовлене гіпоксією запалення астроцитів, але протизапальної дії не спостерігалося в астроцитах із генетичною делецією IGF-1R [26]. Ці дані вказують, що нейропротективні впливи арГПП-1, імовірно, реалізуються через IGF-1R [27].

ДОВГОСТРОКОВА ПІДТРИМКА ЦІЛЬОВИХ РІВНІВ ГЛІКЕМІЇ

Користь від застосування арГПП-1 не обмежується лише органопротекцією. У багатьох випадках важливо не тільки досягнути цільових рівнів глікемії, а й довгостроково їх підтримувати. Попри доступний нині широкий арсенал протидіабетичних засобів навіть у розвинених країнах приблизно половина пацієнтів із ЦД 2 типу не досягає доброго глікемічного контролю. Як свідчить проведення в США дослідження NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), частка пацієнтів, які досягли рівнів $HbA_{1c} < 7\%$ у період із 2007 по 2010 р. знизилася від 57,4 до 50,5% у період із 2015 по 2018 р. [28].

Чим загрожує терапевтична інертність і яку ціну платити за це пацієнт? Відповідь на це запитання нещодавно шукали вчені зі США (табл.). Встановлено, що 1 рік терапевтичної інерції збільшує

кількість інфарктів міокарда, інсультів або нейропатії в середньому на 8%. Однак якщо інертність триватиме 3 роки, то частота вказаних ускладнень становитиме 35, 30 і 28% відповідно, а в 7-річній перспективі ці показники зростуть до 80, 76 та 65%. Тобто 7 років поганого лікування збільшують ризик ускладнень у 8-10 разів [29].

Інша група вчених із Чикаго вказує на особливу важливість досягнення цільових рівнів глікемії та їх підтримки відразу після встановлення діагнозу ЦД 2 типу. Зокрема, серед пацієнтів із вперше діагностованим діабетом рівень $HbA_{1c} \geq 6,5\%$ протягом першого року після встановлення діагнозу асоціювався з гіршими результатами щодо мікрота макросудинних подій, а рівні $HbA_{1c} \geq 7,0$ – із вищим ризиком смерті порівняно з пацієнтами, які в цей період досягли рівнів $HbA_{1c} < 6,5\%$ [30].

У консенсусному звіті ADA/EASD (2022) для досягнення та підтримки цільових рівнів глікемії рекомендовано комбіновану терапію високої або дуже високої ефективності з низьким ризиком гіпоглікемії (рис. 6).

Цим вимогам цілком відповідає арГПП-1 ліраглутид. Дослідження GRADE (Glycemia Reduction Approaches in Diabetes: a Comparative Effectiveness Study), нещодавно проведене в США, порівнювало ефективність комбінації метформіну з чотирма

ТАБЛИЦЯ. Збільшення середньої частоти ускладнень унаслідок терапевтичної інертності

Ускладнення	Тривалість інертності		
	1 рік	3 роки	7 років
Інфаркт міокарда	8%	35%	80%
Інсульт	8%	30%	76%
Нейропатія	8%	28%	65%
Ретинопатія	7%	30%	71%
Нефропатія	16%	54%	104%
Фатальний інфаркт міокарда	2%	12%	35%
Смерть	4%	7%	14%
Серцево-судинна смерть	15%	45%	98%

Мета: досягнення та підтримка цільових рівнів глікемії

Менеджмент глікемії: обрати підходи, що забезпечують ефективне досягнення цілей

Метформін або препарати, включно з **КОМБІНОВАНОЮ ТЕРАПІЄЮ**, що забезпечать адекватну **ЕФЕКТИВНІСТЬ** досягнення та підтримки цілей лікування

Уникнення гіпоглікемії має розглядатись як пріоритет в осіб із високим ризиком

Підходи з вищою ефективністю забезпечують більшу ймовірність досягнення цілей глікемії

Ефективність зниження рівня глюкози

- **Дуже висока:** **арГПП-1 (дулаглутид у високій дозі, семаглутид, тирзепатид);** інсулін; комбінований пероральний або ін'єкційний арГПП-1/інсулін
- **Висока:** **арГПП-1 (окрім указаних вище),** метформін, іНЗКТГ-2, похідні сульфонілсечовини, ТЗД
- **Помірна:** іДПП-4

Рис. 6. Досягнення та підтримка цілей менеджменту глікемії при ЦД 2 типу

часто вживаними глюкозознижувальними засобами щодо підтримки середнього рівня глікемії в цільовому діапазоні, запропонованому для зниження ризику довгострокових ускладнень ($HbA_{1c} < 7\%$) з урахуванням впливу на ускладнення діабету та побічних ефектів. Серед препаратів було два пероральні засоби (похідне сульфонілсечовини гліметірид та іДПП-4 ситагліптин) і два ін'єкційні препарати (інсулін гларгін й арГПП-1 ліраглутид). Дослідження включало 5047 пацієнтів, яких рандомізували 1:1:1:1 у чотири вказані групи, середні показники віку учасників – 57 років, тривалості діабету – 4 роки, тривалості спостереження – 5 років, максимальна – понад 7 років. Найефективніше рівні $HbA_{1c} < 7\%$ підтримував ліраглутид: на 21 день довше, ніж інсулін гларгін, на 72 дні довше, ніж гліметірид, і на 185 днів довше, ніж ситагліптин,

незалежно від статі, віку та раси. Лікування ліраглутидом і ситагліптином сприяло більшій втраті маси тіла, ніж лікування гліметіридом, тоді як пацієнти, котрі отримували інсулін гларгін, мали стабільну масу тіла. Лікування гліметіридом асоціювалося з вищим ризиком гіпоглікемії, як порівняти з іншими засобами. Відзначено відносну перевагу ліраглутиду порівняно з трьома іншими препаратами щодо зменшення частоти інфаркту міокарда, інсульту й інших серцево-судинних ускладнень [31].

ІНТЕНСИФІКАЦІЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ ТЕРАПІЇ – АРГПП-1 ЧИ ІНСУЛІН?

Донедавна за відсутності ефекту від комбінованої пероральної терапії в пацієнтів із ЦД 2 типу для інтенсифікації контролю глікемії здебільшого

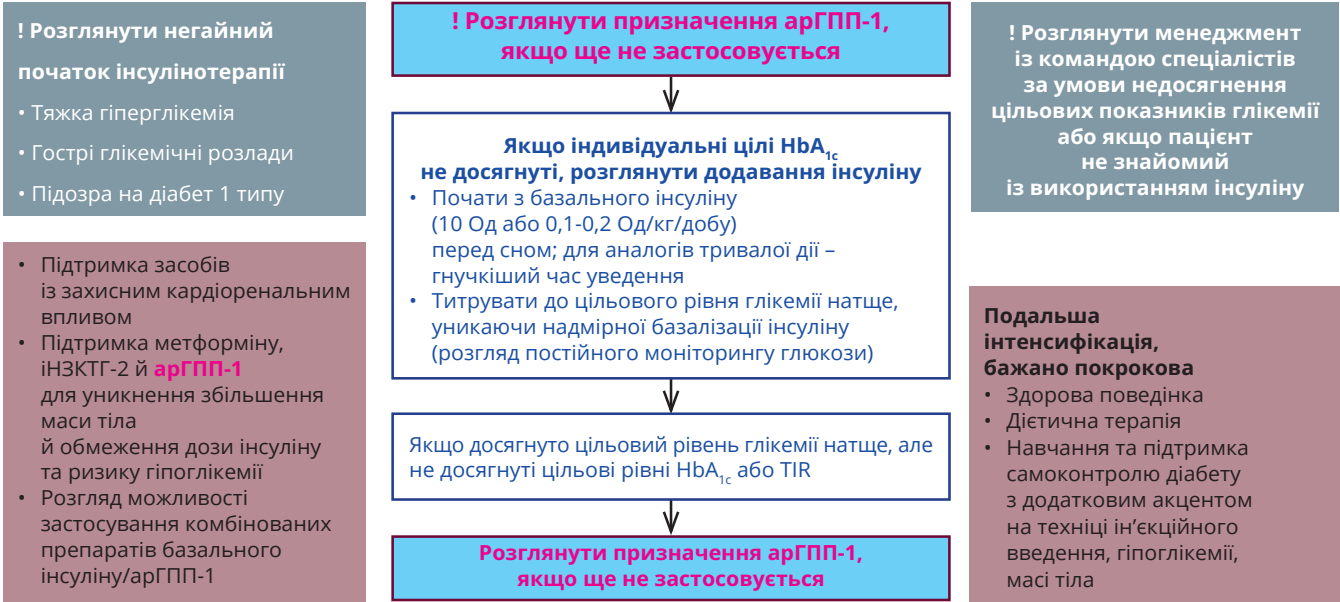


Рис. 7. Ін'єкційна терапія для зниження HbA_{1c}

Досягнення та підтримка цілей контролю маси тіла	
Встановлення індивідуальних цілей	
Загальні поради щодо способу життя: медичне харчування / особливості раціону / фізична активність	Інтенсивна структурована програма менеджменту маси тіла, що ґрунтується на доказах
Фармакотерапія для схуднення	Метаболічна хірургія
Вибір глюкозознижувальної терапії: режими високої та дуже високої ефективності з подвійним впливом на глікемію й масу тіла	
Ефективність схуднення	
Дуже висока: семаглутид, тирзепатид	
Висока: дулаглутид, ліраглутид	
Помірна: арГПП-1 (не вказані вище), іНЗКТГ-2	
Нейтральна: іДПП-4, метформін	

Рис. 8. Контроль маси тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу

рекомендували інсулін. На сьогодні концепцію змінено (рис. 7): у консенсусному звіті ADA/EASD (2022) призначення арГПП-1 рекомендується розглядати до початку інсулінотерапії [7]. Зауважимо, що при інтенсифікації терапії із застосуванням арГПП-1 рекомендовано припинення прийому іДПП-4 через перекриття механізмів дії [32].

Чим зумовлена така рекомендація? По-перше, на відміну від інсуліну гіпоглікемічний ефект арГПП-1 пояснюється декількома механізмами. Вплив на підшлункову залозу посилює глюкозозалежну секрецію інсуліну та пригнічує секрецію глюкагону. Вплив на шлунок зумовлює сповільнення його спорожнення, що разом зі впливом на печінку зменшує як глікемію натще, так і постпрандіальну гіперглікемію. Центральний вплив забезпечує зниження апетиту та втрату маси тіла. Крім того, ці молекули сприяють виживанню β-клітин шляхом посилення проліферації, новоутворення та стійкості до апоптозу [27, 33, 34].

По-друге, на відміну від інсуліну, застосування котрого асоціюється зі збільшенням маси тіла, арГПП-1 сприяють її зниженню. Надмір маси тіла – один із найпотужніших чинників ризику ЦД 2 типу та встановлений чинник ризику ССЗ. Близько 90% пацієнтів із ЦД 2 типу мають надмірну масу тіла чи ожиріння [35]. Пацієнтам із ЦД 2 типу значно важче схуднути та підтримувати досягнуту втрату маси тіла. Це зумовлено найрізноманітнішими причинами: малорухливим способом життя, появою ускладнень (нейропатія, діабетична стопа, ССЗ), інсулінорезистентністю, зниженням глюкозурії, страхом гіпоглікемії з компенсаторним переїданням або підвищенням апетиту внаслідок гіпоглікемії, стресовим тягарем діабету та супутнім прийомом таких протидіабетичних засобів, як ТЗД і похідні сульфонілсечовини [36-39].

Контроль маси тіла є дуже вагомим компонентом цілісного персоніфікованого підходу до лікування ЦД 2 типу (рис. 8). Консенсусний звіт ADA/EASD (2022) наголошує, що вибір глюкозознижувальної терапії повинен мати подвійний вплив на глікемію й масу тіла високої та дуже високої ефективності [6].

Як свідчать нещодавні дослідження, аналог ГПП-1 ліраглутид має здатність підтримувати функцію β-клітин в осіб з ожирінням на ранніх стадіях ЦД 2 типу [40, 41]. У клінічному дослідженні, яке порівнювало впливи ліраглутиду та змін способу життя, група ліраглутиду досягла не лише схуднення, а й значного підвищення концентрації IGF-2 у плазмі крові. Зазначені зміни позитивно корелювали з β-індексом і супроводжувалися змінами розподілу жирової тканини зі зменшенням вісцерального жиру, який експресує рецептори до інсуліну й IGF-2 [41]. Ці результати вказують на новий сценарій дії ліраглутиду за участю адипоїнсулярної осі, що пов'язує здатність до зниження маси тіла з тривалим захистом β-клітин від діабетогенних стресорів [27].

Окрім втрати маси тіла, ліраглутид продемонстрував інші позитивні впливи на серцево-судинні чинники ризику – здатність знижувати артеріальний тиск і позитивно впливати на ліпіди крові. Нещодавній метааналіз, який включав 18 рандомізованих контрольованих досліджень за участю 7616 осіб у групі ліраглутиду та 6046 осіб у групі плацебо, вказує на значне зниження систолічного артеріального тиску під впливом ліраглутиду – на 3,18 мм рт. ст. (95% ДІ від -4,32 до -2,05; $p < 0,00001$) без істотного впливу на діастолічний артеріальний тиск [42]. Встановлено також здатність ліраглутиду знижувати рівні загального холестерину, тригліцеридів і холестерину ліпопротеїнів низької щільності в сироватці крові [43, 44]. Можливими механізмами

	Ефективність	Гіпоглікемія	Вплив на масу тіла	АСССЗ (вплив на МАСЕ)	Прогресування діабетичної нефропатії
Інсулін	Висока – дуже висока	Так	Приріст	Нейтрально	Нейтрально
арГПП-1	Висока – дуже висока	Ні !	Втрата від середньої до дуже високої	Доведені переваги: ліраглутид, семаглутид, дулаглутид	Доведені переваги щодо ниркових кінцевих точок: ліраглутид, семаглутид, дулаглутид

Рис. 9. Порівняння інсуліну й арГПП-1

позитивного впливу ліраглутиду на ліпіди крові можуть бути покращення метаболізму ліпідів, зменшення накопичення ліпідів у печінці та посилення зворотного транспорту холестерину [44].

По-третє, на відміну від інсуліну застосування арГПП-1 не збільшує ризику розвитку гіпоглікемії [6]. Порівняльні характеристики інсуліну й арГПП-1 підсумовано на рисунку 9.

Врешті, як на початку, так і під час інтенсифікації інсулінотерапії потрібна всебічна освіта пацієнта щодо самоконтролю рівня глюкози крові, дієти, техніки ін'єкцій, самостійного титрування інсуліну, а також профілактики й адекватного лікування гіпоглікемії [6]. Застосування аналога ГПП-1 ліраглутиду (Віктоза®) є значно простішим порівняно з інсуліном. Препарат вводиться підшкірно в ділянку передньої черевної стінки, стегна чи плеча зручною шприц-ручкою з легко змінними одноразовими голками. Стійкість до дії ферментів ДПП-4 та нейтральної ендопептидази забезпечує тривалий період напіввиведення з плазми крові, що дає змогу вводити препарат 1 раз на добу в будь-який зручний час, незалежно від прийому їжі. Препарат Віктоза® легко дозувати (кожна шприц-ручка містить 3 мл розчину, що дає можливість увести 30 доз по 0,6 мг, 15 доз по 1,2 мг або 10 доз по 1,8 мг) і титрувати (початкова доза – 0,6 мг на добу, через 1-2 тижні – 1,2 мг на добу, за потреби через 1-2 тижні дозу можна збільшити до 1,8 мг на добу). Підбір дози

не потребує постійного самомоніторингу рівня глюкози в крові. Особи похилого віку та пацієнти з легкими порушеннями функції нирок не потребують корекції доз.

ВИСНОВКИ

Цілісний особистісно-орієнтований підхід до лікування ЦД 2 типу передбачає чотири основні компоненти – кардіоренальний захист, контроль глікемії, маси тіла та чинників ризику ССЗ. Усі компоненти однаково важливі та мають застосовуватися безперервно. Ліраглутид (Віктоза®) здатний забезпечити всі чотири компоненти. Згідно із сучасними настановами це препарат першого вибору в пацієнтів із високим і дуже високим ризиком ССЗ, встановленим АСССЗ та ХХН, який доцільно призначати якомога швидше незалежно від застосування метформіну. Терапевтична інертність збільшує ризик ускладнень і смерті, а раннє призначення комбінованої терапії дає змогу знизити ризики. Для інтенсифікації терапії ліраглутид (Віктоза®) можна комбінувати з іншими протидіабетичними засобами, насамперед метформіном та/або іНЗКТГ-2. Ін'єкційна терапія арГПП-1 (препарат Віктоза®) рекомендується до початку інсулінотерапії, а також у комбінації з інсуліном, якщо цільові рівні HbA_{1c} не досягнуто.

Література

- Onyango E.M., Onyango B.M. The rise of noncommunicable diseases in Kenya: an examination of the time trends and contribution of the changes in diet and physical inactivity. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2018; 8: 1-7. doi: 10.2991/jegh.2017.11.004.
- Khan M.A.B., Hashim M.J., King J.K., Govender R.D., Mustafa H., Al Kaabi J. Epidemiology of type 2 diabetes – global burden of disease and forecasted trends. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2020 Mar; 10 (1): 107-111. doi: 10.2991/jegh.k.191028.001.
- Bo A., Thomsen R.W., Nielsen J.S., Nicolaisen S.K., Beck-Nielsen H., Rungby J., et al. Early-onset type 2 diabetes: age gradient in clinical and behavioural risk factors in 5115 persons with newly diagnosed type 2 diabetes – results from the DD2 study. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2018; 34: e2968. doi: 10.1002/dmrr.2968.
- Alotaibi A., Perry L., Gholizadeh L., Al-Ganmi A. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Saudi Arabia: an overview. *J. Epidemiol. Glob. Health.* 2017; 7: 211-18. doi: 10.1016/j.jegh.2017.10.001.
- Al-Maskari F., El-Sadig M., Nagelkerke N. Assessment of the direct medical costs of diabetes mellitus and its complications in the United Arab Emirates. *BMC Public Health.* 2010; 10: 679. doi: 10.1186/1471-2458-10-679.
- Davies M.J., Arora V.R., Collins B.S., Gabbay R.A., Green J., Maruthur N.M., Rosas S.E., Del Prato S., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tankova T., Tsapas A., Buse J.B.; Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022 Nov 1; 45 (11): 2753-2786. doi: 10.2337/dci22-0034.
- Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., Kernan W.N., Mathieu C., Mingrone G., Rossing P., Tsapas A., Wexler D.J., Buse J.B. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018 Dec; 61 (12): 2461-2498. doi: 10.1007/s00125-018-4729-5. Erratum in: *Diabetologia.* 2019 May; 62 (5): 873.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., Rossing P., Mingrone G., Mathieu C., D'Alessio D.A., Davies M.J. 2019 update to: Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2020 Feb; 63 (2): 221-228. doi: 10.1007/s00125-019-05039-w. Erratum in: *Diabetologia.* 2020 Aug; 63 (8): 1667.
- Carlsson S., Andersson T., Talbäck M., et al. Mortality rates and cardiovascular disease burden in type 2 diabetes by occupation, results from all Swedish employees in 2002-2015. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021; 20: 129. doi: 10.1186/s12933-021-01320-8.
- Mosenzon O., Alguwaihes A., Leon J.L.A., et al.; CAPTURE Study Investigators. CAPTURE: a multinational, cross-sectional study of cardiovascular disease prevalence in adults with type 2 diabetes across 13 countries. *Cardiovasc. Diabetol.* 2021 Jul 27; 20 (1): 154. doi: 10.1186/s12933-021-01344-0.
- Chu L., Fuller M., Jervis K., Ciacca A., Abitbol A. Prevalence of chronic kidney disease in type 2 diabetes: the Canadian Registry of Chronic Kidney Disease in Diabetes Outcomes (CREDO) study. *Clin. Ther.* 2021 Sep; 43 (9): 1558-1573. doi: 10.1016/j.clinthera.2021.07.015. Epub 2021.
- Ferrannini G., Norhammar A., Gyberg V., Mellbin L., Rydén L. Is coronary artery disease inevitable in type 2 diabetes? From a glucocentric to a holistic view on patient management. *Diabetes Care.* 2020 Sep 1; 43 (9): 2001-2009. doi: 10.2337/dci20-0002.
- Drucker D.J. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2016 Jul 12; 24 (1): 15-30. doi: 10.1016/j.cmet.2016.06.009.
- Muskiet M.H.A., Tonneijck L., Smits M.M., van Baar M.J.B., Kramer M.H.H., Hoorn E.J., Joles J.A., van Raalte D.H. GLP-1 and the kidney: from physiology to pharmacology and outcomes in diabetes. *Nat. Rev. Nephrol.* 2017 Oct; 13 (10): 605-628. doi: 10.1038/nrneph.2017.123.
- Sattar N., Lee M.M.V., Kristensen S.L., Branch K.R.H., Del Prato S., Khurmi N.S., Lam C.S.P., Lopes R.D., McMurray J.J.V., Pratley R.E., Rosenstock J., Gerstein H.C. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Oct; 9 (10): 653-662. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00203-5.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V., Federici M., Filippatos G., Grobbee D.E., Hansen T.B., Huikuri H.V., Johansson I., Jüni P., Lettino M., Marx N., Mellbin L.G., Ostgren C.J., Rocca B., Roffi M., Sattar N., Seferović P.M., Sousa-Uva M., Valensi P., Wheeler D.C.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur. Heart J.* 2020 Jan 7; 41 (2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K., Kristensen P., Mann J.F., Nauck M.A., Nissen S.E., Pocock S., Poulter N.R., Ravn L.S., Steinberg W.M., Stockner M., Zinman B., Bergenstal R.M., Buse J.B.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375: 311-322.
- Mann J.F.E., Orsted D.D., Brown-Frandsen K., Marso S.P., Poulter N.R., Rasmussen S., Tornøe K., Zinman B., Buse J.B.; LEADER Steering Committee and Investigators. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 839-848.
- Kleindorfer D.O., Towfighi A., Chaturvedi S., Cockcroft K.M., Gutierrez J., Lombardi-Hill D., Kamel H., Kernan W.N., Kittner S.J., Leira E.C., Lennon O., Meschia J.F., Nguyen T.N., Pollak P.M., Santangelo P., Sharrif A.Z., Smith S.C. Jr., Turan T.N., Williams L.S. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association / American Stroke Association. *Stroke.* 2021 Jul; 52 (7): e364-e467. doi: 10.1161/STR.0000000000000375.
- Perry T., Haughey N.J., Mattson M.P., Egan J.M., Greig N.H. Protection and reversal of excitotoxic neuronal damage by glucagon-like peptide-1 and exendin-4. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 302 (3): 881-8. doi: 10.1124/jpet.102.037481.
- Perry T., Lahiri D.K., Chen D., Zhou J., Shaw K.T.Y., Egan J.M., et al. A novel neurotrophic property of glucagon-like peptide 1: a promoter of nerve growth factor-mediated differentiation in PC12 cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300 (3): 958-66. doi: 10.1124/jpet.300.3.958.
- Bassil F., Canon M.-H., Vital A., Bezard E., Li Y., Greig N.H., et al. Insulin resistance and exendin-4 treatment for multiple system atrophy. *Brain.* 2017; 140 (5): 1420-36. doi: 10.1093/brain/aww044.
- Hunter K., Hölscher C. Drugs developed to treat diabetes, liraglutide and lixisenatide, cross the blood brain barrier and enhance neurogenesis. *BMC Neurosci.* 2012; 13: 33. doi: 10.1186/1471-2202-13-33.
- Pellecchia M.T., Pivonello R., Longo K., Manfredi M., Tessitore A., Amboni M., et al. Multiple system atrophy is associated with changes in peripheral insulin-like growth factor system. *Mov. Disord.* 2010; 25 (15): 2621-6. doi: 10.1002/mds.23320.
- Ubhi K., Rockenstein E., Mante M., Inglis C., Adame A., Patrick C., et al. Neurodegeneration in a transgenic mouse model of multiple system atrophy is associated with altered expression of oligodendroglial-derived neurotrophic factors. *J. Neurosci.* 2010; 30 (18): 6236-46. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0567-10.2010.
- Huang J., Liu Y., Cheng L., Li J., Zhang T., Zhao G., et al. Glucagon-like peptide-1 cleavage product GLP-1 (9-36) reduces neuroinflammation from stroke via the activation of insulin-like growth factor 1 receptor in astrocytes. *Eur. J. Pharmacol.* 2020; 887: 173581. doi: 10.1016/j.ejphar.2020.173581.
- Cignarelli A., Genchi V.A., Le Grazie G., Caruso I., Marrano N., Biondi G., D'Oria R., Sorice G.P., Natalicchio A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F. Mini review: effect of GLP-1 receptor agonists and SGLT-2 inhibitors on the growth hormone / IGF axis. *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2022 Feb 21; 13: 846903. doi: 10.3389/fendo.2022.846903.
- Fang M., Wang D., Coresh J., Selvin E. Trends in diabetes treatment and control in U.S. adults, 1999-2018. *N. Engl. J. Med.* 2021 Jun 10; 384 (23): 2219-2228. doi: 10.1056/NEJMs2032271.
- Correa M.F., Li Y., Kum H.C., Lawley M.A. Assessing the effect of clinical inertia on diabetes outcomes: a modeling approach. *J. Gen. Intern. Med.* 2019 Mar; 34 (3): 372-378. doi: 10.1007/s11606-018-4773-3. Epub 2018 Dec 18.
- Laiterapong N., Ham S.A., Gao Y., Moffet H.H., Liu J.Y., Huang E.S., Karter A.J. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019 Mar; 42 (3): 416-426. doi: 10.2337/dc17-1144. Epub 2018 Aug 13.
- Nathan D.M., et al. Results of the Glycemia Reduction Approaches in Diabetes – a Comparative Effectiveness (GRADE) study. American Diabetes Association (ADA) 81st Scientific Sessions Meeting 2021. Oral Presentation. Available at: <https://professional.diabetes.org/scientific-sessions>.
- American Diabetes Association. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2022. *Diabetes Care.* 2022; 45 (Suppl. 1): S125-S143.
- Marrano N., Biondi G., Cignarelli A., Perrini S., Laviola L., Giorgino F., et al. Functional loss of pancreatic islets in type 2 diabetes: how can we halt it? *Metab. Clin. Exp.* 2020; 110: 154304. doi: 10.1016/j.METABOL.2020.154304.
- Tamura K., Minami K., Kudo M., Iemoto K., Takahashi H., Seino S. Liraglutide improves pancreatic beta cell mass and function in alloxan-induced diabetic mice. *PLoS One.* 2015; 10 (5): e0126003. doi: 10.1371/journal.pone.0126003.
- Nianogo R.A., Arah O.A. Forecasting obesity and type 2 diabetes incidence and burden: the ViLA-obesity simulation model. *Front. Public Health.* 2022 Apr 5; 10: 818816. doi: 10.3389/fpubh.2022.818816.
- Pi-Sunyer F.X. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2005 Jun; 28 (6): 1526-7. doi: 10.2337/diacare.28.6.1526. PMID: 15920086.
- Russell-Jones D., Khan R. Insulin-associated weight gain in diabetes – causes, effects and coping strategies. *Diabetes Obes. Metab.* 2007 Nov; 9 (6): 799-812. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00686.x.
- Kenkre J., Tan T., Bloom S. Treating the obese diabetic. *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* 2013 Mar; 6 (2): 171-83. doi: 10.1586/ecp.13.5.
- Van Gaal L., Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care.* 2015 Jun; 38 (6): 1161-72. doi: 10.2337/dc14-1630.
- Ferrannini E., Camastra S., Gastaldelli A., Maria Sironi A., Natali A., Muscelli E., et al. Beta-cell function in obesity: effects of weight loss. *Diabetes.* 2004; 53 (Suppl. 3): S26-33. doi: 10.2337/diabetes.53.supp1.3.526.
- Santilli F., Simeone P.G., Guagnano M.T., Leo M., Maccaroni M.T., Di Castelnuovo A., et al. Effects of liraglutide on weight loss, fat distribution, and β -cell function in obese subjects with prediabetes or early type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2017; 40 (11): 1556-64. doi: 10.2337/dc17-0589.
- Zhao X., Huang K., Zheng M., Duan J. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr. Disord.* 2019 Jan 7; 19 (1): 4. doi: 10.1186/s12902-018-0332-5.
- Aoki K., Kamiyama H., Takahata M., Taguri M., Shibata E., Shinoda K., Yoshii T., Nakajima S., Terauchi Y. Effect of liraglutide on lipids in patients with type 2 diabetes: a pilot study. *Endocr. J.* 2020 Sep 28; 67 (9): 957-962. doi: 10.1507/endocrj.E19-0464.
- Wu Y.R., Shi X.Y., Ma C.Y., et al. Liraglutide improves lipid metabolism by enhancing cholesterol efflux associated with ABCA1 and ERK1/2 pathway. *Cardiovasc. Diabetol.* 2019; 18: 146. doi: 10.1186/s12933-019-0954-6.

БАГАТОЛИКИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ. ЧИ ПОТРІБНЕ ООНОВЛЕННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ? РОЗПОВІДНИЙ ОГЛЯД

Огляд переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Мета цього огляду полягає в докладному розгляді фізіологічних механізмів виникнення цукрового діабету (ЦД), ризиків розвитку ускладнень, впливу бариатричної та метаболічної хірургії (БМХ), доцільності оновлення класифікації ЦД.

ПАТОФІЗІОЛОГІЯ Й ЗАГАЛЬНА ДЕФІНІЦІЯ ЦД

Зазвичай ЦД класифікують на такі категорії [9, 10]: 1 типу – зумовлений деструкцією β -клітин, майже завжди розвивається дефіцит інсуліну; та 2 типу – розвивається внаслідок прогресивного дефекту секреції інсуліну на тлі інсулінорезистентності (ІР). У межах цього спектра виділяють кілька типів: гестаційний ЦД (діагностують протягом II-III триместру вагітності, є неаявним ЦД); специфічні типи ЦД, зумовлені іншими причинами: синдроми моногенного діабету (неонатальний ЦД, юнацький інсулінонезалежний ЦД – MODY), захворювання екзокринної частини підшлункової залози (муковіцидоз), медикаментозно- або хімічно-індукований ЦД (внаслідок лікування ВІЛ/СНІДу, трансплантації органів) [9, 10].

ЦД 1 типу вважається хронічним аутоімунним захворюванням, яке спричинене прогресивним Т-клітинно-опосередкованим руйнуванням β -клітин підшлункової залози, що виробляють інсулін. Окрім зниження маси β -клітин через це явище, поступова втрата чутливості β -клітин до глюкози призводить до дефіциту інсуліну, що спричиняє гіперглікемію [6, 9, 11]. ЦД 1 типу часто виникає в дитинстві, пік захворюваності припадає на 10-14 років [12]. Патогенез ЦД 1 типу передбачає складну взаємодію між генетичним ризиком і навколишнім середовищем, тригерами [13].

Понад 90% усіх випадків діабету припадає на ЦД 2 типу – хронічне метаболічне захворювання,

що характеризується відносним дефіцитом інсуліну внаслідок поєднання дефіциту секреції, тканинної ІР, недостатності компенсаторних механізмів. На пізній стадії нестабільний рівень глюкози в сироватці крові може призвести до діабетичних ускладнень [15]. Надлишкове харчування, гіперглікемія та гіперліпідемія провокують запалення та стрес у β -клітинах, що призводить до їх дисфункції та наступної атрофії. На момент діагностики ЦД зазвичай втрачено близько 50% β -клітин. ІР спричиняє активацію синтезу глюкози в печінці та пригнічення периферичного засвоєння глюкози в м'язах, печінці й жировій тканині [16]. Гіпертрофія жирової тканини при ожирінні стимулює резистентність до інсуліну через посилення кровообігу прозапальних цитокінів вивільнення вільних жирних кислот. Хронічне помірне запалення є ключовою частиною патогенезу ЦД 2 типу [15].

УСКЛАДНЕННЯ ЦД

ЦД являє собою захворювання, що тісно пов'язане з макросудинними (ішемічна хвороба серця, цереброваскулярні захворювання, патологія периферичних судин) і мікросудинними ускладненнями, включаючи нефропатію, ретинопатію та нейропатію. Воно призводить до пошкодження органів і тканин приблизно в 1/3-1/2 хворих [17]. ЦД-асоційоване ураження судин включає анатомічні, структурні та функціональні зміни, що зумовлюють поліорганну дисфункцію [18].

Вибір відповідного цільового значення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) треба персоніфікувати з урахуванням індивідуальних супутніх захворювань і загального функціонального стану. Поліпшення контролю над глікемією знижує ризик мікросудинних ускладнень у хворих на ЦД 2 типу [24, 25]. Однак абсолютний ризик мікросудинних ускладнень і додаткові переваги інтенсивного зниження HbA_{1c} потрібно зважувати, враховуючи зменшення ефективності та зростання ризику гіпоглікемії при $HbA_{1c} < 6,5\%$. Цільове значення HbA_{1c} може бути дещо вище ($< 8\%$ або вище) в пацієнтів із тяжкою гіпоглікемією в анамнезі, хворих з обмеженою тривалістю життя, дуже маленьких дітей або літніх осіб із прогресивними ускладненнями чи супутніми захворюваннями [7, 32].

Макросудинні ускладнення

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є причиною майже 65% усіх летальних випадків у хворих на діабет [33]. Серед пацієнтів із ЦД 2 типу ССЗ є основною причиною смерті (70%) [33]. Діабет асоційований із 4-разовим зростанням ризику ССЗ порівняно з відсутністю діабету при введенні поправки на такі чинники ризику, як вік, ожиріння, вживання тютюну, дисліпідемія та гіпертензія [34, 35]. Ці чинники ризику поширені при діабеті, але наведені дані свідчать, що діабет є незалежним чинником ризику ССЗ.

Хворі на ЦД, особливо 2 типу, мають велику кількість традиційних чинників ризику ССЗ, включаючи центральне ожиріння, дисліпідемію та гіпертензію [36]. Разом ця комбінація (центральне ожиріння, дисліпідемія, гіперглікемія та гіпертензія) називається «метаболічний синдром» [37]. Поряд із незалежними чинниками ризику діабету ці чинники можуть діяти як самостійно, так і кумулятивно, значно збільшуючи ризик ССЗ із часом. Комбінація гіперглікемії, ІР, дисліпідемії, гіпертензії та хронічного запалення може пошкодити судинний ендотелій, спричиняючи макроваскулопатію та ССЗ у хворих на ЦД 2 типу [38].

Інфаркт міокарда

Ризик виникнення першого інфаркту міокарда (ІМ) у пацієнтів із діабетом у 5 разів вище, ніж у популяції з подібними чинниками ризику, але без діабету. Ризик повторно-го ІМ удвічі вищий порівняно



з особами, які раніше перенесли ІМ, але не мають діабету. Ці дані демонструють, що ризик ІМ у хворих на ЦД, які раніше не мали ІМ, схожий на такий у пацієнтів без ЦД з попереднім ІМ [42]. Після перенесеного ІМ у хворих на ЦД констатують погіршення довгострокового прогнозу, підвищення ризику застійної серцевої недостатності та смерті [43]. Навіть у популяції пацієнтів з ІР (яка є продромом ЦД 2 типу) відзначають підвищення ризику розвитку ССЗ [44].

Цереброваскулярні захворювання

Наявність ЦД негативно впливає на мозковий кровообіг через збільшення ризику внутрішньочерепного й екстракраніального атеросклерозу [45]. Відсутня вірогідна різниця щодо захворюваності на геморагічний інсульт серед хворих на ЦД 2 типу порівняно з пацієнтами, які не мають ЦД. Отже, підвищений ризик інсульту зумовлений значною частотою ішемічних інсультів у хворих на ЦД. Серед осіб із діабетом поширені традиційні чинники ризику інсульту: високий рівень холестерину ліпопротеїнів низької щільності й артеріального тиску, куріння, низький уміст холестерину ліпопротеїнів високої щільності, високий рівень загальних тригліцеридів, центральне ожиріння, серцева недостатність і фібриляція передсердь [46]. Навіть після їх контролювання ЦД залишається сильним предиктором інсульту, підтверджуючи, що наявність ЦД несе в собі додатковий і незалежний ризик інсульту [47]. Будучи незалежним чинником ризику інсульту, ЦД також є чинником ризику раптової та потенційної смерті від інсульту [47, 48]. Після перенесеного інсульту хворі на ЦД мають серйозніші неврологічні порушення й інвалідність, гірший довгостроковий прогноз, високу ймовірність рецидиву інсульту порівняно з особами без ЦД [49-53].

Захворювання периферичних артерій

Захворювання периферичних артерій (ЗПА) характеризується стенозом та/або оклюзією артерій нижніх кінцівок [61]. ЗПА, як і вищезгадані судинні захворювання, пов'язані з тривалістю та тяжкістю ЦД [62, 63]. Як при інших ЦД-асоційованих ускладненнях, гіперглікемія, особливо HbA_{1c} , є вагомим чинником розвитку ЗПА [64]. Згідно з даними дослідження UKPDS, кожне зростання HbA_{1c} на 1% супроводжується підвищенням ризику ЗПА на 28% [65].

ЛІКУВАННЯ:
КОРЕКЦІЯ СПОСОБУ
ЖИТТЯ ТА ЧИННИКІВ РИЗИКУ



Існує консенсус, який рекомендує дотримуватися здорового способу життя з метою лікування

діабету та профілактики ЦД 2 типу [71]. Адаптація до позитивної поведінки у сфері самообслуговування (моніторинг умісту глюкози в крові, збагачена поживними нутрієнтами дієта, фізичні вправи) має вирішальне значення в запобіганні прогресуванню захворювання [72]. Дотримання здорового способу життя дає можливість контролювати три основні модифіковані чинники ризику діабету: куріння, алкоголь, дієту.

Куріння



Є визнаним чинником ризику ССЗ і багатьох інших захворювань. Куріння збільшує ризик розвитку діабету та смертності [75, 76], має негативний вплив на загальний стан, пов'язаний із діабетом. Доведено, що куріння підвищує

ІР і негативно впливає на контроль рівня глюкози [77]. Крім того, позначається на мікросудинних ускладненнях, як-от нефропатія, ретинопатія та нейропатія, зокрема може збільшити частоту та прогресування нейропатії, особливо при ЦД 1 типу [74]. Метааналіз 19 обсерваційних досліджень продемонстрував підвищений ризик розвитку нейропатії в курців із ЦД 1 та 2 типів.

Алкоголь

Уживання алкоголю (етанолу) є чинником ризику гіпоглікемії у хворих на ЦД 1 типу; систематичний огляд 13 досліджень містить нагальні рекомендації щодо алкоголю, який слід уживати лише разом з їжею [83].



За даними багатьох досліджень, помірне споживання алкоголю може мати протективне значення при ЦД 2 типу, зменшуючи ризик ССЗ і смертності [84], знижуючи частоту ЦД, але запійні п'яниці мають підвищений ризик розвитку діабету; тип алкоголю, стать й індекс маси тіла (ІМТ) можуть додатково вплинути на наслідки [85].

Дієта

Мета дієти при ЦД 1 та 2 типів полягає в зниженні ризику ускладнень діабету й розвитку ССЗ завдяки підбору продуктів здорового харчування. Американська діабетична асоціація (ADA) підкреслює роль дієти в досягненні та підтриманні нормального рівня

глікемії (наскільки це можливо), ліпідів і ліпідного профілю завдяки зниженню ризику розвитку ССЗ, нормалізуванню артеріального тиску й одночасному уповільненню розвитку ускладнень діабету [87].



Дотримання рекомендованих кількостей макро- та мікроелементів, вуглеводів, жирів, білків, вітамінів і мінералів є частиною базових механізмів, потрібних для регулювання метаболізму глюкози з метою ефективного контролю ЦД [88], окремо чи в комбінації з медикаментами. Дослідження констатували позитивний зв'язок між дієтою з високим умістом цукру та розвитком ЦД 2 типу [89]; підвищення ризику ІР і ЦД 2 типу зафіксовано в осіб, які вживають багато червоного м'яса, солодоців і смаженої їжі [90]. Систематичний огляд різних типів дієт (низьковуглеводної, голодування, макробіотичної, середземноморської, вегетаріанської та веганської) довів, що три останні сприяють досягненню кращого контролю над глікемією при ЦД 2 типу [91].

ЛІКУВАННЯ: МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ТА БМХ

Якщо корекція способу життя не дає задовільних результатів, то другою лінією лікування зазвичай є медикаментозна терапія, зокрема призначення метформіну та/або похідних сульфонілсечовини (при ЦД 2 типу). У разі ЦД 1 типу лікування полягає в замісній терапії інсуліном [6, 7, 10]. Одночасно зі зміною ландшафту фармакотерапії (наприклад, появою агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 – ГПП-1) і кращого розуміння фізіології ремісії діабету після БМХ може знадобитися оновлення класифікації діабету. Щоб усвідомити це твердження, потрібно обговорити результати досліджень, у яких аналізують клінічні наслідки БМХ у хворих на ЦД 2 типу [6, 7, 10].

Поширеність діабету в усьому світі зростає, переважно через ЦД 2 типу. Взаємозв'язок між ЦД 2 типу й ожирінням добре відомий, хірургічне лікування широко використовується в пацієнтів з ожирінням і ЦД 2 типу. Діабет 2 типу асоційований з ожирінням і численними метаболічними порушеннями, що призводить до зростання захворюваності, смертності та фінансового тягаря. Рандомізовані контрольовані дослідження стверджують, що баріатрична хірургія (БХ) є найефективнішим методом лікування ожиріння завдяки зниженню ваги

та нівелюванню супутньої патології; нещодавно доведено ефективність і переваги хірургічного втручання над ізольованим застосуванням найкращих ліків у зменшенні гіперглікемії [92, 93].

Нині БХ (згідно з національними та міжнародними настановами) рекомендована лише пацієнтам із ЦД 2 типу й $IMT \geq 35 \text{ кг/м}^2$. Ці дані дещо застарілі; результати різноманітних досліджень свідчать, що пацієнти з низьким IMT і ЦД 2 типу також можуть отримати користь від БХ. Недавній метааналіз довів, що частота ремісії діабету в осіб з $IMT \geq 35 \text{ кг/м}^2$ порівнянна з такою у хворих, які мають $IMT < 35 \text{ кг/м}^2$ (71% проти 72% відповідно) [99].

ЧИ ПОТРІБНО ОНОВЛЕННЯ КЛАСИФІКАЦІЇ ДІАБЕТУ?

БХ дедалі частіше пропонують як спосіб лікування ожиріння та ЦД 2 типу через неефективність медикаментозної терапії. Існує велика кількість хірургічних технік, які модулюють різноманітні аспекти гастроінтестинальної фізіології та сприяють втраті ваги й ремісії супутніх захворювань [102, 128]. Проте через наявність значної кількості місцевих фізіологічних модуляторів (гастроінтестинальні гормони: глюкагоноподібний гормон, грелін, пептид YY, оксинтомодулін) створення нової класифікації для всього спектра ЦД та пов'язаних із ним захворювань є дуже непростим завданням.

Із погляду механістичних аспектів БМХ існують базові відмінності між бариатричними процедурами, які ґрунтуються на рестрикції, мальабсорбції або їх комбінації [101, 102]. Зниження ваги та вплив на глікемію традиційно вважається результатом обмеження калорійності та/або порушення всмоктування вжитих поживних речовин. Систематичний огляд, виконаний Rapunzi та співавт. [99], довів, що частота ремісії ЦД в осіб з $IMT > 35 \text{ кг/м}^2$ подібна такій у хворих з $IMT < 35 \text{ кг/м}^2$. Вихідні значення IMT не впливають на частоту досягнення ремісії ЦД [99].

Buchwald і співавт. [102] повідомили, що повне одужання від ЦД 2 типу (котре визначали як припинення прийому всіх ЦД-асоційованих ліків, нормалізування рівня глікемії) спостерігалось в 78,1% випадків після БХ. Цей показник збільшився до 86,6% при врахуванні пацієнтів, які повідомляли тільки про покращення контролю глікемії; нівелювання ЦД відбулося одночасно із середньою втратою 38,5 кг маси тіла (55,9% надлишкової ваги) [102].

Розглядаючи питання оновлення класифікації діабету, потрібно брати до уваги різні способи дії гастроінтестинальних гормонів [133]. Як науковці, ми схилиємося до наявності кореляції між впливом БХ та постопераційними змінами гастроінтестинальних гормонів [134]. Щодо ремісії ЦД 2 типу після БХ: нині представлено цікаві докази того, що агоністи рецепторів ГПП-1 не здатні такою мірою сприяти ремісії ЦД 2 типу, як хірургічні втручання. Вони є ефективними засобами лікування ЦД 2 типу, деякі вчені навіть називають їх «міметиками» БХ через покращення контролю глікемії та зниження маси тіла на тлі терапії [134-137]. На жаль, це все-таки не так [138].

ВИСНОВКИ

ЦД є складною багатофакторною хворобою, асоційованою з високим рівнем захворюваності та смертності. Одночасно з розробленням нових ліків і вдосконаленням хірургічних можливостей поступово збільшується обсяг наших знань щодо ЦД та його фізіології. Незважаючи на зростання обізнаності, ми все ще не здатні повністю зрозуміти патофізіологію діабету, тому, як стверджує сучасна література, розробити нову класифікацію ЦД буде важко. Сподіваємося, що майбутні дослідження скерують клініцистів щодо оптимального медичного та/або хірургічного лікування ЦД і забезпечать підґрунтя для потенційного оновлення класифікації діабету.

Література

Sakran N., Graham Y., Pintar T., et al. The many faces of diabetes. Is there a need for re-classification? A narrative review. *BMC Endocr. Disord.* 2022; 22 (9). doi: 10.1186/s12902-021-00927-y.

ЧИ ВСЕ МИ ЗНАЄМО ПРО МЕТФОРМІН? ВПЛИВ НА ПРЕДІАБЕТ, ДІАБЕТ, СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ, COVID-19, КОГНІТИВНІ РОЗЛАДИ Й ІНШІ СТАНИ

Метформін (1,1-диметилбігуаніду гідрохлорид) – бігуанід, рекомендований для лікування цукрового діабету (ЦД) 2 типу, й найширше використовуваний сенсibilізатор інсуліну проти периферичної резистентності до цього гормону. Він знижує гіперглікемію та гіперінсулінемію завдяки послабленню інсулінорезистентності (ІР), а також шляхом пригнічення глюконеогенезу в печінці та посилення трансдукції сигналів інсуліну. Вважається, що ефект метформіну стосовно сенсibilізації скелетних м'язів до інсуліну опосередковується аденозинмонофосфат-активованою протеїнкіназою (AMPK) – ключовим датчиком енергії та пухлинним супресором [1-3].

Цьогоріч минає сто років від часу відкриття молекули метформіну **Емілем Вернером** і **Джеймсом Беллом**. Його глюкозознижувальний ефект у кролів було встановлено через 7 років. Проте ці дослідження залишилися поза увагою, й лише через 30 років метформін знову «відкрив» французький діабетолог Жан Стерн, який і застосував його для лікування діабету й опублікував результати своїх досліджень у 1957 році. Саме тоді розпочинає свою історію застосування оригінальний метформін Глюкофаж®, який почав застосовуватися у Франції наступного року. На сьогодні Глюкофаж® використовують уже 65 років поспіль для лікування пацієнтів із ЦД 2 типу, а також з предіабетом, лікарі у понад 100 країнах світу.

ПРЕДІАБЕТ І СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Предіабет – це метаболічний стан, який характеризується резистентністю до інсуліну та первинною

або вторинною дисфункцією β -клітин, що збільшує ризик розвитку ЦД 2 типу [4]. Американська діабетична асоціація (ADA) визначає предіабет як порушення толерантності до глюкози (ПТГ), або порушення рівня глюкози в крові натще (ПГН), або й те й інше. Вважається, що високономальний рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) також є предіабетичним станом [5]. Чинники ризику предіабету включають: сімейний анамнез ЦД, надмірну масу тіла (особливо абдомінальне ожиріння), вік понад 45 років, гестаційний діабет, надмірну вагу в дітей, гіпертонію та низьку фізичну активність, а також належність до певних етнічних груп. Рівень глюкози вище норми, але нижче діагностичного порогу діабету, пов'язаний із підвищеним ризиком розвитку серцево-судинних захворювань (ССЗ) і смерті [4]. Отже, гальмування прогресії від ПТГ до ЦД 2 типу є важливою стратегією підтримки здоров'я.

Рандомізовані дослідження показали, що метформін є найефективнішим пероральним гіпоглікемічним засобом для зниження ризику розвитку

ССЗ і смертності в пацієнтів із ЦД та є препаратом першої лінії. У результаті метааналізу ефектів метформіну в осіб із ризиком виникнення ЦД дійшли висновку, що лікування цим засобом сприяє значному гальмуванню розвитку ЦД 2 типу [4].

Поширеність як ЦД 2 типу, так і предіабету останніми роками швидко зростає. Висока частота предіабету підживлює розвиток глобальної пандемії діабету, тож оптимізація лікування ЦД є світовим клінічним пріоритетом. Люди з комбінацією ПГН і ПТГ мають підвищений ризик розвитку діабету порівняно з особами, які мають лише один із цих станів. Навіть помірне, але тривале підвищення рівня глюкози в плазмі крові, яке відповідає ПГН або ПТГ, пов'язане з ураженням серцево-судинної системи. Предіабетична дисглікемія також збільшує ризик виникнення несприятливих кардіоваскулярних подій, як-от інфаркт міокарда, інсульт або серцево-судинна смерть. Окрім того, як й ІР, предіабет часто співіснує з іншими серцево-судинними чинниками ризику, пов'язаними з метаболічним синдромом, насамперед з артеріальною гіпертензією та дисліпідемією, підвищення артеріального тиску та дисліпідемія. ІР, яка виявляється рано в патогенезі дисглікемії й, імовірно, наявна в більшості осіб із предіабетом, сама по собі є важливим прогностичним показником підвищеного ризику розвитку діабету або серцево-судинної захворювання (ССЗ). Протидія прогресуванню ІР і дисфункції β -клітин, пов'язаних із дисглікемією, є ключовими чинниками для запобігання або затримки трансформації предіабету на клінічний діабет 2 типу [5, 6].

Метформін насамперед посилює дію інсуліну в печінці та зменшує швидкість продукції глюкози. Збільшення чутливості до інсуліну в скелетних м'язах також сприяє терапевтичній дії метформіну, забезпечуючи посилення утилізації глюкози. Разом ці ефекти знижують рівень глюкози в крові в умовах гіперглікемії, водночас не викликаючи гіпоглікемії. Метформін XR нормалізував ПГН приблизно у двох п'ятих осіб із діабетом [6]. Посилення анаеробного метаболізму в стінці кишківника також, імовірно, є клінічно значущим гіпоглікемічним механізмом дії препарату [5, 6]. Показано, що метформін підвищує рівень циркуляції глюкагоноподібного пептиду-1 (ГПП-1) завдяки збільшенню секреції самого ГПП-1 та/або зменшенню активності дипептидилпептидази-4 (ДПП-4) – ферменту, що відповідає за інактивацію ГПП-1 у тканинах і кровообігу. Метформін може індукувати експресію рецепторів ГПП-1 на поверхні β -клітин підшлункової залози. Оскільки ГПП-1 посилює глюкозозалежне вивільнення інсуліну підшлунковою залозою, цей механізм може забезпечити

підтримку функції β -клітини. Також відомий вплив метформіну на мікробіом кишківника [7]. Лікування препаратом нормалізує метаболізм глікогену, що може сприяти його профілактичному впливу на виникнення діабету [8].

Механізм дії метформіну пов'язаний із впливом на комплекс І дихального ланцюга у мітохондріях. Унаслідок зміщення клітинного енергетичного балансу зростає активність АМРК, яка сприяє дії інсуліну та знижує глюконеогенез у печінці. Збільшення вмісту цАМФ також протидіє гіперглікемічній дії глюкагону. Метформін потрапляє в клітини за допомогою транспортера органічних катіонів-1, поліморфізм якого впливає на ефективність дії метформіну при ЦД 2 типу [6].

Метформін був першим протидіабетичним препаратом, який поліпшував серцево-судинний прогноз. Спостерігалось достовірне зниження ризику виникнення цілої низки несприятливих подій, включаючи загальну смертність, смертність унаслідок діабету й інфаркту міокарда, що було більшим, аніж очікували завдяки покращенню контролю рівня глюкози в крові. Тривале лікування метформіном знижувало рівень маркерів ендотеліальної дисфункції, що чинило захисний вплив на судинну систему, оскільки ендотеліальна дисфункція є початковою стадією атеросклерозу (АС) [9]. У літературі запропоновано численні механізми, що пояснюють захисну дію метформіну на судинну систему, включаючи покращений гемостаз (зниження ризику атеротромботичної хвороби), гальмування запальних процесів у ендотелії судин, пригнічення окислювального стресу й утворення кінцевих продуктів глікування, покращення мікроциркуляції та модифікація клітинних процесів, що відбуваються під час атерогенезу [6].

Результати американської Програми профілактики діабету (U.S. Diabetes Prevention Program – DPP) свідчать, що як зміни способу життя (збільшення фізичних навантажень і зменшення ваги), так і антигіперглікемічний препарат Глюкофаж® затримують перехід від предіабету до ЦД 2 типу [10, 11].

Загальна концентрація проінсуліну, а також співвідношення проінсулін/інсулін і проінсулін/С-пептид підвищені в дорослих із предіабетом. Окрім того, гіперпроінсулінемія пов'язана з розвитком і важкістю перебігу ЦД 2 типу й може слугувати зв'язуючою ланкою між порушенням контролем глікемії та ССЗ. Концентрація проінсуліну в плазмі крові знижується після зміни способу життя або лікування метформіном [10]. Рівень проінсуліну натще значно знижувався лише після тренувань із фізичними вправами в поєднанні з метформіном. Зниження його при застосуванні лише метформіну

було близьким до такого, що й на тлі комбінованої терапії [11].

На додаток до пригнічення печінкового глюконеогенезу метформін може також впливати на сигнальні шляхи β -клітин і, цілком можливо, має прямий вплив на утворення інсуліну [12]. Ця гіпотеза підтверджується дослідями на ізольованих β -клітинах підшлункової залози, в яких метформін змінював внутрішньоклітинний процесинг інсуліну за допомогою механізму, пов'язаного з AMPK [13]. Можливо також, що метформін безпосередньо впливає на кліренс інсуліну в печінці та нирках через регуляцію ключових ферментів і функцій, які беруть участь у деградації інсуліну, тоді як фізичні вправи мають мінімальний вплив на процес деградації. Поточні дослідження свідчать, що метформін може змінювати продукцію та кліренс інсуліну [11]. Це має вагоме клінічне значення, адже вказує на додатковий вплив на гіперінсулінемію, не пов'язаний з покращенням чутливості тканин до інсуліну.

Значна доказова база, одержана внаслідок клінічних випробувань, і попередній клінічний досвід підтверджують ефективність і безпеку метформіну для профілактики діабету, а також окреслюють коло осіб, для яких препарат буде найефективнішим. Поточні дані підтверджують роль метформіну в запобіганні діабету на додаток до зміни способу життя в людей із предіабетом. Доведено, що зміни стилю життя, спрямовані на індукцію схуднення, лікування метформіном і бариатрична хірургія знижують ризик прогресування ЦД 2 типу в предіабетичних пацієнтів. Однак, зважаючи на те, що пацієнтам важко підтримувати здоровий спосіб життя, втрачена вага зазвичай із часом відновлюється. Глюкофаж® посилює дію інсуліну в печінці та скелетних м'язах, а його ефективність для затримки або запобігання виникненню діабету була доведена у великих, добре обґрунтованих і спланованих рандомізованих дослідженнях, як-от DPP [14].

DPP – багатоцентрове рандомізоване контрольоване клінічне дослідження, що оцінювало ефективність препарату Глюкофаж® в дозі 850 мг двічі на добу для запобігання або відтермінування ЦД 2 типу в 3234 осіб віком ≥ 25 років з індексом маси тіла ≥ 24 кг/м², ПТГ із рівнями глікемії натще від 5,28 до 6,95 ммоль/л. Встановлено, що Глюкофаж® знижує 3-річний ризик виникнення ЦД 2 типу на 31% порівняно з плацебо (95% довірчий інтервал 17-43%) із максимальною користю в пацієнтів віком понад 45 років з індексом маси тіла ≥ 35 кг/м², початковими рівнями HbA_{1c} $\geq 6,0\%$ і глюкози через 2 години після навантаження в межах 9,6-11,0 ммоль/л, а також у жінок із гестаційним діабетом. Середня втрата маси тіла в групі Глюкофажу становила 3,1 кг порівняно з 0,1 кг у групі плацебо [14].

Продовженням DPP було дослідження з оцінки результатів Програми профілактики діабету (DPPOS), яке включало понад 87% учасників DPP та загалом налічувало 2776 пацієнтів. Усім учасникам, які отримували Глюкофаж® у рандомізованій фазі DPP та мали право продовжувати лікування відповідно до чинних рекомендацій, було запропоновано продовжити лікування препаратом Глюкофаж® 850 мг двічі на добу, проте прихильність до його подальшого застосування жорстко не контролювалася. Через 10 років спостереження рівень захворюваності на діабет становив 4,9 (4,2-5,7) на 100 тис. пацієнто-років у екстремі Глюкофажу проти 5,6 (4,8-6,5) на 100 тис. пацієнто-років у екстремі плацебо. Загальне зниження ризику розвитку діабету під впливом препарату Глюкофаж® становило 18% [15].

Накопичення кальцію в коронарних артеріях – важливий маркер серцево-судинного ризику, що використовується в клінічній практиці. Аналіз результатів дослідження DPPOS у середньому через 14 років після завершення DPP вказує на позитивний вплив препарату Глюкофаж® на показник коронарного кальцію в чоловіків: наявність кальцифікації коронарних артерій – у 75% порівняно з 84% у решти пацієнтів ($p=0,02$); середні значення кальцієвого індексу – 39,5 проти 66,9 од. Агатстона ($p=0,04$). Ефект Глюкофажу не залежав від інших клінічних показників і прийому статинів, що вказує на потенційний кардіопротекторний вплив у чоловіків із предіабетичною гіперглікемією [16].

Варто відзначити також позитивний вплив Глюкофажу на втрату маси тіла та тривалу підтримку схуднення. Зокрема, через 1 рік після завершення DPP втрати $\geq 5\%$ початкової маси тіла досягли 29% пацієнтів із групи Глюкофажу, 63% осіб із групи інтенсивного втручання в спосіб життя (ILI) та 13% пацієнтів із групи плацебо. Проте підтримка втрати маси тіла через 6-15 років була найбільшою в екстремі Глюкофажу – 6,5% (5,2-7,2%) проти 3,7% (3,1-4,4%) та 2,8% (1,3-4,4%) в екстремі ILI та плацебо відповідно [17].

Більше того, запобігання діабету в екстремі Глюкофажу спостерігалось навіть через 15 і 22 роки після завершення DPP – на 18% нижчий ризик порівняно з плацебо ($p=0,001$). Крім того, тривала профілактика діабету асоціювалася з нижчою частотою ускладнень: серйозних несприятливих серцево-судинних подій (MACE) – на 39%, захворювань очей – на 57%, захворювань нирок – на 37%. У екстремі Глюкофажу спостерігалася також тенденція до зменшення кількості інсультів і серцево-судинних подій у тих, хто почав прийом препарату Глюкофаж у віці до 45 років [18, 19]. Ці дані вказують на ефективність і доцільність тривалої профілактики діабету Глюкофажем [20].

Збільшення продукування глюкози печінкою є основною причиною гіперглікемії натще у хворих на ЦД 2 типу. Загальновідомо, що дія метформіну переважно полягає в пригніченні утворення глюкози в печінці за допомогою активації шляху LKB/AMPK [3, 21]. Окрім того, дія метформіну пов'язана зі зменшенням продукції аденозинтрифосфату (АТР) у мітохондріях. Припускається, що зміна співвідношення аденозинмонофосфат/аденозинтрифосфат (AMP/АТР) або аденозиндифосфат/аденозинтрифосфат (ADP/АТР) насамперед відповідає за ефект метформіну. Було також показано, що метформін підвищує рівень AMP шляхом пригнічення AMP-деамінази [22]. Незважаючи на те що метформін знижує гіперглікемію головним чином завдяки пригніченню глюконеогенезу в печінці, було встановлено, що препарат також підвищує чутливість до інсуліну – ефект, що підсилює опосередковану гормоном супресію продукції глюкози в печінці й утилізацію глюкози в скелетних м'язах [1].

Не виключено, що пригнічення метформіном продукції глюкози в печінці відбувається частково через вісь «кишківник – мозок – печінка» [23]. При ожирінні та високожировій дієті (ВЖД) змінюється склад мікрофлори кишківника й істотно збільшується концентрація ліпополісахаридів (ЛПС) у крові, що є критичним чинником для розвитку ІР. Нещодавно було показано, що метформін модулює склад мікрофлори кишківника в мишей на ВЖД й у хворих на діабет, а також знижує рівень ЛПС у сироватці.

Інкретини – група гормонів шлунково-кишкового тракту, які збільшують секрецію Інс після прийому їжі та включають ГПП-1 і шлунковий інгібувальний пептид (ШІП). Інкретини було запроваджено в клінічну практику для поліпшення глікемічного контролю без збільшення ваги. Ця терапія також позитивно впливає на масу й функцію β-клітин [24]. Використання інкретинів із метформіном стало популярною терапевтичною комбінацією. Дослідження взаємозв'язку між механізмами дії метформіну й інкретину [25] ґрунтувалося на даних, які свідчать про зростання рівня ГПП-1 у плазмі в людей з ожирінням і хворих на ЦД 2 типу, що отримували метформін. Останній підвищує в плазмі рівень ГПП-1, але не ШІП, який локалізується разом із ГПП-1 у L-клітинах кишківника. В основі механізму збільшення рівня ГПП-1 у відповідь на метформін припускають участь мускаринових рецепторів ацетилхоліну. Ці результати є базисом для комбінованої терапії з використанням метформіну й інкретинів або інгібіторів ДПП-4, які збільшують рівні інкретинів, тому що індукція експресії

рецептора ГПП-1 метформіном може мати синергетичний ефект з інкретинами, що вводяться.

Метформін може посилювати автофагію [26] – процес внутрішньоклітинного перегруповання мембран, які містять цитоплазматичні компоненти й органели, що прискорюється за нестачі поживних речовин і накопичення пошкоджених і дефектних клітинних білків. Автофагія має важливе значення для постачання клітини нутрієнтами при дефіциті енергії, а також для функціонування мітохондрій і ендоплазматичного ретикулу. Оскільки останні відіграють дуже важливу роль у фізіології β-клітин і чутливості до інсуліну, автофагія чинить істотний вплив на метаболізм організму загалом [27, 28], послаблюючи низькорівневе запалення тканин, спричинене ожирінням. Захист панкреатичних β-клітин від ліпоаптозу в присутності метформіну пов'язаний з активацією автофагії [29]. Є дані також щодо послаблення жирової дистрофії печінки за допомогою метформіну шляхом активації автофагії через сигнальні шляхи сиртуїнів [30]. Прискорене видалення ліпідів шляхом ліпофагії може бути додатковим механізмом поліпшення обміну речовин і зменшення запалення тканин, пов'язаного з ожирінням [28].

Серед рецепторів уродженого імунітету NLRP3 відіграє вирішальну роль у запаленні тканин, спричиненому перевантаженням ліпідами й ожирінням. NLRP активує інфламасомний комплекс, який бере участь у дозріванні проінтерлейкіну-1β (про-ІЛ-1β) до ІЛ-1β. Ефекторами, які активують NLRP3 за метаболічних розладів, є ліпіди (FFA) та високий рівень глюкози. Показано, що метформін *in vitro* пригнічує продукцію ІЛ-1β у макрофагах хворих на ЦД 2 типу шляхом активації AMPK [31–33]. Метформін також може впливати на стрес ендоплазматичного ретикулу, який відіграє важливу роль у розвитку ІР і недостатності β-клітин у разі ЦД. Активація NLRP3 може визначати як ІР, так і загибель β-клітин [34].

Незважаючи на доведені переваги, метформін протипоказаний частині хворих на ЦД 2 типу переважно через побоювання з приводу несприятливих наслідків лактацидозу, що рідко виникають. Однак немає достатніх даних щодо того, який саме рівень накопичення препарату призводить до гіперлактемії. Фактично численні дослідження показують, що підвищений рівень циркулювальної молочної кислоти, який часто приписується метформіну, може бути не пов'язаний із його використанням. По-перше, молочнокислий ацидоз виникає в пацієнтів із ЦД 2 типу частіше, ніж у загальній популяції. Деякі дослідження показують, що підвищені показники рівня молочної кислоти спостерігають як у пацієнтів, які приймають метформін, так

Глюкофаж® Глюкофаж® XR

Метформіну гідрохлорид

Профілактика
ЦД 2 типу



Багатогранність ефектів у терапії ЦД 2 типу

- Ефективний контроль рівня глюкози крові^{1,2}
- Розширення можливостей застосування у пацієнтів із супутніми стабільною ХСН і ХХН (I, II та IIIA)^{3,4}
- Доведене зниження ризику серцево-судинних ускладнень і смертності⁵
- Низький ризик розвитку диспепсії^{4,6}
- Знижує ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу на 31%⁷



Скорочена інструкція для медичного застосування препаратів Глюкофаж, Глюкофаж XR
Діюча речовина: metformin hydrochloride. **Лікарська форма.** Глюкофаж: 1 таблетка, вкрита плівковою оболонкою, по 500 мг, 850 мг, 1000 мг. Глюкофаж XR: 1 таблетка пролонгованої дії по 500 мг, 1000 мг. **Фармакотерапевтична група.** Пероральні гіпоглікемічні засоби, за виключенням інсулінів. **Фармакологічні властивості.** Метформін — бігуанід з антигіперглікемічним ефектом. Знижує рівень глюкози у плазмі крові як натще, так і після прийому їжі. Не стимулює секрецію інсуліну і не спричиняє гіпоглікемічного ефекту, опосередкованого цим механізмом. **Показання.** Глюкофаж, Глюкофаж XR: цукровий діабет 2 типу при неефективності дієтотерапії та режиму фізичних навантажень, особливо у хворих з надлишковою масою тіла. Глюкофаж: Для зменшення ускладнень діабету у дорослих пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу і надлишковою масою тіла як препарат першої лінії після неефективної дієтотерапії. Глюкофаж XR: зниження ризику або затримка початку цукрового діабету 2 типу у дорослих пацієнтів. **Побічні реакції.** Порушення смаку, розлади з боку травної системи, такі як нудота, блювання, діарея, біль у животі, відсутність апетиту (розділ скорочено, для детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування). **Категорія відпуску:** за рецептом.

Р. п. МОЗ України. Глюкофаж: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. **Виробник:** Мерк Санте, Франція/Merck Sante, France. Мерк, СЛ, Іспанія/Merck, SL, Spain. **Найменування та місцезнаходження уповноваженого представника:** ТОВ «Фарма Старт», Україна, 03124, м. Київ, бульвар В. Гавела, 8. ТОВ «Фарма Старт» входить до групи компаній Асіно (Швейцарія). Повна інформація знаходиться в інструкції для медичного застосування препаратів. Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, для розміщення в спеціалізованих виданнях для медичних установ та лікарів, і для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики.

ХСН — хронічна серцева недостатність, ХХН — хронічна хвороба нирок, ЦД — цукровий діабет.
1. Garber AJ. et al. Am J Med 1997;103(6):6491–7. 2. Fujioka K. et al. Clin Ther. 2003 Feb;25(2):515–29. 3. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж. Р. п. МОЗ України: №UA/3994/01/01, №UA/3994/01/02, №UA/3994/01/03. 4. Інструкція для медичного застосування препарату Глюкофаж XR: №UA/3994/02/01, №UA/3994/02/02. 5. UKPDS Group. Lancet 1998; 352: 854–865. 6. Blonde L. et al. Submitted to Curr Med Res Opin, November 2003. 7. Diabetes Prevention Program Research Group. N Engl J Med, 2002; 346:393–403.

ТОВ «Асіно Україна» | бульвар В. Гавела, 8
Київ | 03124 | Україна
Компанія Acino Group, Швейцарія | www.acino.ua

MERCK **acino**

і в тих, кому призначено інші цукрознижувальні препарати [35]. По-друге, рівні метформіну та молочної кислоти не завжди корелюють, оскільки вищі концентрації препарату не обов'язково асоціюються з тяжчим ступенем лактацидозу. По-третє, рівень метформіну не пов'язаний зі смертністю хворих на лактацидоз і, можливо, тільки відображає його першопричину (наприклад, гіпоксію, порушення гемодинаміки). До того ж лактацидоз може бути результатом широкого спектра різних станів, у тому числі сепсису, кардіогенного шоку, гіпокаліємії, тяжкої хвороби легенів і захворювань печінки [36]. Тепер відомо, що лактацидоз, спричинений недостатнім кліренсом метформіну нирками, є вкрай рідкісною подією – 0,03 випадку на 1000 пацієнтів на рік [37]. Парадокс ситуації полягає ще й у тому, що більшість хворих на ЦД 2 типу не дожили би до лактацидозу, не приймаючи метформін.

На сьогодні немає також достатніх систематичних доказів на користь продовження практики відмови від метформіну з огляду на рівні креатиніну. Нині рекомендації Управління з контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) включають граничні показники швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) і загалом узгоджені з настановою Національного інституту охорони здоров'я й удосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE) та схвалені Канадською діабетичною асоціацією й Австралійською діабетичною спільнотою. Терапія метформіном може бути продовжена (чи розпочата) при рШКФ <60 мл/хв/1,73 м². Дозу препарату слід переглянути та зменшити (на 50% або до напівмаксимальної) в пацієнтів із рШКФ <45 мл/хв/1,73 м² на тлі контролю ниркової функції. FDA рекомендує скасування препарату при показниках рШКФ <30 мл/хв/1,73 м² [38]. Пізніше дослідження вказує на безпеку й ефективність метформіну в пацієнтів із рШКФ 15-29 мл/хв/1,73 м² упродовж 4 місяців спостереження за умови дотримання режиму дозування 500 мг/добу [39]. За клінічними практичними рекомендаціями щодо лікування пацієнтів із ЦД та хронічною хворобою нирок (ХХН) стадії ≥3b (рШКФ <45 мл/хв) Європейської ниркової асоціації / Європейської асоціації діалізу та трансплантації (ERA-EDTA), метформін рекомендований як препарат першого ряду в дозі, адаптованій до функції нирок, коли модифікація способу життя не забезпечує досягнення цільових показників HbA_{1c}. Така рекомендація ґрунтується на найпозитивнішій користі серед усіх класів препаратів. Рекомендовані максимальні дози на стадії ХХН 3b – 850-1500 мг/добу, на 4 стадії ХХН – 500 мг/добу [40]. Настанови щодо покращення

глобальних результатів у разі захворювань нирок (KDIGO) вказують на доцільність застосування метформіну в пацієнтів із рШКФ 15-29 мл/хв за умови стабільної хвороби нирок, коли альтернативні методи лікування глікемії недоступні або спричиняють значні побічні ефекти [41].

Отже, ризик розвитку побічних ефектів досить низький порівняно з множинними перевагами використання метформіну.

Більшість пацієнтів із ЦД 2 типу мають принаймні одне захворювання, котре називають ускладненням (включаючи серцево-судинні, ниркові, ретинальні та неврологічні) [42, 43]. Прискорений АС є основною причиною високої частоти серцево-судинних ускладнень і передчасної смерті пацієнтів із діабетом [44]. АС залежно від ураженого судинного русла може призвести до ішемічної хвороби серця, інсульту та захворювання периферичних артерій. Окиснення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) вважається одним із найважливіших із безлічі чинників, пов'язаних із виникненням і розвитком АС [45].

Діабет є важливим незалежним чинником ризику виникнення ішемічної хвороби серця. У низці клінічних досліджень було продемонстровано, що метформін, як найширше використовуваний гіпоглікемічний засіб, знижує кількість серцево-судинних подій у пацієнтів із діабетом [42, 46]. Метформін став гіпоглікемічним препаратом першої лінії для лікування діабету, а широкі лабораторні та клінічні дослідження показали, що він має потенціал для лікування багатьох інших захворювань (як-от ССЗ, рак і старіння). Щоб оцінити, чи впливає терапія метформіном на смертність, спричинену атеросклеротичним тромбозом, у пацієнтів із ЦД, було проведено дослідження, що включало 19 691 хворого на ЦД й АС. Відповідно до одержаних результатів, метформін може бути використаний як метод вторинної профілактики для зниження смертності хворих на діабет [47]. В іншому дослідженні за участю 67 749 хворих було показано, що порівняно з похідними сульфонілсечовини в пацієнтів із діабетом і нирковою недостатністю на монотерапії лікування метформіном може бути пов'язане з нижчим ризиком MACE [48].

Антиатерогенна дія метформіну частково пов'язана з функціонуванням макрофагів. Макрофаги, які транспортуються через кровообіг, розповсюджуються в тканинах і агрегують за патологічних станів, можуть відігравати важливу роль у різноманітних захворюваннях, регулюючи запальні процеси. Є багато доказів того, що метформін здатний зменшити дисфункцію макрофагів, яка є причиною АС. Препарат пригнічує процеси запалення, пов'язані з макрофагами, гальмує секрецію цитокінів (ІЛ-1β, -6, -8)

і хемокінів (CCL11), пригнічує активацію інфламасом NLRP3 (вроджений імунний сигнальний комплекс), а також окислювальний стрес. Метформін гальмує утворення пінистих клітин, пригнічуючи накопичення в макрофагах холестерину, окислених ЛПНЩ, ацетату, ЛПС і пальмітинової кислоти та відновлюючи відтік холестерину, в HDL [43]. Препарат регулює фенотип макрофагів завдяки поляризації прозапальних M1 до M2 шляхом активації AMPK, яка зменшує низькорівневе запалення при ожирінні [49]; пригнічує диференціювання моноцитів у макрофаги; знижує стимульоване окисленими ЛПНЩ поглинання ліпідів макрофагами та запобігає їх апоптозу. Крім того, є докази на користь того, що покращення функції макрофагів на тлі прийому метформіну може бути пов'язано з пригніченням утворення нейтрофільних позаклітинних пасток (NET) [43].

Припускають, що поліпшення функції макрофагів може бути основою для розширення терапевтичного потенціалу метформіну. У поєднанні з іншими препаратами, котрі покращують функцію макрофагів (як-от інгібітори натрійзалежного котранспортера 2 типу, статини й інгібітор ІЛ- β), це може сприяти подальшому посиленню плейотропної дії та терапевтичного потенціалу метформіну [43].

Одним із найпереконливіших досліджень, яке продемонструвало здатність метформіну запобігати ускладненням діабету та ССЗ, було UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Це проспективне рандомізоване дослідження тривалістю 20 років за участю 23 центрів Великої Британії та понад 5000 пацієнтів із ЦД 2 типу, що встановило перевагу інтенсивного контролю глікемії в пацієнтів із надмірною масою тіла під впливом метформіну негайного вивільнення як фармакотерапії першої лінії. У групі метформіну спостерігалось значне зниження абсолютного ризику діабетичних ускладнень (29,8 проти 43,3 на 1000 пацієнто-років у групі дієтотерапії, $p=0,002$; 40,1 на 1000 пацієнто-років у групах комбінованої терапії із сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном, $p=0,003$), пов'язаної з діабетом смертності (7,5 проти 12,7 на 1000 пацієнто-років у групі дієтотерапії, $p=0,017$), загальної смертності (13,5 проти 20,6 на 1000 пацієнто-років у групі дієтотерапії, $p=0,011$; 18,9 на 1000 пацієнто-років у групі комбінованої терапії із сульфонілсечовиною та монотерапії інсуліном, $p=0,021$) й інфаркту міокарда (11 проти 18 на 1000 пацієнто-років у групі дієтотерапії, $p=0,01$) [50-52].

COVID-19 І ЦД 2 ТИПУ

Тяжка форма коронавірусної хвороби (COVID-19) характеризується початковою інфекцією у верхніх дихальних шляхах, яка потім поширюється по всьому

організму та проявляється як генералізоване мікросудинне захворювання з атиповими гемостатичними дефектами (мікротромбозами) в капілярах і, зрештою, фіброзом. Збереження завдяки метформіну цілісності дрібних судин, позитивної регуляції мікропотоку, проникності та, ймовірно, гемостазу, зокрема (але не виключно), забезпечує реалістичне пояснення вражаючої клінічної користі, пов'язаної з цим препаратом. Нарешті, важливо пам'ятати, що описані ефекти метформіну можуть виникати незалежно від діабету [53].

Відомо, що ЦД 2 типу є серйозним чинником ризику при COVID-19. Встановлено вірогідний зв'язок між лікуванням метформіном та виживаністю в людей із ЦД 2 типу з діагнозом COVID-19. Одержані клінічні дані свідчать про потенційні переваги застосування метформіну для пацієнтів з обома хворобами [54, 55]. Метформін був також пов'язаний із менш тяжким перебігом COVID-19 у пацієнтів із предіабетом [55].

Сприятлива дія метформіну у хворих на ЦД із COVID-19 ґрунтується на плейотропних ефектах препарату. Це покращення контролю рівня глюкози; зниження маси тіла, ІР, системного запалення, гіперкоагуляції, серцево-судинного ризику; активація AMPK, яка сприяє фосфорилюванню ACE2 (ключова мішень зв'язування спайкового білка SARS-CoV-2), пригнічуючи проникнення вірусу; інгібування шляху mTOR і запобігання імунній гіперактивації; дія на ендосомний Na^+/H^+ -обмінник, що забезпечує підвищення клітинного pH і порушення вірусного ендосомного циклу; протизапальні властивості, зменшення кількості нейтрофілів; інгібування мітохондріального комплексу-1, пригнічення утворення й сигналіну мітохондріальних активних форм кисню та, як наслідок, вивільнення ІЛ-6, опосередкованого Ca^{2+} -каналами [56-59]. Експериментальні та клінічні дослідження показали, що метформін має протизапальну та противірусну дію. Із 1949 року він був відомий як протигрипозний засіб під назвою флумаїн [53], а до лікування ЦД 2 типу був залучений у 1957 році. Було показано, що метформін пригнічував індуковане ІЛ-1 β вивільнення прозапального ІЛ-6 у макрофагах, гепатоцитах, гладких м'язах судин і клітинах ендотелію людини. У пацієнтів із ЦД 2 типу рівень ІЛ-6 у циркуляції зменшувався пропорційно тривалості та дозі через 12 місяців терапії метформіном [58].

Припускають, що ці плейотропні ефекти метформіну можуть бути корисними щодо пригнічення цитокінового шторму, пов'язаного з COVID-19 [56]. Метформін також має імуномодулювальні властивості й відновлює імунний гомеостаз у Т-, В-клітинах, моноцитах, макрофагах і нейтрофілах. У метааналізі

використання метформіну асоціювалося зі значним зниженням смертності. Було показано, що вживання метформіну забезпечує значне зменшення частоти серцевої недостатності, а також запальних реакцій у разі COVID-19. Маркери серцевої травми, серцевої недостатності та запалення були постійно нижчими в групі, що вживала метформін, порівняно з контрольною групою, а зниження кількості цих маркерів було вираженішим у пацієнтів із тяжкою COVID-19. Також спостерігалася менша частота розвитку гострого респіраторного дистрес-синдрому в групі, що вживала метформін. У підсумку автори припускають, що несприятливі явища лактоацидозу в пацієнтів із COVID-19 з уже наявним ЦД 2 типу можуть бути компенсовані благотворним впливом метформіну на серцеву недостатність і запалення, що спостерігалось навіть у найтяжчих випадках [60].

Під час ретроспективного аналізу даних медичних записів 25 326 осіб, протестованих на COVID-19, було виявлено: хоча діабет є незалежним чинником ризику смерті від коронавірусної інфекції, цей ризик різко знижується в пацієнтів, які приймали метформін. Причому лікування цим препаратом до діагностики COVID-19 було пов'язане з приблизно трикратним зниженням смертності. Слід зазначити, що цей ефект зберігався навіть після корекції за віком, статтю, расою, ожирінням, гіпертонією, хронічними захворюваннями нирок і серцевою недостатністю [61]. Цікаво, що в ранньому звіті з Уханя також висловлено припущення, що терапія метформіном була пов'язана зі зниженням смертності в госпіталізованих хворих на COVID-19 із діабетом [60]. Французькі дослідники виявили, що метформін пов'язаний зі зниженим ризиком ранньої смерті та помітнішим зниженням смертності в жінок із COVID-19 [61]. Загальнонаціональне обсерваційне дослідження за участю великої кількості пацієнтів (2449 осіб із 68 французьких медичних центрів) із ЦД 2 типу та COVID-19 показало, що вживання метформіну асоціювалося з меншою кількістю інтубацій і випадків смерті протягом 28 днів після госпіталізації [62]. В інший аналіз було включено 5 досліджень і загалом 6937 пацієнтів. Метааналіз продемонстрував, що вживання метформіну пов'язане зі зниженням смертності від COVID-19 і пацієнтам із діабетом слід рекомендувати продовжувати приймати цей препарат, незважаючи на перебіг COVID-19 [63]. Метформін може мати потенційні переваги в зменшенні частоти гострого респіраторного дистрес-синдрому в пацієнтів із COVID-19 і ЦД 2 типу, особливо в жінок [64].

Оскільки такі подібні результати було отримано в різних популяціях із різних країн, то спостережуване зниження ризику смертності, пов'язане

зі вживанням метформіну в пацієнтів із ЦД 2 типу та COVID-19, може бути узагальненим. Амбулаторне вживання метформіну асоціювалося з нижчою смертністю та тенденцією до зменшення госпіталізації з COVID-19. Зважаючи на низьку вартість препарату, надійно встановлену безпечність і наявні докази щодо зменшення тяжкості COVID-19, на нашу думку слід протестувати метформін для амбулаторного лікування коронавірусної інфекції.

КОГНІТИВНІ ПОРУШЕННЯ

Було виявлено, що пацієнти з діабетом, які приймають метформін, меншою мірою виявляють когнітивну дисфункцію [65]. Ці результати узгоджуються з іншими дослідженнями, які показали, що ефект метформіну пов'язаний із поліпшеною когніцією в пацієнтів із діабетом [66]. Дослідження пацієнтів віком ≥ 50 років продемонструвало, що використання метформіну значно знижує ризик розвитку деменції, а також асоціюється з кращою когнітивною функцією в пацієнтів із хворобою Гантінгтона [67].

Метформін має нейропротекторні властивості, запобігаючи апоптозу в первинних нейронах. Він ефективно посилює споживання глюкози в інсулінорезистентних нейронах, а також нормалізує проліферацію й диференціювання нейробластів у субгранулярній зоні зубчастої звивини гіпокампа у щурів з індукованим діабетом [68]. Дослідження кіндлінга, спричиненого петилентеразолом, показало, що метформін пригнічує прогресування порушення, покращує когнітивні процеси та послаблює окислювальний стрес клітин головного мозку [69]. Також на хронічній L-метіоніновій моделі послаблення пам'яті він запобігав когнітивним порушенням, імовірно, шляхом зниження окислювального стресу в гіпокампі [70]. Було показано, що метформін запобігає погіршенню просторової референтної пам'яті у щурів [71]. У дослідженні, проведеному на мишах db/db – моделі спонтанного діабету з гіперінсулінемією, оцінювали ефекти метформіну на когнітивні функції. Було виявлено, що лікування протягом 6 тижнів значно покращує пам'ять, сприяючи відновленню довготривалої потенціалії та нормалізації деяких змін мозку на молекулярному рівні, зокрема метформін знижував експресію RAGE й активність NF- κ B [2].

Застосування метформіну протягом року покращувало пам'ять у літніх (середній вік – 65 років) з надлишковою масою тіла людей, які страждають на амнестичний помірний когнітивний розлад. Також було показано, що довгострокове лікування препаратом може знизити ризик когнітивного дефіциту [66]. Ефекти метформіну раніше пов'язували з його

здатністю запобігати мітохондріальній дисфункції в тканинах мозку, відновлюючи навчальну поведінку [72]. У пацієнтів із ЦД 2 типу метформін, мабуть, впливає на метаболізм у білій речовині та сайтах, пов'язаних із семантичною пам'яттю [73].

Відомо, що в пацієнтів, які приймають метформін, знижується абсорбція вітаміну B_{12} , який позитивно впливає на когнітивні здібності. Поглинання комплексного фактора B_{12} рецепторами клітин клубової кишки залежить від наявності кальцію, тому поєднаний прийом вітаміну B_{12} і кальцію може усунути дефіцит цього вітаміну й поліпшити когнітивні функції [74].

Проте в більшості досліджень було виявлено позитивні ефекти метформіну, який захищає сітку периферичних судин завдяки зменшенню запалення, спричиненого активацією NF- κ B, послабленню ендотеліальної дисфункції та захисту периферичного ендотелію за допомогою активації AMPK [75, 76]. У тварин з діабетом, які отримували метформін, поліпшувалася просторова пам'ять. У їх гіпокампі до лікування спостерігали реактивний гліоз, втрату нейронів, активацію сигналіну NF- κ B, високі рівні IL-1 і фактора росту ендотелію судин (VEGF). Окрім того, ці тварини мали низькі оцінки Т-лабіринт-тесту. Лікування метформіном пригнічувало експресію маркерів астроцитів і мікроглії та знижувало рівні маркерів запалення (p-I κ B, IL-1 і VEGF), підвищуючи рівні p-AMPK, eNOS і збільшуючи виживаність нейронів, що позначалося на показниках просторової пам'яті діабетичних тварин [77]. Активація AMPK надає терапевтичний ефект, пригнічуючи нейрозапалення в центральній нервовій системі [78] шляхом блокування в первинних астроцитах і мікроглії IFN- γ -залежної експресії прозапальних генів [79].

У гіпокампі db/db мишей був підвищений уміст білка тау, а також тау фосфорильованого за Ser396 і активованої c-jun N-кінцевої кінази (JNK) порівняно з недіабетичними контрольними db⁺ мишами. Метформін зменшував кількість тау, фосфо-тау й активованої JNK. У мишей db/db були також підвищені рівні амілоїду β (A β). У гіпокампі діабетичних мишей метформін гальмував зниження кількості синаптичного білка синаптофізину. Отже, препарат послаблює біохімічні зміни подібні до хвороби Альцгеймера в мозку цих мишей [80].

Лікування мишей C57BL/6J цисплатином призводило до когнітивного дефіциту, а одночасне введення метформіну запобігало таким когнітивним порушенням. На структурному рівні цисплатин зменшував когерентність волокон білої речовини в корі головного мозку. Крім того, після лікування цисплатином зменшувалася кількість дендритних шипів і гальмувалася нейрональна арборизація (розгалуження). Введення метформіну запобігало

всім цим структурним порушенням у мишей, які отримували цисплатин. Було також показано, що введення метформіну захищає від індукованої цисплатином периферичної нейропатії [81]. Метформін проникає через гемтоенцефалічний бар'єр і здійснює нейропротекторну дію в моделях ішемічного інсульту, а також захищає від зумовленого запаленням пошкодження головного мозку. Є дані, що метформін забезпечує диференціювання мікроглії до супресорного фенотипу M2, який сприяє загоєнню ран, що може визначати позитивний вплив препарату на пошкоджені тканини головного мозку [82].

Було виявлено, що метформін помітно пригнічує експресію й активність β -секретази-1 у культивованих клітинах та *in vivo*, тим самим зменшуючи кількість A β . Крім того, є свідчення, що метформін знижує активність ацетилхолінестерази, яка відповідальна за деградацію ацетилхоліну – нейротрансмітера, що бере участь у процесі навчання та пам'яті [83].

Метформін не тільки знижує рівень глюкози в плазмі, але й характеризується сприятливим впливом на ліпідний профіль сироватки, послаблює адгезію запальних клітин до ендотелію, посилює автофагію та проявляє протизапальні, антиапоптотичні й антиоксидантні властивості [34, 84-86]. Зокрема, метформін знижує індуковану IL-1 β активацію NF- κ B, прозапальних кіназ, а також секрецію запальних цитокінів IL-6 і IL-8 [83].

Відомо, що хронічне введення великих доз L-метіоніну призводить до гіпергомоцистемії та подальшого розвитку цереброваскулярних захворювань, включаючи інсульт, атеросклероз і судинну деменцію [87]. Крім того, гіпергомоцистемія пов'язана з підвищеними рівнями окисного стресу та перекисного окислення ліпідів, які негативно впливають на формування пам'яті [70], а також спричиняє дисфункцію ендотеліальних клітин, яка порушує кровопостачання мозку та призводить до подальшого когнітивного зниження. Дослідження показали, що метформін має антиоксидантну активність, потрібну для відновлення когнітивної функції. Хронічне введення L-метіоніну призводило до погіршення як короткострокової, так і довгострокової пам'яті, тоді як лікування метформіном запобігало цьому ефекту. Крім того, L-метіонін спричиняв значне підвищення кількості окисленого глутатіону, тіобарбітуратів поряд зі зменшенням співвідношення глутатіон / окислений глутатіон, активності каталази та глутатіонпероксидази. Усі ці процеси нормалізуються терапією метформіном. Отже, лікування цим препаратом запобігає погіршенню пам'яті, спричиненому L-метіоніном, імовірно, шляхом нормалізації окислювального стресу в гіпокампі [70].

Отримані дані надійно свідчать про зв'язок ЦД із порушеннями когнітивних здібностей людини. При діабеті спостерігаються структурні й функціональні зміни в нервовій системі та її кровоносних судинах. ЦД прискорює розвиток хвороби Альцгеймера, стимулюючи утворення сенільних бляшок і нейрофібрилярних клубочків. Ключовими чинниками цього ускладнення діабету є гіпер- і гіпоглікемія, а також порушення передачі сигналів інсуліну/інсуліноподібного фактора росту (IGF). Хворі на діабет, які приймають метформін, меншою мірою схильні до когнітивних розладів. Нейропротекторні ефекти метформіну, мабуть, пов'язані з його цукрознижувальними, антиоксидантними й антиапоптотичними властивостями [3, 88].

КОРЕЛЯЦІЯ **МІЖ ТЕРАПІЄЮ МЕТФОРМІНОМ** **І РИЗИКОМ ОНКОГЕНЕЗУ**

Вважається, що протидіабетична терапія гальмує клітинний ріст, проліферацію та метаболізм і, як наслідок, впливає на потенціал онкогенезу. Гіперінсулінемія й гіперглікемія є добре встановленими чинниками ризику канцерогенезу, тому зниження їх рівня є важливим моментом у запобіганні злоякісній трансформації клітин [3, 89, 90]. Протидіабетичні препарати по-різному впливають на ризик розвитку раку через різний вплив на концентрацію інсуліну. Зокрема, препарати сульфонілсечовини й екзогенний інсулін підвищують рівень інсуліну, а метформін здатний його знижувати [33, 91]. У ретроспективному когортному дослідженні, проведеному у Великій Британії, було показано, що монотерапія метформіном пов'язана з найменшим ризиком канцерогенезу. Препарати сульфонілсечовини, навпаки, підвищували ризик виникнення раку [91].

Загалом на тлі досить суперечливих ефектів цукрознижувальних препаратів найвираженішою протипухлинною дією характеризується метформін [3, 89, 92]. Вважається, що метформін може пригнічувати онкогенез за допомогою системних і клітинних механізмів. Цей препарат має пряму, спрямовану на ракові клітини, й непряму дію, впливаючи на системну інсулінемію та глікемію [93]. Невелика частина клітин у пухлинах людини є раковими стовбуровими клітинами (CSC), які забезпечують метастазування пухлин і стійкість до терапії. Спочатку повідомлялося про специфічну дію метформіну проти стовбурових клітин раку молочної залози (РМЗ) [94]. На ксенотрансплантатах миші було показано, що поєднання метформіну та доксорубіцину зменшує масу пухлини й запобігає рецидивам набагато ефективніше, ніж кожен

із препаратів окремо. Метформін може також синергічно взаємодіяти з трастузумабом, пригнічуючи самовідновлення та розподіл CSC і клітин-попередників у HER2-позитивних карциномах [95]. Метформін значно знижує виживання клітин, їхню клоногенність, сфероутворювальну здатність і посилює розпад панкреатосфер як у гемцитабіночутливих, так і в гемцитабіностійких клітинах раку підшлункової залози (РПЗ) [96].

Є також дані, що метформін впливає на стовбурові клітини раку яєчників, легенів і простати, підвищуючи їхню хемо- та радіочутливість [97]. Дію метформіну на CSC можна пояснити активацією AMPK, яка зумовлює пригнічення білкового синтезу; інгібуванням епітеліально-мезенхімального переходу, котрий дає змогу пухлинним клітинам перейти в кровоносну систему й утворити віддалені метастази, пригніченням запальних шляхів, потрібних для трансформації та формування CSC [94]. Ці дослідження показують, що метформін може бути використаний для подолання хіміорезистентності багатьох видів раку.

Основними системними, непрямими ефектами метформіну є зниження рівня глюкози в сироватці через пригнічення глікогенезу та глікогенолізу в печінці, зниження абсорбції глюкози в шлунково-кишковому тракті й рівня циркулювального інсуліну [93]. Завдяки зниженню глікогенезу метформін індукує енергетичний стрес, що призводить до зниження секреції та концентрації глюкози, рівня інсуліну в крові. Гіперінсулінемія, що зазвичай спостерігається в пацієнтів із ЦД 2 типу, зумовлює підвищений ризик онкогенезу, посиленого росту й високої агресивності ракових клітин. Зниження ризику канцерогенезу товстої кишки, можливо, пояснюється високою локальною концентрацією препарату після перорального введення [98]. До того ж метформін гальмує запальні процеси, пригнічуючи найважливіший прозапальний фактор NF-κB. Оскільки хронічне запалення й сам NF-κB спричиняють неопластичну трансформацію [99], метформін може перешкоджати цьому процесу [94]. Крім того, препарат індукує апоптоз шляхом пригнічення реакції на незгорнуті білки (UPR) і, порушуючи метаболізм жирних кислот, стимулює продукування імунною системою CD8 T-клітин.

Відомо, що пухлинні клітини характеризується підвищеним рівнем гліколізу. Проте навіть у гліколітичному середовищі спостерігається окисне фосфорилювання в мітохондріях, що призводить до синтезу АТФ [98]. Метформін перериває мітохондріальне дихання, знижуючи продукцію АТФ, що призводить до енергетичного стресу й активації AMPK, яка гальмує синтез білка та ріст клітин. Метформін також індукує p53/p21-залежний апоптоз й інгібування клітинного циклу ракових клітин [98].

Метформінозалежне регулювання AMPK/mTOR призводить до пригнічення синтезу білка, жирних кислот і чинників, які спричиняють ріст (інсулін, IGF-1, лептин, глюкоза) ракових клітин. Окрім того, препарат активує печінкову кіназу B1 (LKB1), яка є пухлинним супресором [90]. Мутації LKB1 часто спостерігаються в пухлинах легенів або підшлункової залози, а також у разі синдрому Пейтца – Єгерса, який зумовлює різні типи раку. Метформін також здатний пригнічувати сигналінг HIF-1 і секрецію VEGF, які мають вирішальне значення для виживання ракових клітин у гіпоксичному середовищі, патологічного ангиогенезу й метастазування. Припускають, що метформін інтерферує з геном множинної лікарської стійкості-1 (MDR1), що кодує Р-глікопротеїн. Надекспресія останнього, яка зазвичай спостерігається в пухлинних клітинах, призводить до зниження ефективності хіміотерапії, посилюючи викид протипухлинних препаратів із клітини [85].

Взаємодія між апоптозом і автофагією, спричиненою метформіном, є ще одним чинником його протипухлинної активності. Показано, що препарат пригнічує розвиток меланоми та лімфоми шляхом індукції автофагії та, як наслідок, апоптозу. На клітини плоскоклітинної карциноми стравоходу метформін чинить антинеопластичну дію *in vitro* й *in vivo*, посилюючи перехресні зв'язки між апоптозом і автофагією [100].

Комплексний метааналіз підтвердив, що прийом метформіну істотно знижує захворюваність на рак, насамперед підшлункової залози, печінки й товстої кишки. Спостереження за хворими на діабет, які приймали метформін, показало дозозалежне зниження захворюваності на рак у цих пацієнтів. Серед користувачів метформіну відносний ризик виникнення раку знижувався на 31% порівняно з іншими протидіабетичними препаратами [90]. Як згадувалося, метформін покращує відповідь на звичайні хіміотерапевтичні препарати, знищуючи CSC у багатьох типах раку. Епідеміологічні дані щодо протипухлинної активності метформіну вказують на його потенціал як ад'юванта чи неоад'ювантного хіміотерапевтичного засобу або як підсилювача класичної хіміотерапії проти майже всіх видів раку.

Встановлено зв'язок між терапією метформіном і зниженим ризиком розвитку РМЗ у трансгенних мишей HER-2/neu [90]. Використовують також ефективну терапію РМЗ, засновану на комбінації метформіну та доксорубіцину. Низькі дози метформіну

селективно руйнують стовбурові клітини РМЗ, стійкі до хіміотерапії. У результаті CSC знищувалися метформіном, а ракові нестовбурові клітини – хіміотерапією [94]. Аналогічний позитивний ефект досягався з використанням комбінацій метформіну та трастузумабу (анти-HER2-моноклональних антитіл) або таксанів [90].

Метформін також знижував ризик розвитку РПЗ, раку печінки, простати, яєчників, легенів, нирок, голови та ший, колоректального раку. Перспективними виявилися й комбінації метформіну з протипухлинними препаратами, які використовують для лікування цих пухлин.

У зв'язку з тим що поширеність ЦД зростає, а підвищений ризик канцерогенезу у хворих на діабет підтверджується великою кількістю досліджень, застосування метформіну має велику цінність, адже його протипухлинна активність може зменшити ризик онкогенезу в пацієнтів із ЦД 2 типу.

ВИСНОВКИ

Метформін, як пероральний бігуанідний гіпоглікемічний препарат, переважно використовується в клінічній терапії ЦД 2 типу, є ефективним і безпечним як моно- та комбінована терапія з іншими гіпоглікемічними препаратами. На додаток до захисної ролі при ССЗ, пов'язаних із діабетом, було визнано інші численні терапевтичні ефекти метформіну, включаючи зниження ризику деменції (покращення когнітивних здібностей), вплив на ожиріння шляхом зменшення розміру адипоцитів, жирової маси ліпідів крові, рівнів тригліцериду й загального холестерину, гальмування старіння, пригнічення запалення та тромбозу, позитивний вплив на синдром полікістозних яєчників, відновлення гомеостазу метаболізму кісткової тканини, зменшення швидкості резорбції кісткової тканини, перешкоджання випадінню волосся, зниження ризику смерті внаслідок ниркової недостатності й захворювань нирок, а також запобігання канцерогенезу та сприяння лікуванню деяких видів раку.

Макрофаги агрегують за різноманітних патологічних станів і відіграють, регулюючи запалення, важливу роль у багатьох патологічних процесах, як-от ССЗ, ожиріння, ЦД 2 типу, рак, старіння та деменція. Припускають, що поліпшення функції макрофагів є клітинною основою плейотропного потенціалу метформіну.

1. An H., He L. Current understanding of metformin effect on the control of hyperglycemia in diabetes. *J. Endocrinol.* 2016 Mar; 228 (3): R97-106. doi: 10.1530/JOE-15-0447.
2. Palleria C., Leporini C., Maida F., Succurro E., De Sarro G., Arturi F., et al. Potential effects of current drug therapies on cognitive impairment in patients with type 2 diabetes. *Front. Neuroendocrinol.* 2016 Jul; 42: 76-92. doi: 10.1016/j.yfrne.2016.07.002.
3. Tronko N.D., Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Kovzun O.I. Molecular mechanisms of pathogenesis of diabetes and its complications. Publishing house "Medkniga", Kyiv. 2018. 264 p. (in Russian).
4. Naidoo P., Wing J., Rambirith V. Effect of sitagliptin and metformin on prediabetes progression to type 2 diabetes – a randomized, double-blind, double-arm, multicenter clinical trial: protocol for the sitagliptin and metformin in prediabetes (SiMePreD) study. *JMIR Res. Protoc.* 2016 Aug 4; 5 (3): e145. doi: 10.2196/resprot.5073.
5. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic use of metformin in prediabetes and diabetes prevention. *Drugs.* 2015 Jul; 75 (10): 1071-94. doi: 10.1007/s40265-015-0416-8.
6. Hostalek U., Zilahi Z. Observational study of the efficacy of prolonged-release metformin in people with prediabetes. *Curr. Med. Res. Opin.* 2020 Mar; 36 (3): 397-401. doi: 10.1080/03007995.2019.1700360.
7. Wu T., Thazhath S.S., Bound M.J., Jones K.L., Horowitz M., Rayner C.K. Mechanism of increase in plasma intact GLP-1 by metformin in type 2 diabetes: stimulation of GLP-1 secretion or reduction in plasma DPP-4 activity? *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014 Oct; 106 (1): e3-6. doi: 10.1016/j.diabres.2014.08.004.
8. Ailanen L., Bezborodkina N.N., Virtanen L., Ruohonen S.T., Malova A.V., Okovityi S.V., et al. Metformin normalizes the structural changes in glycogen preceding prediabetes in mice overexpressing neuropeptide Y in noradrenergic neurons. *Pharmacol. Res. Perspect.* 2018 Mar 8; 6 (2): e00389. doi: 10.1002/prp2.389.
9. Sardu C., Paolisso P., Sacra C., Mauro C., Minicucci F., Portoghesi M., et al. Effects of metformin therapy on coronary endothelial dysfunction in patients with prediabetes with stable angina and nonobstructive coronary artery stenosis: the CODYCE multicenter prospective study. *Diabetes Care.* 2019 Oct; 42 (10): 1946-1955. doi: 10.2337/dc18-2356.
10. Kitabchi A.E., Temprows M., Knowler W.C., Kahn S.E., Fowler S.E., Haffner S.M., et al. Role of insulin secretion and sensitivity in the evolution of type 2 diabetes in the diabetes prevention program: effects of lifestyle intervention and metformin. *Diabetes.* 2005 Aug; 54 (8): 2404-14. doi: 10.2337/diabetes.54.8.2404.
11. Viskochil R., Malin S.K., Blankenship J.M., Braun B. Exercise training and metformin, but not exercise training alone, decreases insulin production and increases insulin clearance in adults with prediabetes. *J. Appl. Physiol.* (1985). 2017 Jul 1; 123 (1): 243-248. doi: 10.1152/japplphysiol.00790.2016.
12. Madiraju A.K., Erion D.M., Rahimi Y., Zhang X.M., Braddock D.T., Albright R.A., et al. Metformin suppresses gluconeogenesis by inhibiting mitochondrial glycerophosphate dehydrogenase. *Nature.* 2014 Jun 26; 510 (7506): 542-6. doi: 10.1038/nature13270.
13. Masini M., Anello M., Bugliani M., Marselli L., Filippini F., Boggi U., et al. Prevention by metformin of alterations induced by chronic exposure to high glucose in human islet beta cells is associated with preserved ATP/ADP ratio. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2014 Apr; 104 (1): 163-70. doi: 10.1016/j.diabres.2013.12.031.
14. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012 Apr; 35 (4): 731-7. doi: 10.2337/dc11-1299.
15. Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet.* 2009; 374: 1677-1686.
16. Goldberg R.B., Arora V.R., Blumek D.A., et al. Effect of long-term metformin and lifestyle in the diabetes prevention program and its outcome study on coronary artery calcium. *Circulation.* 2017; 136 (1): 52-64.
17. Apolzan J.W., Venditti E.M., Edelstein S.L., et al. Long-term weight loss with metformin or lifestyle intervention in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Ann. Intern. Med.* 2019; 170 (10): 682-690.
18. Diabetes Prevention Program Group and Diabetes Prevention Program Outcome Study Research Group. New data on clinical outcomes from the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. Presentation at the 80th Virtual Scientific Sessions of the American Diabetes Association. 2020. American Diabetes Association. New data from Diabetes Prevention Program Outcomes Study shows persistent reduction of type 2 diabetes development over 22-year average follow-up. 2020. Available at: <https://www.diabetes.org/newsroom/press-releases/2020/new-data-from-diabetes-prevention-program-outcomes-study-shows-persistent-reduction-of-t2d-development-over-22-year-average-follow-up>.
19. Busko M. DPP05 at 22 years: 'diabetes prevention is possible' long term. *Medscape Diabetes & Endocrinology.* Available at: <https://www.medscape.com/viewarticle/932876>.
20. Hostalek U., Campbell I. Metformin for diabetes prevention: update of the evidence base. *Current Medical Research and Opinion.* 2021; 37 (10): 1705-1717. doi: 10.1080/03007995.2021.1955667.
21. Meng S., Cao J., He Q., Xiong L., Chang E., Radovick S., et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase by promoting formation of the $\alpha\beta$ heterotrimeric complex. *J. Biol. Chem.* 2015 Feb 6; 290 (6): 3793-802. doi: 10.1074/jbc.M114.604421.
22. Ouyang J., Parakhia R.A., Ochs R.S. Metformin activates AMP kinase through inhibition of AMP deaminase. *J. Biol. Chem.* 2011 Jan 7; 286 (1): 1-11. doi: 10.1074/jbc.M110.121806.
23. Duca F.A., Côté C.D., Rasmussen B.A., Zadeh-Tahmasebi M., Rutter G.A., Filippi B.M., et al. Metformin activates a duodenal AMPK-dependent pathway to lower hepatic glucose production in rats. *Nat. Med.* 2015 May; 21 (5): 506-11. doi: 10.1038/nm.3787.
24. Hur K.Y., Lee M.S. New mechanisms of metformin action: focusing on mitochondria and the gut. *J. Diabetes Investig.* 2015 Nov; 6 (6): 600-9. doi: 10.1111/jdi.12328.
25. Maida A., Lamont B.J., Cao X., Drucker D.J. Metformin regulates the incretin receptor axis via a pathway dependent on peroxisome proliferator-activated receptor- α in mice. *Diabetologia.* 2011 Feb; 54 (2): 339-49. doi: 10.1007/s00125-010-1937-z.
26. Kim J., Kim Y.C., Fang C., Russell R.C., Kim J.H., Fan W., et al. Differential regulation of distinct Vps34 complexes by AMPK in nutrient stress and autophagy. *Cell.* 2013 Jan 17; 152 (1-2): 290-303. doi: 10.1016/j.cell.2012.12.016.
27. Kim M.H., Jee J.H., Park S., Lee M.S., Kim K.W., Lee M.K. Metformin enhances glucagon-like peptide 1 via cooperation between insulin and Wnt signaling. *J. Endocrinol.* 2014 Jan 8; 220 (2): 117-28. doi: 10.1530/JOE-13-0381.
28. Lim Y.M., Lim H., Hur K.Y., Quan W., Lee H.Y., Cheon H., et al. Systemic autophagy insufficiency compromises adaptation to metabolic stress and facilitates progression from obesity to diabetes. *Nat. Commun.* 2014 Sep 26; 5: 4934. doi: 10.1038/ncomms5934.
29. Jiang Y., Huang W., Wang J., Xu Z., He J., Lin X., et al. Metformin plays a dual role in MIN6 pancreatic β cell function through AMPK-dependent autophagy. *Int. J. Biol. Sci.* 2014 Feb 20; 10 (3): 268-77. doi: 10.7150/ijbs.7929.
30. Song Y.M., Lee Y.H., Kim J.W., Ham D.S., Kang E.S., Cha B.S., et al. Metformin alleviates hepatosteatosis by restoring SIRT1-mediated autophagy induction via an AMP-activated protein kinase-independent pathway. *Autophagy.* 2015; 11 (1): 46-59. doi: 10.4161/15548627.2014.984271.
31. Lee H.M., Kim J.J., Kim H.J., Shong M., Ku B.J., Jo E.K. Upregulated NLRP3 inflammasome activation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes.* 2013 Jan; 62 (1): 194-204. doi: 10.2337/db12-0420.
32. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Belchina Yu.B., Pushkarev V.V., Tronko M.D. The activity of adenosine monophosphate-activated protein kinase in lymphocytes under the action of hypoglycemic drugs. *Dopov. Nac. Acad. Sci. Ukr.* 2017; 6: 96-100. doi: 10.15407/dopovid2017.06.096 (in Russian).
33. Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Belchina Y.B., Vatsaba T.S., Tronko M.D. Effect of combined treatment with insulin and other hypoglycemic drugs on 5'AMP-activated protein kinase activity in lymphocytes in patients with diabetes mellitus. *Problemi Endocrinologii Patologii.* 2019; 3: 74-82. doi: 10.21856/j-PEP.2019.3.10.
34. Pushkarev V.V., Sokolova L.K., Kovzun O.I., Pushkarev V.M., Tronko M.D. The role of endoplasmic reticulum stress and NLRP3 inflammasomes in the development of atherosclerosis. *Cytol. Genet.* 2021 Aug; 55 (4): 331-339. doi: 10.3103/S0095452721040113.
35. Chai T.F., Hong S.Y., He H., Zheng L., Hagen T., Luo Y., et al. A potential mechanism of metformin-mediated regulation of glucose homeostasis: inhibition of Thioredoxin-interacting protein (Txnip) gene expression. *Cell Signal.* 2012 Aug; 24 (8): 1700-5. doi: 10.1016/j.cellsig.2012.04.017.
36. Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Belchina Yu.B., Tronko M.D. AMPK activity in lymphocytes of patients with diabetes mellitus under the influence of hypoglycemic drugs. Effect of metformin. *Problemi Endocrinologii Patologii.* 2016; 4: 29-35. doi: 10.21856/j-PEP.2016.4.04 (in Russian).
37. Novelle M.G., Ali A., Diéguez C., Bernier M., de Cabo R. Metformin: a hopeful promise in aging research. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.* 2016 Mar 1; 6 (3): a025932. doi: 10.1101/cshperspect.a025932.
38. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. FDA's website. 2016.
39. Lalau J.-D., Kajbaf F., Bennis Y., Hurtel-Lemaire A.-S., Belpaire F., De Broe M.E. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care.* 1 March 2018; 41 (3): 547-553. doi: 10.2337/dc17-2231.
40. Guideline development group. Clinical Practice Guideline on management of patients with diabetes and chronic kidney disease stage 3b or higher (eGFR <45 mL/min). *Nephrol. Dial. Transplant.* 2015; 30 (Suppl. 2): ii1-142.
41. Molitch M.E., et al. Diabetic kidney disease: a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2015; 87 (1): 20-30.
42. Poznyak A.V., Litvinova L., Poggio P., Moschetta D., Sukhorukov V.N., Orekhov A.N. From diabetes to atherosclerosis: potential of metformin for management of cardiovascular disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2022 Aug 27; 23 (17): 9738. doi: 10.3390/ijms23179738.
43. Feng X., Chen W., Ni X., Little P.J., Xu S., Tang L., et al. Metformin, macrophage dysfunction and atherosclerosis. *Front. Immunol.* 2021 Jun 7; 12: 682853. doi: 10.3389/fimmu.2021.682853.
44. Thiem K., Stienstra R., Riksen N.P., Keating S.T. Trained immunity and diabetic vascular disease. *Clin. Sci. (Lond.)* 2019 Jan 18; 133 (2): 195-203. doi: 10.1042/CS20180905.
45. Zhang S., Li L., Chen W., Xu S., Feng X., Zhang L. Natural products: the role and mechanism in low-density lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Phytother. Res.* 2021 Jun; 35 (6): 2945-2967. doi: 10.1002/ptr.7002.
46. Wilcox T., De Block C., Schwartzbard A.Z., Newman J.D. Diabetic agents, from metformin to SGLT2 inhibitors and GLP1 receptor agonists: JACC focus seminar. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Apr 28; 75 (16): 1956-1974. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.056. Erratum in: *J. Am. Coll. Cardiol.* 2020 Oct 6; 76 (14): 1719-1722.
47. Roussel R., Travert F., Pasquet B., Wilson P.W., Smith S.C. Jr., Goto S., et al. Metformin use and mortality among patients with diabetes and atherothrombosis. *Arch. Intern. Med.* 2010 Nov 22; 170 (21): 1892-9. doi: 10.1001/archinternmed.2010.409.
48. Rounie C.L., Chipman J., Min J.Y., Hackstadt A.J., Hung A.M., Greevy R.A. Jr., et al. Association of treatment with metformin vs sulfonylurea with major adverse cardiovascular events among patients with diabetes and reduced kidney function. *JAMA.* 2019 Sep 24; 322 (12): 1167-1177. doi: 10.1001/jama.2019.13206.
49. Jing Y., Wu F., Li D., Yang L., Li Q., Li R. Metformin improves obesity-associated inflammation by altering macrophages polarization. *Mol. Cell. Endocrinol.* 2018 Feb 5; 461: 256-264. doi: 10.1016/j.mce.2017.09.025.
50. UKPDS Group 34. Effect of intensive blood glucose control with metformin on complication in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet.* 1998; 352: 854-65.

51. Turner R.C., Cull C.A., Frighi V., Holman R. for the UKPDS Group 49. Glycemic control with diet, sulfonylurea, metformin, or insulin in patients with type 2 diabetes mellitus: progressive requirement for multiple therapies (UKPDS 49). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *JAMA*. 1999; 281: 2005-12.
52. Stratton I.M., Adler A.I., Neil A.W., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*. 2000; 321: 405-12.
53. Wiernsperger N., Al-Salameh A., Cariou B., Lalau J.D. Protection by metformin against severe COVID-19: an in-depth mechanistic analysis. *Diabetes Metab.* 2022 Jul; 48 (4): 101359. doi: 10.1016/j.diabet.2022.101359.
54. Li J., Wei Q., Li W.X., McCowen K.C., Xiong W., Liu J., et al. Metformin use in diabetes prior to hospitalization: effects on mortality in COVID-19. *Endocr. Pract.* 2020 Oct; 26 (10): 1166-1172. doi: 10.4158/EP-2020-0466.
55. Chan L.E., Casiraghi E., Laraway B., Coleman B., Blau H., Zaman A., et al. Metformin is associated with reduced COVID-19 severity in patients with prediabetes. *medRxiv [Preprint]*. 2022 Aug 30; 2022.08.29.22279355. doi: 10.1101/2022.08.29.22279355.
56. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: from cellular mechanisms to reduced mortality. *Diabetes Metab.* 2020 Nov; 46 (6): 423-426. doi: 10.1016/j.diabet.2020.07.006.
57. Bailey C.J., Gwillt M. Diabetes, metformin and the clinical course of COVID-19: outcomes, mechanisms and suggestions on the therapeutic use of metformin. *Front. Pharmacol.* 2022 Mar 9; 13: 784459. doi: 10.3389/fphar.2022.784459.
58. Katsiki N., Ferrannini E. Anti-inflammatory properties of antidiabetic drugs: a "promised land" in the COVID-19 era? *J. Diabetes Complications*. 2020 Dec; 34 (12): 107723. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107723.
59. Sharma S., Ray A., Sadasivam B. Metformin in COVID-19: a possible role beyond diabetes. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2020 Jun; 164: 108183. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108183.
60. Cheng X., Liu Y.M., Li H., Zhang X., Lei F., Qin J.J., et al. Metformin is associated with higher incidence of acidosis, but not mortality, in individuals with COVID-19 and pre-existing type 2 diabetes. *Cell Metab.* 2020 Oct 6; 32 (4): 537-547.e3. doi: 10.1016/j.cmet.2020.08.013.
61. Crouse A., Grimes T., Li P., Might M., Ovalle F., Shalev A. Metformin use is associated with reduced mortality in a diverse population with COVID-19 and diabetes. *medRxiv [Preprint]*. 2020 Jul 31; 2020.07.29.20164020. doi: 10.1101/2020.07.29.20164020. Update in: *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2021 Jan 13; 11: 600439.
62. Lalau J.D., Al-Salameh A., Hadjadj S., Goronflot T., Wiernsperger N., Pichelin M., et al. Metformin use is associated with a reduced risk of mortality in patients with diabetes hospitalised for COVID-19. *Diabetes Metab.* 2020 Dec 10; 47 (5): 101216. doi: 10.1016/j.diabet.2020.101216.
63. Hariyanto T.I., Kurniawan A. Metformin use is associated with reduced mortality rate from coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection. *Obes. Med.* 2020 Sep; 19: 100290. doi: 10.1016/j.obmed.2020.100290.
64. Jiang N., Chen Z., Liu L., Yin X., Yang H., Tan X., et al. Association of metformin with mortality or ARDS in patients with COVID-19 and type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2021 Mar; 173: 108619. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108619.
65. Liccini A., Malmstrom T.K., Morley J.E. Metformin use and cognitive dysfunction among patients with diabetes mellitus. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2016 Nov 1; 17 (11): 1063-1065. doi: 10.1016/j.jamda.2016.08.026.
66. Ng T.P., Feng L., Yap K.B., Lee T.S., Tan C.H., Winblad B. Long-term metformin usage and cognitive function among older adults with diabetes. *J. Alzheimers Dis.* 2014; 41 (1): 61-8. doi: 10.3233/JAD-131901.
67. Hervás D., Fornés-Ferrer V., Gómez-Escribano A.P., Sequeda M.D., Peiró C., Millán J.M., et al. Metformin intake associates with better cognitive function in patients with Huntington's disease. *PLoS One*. 2017 Jun 20; 12 (6): e0179283. doi: 10.1371/journal.pone.0179283.
68. Hwang I.K., Kim I.Y., Joo E.J., Shin J.H., Choi J.W., Won M.H., et al. Metformin normalizes type 2 diabetes-induced decrease in cell proliferation and neuroblast differentiation in the rat dentate gyrus. *Neurochem. Res.* 2010 Apr; 35 (4): 645-50. doi: 10.1007/s11064-009-0115-5.
69. Zhao R.R., Xu X.C., Xu F., Zhang W.L., Zhang W.L., Liu L.M., et al. Metformin protects against seizures, learning and memory impairments and oxidative damage induced by pentylenetetrazole-kindling in mice. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2014 Jun 13; 448 (4): 414-7. doi: 10.1016/j.bbrc.2014.04.130.
70. Alzoubi K.H., Khabour O.F., Al-Azzam S.I., Tashtoush M.H., Mhaidat N.M. Metformin eased cognitive impairment induced by chronic L-methionine administration: potential role of oxidative stress. *Curr. Neuropharmacol.* 2014 Mar; 12 (2): 186-92. doi: 10.2174/1570159X11666131120223201.
71. Allard J.S., Perez E.J., Fukui K., Carpenter P., Ingram D.K., de Cabo R. Prolonged metformin treatment leads to reduced transcription of Nrf2 and neurotrophic factors without cognitive impairment in older C57BL/6j mice. *Behav. Brain Res.* 2016 Mar 15; 301: 1-9. doi: 10.1016/j.bbr.2015.12.012.
72. Pintana H., Apaijai N., Chattipakorn N., Chattipakorn S.C. DPP-4 inhibitors improve cognition and brain mitochondrial function of insulin-resistant rats. *J. Endocrinol.* 2013 May 28; 218 (1): 1-11. doi: 10.1530/JOE-12-0521.
73. Huang Y.C., Hsu C.C., Lin W.C., Yin T.K., Huang C.W., Wang P.W., et al. Effects of metformin on the cerebral metabolic changes in type 2 diabetic patients. *Scientific World Journal*. 2014 Mar 24; 2014: 694326. doi: 10.1155/2014/694326.
74. Luchsinger J.A., Perez T., Chang H., Mehta P., Steffener J., Pradabhan G., et al. Metformin in amnesic mild cognitive impairment: results of a pilot randomized placebo controlled clinical trial. *J. Alzheimers Dis.* 2016; 51 (2): 501-14. doi: 10.3233/JAD-150493.
75. Correia S., Carvalho C., Santos M.S., Seica R., Oliveira C.R., Moreira P.I. Mechanisms of action of metformin in type 2 diabetes and associated complications: an overview. *Mini Rev. Med. Chem.* 2008 Nov; 8 (13): 1343-54. doi: 10.2174/138955708786369546.
76. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., Kovzun O.I., Tronko M.D. Diabetes mellitus and cognitive dysfunction. The role of metformin in pathogenesis and treatment of cognitive dysfunction (literature review). *Problemi Endocrinologii Patologii*. 2018; 2: 75-92. doi: 10.21856/j-PEP.2018.2.10 (in Russian).
77. Oliveira W.H., Nunes A.K., Franca M.E., Santos L.A., Lós D.B., Rocha S.W., et al. Effects of metformin on inflammation and short-term memory in streptozotocin-induced diabetic mice. *Brain Res.* 2016 Aug 1; 1644: 149-60. doi: 10.1016/j.brainres.2016.05.013.
78. Peixoto C.A., Oliveira W.H., Araújo S.M.D.R., Nunes A.K.S. AMPK activation: role in the signaling pathways of neuroinflammation and neurodegeneration. *Exp. Neurol.* 2017 Dec; 298 (Pt. A): 31-41. doi: 10.1016/j.expneurol.2017.08.013.
79. Meares G.P., Qin H., Liu Y., Holdbrooks A.T., Benveniste E.N. AMP-activated protein kinase restricts IFN-γ signaling. *J. Immunol.* 2013 Jan 1; 190 (1): 372-80. doi: 10.4049/jimmunol.1202390.
80. Li J., Deng J., Sheng W., Zuo Z. Metformin attenuates Alzheimer's disease-like neuropathology in obese, leptin-resistant mice. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 2012 Jun; 101 (4): 564-74. doi: 10.1016/j.pbb.2012.03.002.
81. Zhou W., Kavelaars A., Heijnen C.J. Metformin prevents cisplatin-induced cognitive impairment and brain damage in mice. *PLoS One*. 2016 Mar 28; 11 (3): e0151890. doi: 10.1371/journal.pone.0151890.
82. Yang J.C., Hirsch V., Schuler M., Yamamoto N., O'Byrne K.J., Mok T.S., et al. Symptom control and quality of life in LUX-Lung 3: a phase III study of afatinib or cisplatin/pemetrexed in patients with advanced lung adenocarcinoma with EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* 2013 Sep 20; 31 (27): 3342-50. doi: 10.1200/JCO.2012.46.1764.
83. Markowicz-Piaszcza M., Sikora J., Szydłowska A., Skupień A., Mikiciuk-Olasik E., Huttunen K.M. Metformin – a future therapy for neurodegenerative diseases. Theme: drug discovery, development and delivery in Alzheimer's disease. Guest editor: Davide Brambilla. *Pharm. Res.* 2017 Dec; 34 (12): 2614-2627. doi: 10.1007/s11095-017-2199-y.
84. Wang C., Liu C., Gao K., Zhao H., Zhou Z., Shen Z., et al. Metformin preconditioning provide neuroprotection through enhancement of autophagy and suppression of inflammation and apoptosis after spinal cord injury. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2016 Sep 2; 477 (4): 534-540. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.05.148.
85. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., et al. Diabetes mellitus and atherosclerosis. The role of inflammatory processes in pathogenesis. *Mіžnarodnij endokrinologіchnij žurnāl*. 2017b; 13 (7): 486-498. doi: 10.22141/2224-0721.13.7.2017.115747 (in Russian).
86. Sokolova L.K., Pushkarev V.M., Pushkarev V.V., Tronko N.D. Diabetes and atherosclerosis. Cellular mechanisms of the pathogenesis. *Endokrynologia*. 2017; 22 (2): 127-138.
87. Cacciapuoti F. Lowering homocysteine levels with folic acid and B-vitamins do not reduce early atherosclerosis, but could interfere with cognitive decline and Alzheimer's disease. *J. Thromb. Thrombolysis*. 2013 Oct; 36 (3): 258-62. doi: 10.1007/s11239-012-0856-x.
88. Madhu L.N., Kodali M., Shetty A.K. Promise of metformin for preventing age-related cognitive dysfunction. *Neural. Regen. Res.* 2022 Mar; 17 (3): 503-507. doi: 10.4103/1673-5374.320971.
89. Pushkarev V.M., Sokolova L.K., Pushkarev V.V., Tronko M.D. Biochemical mechanisms connecting diabetes and cancer. Effects of metformin. *Endokrynologia*. 2018; 23 (2): 167-79 (in Russian).
90. Wojciechowska J., Krajewski W., Bolanowski M., Kręciński T., Zatoński T. Diabetes and cancer: a review of current knowledge. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes*. 2016 May; 124 (5): 263-75. doi: 10.1055/s-0042-10091081.
91. Onitilo A.A., Engel J.M., Glurich I., Stankowski R.V., Williams G.M., Doi S.A. Diabetes and cancer II: role of diabetes medications and influence of shared risk factors. *Cancer Causes Control*. 2012 Jul; 23 (7): 991-1008. doi: 10.1007/s10552-012-9971-4.
92. Wu H., Huang D., Zhou H., Sima X., Wu Z., Sun Y., et al. Metformin: a promising drug for human cancers. *Oncol. Lett.* 2022 May 12; 24 (1): 204. doi: 10.3892/ol.2022.13325.
93. Rattan R., Ali Fahmi R., Munkarah A. Metformin: an emerging new therapeutic option for targeting cancer stem cells and metastasis. *J. Oncol.* 2012; 2012: 928127. doi: 10.1155/2012/928127.
94. Hirsch H.A., Iliopoulos D., Struhl K. Metformin inhibits the inflammatory response associated with cellular transformation and cancer stem cell growth. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2013 Jan 15; 110 (3): 972-7. doi: 10.1073/pnas.1221055110.
95. Vazquez-Martin A., Oliveras-Ferreros C., Del Barco S., Martin-Castillo B., Menendez J.A. The anti-diabetic drug metformin suppresses self-renewal and proliferation of trastuzumab-resistant tumor-initiating breast cancer stem cells. *Breast Cancer Res. Treat.* 2011 Apr; 126 (2): 355-64. doi: 10.1007/s10549-010-0924-x.
96. Bao B., Wang Z., Ali S., Ahmad A., Azmi A.S., Sarkar S.H., et al. Metformin inhibits cell proliferation, migration and invasion by attenuating CSC function mediated by deregulating miRNAs in pancreatic cancer cells. *Cancer Prev. Res. (Phila)*. 2012 Mar; 5 (3): 355-64. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-11-0299.
97. Hua F., Yu J.J., Hu Z.W. Diabetes and cancer, common threads and missing links. *Cancer Lett.* 2016 Apr 28; 374 (1): 54-61. doi: 10.1016/j.canlet.2016.02.006.
98. Pollak M. Potential applications for biguanides in oncology. *J. Clin. Invest.* 2013 Sep; 123 (9): 3693-700. doi: 10.1172/JCI67232.
99. Pushkarev V.M., Kovzun O.I., Pushkarev V.V., Guda B.B., Tronko M.D. Chronic inflammation and cancer. Role of nuclear factor NF-κB (review of literature and own data). *Journal of the NAMSU*. 2015; 20 (3-4): 287-298 (in Ukrainian).
100. Feng Y., Ke C., Tang Q., Dong H., Zheng X., Lin W., et al. Metformin promotes autophagy and apoptosis in esophageal squamous cell carcinoma by downregulating Stat3 signaling. *Cell Death Dis.* 2014 Feb 27; 5 (2): e1088. doi: 10.1038/cddis.2014.59.

DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

СТВОРЮЄМО
ЕКСКЛЮЗИВНІ
ПРОЄКТИ

НАМ КОМФОРТНО
ПРАЦЮВАТИ З ЛІДЕРАМИ

ДОПОМАГАЄМО У ПРОСУВАННІ
ФАРМПРОДУКЦІЇ ТА ПРОМОМАТЕРІАЛІВ



ПРАЦЮЄМО
НАД ІДЕЯМИ ЗІ СМАКОМ

МИ ЗАВЖДИ
ЗА ІНДИВІДУАЛЬНИЙ ПІДХІД

ПАМ'ЯТАЄМО ПРО КРЕАТИВНІСТЬ
ТА ТВОРЧІ Й ЦІКАВІ ІДЕЇ



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

**МИ РОБИМО
СКЛАДНЕ ЗРОЗУМІЛИМ,
ПРАЦЮЮЧИ НА РЕЗУЛЬТАТ!**

Елемент для життя й інтелекту:

історія відкриття йоду та його вплив на організм

*Цікавинки з історії існування йоду «розбирала на молекули»
Владислава Зінченко*

Уперше лікувальні властивості йоду – зменшення розміру зоба при прийомі всередину водоростей і попелу морської губки – зафіксували задовго до офіційного «дня народження» цього хімічного елемента, приблизно в 3600 році до н. е. Одна з перших згадок належить до епохи правління китайського імператора Шень-нуна (2838-2698 роки до н. е.):

в одному з трактатів він описав водорості Sargasso як надзвичайно дієві при зобі. Згодом ці природні засоби згадувались як ефективні в роботах Гіппократа, Галена, Роджера й Арнольда з Віланови.

Йод – надзвичайний за властивостями хімічний елемент – відкрив у 1811 році французький фабрикант мила та селітри Бернар Куртуа під час отримання сполук, які слугували сировиною для виробництва нітратів. Коли він випадково додав до маси сірчану кислоту (подейкують, що цьому посприяв не Бернар, а його спритна невгамовна кицька, яка хвостиком зачепила дві колби), виділилася хмаринка фіолетового кольору. Газ, що утворився, сконденсувався в темні кристали (перша візуально зафіксована поява твердого йоду).

Проте вчений припустився помилки – не визначив йод як хімічний елемент. Це згодом зробили француз Жозеф Гей-Люссак (рис. 1; він же назвав елемент «йод» від *ioeides* – фіолетовий – і встановив аналогію новачка з хлором) й англієць Гамфрі Деві.



ЦІКАВО ЗНАТИ

❶ Концентрація йоду в корі землі становить приблизно 0,3-0,5 частинки на млн (за іншими даними, $4,5 \times 10^{-1}$ мг/кг). У великій кількості його можна отримати з морської води, морських водоростей, солонуватої води. Невелику



Рис. 1. Жозеф Луї Гей-Люссак

кількість йоду добувають зі срібної руди в Мексиці та родовищ йодату натрію (NaIO_3) та періодату натрію (NaIO_4) в Чилі й Болівії. Світовим лідером із виробництва йоду є Японія.

❷ Йод має 37 ізотопів із відомими періодами напіврозпаду й масою від 108 до 144. ¹²⁷I – єдиний стабільний ізотоп. ¹²⁹I має найтриваліший період напіврозпаду – 15,7 млн років. ¹³¹I – радіонуклеотид із тривалим періодом існування, що використовується у виготовленні ядерної зброї, – збільшує ризик появи раку й інших захворювань щитоподібної залози.

❸ Першою комерційною метою використання йоду була фотографія: в 1839 році Луї Дагер винайшов метод отримання знімків, названих дагеротипами, на тонких листках металу.

Наразі застосування йоду багатогранне: він використовується як антисептик для обробки ран; лікарський засіб у разі патології щитоподібної залози; у виробництві фарб і ліків, фотоплівок; як реагент для виконання лабораторних тестів; як таблетки для очистки води й корм для тварин; як каталізатор у промислових процесах.

❹ В організмі дорослої людини міститься 10-20 мг йоду, з яких 70-80% припадає на щитоподібну залозу. Також цей елемент здатний накопичуватися в грудних залозах, очах, слизовій оболонці шлунка, шийки матки, слинних залозах.

Йод – мікроелемент, потрібний для синтезу гормонів щитоподібної залози: тироксину (T_4) та трийодтироніну (T_3), що забезпечують нормальне функціонування центральної нервової системи. На другому місці за споживанням йоду – лейкоцити. Притаманні їм дезінфікувальні функції відносно осередків запалення не можуть бути реалізовані без інтенсивної продукції ендогенних окислювачів, тобто вільних галогенокисневих радикалів, що забезпечують бактерицидну дію при фагоцитозі й екзоцитозі. Серед цих радикалів важливу роль відіграють йодиди й оксийодиди.

❺ Уміст йоду в крові людини з вересня до січня незначно знижується, а з лютого починається його новий підйом, досягаючи максимуму в травні – червні. Ці коливання довго залишалися загадкою. Наразі ж учені висловлюють припущення, що вони пов'язані з тривалістю світлового дня. У разі скорочення світлового дня (осінь – зима) синтез тиреоїдних гормонів посилюється (відповідно, йод використовується активніше), тоді як навесні та влітку – навпаки.

❻ Серед основних харчових джерел йоду – морепродукти (морська капуста, креветки, мідії, тріска, інша риба), меншою мірою – молочні й зернові продукти, яйця, деякі фрукти та ягоди (полуниця, журавлина).

В овочах сімейства хрестоцвітих (білокачанна, брюсельська та цвітна капуста, броколі, хрін, крес-салат) містяться такі сполуки, як тіоціанати й ізотіоціанати; вони створюють передумови для появи зоба. Продукти, до складу яких входять речовини – попередники тіоціанатів, а саме кукурудза, бобові, солодка картопля, а також тютюн, відносять до харчових «зобогенів».

❼ Популярною стравою з надзвичайно високим умістом йоду є суп із морських їжаків – делікатес чилійської кухні.

❽ Протягом життя тривалістю 70 років людина споживає в середньому 3-5 г йоду (приблизно 1 чайну ложку).

❾ В Україні дефіцит йоду спостерігався наприкінці XIX – на початку XX століття на території Буковини: особливо яскраво клінічні симптоми йододефіциту, а саме кретинізму, проявлялися в мешканців гірських регіонів. Наразі ендемічними щодо зоба місцевостями вважаються Прикарпаття, Карпати, Закарпаття, Полісся.

❿ Навіть у тварин (собак, великої рогатої худоби, кіз, птахів, риб) через дефіцит йоду може виникати зоб.



ЙОД: «ГОРДІСТЬ І УПЕРЕДЖЕННЯ» ТРИВАЛІСТІЮ В КІЛЬКА СТОЛІТЬ

Елементарний йод не несе небезпеки для організму, хоча тривалий його вплив здатний спричинити подразнення легень та очей. Організм людини чутливий до йоду та йодистих солей. Йод являє собою гаптен, під час взаємодії з білками й нуклеїновими кислотами часто викликає імунну відповідь і навіть алергію; трапляється ідіосинкразія до йоду та його препаратів.

До ознак надмірного надходження йоду / йодизму відносять безсоння, виснажливий біль у ділянці трійчастого нерва, прискорене серцебиття, підвищену збудливість, втрату ваги, лихоманку, висипання на шкірі, вугрі (йододерму), автоімунний тиреоїдит.

У разі дефіциту йоду (особливо в ембріональному й ранньому постнатальному періодах) спостерігаються зростання частоти абортів, уроджених аномалій, перинатальної смертності; затримка диференціювання кори мозку в критичній стадії її формування, сповільнення психічного розвитку аж до кретинізму, які поєднуються з іншими незворотними порушеннями нервового, психічного й соматичного розвитку.

Перші зображення людини із зобом знайдені 1215 року в м. Грац недалеко від Альп (вважають,



**Рис. 2. «Дівчина з розпущеним волоссям»
Альбрехта Дюрера**

що вік цих наскельних малюнків – близько 300 років). На існування проблеми йододefіциту вказують і шедеври живопису IX-XI століть, де також фігурують персонажі із зобом. Подібні портрети трапляються на полотнах майстрів альпійських країн, тогочасних іконах. Відзначається потовщення на шії в героїв картин художників епохи Відродження (Яна ван Ейка, Рогіра ван дер Вейдена та ін.), пізніших робіт Пітера Пауля Рубенса, Альбрехта Дюрера (рис. 2).

Варто зауважити, що ще в XVI столітті, задовго до відкриття йоду як хімічного елемента й докладного вивчення його властивостей, простежувався зв'язок між недостатністю мікроелемента й порушенням розумових здібностей.

Невипадково французьке слово *chretien* (кретин) походить від латинського *christianus* (християнин); його в середні віки монахи застосовували стосовно хворих на психічні розлади (синоніми: божа людина, юродивий і т. ін.). Також вони помітили нерівномірну поширеність кретинізму й закономірність, що частота хвороби серед населення підвищується прямо пропорційно висоті проживання над рівнем моря. Із цим показником корелювала й поширеність аномалій, характерних для хворих на кретинізм: товста шия (ендемичний зоб), карликовість, збільшення язика (рис. 3А, 3Б).

Пізніше встановили, що кількість йоду у воді, ґрунті та повітрі зменшується зі зростанням відстані від моря та висоти, тоді як захворюваність на кретинізм, навпаки, збільшується. Середні показники IQ у регіонах із вираженим дефіцитом йоду на 15-20% нижчі, ніж у місцевості, де не зафіксовано нестачу



**Рис. 3. Специфічні
зміни зовнішності
у хворих на кретинізм
унаслідок дефіциту
йоду**



йоду. Монахи відзначили, що при збільшенні щитоподібної залози допомагав порошок спалених морських губок. Проте через дефіцит засіб не набув популярності.

У XVIII столітті в центрі Європи, французькій Швейцарії, цілі села населяли «угодні Богу істоти», значні складнощі спостерігалися з набором вояків до армії. Вони страждали на туговухість, відставали у фізичному й розумовому розвитку. Наполеону Бонапарту довелося виконувати незвичайну місію: він став першим державним діячем, який наказав систематично оглядати щитоподібну залозу підданих на наявність зоба. Катастрофічною вважалася ситуація в кантоні Вале, де із 70 000 мешканців 4000 страждали на кретинізм.



**Рис. 4. Традиційні ляльки альпійських регіонів
Швейцарії, Австрії, Франції**

До речі, в зоні ризику перебувала не лише мальовнича гірська Швейцарія. Тогочасні мандрівники занотовували в щоденниках, що подібні відхилення спостерігалися в більшій частині населення альпійських селищ Австрії, Франції, Німеччини. Географічний характер поширення неінфекційного захворювання зумовив появу діагностичного терміна – альпійський кретинізм. Збільшений зоб був настільки звичним для місцевого населення, що його відтворювали в образах традиційних для регіону ляльок. Експонати, які збереглися, вирізняються цією ознакою (рис. 4).

«Ненормальна глуха людина із зобом, який звисає до талії», – такий опис хворого на кретинізм наведено в енциклопедії Дені Дідро, виданій у 1754 році у Франції.

У 1813 році швейцарський лікар Жан-Франсуа Куанде опублікував спостереження стосовно того, що введення йоду (у вигляді частинок у дистильованому спирті) зменшувало розмір зоба в пацієнтів. У 1852 році вперше прозвучала гіпотеза про зв'язок дефіциту йоду з ендемічним зобом; її автором став французький хімік Адольф Шатен.

Існували різні версії щодо причин патології (загалом понад 40!) і методів її лікування, проте ідея впровадження терапії на основі йоду неодноразово натрапляла на стіну скептицизму та критики населення, прагнення за рахунок хвороби уникнути призову до армії, а подекуди навіть побоювання отруїтися. Тож актуальність проблеми зберігалася.

Марк Твен у спогадах, датованих 1880-м роком, після подорожі Швейцарією резюмував: «Я побачив основні риси швейцарського пейзажу – гору Блан і зоб – і тепер вирушаю додому». До запровадження йодної профілактики поширеність кретинізму в деяких кантонах Швейцарії становила 0,5%; майже у 100% школярів спостерігався зоб; третина юнаків були визнані непридатними до військової служби (Burgi H. et al., 1990).

Врешті-решт гіпотезу Адольфа Шатена про доцільність застосування терапії йодом підтвердив Євген Бауман, котрий заявив про виявлення йоду як компонента щитоподібної залози 1896 року. Лікувальний ефект йоду при зобі та мікседемі переконливо продемонстрував Теодор Кохер, за що отримав у 1909 році почесну нагороду – Нобелівську премію.

У 1910 році австрійський психіатр Юліус Вагнер довів, що причиною альпійського кретинізму та зоба є нестача йоду в раціоні. Австрійські солевари стали авторами ідеї додавати йод у харчову сіль (за іншими літературними даними, пальма першості в цьому питанні належить французу Жану-Батісту Буссенго, що працював в Андах приблизно за 100 років до того, як виробництво йодованої солі стало на промислові рейки).



Рис. 5. Місце народження швейцарської програми йодування солі: Г. Еггенбергер і його родина йодують сіль для продажу в кантоні Аппенцель (1922 рік)

Вперше заходи з йодопрфілактики (йодування солі) в Швейцарії розпочали 1922 року (рис. 5). Відтоді швейцарська програма виробництва йодованої солі діє безперервно (Zimmermann M.B., 2008). У 1923 році її прийняла Австрія, в 1929-му – гірські регіони Італії, в 1931-му – Франція, в 1937-му – Німеччина.

Хоча немає однастайності думок щодо новаторства ідеї йодування солі, позиція експертів стосовно дієвості методу непохитна. Лише через кілька років після застосування йодована сіль стала відома в усьому світі як засіб профілактики зоба та кретинізму: в альпійській місцевості Австрії та Швейцарії почали зачиняти та змінювати профіль закладів для пацієнтів із глухотою й порушеннями розумового розвитку. У 1925-1946 роках кількість непридатних до військової служби із цієї причини зменшилася від 31 на 1000 рекрутів до 1.

Важливо підкреслити, що подібні проблеми з наслідками недостатності йоду існували не тільки в Європі, а й в інших частинах світу: в Гімалаях, джунглях Центральної Африки, країнах Північної Америки. Зокрема, до 1920-х років ендемічний дефіцит йоду спостерігався в місцевості поблизу Великих озер, Аппалачів і в північно-західних регіонах США. Ця географічна зона стала відома як «зобний пояс»: у 26-70% дітей діагностували клінічно виражений зоб. Під час огляду мобілізованих на Першу світову війну лікар із Мічигану Саймон Левін помітив, що практично в кожного 3-го юнака відзначалося збільшення щитоподібної залози, яке вважалося причиною для звільнення від військової служби. Згідно з подальшими епідеміологічними дослідженнями С. Левіна поширеність зоба в деяких частинах штату Мічиган сягала 65%.

Ситуація потребувала негайного втручання. Звичайно, як і колеги з-за океану, американські лікарі здійснювали активний науковий пошук ліків «для інтелекту й щитоподібної залози».

Рятівним заходом стала програма йодної профілактики. У 1917 році американський дослідник Д. Марин отримав докази того, що використання йоду в регіонах, ендемічних щодо зоба, запобігає його появі. Він ініціював спостереження, в якому взяли участь понад 2100 школярів. Серед тих, що отримували йод, частота зоба становила лише 0,2%, тоді як серед школярів, які не вживали добавки йоду, відповідний показник перевищував 25%.

Чотири роки потому, в 1921 році, на авторитетному медичному симпозиумі вперше прозвучала пропозиція запровадити йодування солі для запобігання виникненню простого зоба. 1 травня 1924 року йодована сіль з'явилася на полицях магазинів у Мічигані (рис. 6). Рівень спротиву до її використання був настільки сильним, що початково пропонували маркувати нову сіль значком черепа та схрещених кісток, який застосовувався для ідентифікації отруту. Однак здоровий глузд і наукові аргументи все ж перемогли.

Протягом наступних 6 років рівень продажу йодованої солі суттєво зріс і співвідносився як 8:1 ящика порівняно зі звичайною; в 1932 році майже 95% продажу солі припадало на йодовану. Проте дебати про її користь і ризик не вщухали досить довго, адже неконтрольоване надмірне споживання нового продукту нерідко призводило до гіпертиреозу.

Нині збагачення солі йодом є ефективним і недорогим способом забезпечення його адекватного споживання: для цього використовуються йодат (має кращу стабільність) і йодид (калію, міді, кальцію). Стабільність йоду в солі залежить від умов навколишнього середовища й температури зберігання. Наприклад, у разі зберігання солі у відкритому

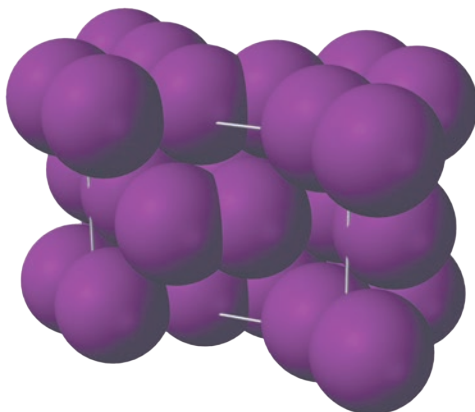


Рис. 6. Реклама першої йодованої солі Morton у США

вигляді протягом тижня вміст йоду зменшується на 14-31%, у разі 30-хвилинного кип'ятіння – на 70%.

Приблизно 120 держав світу запровадили програми йодування солі. Цікаво, що в деяких країнах заборонено виробництво солі, яка не збагачена йодом (зокрема, в Індії). Також застосовується йодування молока, борошна, цукру, приправ, соусів, олії.

Запобігти йододефіцитним захворюванням набагато легше, ніж лікувати їхні наслідки (не кажучи про незворотні, як-от розумова відсталість). Оскільки в організмі людини відсутня система накопичення йоду про запас, варто забезпечувати адекватне споживання цього мікроелемента щодня.



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

2022

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



Декрістол[®]

НІМЕЦЬКИЙ
ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ
20 000 МО

Відтепер лише
1 капсула
на тиждень!*

Зручні правила прийому:

ПРОФІЛАКТИКА ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

1 капсула
на тиждень



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



1 упаковка
на 5 місяців

ЛІКУВАННЯ ДЕФІЦИТУ ВІТАМІНУ D*

2 капсули
на тиждень



(протягом 6–12 тижнів)

потім

1 капсула
на тиждень



(протягом періоду до 6 місяців)



2 упаковки
для подолання
дефіциту

1 000 МО

2 000 МО

4 000 МО

5 600 МО

20 000 МО

* Інструкція для медичного застосування препарату Декрістол 20 000 МО. Круглі прозорі м'які капсули, по 20 капсул. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01, наказ МОЗ України від 30.07.2021 р. № 1605. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції з медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «Мібе Україна». Склад: 1 капсула містить холекальциферолу 20,0 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. Гіперкальціурія. Гіпервітаміноз D. Псевдогіпопаратиреоз. Нефролітіаз. Ниркова недостатність. Саркоїдоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від $\geq 1/1000$ до $< 1/100$): Гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Дата останнього перегляду інструкції – 30.07.2021 р. Категорія відпуску: За рецептом. Certificate of Free Sale Декрістол D₃ – 1000 МО, 18 грудня 2017 р.; 2000 МО, 14 серпня 2017 р.; 4000 МО, 4 грудня 2017 р.; 5600 МО, 14 серпня 2017 р.

mib

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