

№ 1 / 2023 ЕндокPractice

Освітньо-практичний журнал

- Стандарти лікування цукрового діабету Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2023)
- Метаболічна роль і терапевтичний потенціал мікробіому
- Функція щитоподібної залози та ризик предіабету й діабету 2 типу

Декрістол®

НІМЕЦЬКИЙ ВІТАМІН D ДЛЯ ВСІЄ РОДИНИ



НАЙБІЛЬШИЙ АСОРТИМЕНТ ДОЗ • ЩОДЕННИЙ / ЩОТИЖНЕВИЙ ПРИЙОМ

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

mib

*Згідно даних Sale out системи дослідження «Pharmapoint» – бренд Декрістол® займає перше місце в прошовому вираженні суворно серед ринку лікарських засобів АТС 5 згідно АТС 05 колекальциферолу та дериватів колекальциферолу (дефіцити колекальциферолу та вітаміно-подібних речовин) за періодом 2022 року.
**Зображення упаковок Декрістол® у даному рекламному матеріалі відзнялися від оригінальних упаковок, що представлені в аптечних мережах України.
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

Декрістол® 20 000 MO. Круглі прозорі міні капсули, по 20 капсул. Будь ласка, зверніть увагу! Більш детальна інформація викладена в інструкції для медичного застосування препарату, також її можна отримати у ТОВ «МІБЕ УКРАЇНА». Склад. 1 капсула містить колекальциферолу 20,0 мкг, що відповідає 0,5 мкг, або 20 000 MO, 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, а також до будь-яких інших допоміжних речовин, що містяться в лікарському засобі. Гіперкальціємія. Гіпернатріємія. Гіперкаліємія. Гіперфосфатемія. Гіперліпідемія. Гіперурікемія. Ніркова недостатність. Сиркоз. Туберкульоз. Додатковий прийом вітаміну D. Побічні реакції зафіксовані на тлі прийому. Нечасто (від 1/1000 до < 1/100): гіперкальціємія та гіперкальціурія. Детальна інформація про можливі побічні реакції міститься в інструкції для медичного застосування препарату. Реєстраційне посвідчення № UA/17901/01/01. Дата останнього перегляду інструкції – 16.01.21 р. № 60. Категорія відпуску. За рецептом.

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



КИЇВСЬКИЙ ВІТАМІННИЙ ЗАВОД
Якість без компромісів!

РАЦІОНАЛЬНІ КРОКИ ДЛЯ КОМПЕНСАЦІЇ ЦД 2*



метформіну

500 мг

850 мг

1000 мг



**КОМБІНАЦІЯ
МЕТФОРМІНУ ТА ГЛІМЕПІРИДУ**

*Standards of Medical Care in Diabetes—2022

Глімерія-М - Р.П. МОЗ України № UA/19539/01/01 від 18.07.2022. Метафора - Р.П. МОЗ України № UA/18164/01/03 від 26.06.2020.

Інформація для медичних і фармацевтичних працівників, а також для поширення в рамках спеціалізованих заходів з медичної тематики.

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

Випускається з 2021 року за підтримки Школи ендокринології / EndoSchool

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

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

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

ДИЗАЙН:

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

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

Підписано до друку 16.02.2023 р. Наклад 200 прим.

Виходить 6 разів на рік

Айглімет

vildagliptin+metformin

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



Айгліп®

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, дорослих пацієнтів, у яких належний контроль рівня глюкози не може бути забезпечений пероральними препаратами метформіну як монотерапією у максимальних пероральних 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 вправ 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 вправ засіб для покращення контролю рівня глюкози при лікуванні пацієнтів, у яких застосування стабілізаторів дієти 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 замінює інсулін для інсулінозалежних пацієнтів. Препарат не слід застосовувати у пацієнтів з діабетом I типу. **Умови зберігання.** Дані лікарський засіб не потребує спеціальних умов зберігання. Упаковка. По 7 таблеток у блистері, по 4 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/18279/01/01 (наказ МОЗ України від 04 вересня 2020 р. № 2032). **Р.П.** № UA/18310/01/01 (наказ МОЗ України від 17 вересня 2020 р. № 2139). **Виробник.** АТ «Фармак» (первинне та вторинне лікування, маркування, випуск серії з продукції в bulk-формі) виробника «Фармак» Фармацевтичний Підприємство, Комахи ПЛС, Одеса.

Витяг з інструкції для медичного застосування препарату АЙГЛІП®
Склад діючі речовини: 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 типу II. Як монотерапія, у складі подвійної пероральної терапії у комбінації з метформіном, сульфонілсечовиною, тiazolidином, 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 Айгліп® не рекомендується. **Спосіб застосування та дози.** Рекомендується добова доза вільдагліптину становить 100 мг, яку розділяють на два прийоми: 50 мг вранці та 50 мг ввечері. **Побічні реакції.** Більшість побічних реакцій, що виникали при прийомі вільдагліптину, були легкими 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 типу I або діабетичним кетозидозом. Досвід застосування препарату для лікування пацієнтів з тиреоїдними або тяжкими порушеннями функції нирок, а також пацієнтів із ННПС на гемодіалізі обмежений. Порушення функції печінки Айгліп® 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 блистері. По 3 блистери у паці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Р.П.** № UA/17556/01/01, від «12» серпня 2019 р. (наказ МОЗ України від «12» серпня 2019 р. № 1772). **Виробник.** АТ «Фармак».

1. Інструкція для медичного застосування лікарського засобу Айглімет. 2. B-Daghighi A, Rehling E, Holst JJ, et al. The dipeptidyl peptidase 4 inhibitor vildagliptin does not accentuate glimepiride-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/clinem.2006-1992. 3. Gonzalez A, Schweizer A, Albrecht D. Addition of vildagliptin to insulin improves glycemic control in type 2 diabetes. Diabetologia 2007; 50: 1148-1155. Garber AJ, Foley JE, Banerji MA, et al. Effects of vildagliptin on glucose control in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with a sulphonylurea. 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 F, Mensam K, Zhang X, Ren X, Subramanian K, Hughes TE, Burke BE.

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

5 РЕКОМЕНДАЦІЇ. ДОКАЗОВА ПРАКТИКА

Стандарти лікування цукрового діабету Американської діабетологічної асоціації (ADA, 2023)

11 АСПЕКТИ ЛІКУВАННЯ. КРОКУЄМО ДО ЗНАНЬ

Крок перший – метформін, які кроки наступні?
Глімепірид учора чи сьогодні?

16 ЕНДОВІВІД. ОБГОВОРЮЄМО

Цукровий діабет і пандемія COVID-19

21 ПРАКТИЧНА ДІЕТОЛОГІЯ. ВАРТО ЗНАТИ

Метаболічна роль і терапевтичний потенціал мікробіому

26 ДОКАЗОВА ПРАКТИКА. РЕКОМЕНДАЦІЇ

Австралійські рекомендації з лікування інфекції стопи, пов'язаної із цукровим діабетом: частина Австралійської науково обґрунтованої настанови з патології стопи, пов'язаної із цукровим діабетом (2021)

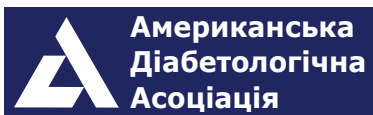
32 ЛАБІРИНТ ЗНАНЬ. ВИЗНАЧАЄМО

Функція щитоподібної залози та ризик предіабету й діабету 2 типу

СТАНДАРТИ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ АМЕРИКАНСЬКОЇ ДІАБЕТОЛОГІЧНОЇ АСОЦІАЦІЇ (ADA, 2023)

Скорочений виклад для медичних працівників первинної ланки

Переклав і адаптував д-р мед. наук Костянтин Бобришев



Щорічно в додатку до січневого номера часопису Diabetes Care публікуються оновлені «Стандарти лікування цукрового діабету» ADA.

Ця скорочена версія містить лише ті засновані на доказах рекомендації, що мають найбільше значення для медичних працівників первинної ланки. Із повною версією стандартів можна ознайомитися на сайті professional.diabetes.org/standards.

КЛАСИФІКАЦІЯ ТА ДІАГНОСТИКА

Класифікація

1. Цукровий діабет (ЦД) 1 типу є наслідком аутоімунної деструкції β-клітин; зазвичай призводить до абсолютного дефіциту інсуліну; включає латентний аутоімунний ЦД у дорослих.
2. ЦД 2 типу розвивається при наростанні втрати секреції інсуліну β-клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності.
3. Специфічні типи ЦД виникають через інші причини, наприклад:
 - моногенні діабетичні синдроми (неонатальний діабет і діабет зрілого віку в молодих – MODY);

- хвороби екзокринної частини підшлункової залози (муковісцидоз або панкреатит);
 - вплив лікарських засобів або хімічних речовин (глюкокортикоїдів, терапії ВІЛ-інфекції чи після трансплантації органів).
4. Гестаційний ЦД, котрий діагностують у II або III триместрі вагітності, якщо в догестаційному періоді не було ознак інших типів ЦД.

Діагностика та скринінг предіабету й ЦД 2 типу

У таблиці 1 наведено діагностичні критерії для встановлення предіабету та ЦД 2 типу. Умови, за яких доросла людина потребує скринінгу предіабету й ЦД, подано в таблиці 2. Відомості щодо скринінгу дітей і підлітків узагальнено в таблиці 3.

ТАБЛИЦЯ 1. Критерії предіабету та ЦД

Показник	Критерій	
	Предіабет	ЦД
Глікозильований гемоглобін (HbA _{1c})	5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль)	≥6,5% (≥48 ммоль/моль) ¹
Рівень плазмової глюкози натще (FPG)	100-125 мг/дл (5,6-6,9 ммоль/л)	≥126 мг/дл (≥7,0 ммоль/л) ¹
Рівень плазмової глюкози у 2-годинному пероральному глюкозотолерантному тесті з 75 г глюкози	140-199 мг/дл (7,8-11,0 ммоль/л)	≥200 мг/дл (≥11,1 ммоль/л) ¹
Випадковий рівень плазмової глюкози	–	≥200 мг/дл (≥11,1 ммоль/л) ²

Примітки. ¹ Якщо надзвичайно висока гіперглікемія відсутня, для встановлення діагнозу треба отримати 2 тести з підвищеними значеннями показника в одному й тому самому зразку крові або в окремих зразках. ² Має діагностичну значущість лише в пацієнтів із класичними ознаками гіперглікемії або гіперглікемічної коми.

ТАБЛИЦЯ 2. Скринінг предіабету та ЦД у безсимптомних дорослих осіб

1. Дослідження треба проводити в дорослих осіб із надлишковою масою тіла чи ожирінням ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ або $\geq 23 \text{ кг/м}^2$ в американців азійського походження), якщо вони мають щонайменше один із таких чинників ризику: • наявність ЦД у родича першого ступеня спорідненості; • раса / етнічна приналежність, асоційована з високим ризиком (наприклад, афроамериканське, латинське, корінне американське, азійсько-американське походження або приналежність до корінних народів тихоокеанських островів); • серцево-судинне захворювання в анамнезі; • артеріальна гіпертензія (артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст. або прийом антигіпертензивної терапії); • рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності $< 35 \text{ мг/дл}$ ($< 0,90 \text{ ммоль/л}$) та/або рівень тригліцеридів $> 250 \text{ мг/дл}$ ($> 2,82 \text{ ммоль/л}$); • синдром полікістозних яєчників; • малорухомий спосіб життя; • інші клінічні стани, асоційовані з інсулінорезистентністю (наприклад, тяжке ожиріння, acanthosis nigricans – темний кератоз)
2. Якщо людина має предіабет ($HbA_{1c} \geq 5,7\%$, або $\geq 39 \text{ ммоль/моль}$; порушення глікемії натще чи порушення толерантності до глюкози), тестування треба здійснювати щорічно
3. Жінки, в яких було діагностовано гестаційний ЦД, до кінця життя мають проходити тестування щонайменше 1 раз на 3 роки
4. Усіх інших осіб треба досліджувати починаючи з 35 років
5. За отримання нормальних результатів наступне дослідження має проводитися не пізніше ніж через 3 роки. Цей інтервал можна скоротити, якщо на доцільність цього вказують профіль ризику або початкові результати тестування
6. Люди з ВІЛ-інфекцією

Примітки. IMT – індекс маси тіла; ВІЛ – вірус імунодефіциту людини.

ТАБЛИЦЯ 3. Скринінг предіабету та ЦД 2 типу в безсимптомних дітей і підлітків

1. Доцільність скринінгу треба розглядати в осіб молодого віку* з надлишковою масою тіла (≥ 85 -го перцентилу) або ожирінням (≥ 95 -го перцентилу), якщо вони мають щонайменше один із таких додаткових чинників ризику залежно від щільності їхнього зв'язку із ЦД: • наявність у матері ЦД або гестаційного ЦД упродовж вагітності цієї дитини (А); • наявність ЦД 2 типу в родича першого або другого ступеня спорідненості (А); • раса / етнічна приналежність (корінне американське, афроамериканське, латинське, азійсько-американське походження, приналежність до корінних народів тихоокеанських островів) (А); • ознаки інсулінорезистентності або станів, асоційованих із нею (acanthosis nigricans – темний кератоз, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, синдром полікістозу яєчників або низька маса тіла для гестаційного віку при народженні) (В)
--

Примітка. * Молодий вік констатують після початку статевого дозрівання або у віці 10 років залежно від того, що настає першим. За отримання нормальних результатів наступне дослідження рекомендовано проводити не пізніше ніж через 3 роки (або частіше, якщо IMT збільшений чи погіршується профіль ризику). Існують повідомлення про можливість розвитку ЦД 2 типу у віці до 10 років. Отже, таку можливість треба розглядати за наявності в дитини численних чинників ризику.

Іноді HbA_{1c} та рівні плазмової глюкози не збігаються. Зазвичай причиною цього є ненадійні набори, що спричиняють помилки у визначенні HbA_{1c} . У такому разі тест повторюють з іншим набором (додаткова інформація доступна на сайті ngsp.org/interf.asp).

Якщо результати будь-якого тесту наближаються до діагностичної межі (табл. 1), лікар має ретельно спостерігати за пацієнтом і виконати цей тест ще раз через 3-6 місяців. У разі перорального глюкозотолерантного тесту за 3 дні до його проведення треба уникати голодування або обмежень у споживанні вуглеводів. Нехтування цією вимогою зумовлює хибнопозитивну гіперглікемію.

ПРОФІЛАКТИКА ЧИ ЗАТРИМКА ВИНИКНЕННЯ ЦД 2 ТИПУ Й АСОЦІЙОВАНИХ СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Для встановлення ЦД 2 типу обстежуйте осіб із предіабетом якнайменше щороку. Корегуйте цю періодичність, ґрунтуючись на оцінці індивідуального профілю ризику (рекомендація 3.1, Е).

Зміна життєвих звичок для профілактики ЦД

Дорослих людей із надлишковою масою тіла / ожирінням, які мають високий ризик ЦД 2 типу (за визначенням Diabetes Prevention Program – DPP), надсилайте до програми інтенсивної зміни життєвих звичок. Її мета – досягти та підтримувати зменшення маси тіла щонайменше на 7% від вихідної завдяки здоровому харчуванню з обмеженою калорійністю, а також виконанню фізичних вправ помірної інтенсивності тривалістю ≥ 150 хвилин на тиждень (рекомендація 3.2, А).

Фармакологічні призначення

Доцільність прийому метформіну для профілактики ЦД 2 типу треба розглядати в дорослих людей, які мають високий ризик його виникнення (за визначенням DPP). До таких осіб належать люди віком 25-59 років з $IMT \geq 35 \text{ кг/м}^2$, підвищеним рівнем FPG (наприклад, $\geq 110 \text{ мг/дл}$) або HbA_{1c} (наприклад, $\geq 6,0\%$), а також жінки з гестаційним ЦД в анамнезі (рекомендація 3.6, А).

Довготривалий прийом метформіну може супроводжуватися біохімічними ознаками дефіциту

вітаміну B₁₂. Обговорюйте доцільність визначення його рівня час від часу в осіб, що приймають метформін, особливо за анемії та периферичної нейропатії (рекомендація 3.7, В).

Вивчено ефективність профілактики ЦД 2 типу за допомогою різних препаратів, серед яких метформін має найпотужнішу доказову базу. Проте для запобігання ЦД Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) ще не схвалило жодного із цих засобів.

Профілактика судинних уражень і смертності

Терапія статинами може збільшувати ризик ЦД 2 типу в людей із високим ризиком його розвитку. У таких осіб треба регулярно відстежувати рівень глюкози та посилити заходи щодо профілактики ЦД. Не рекомендується переривати прийом статинів (рекомендація 3.9, В).

В осіб з інсультом в анамнезі й інсулінорезистентністю та предіабетом для зниження ризику інсульту й інфаркту міокарда можна розглянути доцільність прийому піоглітазону. Проте, очікуючи на позитивну дію засобу, треба брати до уваги збільшення під його впливом ризику приросту маси тіла, набряків і переломів (рекомендація 3.10, В). Невеликі дози піоглітазону зменшують ризик розвитку побічних ефектів (рекомендація 3.10, С).

ЦІЛЬОВІ РІВНІ ГЛІКЕМІЇ

Оцінка контролю за рівнем глікемії

Рівень глікемії контролюють за допомогою HbA_{1c}; безперервного моніторування рівня глюкози – CGM (показники TIR – час перебування значень у цільовому діапазоні та/або GMI – індекс контролю за рівнем глюкози); моніторування глюкози крові – BGM.

У пацієнтів, у яких удалося досягти терапевтичної цілі (та які мають стабільно контрольовану глікемію), визначають глікемічний статус (за HbA_{1c} або TIR/GMI) щонайменше двічі на рік (рекомендація 6.1, Е).

У пацієнтів, яким нещодавно змінювали лікування та/або в яких не вдалося досягти терапевтичних цілей, визначають глікемічний статус щонайменше що 3 місяці (рекомендація 6.2, Е).

TIR асоціюється з ризиком мікровазкулярних ускладнень, а отже, його можна використовувати для оцінки контролю за глікемією. Крім того, до корисних показників, що дають змогу оцінювати лікування, належать TBR – час перебування значень нижче цільового діапазону й TAR – час перебування значень вище цільового діапазону (табл. 4) (рекомендація 6.4, С).

ТАБЛИЦЯ 4. Стандартизовані показники безперервного моніторування рівня глюкози в клінічній практиці

1. Кількість днів, упродовж яких пацієнт носив апарат CGM (рекомендовано 14 діб)
2. Відсоток часу, впродовж якого апарат CGM був активним (рекомендовано 70% від 14 діб)
3. Середній рівень глюкози
4. Індекс контролю за рівнем глюкози – GMI
5. Варіабельність глікемії – %CV (цільовий рівень ≤36%*)
6. TAR: відсоток значень і час, упродовж якого рівень глюкози був >250 мг/дл (>13,9 ммоль/л) – гіперглікемія 2-го рівня
7. TAR: відсоток значень і час, упродовж якого рівень глюкози був у межах 181-250 мг/дл (10,1-13,9 ммоль/л) – гіперглікемія 1-го рівня
8. TIR: відсоток значень і час, упродовж якого рівень глюкози був у межах 70-180 мг/дл (3,9-10,0 ммоль/л) – нормальні значення
9. TBR: відсоток значень і час, упродовж якого рівень глюкози був у межах 54-69 мг/дл (3,0-3,8 ммоль/л) – гіпоглікемія 1-го рівня
10. TBR: відсоток значень і час, упродовж якого рівень глюкози був <54 мг/дл (<3,0 ммоль/л) – гіпоглікемія 2-го рівня

Примітка. * За даними деяких досліджень, застосування менших цільових значень %CV (<33%) забезпечує додатковий захист від гіпоглікемії в тих осіб, які користуються інсуліном або похідними сульфонілсечовини. Адаптовано за T. Battelino та ін. (2019).

Цільова глікемія

За відсутності вагітності для багатьох дорослих, у яких немає значної гіпоглікемії, прийнятною ціллю є рівень HbA_{1c} <7% (<53 ммоль/моль) (рекомендація 6.5a, А).

Якщо для оцінки глікемії використовується CGM, для багатьох невагітних дорослих додатковими цілями є TIR >70% із TBR <4% та TBR (для <54 мг/дл) <1%. Для тих осіб, які відчувають слабкість або мають високий ризик гіпоглікемії, рекомендований цільовий рівень TIR становить >50% із TBR <1% (табл. 4) (рекомендація 6.5b, В).

Якщо медичний працівник вважає за доцільне, а пацієнт бажає цього, досягнення рівня HbA_{1c} нижчого ніж 7% є прийнятним і навіть корисним за умови відсутності значної гіпоглікемії або інших побічних ефектів лікування (рекомендація 6.6, В).

Менш суворі цільові рівні HbA_{1c} (наприклад, <8%, або 64 ммоль/моль) можуть бути прийнятними для пацієнтів із невеликою очікуваною тривалістю життя або якщо шкода від лікування перевищує його користь. Якщо обрано невиправдано суворі цільові рівні HbA_{1c}, медичним працівникам доцільно розглянути менш інтенсивну терапію для зниження ризику гіпоглікемії (рекомендація 6.7, В).

Цільові показники глікемії наведено в таблиці 5.

ТАБЛИЦЯ 5. Узагальнення рекомендацій щодо цільових показників глікемії для багатьох невагітних дорослих із ЦД

Показник	Значення
Рівень HbA _{1c}	<7,0% (<53 ммоль/моль)* ^а
Препрандіальний рівень капілярної плазмової глюкози	80-130 мг/дл (4,4-7,2 ммоль/л)*
Піковий постпрандіальний рівень капілярної плазмової глюкози	<180 мг/дл (<10,0 ммоль/л)*

Примітки. * Для окремих пацієнтів цільові показники глікемії можуть бути більш чи менш суворі. ^а Для оцінки цільового показника можна користуватися CGM (як зазначено в рекомендації 6.5b). Цільові рівні мають бути індивідуалізовані та залежати від тривалості ЦД, віку / очікуваної тривалості життя, супутніх хвороб, наявності патологій серцево-судинної системи або тяжких мікровазкулярних ускладнень, здатності до самодіагностики гіпоглікемії, а також від особистих бажань пацієнта. Користуватися постпрандіальним рівнем глюкози як цільовим показником можна, якщо, з одного боку, не вдається досягти цільового рівня HbA_{1c}, а з іншого – цільовий рівень препрандіальної глюкози вже досягнутий. Визначати постпрандіальний рівень глюкози треба за 1-2 години від початку їди, коли в пацієнтів із ЦД зазвичай спостерігаються пікові рівні глюкози.

Гіпоглікемія

У таблиці 6 подано класифікацію гіпоглікемії.

ТАБЛИЦЯ 6. Класифікація гіпоглікемії

Градация	Критерії
Рівень 1	Глюкоза <70 мг/дл (<3,9 ммоль/л), але ≥54 мг/дл (≥3,0 ммоль/л)
Рівень 2	Глюкоза <54 мг/дл (<3,0 ммоль/л)
Рівень 3	Тяжкий епізод із порушенням ментального або соматичного стану, яке потребує допомоги для лікування гіпоглікемії

В осіб зі збереженою свідомістю та рівнем глюкози крові <70 мг/дл (<3,9 ммоль/л) переважним засобом лікування є глюкоза (близько 15-20 г). Водночас можна застосовувати будь-яку форму вуглеводів, що містять глюкозу. Якщо BGM свідчить про збереження гіпоглікемії через 15 хвилин, прийом глюкози треба повторити. Після того як рівень глюкози починає зростати, пацієнт має прийняти їжу або з'їсти снік, щоб запобігти рецидиву гіпоглікемії (рекомендація 6.11, В).

Глюкагон треба призначати всім особам із підвищеним ризиком гіпоглікемії 2-го або 3-го рівня. Отже, препарат має бути доступний щоразу, як він стає потрібним. Медичні працівники, шкільний персонал і члени родини хворого, котрі надають йому допомогу, мають знати, де глюкагон зберігається, коли та як його треба призначати. Уводити глюкагон можуть не лише медичні працівники (рекомендація 6.12, Е).

Нездатність до самодіагностики гіпоглікемії чи наявність одного або декількох епізодів 3-го рівня мають спонукати до навчання тому, як їх можна уникнути. Також, щоби зменшити ризик гіпоглікемії, потрібно повторно проаналізувати лікування та здійснити його корекцію (рекомендація 6.13, Е).

Інсулінозалежним пацієнтам, які нездатні до самодіагностики гіпоглікемії та мають в анамнезі один її епізод 3-го рівня або декілька епізодів 2-го рівня невідомого походження, треба збільшити цільові значення глікемії. Це потрібно для того, щоб гарантовано уникнути гіпоглікемії впродовж щонайменше декількох наступних тижнів. Такий підхід частково зменшує нездатність до самодіагностики гіпоглікемії та знижує її ризик у майбутньому (рекомендація 6.14, А).

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО КОРЕКЦІЇ ГЛІКЕМІЇ

Лікарська терапія дорослих осіб із ЦД 2 типу

У таблиці 7 наведено відомості, які дають змогу прийняти інформоване рішення щодо призначення лікарських засобів для лікування ЦД 2 типу.

В осіб із ЦД 2 типу та зі встановленим атеросклеротичним серцево-судинним ураженням чи його високим ризиком, із серцевою недостатністю та/або хронічною хворобою нирок (ХХН) до лікування треба включати засоби, що зменшують серцево-судинний ризик (рекомендація 9.4b, А).

Після початку терапії інсуліном прийом метформіну потрібно продовжувати (якщо відсутні протипоказання та його непереносимість). Це забезпечує безперервний позитивний вплив на глікемію та метаболізм (рекомендація 9.5, А).

У деяких пацієнтів можна розглянути ранній початок комбінованої терапії – від моменту її першого призначення до втрати ефективності (рекомендація 9.6, А).

Раннє призначення інсуліну має бути розглянуте, якщо існують докази персистентного катаболізму (втрата маси тіла); наявна симптоматика гіперглікемії; показники глікемії є вкрай високими – HbA_{1c} >10% (86 ммоль/моль) або глюкоза крові ≥300 мг/дл (16,7 ммоль/л) (рекомендація 9.7, Е).

Вибір лікарського засобу має ґрунтуватися на пацієнтоцентричному підході. Потрібно брати до уваги вплив препаратів на серцево-судинну та ниркову супутню патологію, ризик гіпоглікемії й інших побічних ефектів, ефективність, вартість і доступність засобів, їхню здатність змінювати масу тіла, індивідуальні бажання пацієнтів (рекомендація 9.8, Е).

В осіб із ЦД 2 типу, в яких встановлено атеросклеротичне серцево-судинне ураження або індикатори високого серцево-судинного ризику, хворобу нирок або серцеву недостатність, рекомендується призначати ті інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ-2) та/або агоністи рецепторів глюкагоноподібного

пептиду-1 (ГПП-1), що демонструють позитивну кардіоваскулярну дію. Ці препарати є частиною гіпоглікемічної терапії та комплексного зниження серцево-судинного ризику, незалежного від рівня HbA_{1c} (рекомендація 9.9, А).

Якщо це можливо, в дорослих хворих на ЦД 2 типу треба призначати агоністи рецепторів ГПП-1, а не інсулін (рекомендація 9.10, А).

У разі призначення інсуліну його рекомендовано комбінувати з агоністами рецепторів ГПП-1, що забезпечує вищі ефективність і тривалість лікувальної дії, а також позитивно впливає на масу тіла та посилює гіпоглікемічний ефект (рекомендація 9.11, А).

ТАБЛИЦЯ 7. Підсумкова характеристика гіпоглікемічних лікарських засобів

Серцево-судинні ефекти			Ниркові ефекти							
Препарати	Ефективність	Ризик гіпоглікемії	Вплив на масу тіла	Серцева недостатність		Прогресування ХХН	Дозування / особливості застосування	Шлях уведення	Вартість	Клінічні особливості
				Вплив на МАСЕ	Серцева недостатність					
Метформін	Висока	Немає	Нейтральний (ноді помірна втрата)	Потенційно позитивний	Нейтральний вплив	Нейтральний вплив	Протипоказаний за рШКФ <30 мл/хв/1,73 м²	Пероральний	Низька	Часті гастроінтестинальні побічні ефекти. Щоби зменшити їх, повільно титруйте дозу, користуйтеся формами з подовженим вивільненням і призначайте прийом препарату разом з їжею. Може спричинювати дефіцит вітаміну В ₁₂ . Регулярно досліджуйте його рівень
Інгібітори НЗКГТ-2	Від помірно до високої	Немає	Втрата (помірна)	Позитивний (каналіфлосин, емпаліфлосин)	Позитивний вплив (каналіфлосин, дапагліфлосин, емпаліфлосин, ергутліфлосин)	Позитивний вплив (каналіфлосин, дапагліфлосин, емпаліфлосин)	Див. інформацію у вкладках щодо дозування за зниженої функції нирок для кожного окремого препарату. За низьких значень рШКФ гіпоглікемічний ефект засобів зменшується	Пероральний	Висока	Ризик ДКА; при ЦД 2 типу виникає рідко; якщо з'являється підозра, скасуйте препарат, оцініть стан хворого та швидко розпочинайте лікування. Необхідна обізнаність щодо чинників ризику та клінічної картини (в т. ч. з евлікемічним ДКА). Препарат скасовують перед запланованим хірургічним втручанням (наприклад, за 3–4 дні), за тяжкої хвороби або на тлі тривалого голодування, щоби зменшити потенційний ризик. Підвищений ризик генітальних мікробів. Некротичний фасцит промежини (гангрена Фурньє) спостерігається рідко; за підозри потребує негайного лікування. Треба приділяти увагу волемічному статусу, артеріальному тиску; за потреби корегують дози інших препаратів, що зменшують внутрішньосудинний об'єм
Агоністи рецепторів ГПП-1	Від високої до дуже високої	Немає	Втрата (від помірної до дуже високої)	Позитивний (дулаглутид, ліраглутид, семаглутид п/ш). Нейтральний (ексенатид, шотиксево, ліксисенатид)	Нейтральний вплив	Позитивний вплив на ниркові (зумовлені альбумінурією) кінцеві точки в серцево-судинних клінічних випробуваннях, у яких оцінювали наслідки захворювань (дулаглутид, ліраглутид, семаглутид п/ш)	Див. інформацію у вкладках щодо дозування за зниженої функції нирок для кожного окремого препарату. Дулаглутид, ліраглутид і семаглутид корекції дози не потребують. Спостерігайте за функцією нирок, коли починаєте препарат або збільшуєте його дози у хворих із порушенням ниркової функції, які доповідають про розвиток тяжких побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту	П/ш, пероральний (семаглутид)	Висока	Ризик розвитку С-клітинних пухлин щитоподібної залози в гризунів; релевантності цих даних для людини не встановлено (ліраглутид, дулаглутид, форми з подовженим вивільненням ексенатиду, семаглутид). Поінформуйте пацієнтів щодо потенційних побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту та їхню зазвичай тимчасову природу. Поясніть, як треба змінити дієту, щоби зменшити ризик цих побічних ефектів: зменшення обсягу споживаної їжі, усвідомлені практики харчування (наприклад, переставати їсти при насиченні), відмова від гострої їжі або їжі з високим умістом жирів. Розгляньте повільнішу титрацію дози в пацієнтів зі шлунково-кишковими розладами. У клінічних випробуваннях спостерігалися випадки панкреатитів, але причинно-наслідкових зв'язків не встановлено. Скасовуйте препарат, якщо підозрюєте розвиток панкреатиту. Застосовуйте діагностичні засоби для розпізнавання патології жовчного міхура, якщо підозрюєте наявність холелітазу або холециститу

ГІР і агоністи рецепторів ПП-1	Дуже висока	Немає	Втрата (дуже висока)	У процесі дослідження	У процесі дослідження	У процесі дослідження	Див. інформацію у вкладках щодо дозування за зниженої функції нирок для кожного окремого препарату. Корекції дози не потребують. Спостерігайте за функцією нирок, коли починаєте призначати препарат або збільшуєте його дози у хворих із порушенням ниркової функції, які доповдають про розвиток тяжких побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту	П/ш	Висока	Ризик розвитку С-клітинних пухлин шитоподібної залози в гризунів; релевантності цих даних для людини не встановлено (ірагуглід, дулагутид, форми з подовженим вивільненням ексенатиду, семагуглід). Поінформуйте пацієнтів щодо потенційних побічних ефектів із боку шлунково-кишкового тракту та їхню зазвичай тимчасову природу. Поясніть, як треба змінити дієту, щоби зменшити ризик цих побічних ефектів: зменшення обсягу споживаної їжі, усвідомлені практики харчування (наприклад, переставати їсти при насиченні), відмова від гострої їжі або їжі з високим умістом жирів. Розгляньте повільнішу титрацію дози в пацієнтів зі шлунково-кишковими розладами. У клінічних випробуваннях спостерігалися випадки панкреатитів, але причинно-наслідкових зв'язків не встановлено. Скасовуйте препарат, якщо підозрюєте розвиток панкреатиту. Застосовуйте діагностичні засоби для розпізнавання патології жовчного міхура, якщо підозрюєте наявність холелітазу або холецистити
Інгібітори дипептид-дипептидази-4	Помірна	Немає	Нейтральний	Нейтральний	Нейтральний вплив (потенційний ризик за прийому саксагліптину)	Нейтральний вплив	Потребують корекції дози за зниженої функції нирок (ситагліптин, саксагліптин, алогліптин). Можуть призначатися при порушенні ниркової функції. Лінагліптин корекції дози не потребує	Пероральний	Висока	У клінічних випробуваннях спостерігалися випадки панкреатитів, але причинно-наслідкових зв'язків не встановлено. Скасовуйте препарат, якщо підозрюєте розвиток панкреатиту. Біль у сульобах. Бульозний пемфігоїд (постмаркетингові спостереження). Скасовуйте препарат, якщо підозрюєте цю патологію
Тазо-лідіндіони	Висока	Немає	Збільшення	Потенційно позитивний (піоглітазон)	Збільшення ризику	Нейтральний вплив	Корекції дози не потребують. Зазвичай препарати не рекомендують приймати при порушенні ниркової функції через небезпеку затримки рідини	Пероральний	Низька	Хронічна серцева недостатність (піоглітазон, розиглітазон). Затримка рідини (набряки, серцева недостатність). Позитивний вплив на неалкогольний стеатогепатоз. Ризик кісткових переломів. Збільшення маси тіла: розгляньте доцільність призначення нижчих доз, щоби нівелювати приріст маси тіла й формування набряків
Похідні сульфоніл-сечовини (2-ге покоління)	Висока	Є	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний вплив	Нейтральний вплив	Глібурид: зазвичай не рекомендований у разі ХХН. Гліпізид і глімеіпрід: починайте прийом обережно, щоби уникнути гіпоглікемії	Пероральний	Низька	FDA звертає увагу на збільшений ризик смерті від серцево-судинних причин (застереження ґрунтуються на дослідженнях попереднього препарату – толбутаміду). Глімеіпрід продемонстрував серцево-судинну безпечність. Обережно застосовуйте в осіб із групи ризику гіпоглікемії
Інсулін	Людський	Від високої до дуже високої	Є	Збільшення	Нейтральний	Нейтральний вплив	Нейтральний вплив	За зменшення рШКФ пацієнти потребують менших доз інсуліну. Титруйте дозу залежно від клінічної відповіді	П/ш; інгальційний	Результат реакції в місці введення. Ризик гіпоглікемії вищий у разі введення людського інсуліну (порівняно з його аналогами)

Примітки. MACE (major adverse cardiac events) – великі несприятливі серцеві події; рШКФ – розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ДКА – діабетичний кетозацидоз; п/ш – підшкірний; ГІР (gastric inhibitory polypeptide) – глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид.

КРОК ПЕРШИЙ – МЕТФОРМІН, ЯКІ КРОКИ НАСТУПНІ? ГЛІМЕПІРИД УЧОРА ЧИ СЬОГОДНІ?

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Лариса Стрільчук

Відомо, що суворий глікемічний контроль зменшує кількість асоційованих із цукровим діабетом (ЦД) ускладнень і покращує якість життя пацієнтів. Відповідно до результатів британського дослідження UKPDS, кожне зниження рівня глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) на 1% асоціюється зі зменшенням ризику опосередкованої діабетом захворюваності та смертності на 12-43% [52].

Прогресивна природа ЦД 2 типу з поступовим зменшенням кількості функціональних β -клітин із часом призводить до зменшення глюкозознижувальної ефективності пероральних глюкозознижувальних препаратів (ПГЗП) [40]. Доказова база свідчить, що раннє призначення комбінованої терапії як захід інтенсивного глікемічного контролю може бути ефективним методом збереження функції β -клітин, який дасть змогу швидко досягти глікемічних цілей і зменшити кількість і тяжкість діабетичних ускладнень [2, 14, 19, 26, 27, 44].

Раннє впровадження комбінованої терапії також зменшує кількість побічних ефектів, асоційованих із підвищенням дози препарату для монотерапії. І навпаки, відтермінування інтенсифікації лікування призводить до тривалих періодів гіперглікемії та зростання ризику макро- й мікроеваскулярних ускладнень [17]. Покрокове додавання цукрознижувальних препаратів до метформіну дає змогу не лише досягти та підтримувати цільовий рівень HbA_{1c} , а й чітко побачити сприятливі та несприятливі ефекти доданих препаратів, водночас знижуючи витрати на лікування й кількість потенційних побічних явищ. У разі перевищення цільового показника HbA_{1c} на 1,5-2,0% слід розглянути початок лікування з комбінованої терапії [21].

Не слід відтермінувати інтенсифікацію лікування в пацієнтів, які не досягли цільових показників HbA_{1c} . Вибір препарату для інтенсифікації має ґрунтуватися на клінічних характеристиках пацієнта та його вподобаннях. Вагомими клінічними характеристиками в цьому випадку є наявність атеросклеротичного серцево-судинного захворювання

(ACC3) або ознак його високого ризику, серцева недостатність (СН), хронічна хвороба нирок (ХХН), ожиріння, неалкогольна жирова хвороба печінки, неалкогольний стеатогепатит, ризик розвитку певних побічних ефектів. Потрібно також зважати на безпечність, переносимість і вартість препарату. Результати порівняльних метааналізів свідчать, що кожен новий клас неінсулінових засобів, який додається до стартової терапії метформіном, знижує HbA_{1c} приблизно на 0,7-1,0% [9, 37].

Наявні рекомендації щодо інтенсифікації лікування

Міжнародні та локальні фахові організації одно-стайно погоджуються, що препаратом першої лінії в лікуванні ЦД 2 типу є метформін, а оптимальним другим кроком – додавання іншого ПГЗП. Оскільки наявні рекомендації є досить гнучкими щодо вибору другого препарату після метформіну, питання оптимальної комбінації постає перед лікарем.

Рекомендації робочої групи Міжнародної федерації діабету (IDF) вказують, що в разі невдачі монотерапії метформіном варто додати до лікування інший ПГЗП, віддаючи перевагу препаратам сульфонілсечовини (ПСС), окрім глібенкламіду, інгібіторам α -глюкозидази чи дипептидилпептидази-4 (іДПП-4) [6, 29].

Консенсусний документ Американської асоціації діабету / Європейської асоціації з вивчення діабету (ADA/EASD, 2018, 2020) стверджує, що оптимальною стартовою терапією є метформін, а вибір другого препарату для комбінованої терапії ґрунтується

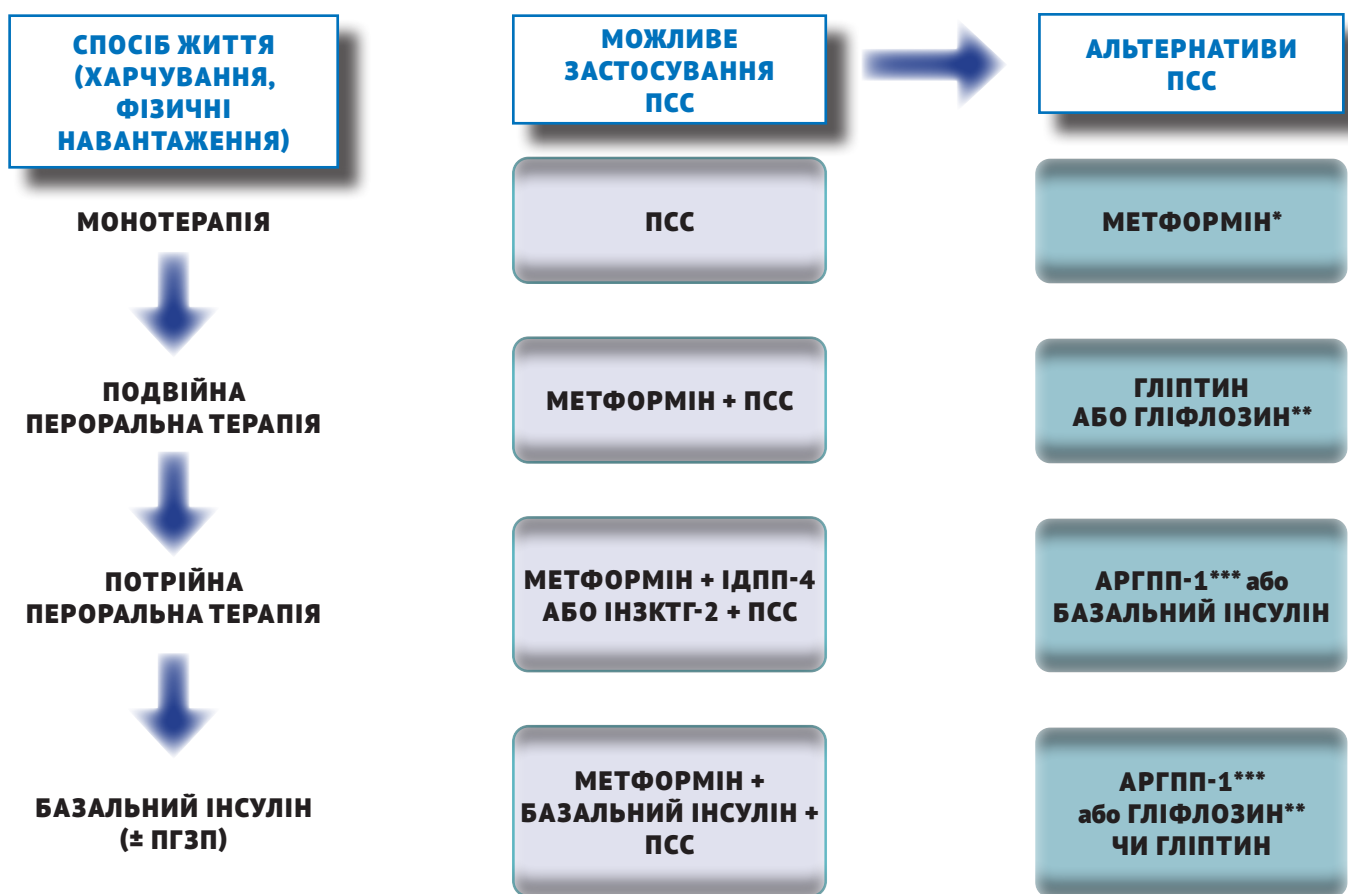


Рис. 1. Місце ПСС у лікуванні ЦД 2 типу та наявні фармакологічні альтернативи

Примітки. * Якщо добре переноситься та не протипоказаний (у інших випадках – гліптин або гліфлозин).

** Варто віддавати перевагу в пацієнтів із кардіоренальним ризиком.

*** Варто віддавати перевагу за наявності ожиріння чи АСССЗ.

арГПП-1 – агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; ІНЗКТГ-2 – інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу.

на індивідуальних характеристиках пацієнта, причому якщо для пацієнта велике значення має вартість лікування, то рекомендовано додавати ПСС [13, 16].

Відповідно до рекомендацій Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо інтенсифікації лікування ЦД 2 типу пацієнтам, які не досягли глікемічного контролю на тлі монотерапії метформіном або мають протипоказання до метформіну, доцільно призначити ПСС [47].

Отже, для більшості пацієнтів без АСССЗ, ХХН та/або СН ПСС останніх поколінь можуть вважатися найбільш економічно доцільними засобами навіть у найбільш економічно розвинених країнах. ПСС можуть застосовуватися в усьому спектрі можливостей лікування ЦД 2 типу, починаючи від ранніх стадій (як монотерапія на додачу до модифікації способу життя) та закінчуючи пізніми (як один із пероральних складників комплексної схеми лікування на основі базального інсуліну). Потенційні можливості застосування ПСС представлено на рисунку 1. Безперечно, вибір препарату має бути персоналізованим і залежати від клінічного профілю й уподобань пацієнта [51].

Особливості препаратів сульфонілсечовини

ПСС, які вийшли на фармацевтичний ринок наприкінці 1950-х рр., були першим класом ПГЗП у світі. Механізм дії ПСС полягає в стимуляції секреції інсуліну через закриття калієвих каналів β -клітин острівців Лангерганса, а вагомими перевагами цього класу є низька вартість і великий клінічний досвід застосування [24, 36].

Протягом тривалого часу ПСС були єдиною альтернативою метформіну або ідеальним його доповненням у разі невдачі монотерапії. Поява нових ПГЗП із низкою переваг змістило ПСС із цього п'єдесталу, проте їх дотепер продовжують активно призначати [51].

Хоча, на думку деяких авторів, ПСС значно поступаються новим протидіабетичним препаратам, інші науковці вважають, що ПСС дотепер є вагомим інструментом у терапевтичному арсеналі [1, 33, 54], особливо в країнах з обмеженими ресурсами [41].

Слід пам'ятати, що побічні ефекти ПСС не стосуються всього цього класу препаратів однаковою

мірою. Сучасним ПСС (глімепірид, гліклазид) притаманний набагато кращий профіль безпеки, ніж старим поколінням цих засобів. Індивідуалізоване лікування, застосування ПСС у комбінації з іншими медикаментами, ретельний моніторинг і освіта пацієнтів дають можливість досягти максимальних переваг із мінімальними побічними ефектами [31, 32].

Консенсусні рекомендації міжнародної робочої групи щодо застосування ПСС та їхніх комбінацій

Міжнародна робоча група дає такі рекомендації щодо застосування ПСС [31]:

1. Сучасні ПСС (глімепірид і гліклазид модифікованого вивільнення) **є ефективними та безпечними препаратами другої лінії**, які застосовують у пацієнтів, що не досягли попередньо визначених глікемічних цілей за допомогою монотерапії метформіном.
2. Сучасні ПСС є ефективними й безпечними як стартова терапія в разі поєднання з модифікацією способу життя та застосуванням метформіну в пацієнтів із вихідним рівнем $HbA_{1c} \geq 7,5\%$.
3. ПСС можуть застосовуватися в комбінації з усіма класами ПГЗП, окрім глінідів.
4. Якщо вони не були призначені раніше, сучасним ПСС можна віддавати перевагу як засобам третьої лінії для лікування ЦД 2 типу, що не вдається контролювати за допомогою подвійної терапії.
5. Фіксовані комбінації, які містять ПСС, **знижують вартість і поліпшують зручність лікування**, підвищують прихильність пацієнтів до терапії. Автори консенсусного документа також подають кілька тверджень стосовно ПСС у поєднанні з метформіном і порівняння цих засобів з іншими ПГЗП (табл.).

Сучасні ПСС можуть застосовуватися в осіб похилого віку, оскільки вони асоціюються з низьким ризиком гіпоглікемії. Також наразі недостатньо доказів того, що ПСС останніх поколінь підвищують кардіоваскулярний ризик.

Механізм дії ПСС і переваги їх поєднання з метформіном

Метформін діє завдяки інсуліносенсibiliзуювальним властивостям, тобто сприяє захопленню інсуліну периферичними тканинами, посилюючи утилізацію глюкози в жировій тканині та кишківнику. Отже, оскільки метформін чинить свою антигіперглікемічну дію, не впливаючи на секрецію

ТАБЛИЦЯ. Порівняння ПСС з іншими ПГЗП

Препарат порівняння	Особливості ПСС
Метформін (збільшення дози вище половини від максимально допустимої)	Додавання ПСС забезпечує кращу глюкозознижувальну ефективність, безпеку та переносимість
Піоглітазон	ПСС демонструють хорошу глюкозознижувальну ефективність із достовірно нижчим ризиком збільшення маси тіла
ідПП-4	ПСС притаманна краща та стійкіша глюкозознижувальна ефективність, але слід урахувати ймовірність підвищення ваги та ризик гіпоглікемії
інЗКТГ-2	ПСС демонструють не гірший контроль глікемії. Обираючи один із цих класів, варто звернути увагу на показники безпеки
арГПП-1	ПСС властива аналогічна ефективність контролю глікемії, прийнята безпека та нижча вартість

інсуліну, в комбінованій терапії **доцільним є поєднання метформіну з секретагогічним препаратом на кшталт ПСС** [31].

Механізм дії ПСС полягає в стимуляції панкреатичних β -клітин до секреції інсуліну. Прикріплюючись до відповідних рецепторів на мембрані β -клітин, ПСС блокують калієві канали, що сприяє припливу іонів Ca^{2+} до клітини, а це, своєю чергою, забезпечує деполяризацію клітини з посиленням екзоцитозу інсуліну [30].

Важливо, що сучасним ПСС властиві також плейотропні ефекти: підвищення чутливості тканин до інсуліну, пригнічення секреції глюкагону острівцевими клітинами, стимуляція синтезу глікогену в печінці, антиоксидантний ефект, покращення стану судин [18, 30, 46]. Слід зауважити, що, враховуючи клітинноопосередкований, а не глюкозоопосередкований механізм дії, **ПСС є найефективнішими на ранніх стадіях ЦД 2 типу, коли функціональна здатність β -клітин є найвищою** [40, 50].

Комбінація двох препаратів із комплементарним механізмом дії здатна впливати на кілька етіологічних чинників гіперглікемії в осіб із ЦД 2 типу (рис. 2) [30]. Серед усіх ПГЗП, які можна додавати до метформіну, сучасні ПСС можна вважати ідеальним варіантом у зв'язку з високою ефективністю, відносною кардіоваскулярною безпекою й низькою вартістю. Потенційні ризики гіпоглікемії та збільшення маси тіла можна мінімізувати шляхом застосування сучасних ПСС – глімепіриду та гліклазиду модифікованого вивільнення [31].

Безпека ПСС

Найпоширенішим занепокоєнням у разі застосування ПСС є ризик гіпоглікемії, але гіпоглікемічний потенціал цих засобів є різним і залежить

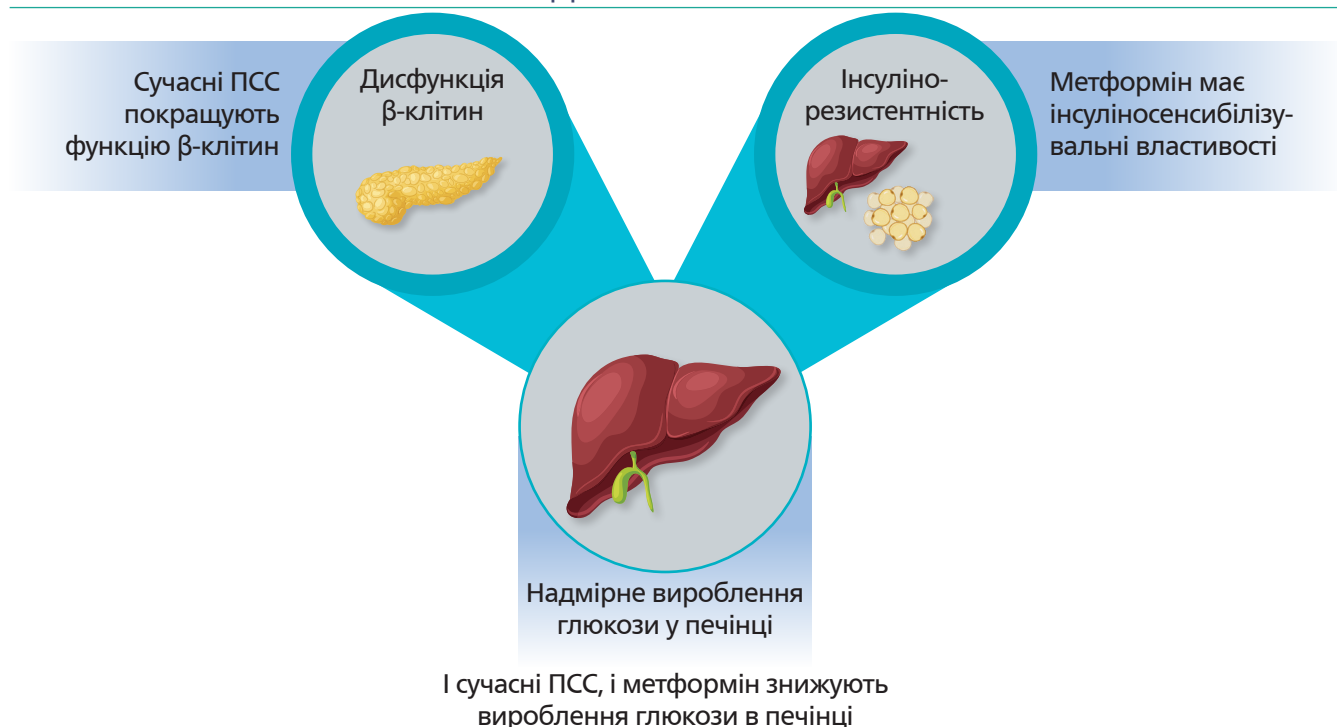


Рис. 2. Комплементарний механізм дії PSS і метформіну

від фармакокінетичних і фармакодинамічних особливостей кожного окремого препарату. Доказова база свідчить, що сучасні PSS асоціюються з меншим ризиком гіпоглікемії порівняно зі старшими поколіннями засобів цього класу [5, 8, 15, 20].

Обговорюється також набір ваги, асоційований із PSS. Аналогічно ситуації з гіпоглікеміями, все залежить від препарату: сучасним PSS (глімепірид, гліклазид модифікованого вивільнення) притаманна відсутність впливу на масу тіла або навіть здатність її знижувати [30]. Наявні докази свідчать, що глімепірид найменше серед усіх PSS спричиняє набір ваги. Крім того, варто зауважити, що збільшення маси тіла, пов'язане із застосуванням PSS, може бути наслідком покращеної утилізації спожитої глюкози з відповідним зниженням глюкозурії та зменшенням загального глюкотоксичного впливу на організм [23, 38].

Старим PSS був притаманний певний несприятливий вплив на серце та судини, але нещодавнє дослідження CAROLINA не виявило відмінностей у поширеності значущих несприятливих кардіоваскулярних подій між групами глімепіриду (PSS останнього покоління) та лінагліптину, для якого було доведено серцево-судинну безпеку порівняно з плацебо [48]. Метааналіз D.V. Rados і співавт. (2018) також показав, що PSS не асоціювалися з підвищенням смертності від усіх причин і кардіоваскулярної смертності. Під час аналізу окремих препаратів з'ясувалося, що ризик підвищення смертності був найменшим для глімепіриду [45]. Імовірно, така відмінність між старими та новими

PSS зумовлена більшою панкреатоселективністю останніх [31].

Інший метааналіз 301 клінічного дослідження з вивчення таких ПГЗП, як метформін, PSS, іДПП-4, інгібітори α -глюкозидази, іНЗКТГ-2, арГПП-1, меглітиніди й інсулін у вигляді монотерапії чи в комбінації, не виявив жодних значущих відмінностей у показниках смертності на тлі прийому будь-яких із цих препаратів [43].

Низка досліджень продемонструвала, що глімепірид не має несприятливого впливу на функцію серця та майже не впливає на його електричну активність [7, 42]. **Глімепіриду також притаманна нижча частота виникнення гіпоглікемій і зростання ваги порівняно зі старішими PSS** у зв'язку з нижчою у 2-3 рази зв'язувальною афінністю та швидкими процесами асоціації/дисоціації з білками рецепторів до PSS [12, 28, 35]. Дослідження Veterans Affairs Diabetes Trial виявило, що режим інтенсивної терапії ЦД 2 типу на основі глімепіриду асоціювався зі зниженням відносного ризику кардіоваскулярних подій на 17% [26].

Комбінація метформін/PSS у клінічних дослідженнях: акцент на глімепірид

Крос-секційне дослідження виявило, що поєднання метформін/PSS забезпечує зниження HbA_{1c} , аналогічне поєднанню метформін/інсулін (на $1,04 \pm 0,96$ та $1,02 \pm 1,03\%$ відповідно). Пацієнти, які отримували метформін і PSS, у 4,3 раза частіше

досягали цільового показника HbA_{1c} , ніж учасники групи метформіну й інсуліну. Крім того, в групі додавання інсуліну спостерігався вищий сумарний ризик кардіоваскулярних подій (40,5 проти 34,0%) [22].

У рандомізованому відкритому багатоцентровому дослідженні Н. Kim і співавт. (2014) узяли участь 209 пацієнтів із ЦД 2 типу з HbA_{1c} 7,0-10,0%, які приймали метформін у дозі 500-1000 мг/добу. Для інтенсифікації лікування цих пацієнтів переводили на фіксовану комбінацію (ФК) гліметіриду/метформін або збільшували дозу метформіну. Через 24 тижні ФК гліметіриду/метформін забезпечувала достовірно вираженіше зниження HbA_{1c} порівняно зі збільшенням дози метформіну (на 1,2 проти 0,8%, $p < 0,0001$) і глюкози плазми крові натще (на 35,7 проти 18,6 мг/дл, $p < 0,0001$). Наприкінці дослідження цільового рівня HbA_{1c} ($< 7\%$) досягла достовірна більша частка пацієнтів групи ФК: 74,7 проти 46,6% у групі монотерапії метформіном у високій дозі. У групі ФК спостерігалася більша частота гіпоглікемій, але жодного випадку тяжкої гіпоглікемії зафіксовано не було [34].

Метааналіз 15 рандомізованих контрольованих досліджень показав, що в усіх включених дослідженнях глюкозознижувальна ефективність комбінації метформіну та ПСС була вищою за показник монотерапії метформіном [11]. Плацебо-контрольоване дослідження В. Ahren і співавт. (2014), яке тривало 104 тижні, зіставило лікування метформіном (> 1500 мг/добу) із застосуванням комбінації метформіну (≥ 1500 мг/добу) та гліметіриду (до 4 мг/добу), виявивши міжгрупову різницю в HbA_{1c} на 0,63% на користь групи комбінації [3].

У пацієнтів із неконтрольованою глікемією на тлі метформіну додавання гліметіриду забезпечує швидше зниження HbA_{1c} при оцінці на 6-й, 12-й і 20-й тиждень лікування порівняно з піоглітазоном. Цільового показника $HbA_{1c} \leq 7\%$ учасники групи гліметіриду досягали за 80-90 днів, а учасники групи піоглітазону – за 140-150 днів [53].

Відповідно до результатів систематичного огляду й метааналізу гліметіриду асоціювався з більшим на 12% зниженням HbA_{1c} порівняно з іДПП-4 [4].

Фармакоекономічна доцільність застосування ПСС

Вартість терапії відіграє важливу роль у веденні будь-яких хвороб, оскільки впливає на використання призначених препаратів і прихильність пацієнтів до лікування. Особи, які не мають медичного страхування, та соціально незахищені категорії людей не мають можливості застосовувати дороговартісні засоби для лікування ЦД 2 типу [31].

Показано, що ПСС асоціюються з достовірно меншими витратами на рік життя з поправкою на його якість і з найдовшим серед ПГЗП часом до досягнення інсулінозалежності [55].

Оскільки прихильність до лікування безпосередньо пов'язана з вартістю й доступністю препаратів, режимом їх застосування та кількістю й тяжкістю пов'язаних із лікуванням ускладнень [10, 39, 49], ФК дають змогу підвищити прихильність, зменшуючи частоту вживання препарату та витрати на лікування [31].

Висновки

Проактивний підхід до інтенсифікації лікування діабету – ключова засада досягнення глікемічних цілей. ПСС є важливим компонентом фармакологічного арсеналу лікаря при веденні хворих на ЦД 2 типу та протягом кількох декад виступають золотим стандартом препаратів другої лінії [25].

У зв'язку з добре вивченим профілем ефективності та безпеки ПСС доцільно додавати до метформіну в разі недостатнього результату монотерапії. Враховуючи відмінності у фармакокінетиці та фармакодинаміці різних ПСС, слід бути обережними у виборі препарату, особливо в пацієнтів високого ризику, та віддавати перевагу сучасним ПСС. **Висока глюкозознижувальна ефективність і хороша переносимість на тлі низької вартості лікування й відмінних показників прихильності забезпечують ПСС провідні позиції в комплексній терапії ЦД 2 типу**, а комплементарний метформіну механізм дії надає комбінації метформін + ПСС додаткового впливу на глікемію завдяки подоланню й інсулінодефіциту, й інсулінорезистентності [31, 34].

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ПАНДЕМІЯ COVID-19

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Лариса Стрільчук



Визначальний вплив цукрового діабету (ЦД) на наслідки гострого респіраторного синдрому, спричиненого новим коронавірусом SARS-CoV-2, швидко став очевидним. Протягом подальших 2 років стали явними й опосередковані впливи пандемії коронавірусної хвороби (COVID-19) на надання медичної допомоги, й довготривалі наслідки цього захворювання (рис. 1)

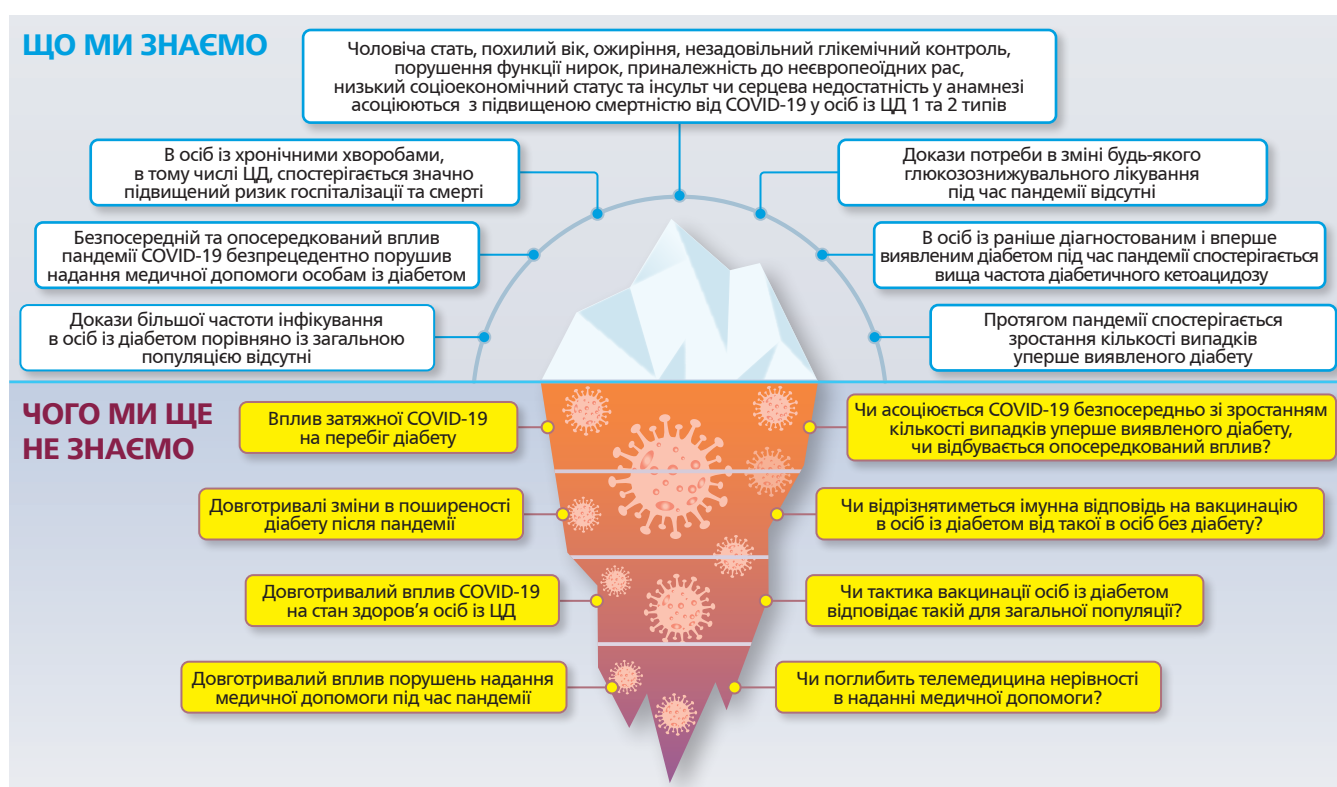


Рис. 1. Відомі та невідомі факти щодо впливу COVID-19 на медичну допомогу особам із діабетом

ГОСТРА COVID-19 У ОСІБ ІЗ ДІАБЕТОМ

Ранні повідомлення з м. Ухань (КНР) виявили високу частку осіб із ЦД серед померлих від COVID-19 [61], що підтвердилося в англійському дослідженні даних >17 млн дорослих і ≈ 11 тис. смертей від COVID-19. Повністю стандартизоване відношення ризиків (BP) для осіб із ЦД та глікованим гемоглобіном (HbA_{1c}) <7,5% становило 1,31 (95% довірчий інтервал (ДІ) 1,24-1,37), а для осіб із $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ – 1,95 (1,83-2,08) [56]. У подальшому масштабному аналізі даних усього

населення Англії виявилося, що відношення шансів (ВШ) для госпітальної смертності від COVID-19 у осіб із ЦД порівняно з нормоглікемічною популяцією становило 3,51 (95% ДІ 3,16-3,90) у разі ЦД 1 типу та 2,03 (1,97-2,09) у разі ЦД 2 типу [4]. Чинниками, які асоціювалися зі смертністю від COVID-19 у пацієнтів із ЦД 1 та 2 типів, виявилися чоловіча стать, похилий вік, порушення функції нирок, низький соціоекономічний статус, інсульт і серцева недостатність у анамнезі [22].

Систематичний огляд 18 досліджень встановив, що наявність ЦД є чинником ризику тяжкого перебігу COVID-19 (ВР порівняно з особами без діабету – 2,11; 95% ДІ 1,40-3,19) [50].

МІЖНАРОДНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ВЕДЕННЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЦД ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ

Більшість рекомендацій акцентували на потребі в суворому глікемічному контролі, інтенсивнішому моніторингу та допоміжній терапії для зниження ризику виникнення діабетичного кетоацидозу (ДКА) [5, 20, 51]. Зокрема, з останньої причини було рекомендовано з обережністю призначати інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2 типу (ІНЗКТГ-2) [5, 20]. Одностаїні результати спостережень за госпіталізованими пацієнтами та великих метааналізів виявили, що застосування метформіну асоціюється з кращими наслідками [18, 37], натомість застосування інсуліну – з гіршими, що підтвердив метааналіз 18 досліджень за участю >12 тис. пацієнтів із ЦД та COVID-19. Цікаво, що інсулінотерапія достовірно асоціювалася зі збільшенням імовірності госпіталізації в осіб із ЦД 2 типу та зменшенням – у осіб із ЦД 1 типу [59]. Для застосування агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) було виявлено зв'язок із нижчою смертністю (ВШ 0,53; 95% ДІ 0,43-0,66) [19].

Найбільше дослідження з вивчення питання впливу цукрознижувальних препаратів на смертність від COVID-19 включало 2,5 млн осіб із ЦД 2 типу [27]. Загалом стандартизоване ВР смертності для метформіну становило 0,77 (95% ДІ 0,73-0,81), для інсуліну – 1,42 (1,35-1,49), для ІНЗКТГ-2 – 0,82 (0,74-0,9), для тіазолідиндіонів – 0,94 (0,82-1,07), для сульфонілсечовини – 0,94 (0,89-0,99), для арГПП-1 – 0,94 (0,83-1,07), для інгібіторів дипептидилпептидази-4 – 1,07 (1,01-1,13). Однак відмінності в ризику були незначними й на них могли впливати особливості призначення цих препаратів, тому автори дослідження зауважили, що чітких показань до зміни призначеної особам із ЦД 2 типу цукрознижувальної терапії під час пандемії не існує [27].

Золотим стандартом для оцінки ефективності втручань є рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), проте було проведено лише кілька РКД на тему оптимальної глюкозознижувальної терапії в осіб із ЦД та COVID-19. Наприклад, дослідження дапагліфлозину в пацієнтів із дихальною недостатністю внаслідок COVID-19 (DARE-19) показало, що дапагліфлозин добре переносився та призводив до меншої кількості випадків дисфункції органів, але статистично достовірної відмінності

за подвійною кінцевою точкою (час до розвитку/погіршення дисфункції органа чи смерть) досягнуто не було [33].

ВИЯВЛЕННЯ ОСІБ ІЗ ЦД ТА РИЗИКОМ ТЯЖКОГО ПЕРЕБІГУ COVID-19

Протягом пандемії було запропоновано низку прогностичних моделей для оцінки ймовірності тяжкого перебігу COVID-19 і смертності від цієї хвороби з метою особливого захисту вибраного контингенту населення, обмеження контактів цих людей і створення черги пріоритетності для вакцинації від COVID-19 [39]. У цих моделях найчастіше використовувалися такі показники, як вік, етнічна приналежність, індекс маси тіла та наявність коморбідних станів [11]. Наприклад, шкала 4C Mortality Score включає 8 простих характеристик: вік, стать, кількість коморбідних захворювань, частоту дихання, сатурацію периферичної крові киснем, рівень свідомості, вміст сечовини та С-реактивного білка в сироватці крові [31].

БЕЗПОСЕРЕДНІ Й ОПОСЕРЕДКОВАНІ ВПЛИВИ COVID-19 НА ПЕРЕБІГ ЦД

Невдовзі після початку пандемії з'явилися повідомлення про збільшення кількості випадків уперше виявленого діабету та випадків ДКА [2, 9, 10, 21, 34, 35, 52], що стало підґрунтям для гіпотези про двонаправлений зв'язок між COVID-19 і ЦД [1, 42, 48], відповідно до якої наявність ЦД виступала чинником ризику несприятливих наслідків COVID-19, а наявність COVID-19 – чинником ризику вперше виявленого діабету та/або гіперглікемічних невідкладних станів.

Порівняння частоти ДКА під час пандемії з попередніми даними в дітей і підлітків із ЦД 1 типу, включених до Німецького реєстру проспективного спостереження [25], показало, що частота виникнення ДКА достовірно зросла (44,7% у 2019 р. проти 24,1% у 2018 р.). Відносний ризик розвитку ДКА був найвищим для дітей віком до 6 років, жінок та осіб іммігрантського походження. Англійське популяційне дослідження [40] виявило інші тенденції, а саме зменшення кількості госпіталізацій із приводу ДКА в осіб із ЦД 1 типу, особливо в дітей і молодих дорослих віком до 40 років, і водночас зростання кількості госпіталізацій у пацієнтів із ЦД 2 типу. В осіб з уперше діагнованим на момент госпіталізації діабетом частота ДКА була достовірно вищою, ніж у допандемічні роки: на 57% під час першої хвилі COVID-19, на 56% – у період між хвилями (коли частота COVID-19-позитивних тестів була майже нульовою) та на 61% – під час другої хвилі. На відміну від асоціацій частоти ДКА з віком у осіб із ЦД 1 типу

(молодші вікові групи) та 2 типу (старші вікові групи) високі показники поширеності ДКА при вперше діагностованому ЦД спостерігалися в усіх вікових категоріях.

Зменшення частоти ДКА в осіб із ЦД 1 типу та збільшення – в осіб із ЦД 2 типу підтверджують і дослідження, присвячені вивченню контролю глікемії, які виявили відсутність погіршення контролю при ЦД 1 типу та зростання HbA_{1c} й індексу маси тіла в пацієнтів із ЦД 2 типу [17, 45].

Зниження частоти ДКА в осіб із ЦД 1 типу, виявлене в деяких дослідженнях, може бути наслідком істотних змін способу життя внаслідок локдауну. Тенденція до зростання частоти ДКА в пацієнтів із ЦД 2 типу є цікавою, оскільки найчастіше уражалися особи похилого віку, чоловіки та представники етнічних меншин, які також характеризувалися тяжкими наслідками COVID-19 [22]. Можна припустити, що ДКА виникав у тих осіб із ЦД 2 типу, які не мали засобів для інтенсифікації контролю глікемії: лише 38% осіб застосовували інсулін [41].

Зростання частоти ДКА в пацієнтів з уперше діагностованим діабетом і раніше діагностованим ЦД 2 типу свідчить, що зумовлювати ДКА можуть чинники, відмінні від гострої коронавірусної інфекції, як-от зміни способу життя, включаючи значний набір ваги [53], зменшення кількості контактів із медичними працівниками [60] чи тривалий вплив попереднього епізоду COVID-19.

УПЕРШЕ ВИЯВЛЕНИЙ ДІАБЕТ ПІД ЧАС ПАНДЕМІЇ

Численні дослідження виявили більшу поширеність уперше виявленого ЦД під час пандемії [28].

За даними великого когортного дослідження ($n=181\,280$), у осіб із COVID-19 відзначався підвищений ризик ЦД порівняно з групою контролю (ВШ 1,40; 95% ДІ 1,36-1,44) [57].

Точний механізм розвитку ЦД на тлі COVID-19 невідомий, але в його основі можуть лежати раніше не діагностований діабет, стресова гіперглікемія, стероїд-індукована гіперглікемія або прямі чи опосередковані впливи інфекції SARS-CoV-2 на β -клітини підшлункової залози [29]. Цю гіпотезу підтримують численні повідомлення про надмірну кількість випадків ДКА чи тяжкої гіперглікемії в осіб з уперше діагностованим ЦД [3, 26].

Уперше виявлений діабет у пацієнтів, госпіталізованих із ДКА, важко класифікувати, особливо в дорослих неєвропейського походження. У дітей вищою є ймовірність ЦД 1 типу. Хоча основою патогенезу є аутоімунна реакція, формування клінічно вираженого діабету зазвичай потребує ще одного несприятливого чинника, наприклад інфекції [14, 47]. Існує кілька потенційних механізмів, через які вірус SARS-CoV-2 здатен підвищувати поширеність ЦД 1 типу (рис. 2).

Причинними факторами зростання кількості випадків діабету всіх типів може виступати також надвага й ожиріння, зумовлені локдауном, і зміни в контактах з іншими ендемічними вірусами, що може впливати на імунну відповідь схильних до ЦД 1 типу осіб [36, 53, 55].

ЗАТЯЖНА КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ

Особи, які вижили після COVID-19, нерідко повідомляють про неповне видужання через кілька місяців після гострої інфекції, тобто затяжну COVID.



Рис. 2. Потенційні механізми, які призводять до підвищення поширеності ЦД 1 типу на тлі COVID-19

Національний інститут здоров'я та вдосконалення медичної допомоги Великої Британії (NICE, 2020) визначив затяжну COVID як персистенцію симптомів тривалістю понад 4 тижні [43]. Цей стан включає як наявність симптомів у періоді 4-12 тижнів після гострого захворювання, так і посткоронавірусний синдром, за якого тривалість симптоматики перевищує 12 тижнів. Найчастішими симптомами затяжної COVID є втомлюваність і кашель. Невелике дослідження «випадок – контроль» виявило, що відмінності в симптоматичі цього стану між особами з діабетом і без нього відсутні [15]. Масштабне когортне дослідження за участю 153 760 осіб із COVID-19 показало, що впродовж перших 30 днів після інфікування загальний ризик клінічно виражених серцево-судинних захворювань (включаючи цереброваскулярні захворювання, аритмії, ішемічну хворобу серця, перикардити, тромботичні захворювання, значущі кардіоваскулярні події тощо) був підвищеним і в пацієнтів із ЦД, і в нормоглікемічних осіб, хоча ВР у хворих без діабету було нижчим [58].

ВПЛИВ COVID-19 НА НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

У більшості країн надання медичної допомоги, крім невідкладної, під час пандемії різко погіршилося. Це погіршення включало обмеження надання первинної медичної допомоги, зменшення очних консультацій на первинній і вторинній ланках, перехід на віртуальні консультації, які не передбачають фізикальних і базових клінічних обстежень [7, 13].

Дані щодо опосередкованого впливу пандемії COVID-19 на осіб із діабетом у зв'язку з порушеннями

надання медичної допомоги досі обмежені. У дослідженні M.J. Carr і співавт. (2021), які проаналізували дані 25 млн британських пацієнтів, з'ясувалося, що у квітні 2020 р. кількість уперше встановлених діагнозів ЦД становила 70% від аналогічних показників за попередні 10 років. За оцінками науковців, це зменшення призвело до упущення або відтермінування виявлення ЦД 2 типу приблизно в 60 тис. осіб [8].

У більшості країн існують стандарти медичної допомоги особам із діабетом. Наприклад, у Англії такі пацієнти щороку підлягають дев'яти медичним процедурам, проведення котрих тісно пов'язане зі зменшенням смертності [23, 38]. За даними M.J. Carr і співавт. (2021), кількість проведених таких процедур під час пандемії знизилася на 76-88%, передусім у осіб похилого віку з неблагополучних регіонів [7, 8]. Нещодавнє популяційне когортне дослідження виявило, що зменшення кількості проведених ключових обстежень (визначення HbA_{1c} , артеріального тиску, холестерину, креатиніну сироватки, альбуміну сечі; огляд стоп; розрахунок індексу маси тіла й оцінка статусу куріння), що спостерігалася під час пандемії, асоціювалося зі зростанням некоронавірусної смертності [54].

ВІДНОВЛЕННЯ ПІСЛЯ ПАНДЕМІЇ

• Стаціонарна ланка медичної допомоги

Потенційними причинами погіршення глікемічного контролю в госпіталізованих осіб є гостре або хронічне запалення, що супроводжується інсулінорезистентністю та гіперглікемією. Стаціонарне лікування пацієнтів із ЦД має включати роботу

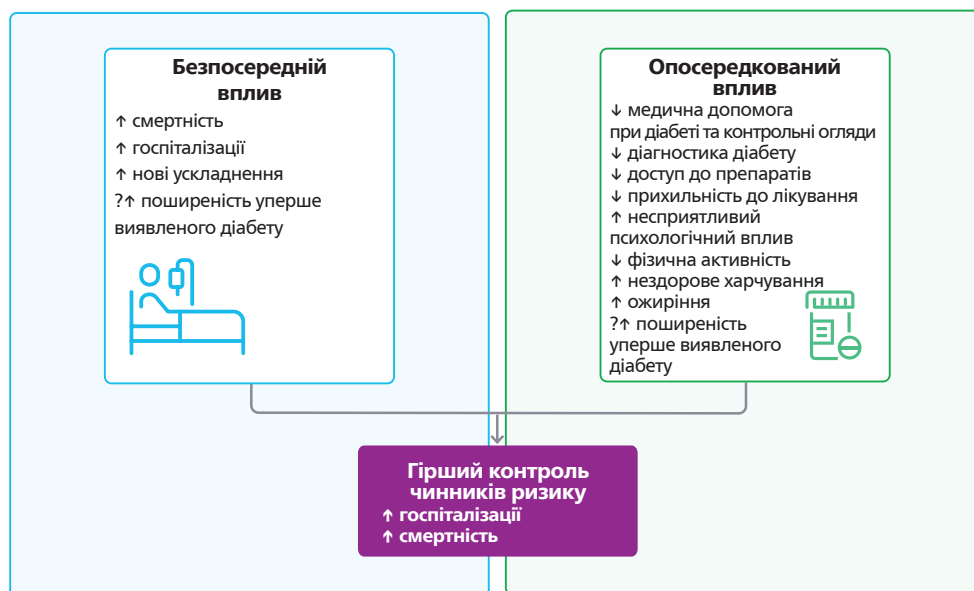


Рис. 3. Безпосередні й опосередковані впливи COVID-19 на осіб із діабетом

мультидисциплінарних діабетологічних команд, застосування сучасних технологій на кшталт безперервного моніторингу рівня глюкози, досягнення хорошого глікемічного контролю, застосування терапії COVID-19 із доведеною ефективністю, покращення освіти пацієнтів і забезпечення добробуту лікарів [6, 32, 44]. Зважаючи на високий ризик смерті або повторної госпіталізації, пацієнти, виписані після лікування з приводу COVID-19, потребують рутинного раннього спостереження [6].

• Суспільство

Попередні природні катастрофи показали, що короткотривалі порушення доступу до медичної допомоги асоціюються з погіршенням короткотривалих і середньої тривалості наслідків діабету, включаючи незадовільний контроль чинників ризику (глікемії, артеріального тиску, ліпідограми), порушеннями психічного здоров'я та загальним негативним впливом на економіку й популяційне здоров'я [16, 24, 46, 49]. Безпосередній та опосередкований вплив дворічної пандемії на надання медичної допомоги проявлятиметься протягом тривалого часу й, імовірно, буде вираженішим, аніж вплив самої коронавірусної інфекції (рис. 3).

У фазі постпандемічного відновлення потрібно надавати особам із діабетом пріоритет у доступі до медичної допомоги, включаючи очні консультації.

Слід бути особливо уважними до вразливих популяцій: соціально незахищених осіб, пацієнтів похилого віку й етнічних меншин [12, Serhal E., 2020), а також осіб із незадовільним допандемічним контролем чинників ризику, ожирінням, мікрова-скулярними ускладненнями (зокрема, хронічною хворобою нирок), серцево-судинними захворюваннями та численними коморбідними станами.

ПІДСУМКИ

Під час коронавірусної пандемії пацієнти з хронічними захворюваннями, включаючи діабет, постраждали значно більше, ніж відносно здорові особи. І безпосередні, й опосередковані ефекти COVID-19 мали значущий вплив на цей контингент хворих. У фазі відновлення після пандемії ключовими є рутинні клінічні огляди з метою контролю чинників ризику, належне лікування та підтримка психічного здоров'я осіб із ЦД. Зважаючи на нестачу даних щодо різноманітних впливів COVID-19, особи з діабетом потребують прицільного спостереження, за відсутності якого значно зросте ризик несприятливих наслідків і збільшиться навантаження на систему охорони здоров'я.

* Повний список джерел – у редакції.

Література

Khunti K., Valabhji J., Misra S. Diabetes and the COVID-19 pandemic. *Diabetologia*. 2023; 66: 255-266. doi: 10.1007/s00125-022-05833-z.

МЕТАБОЛІЧНА РОЛЬ І ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МІКРОБІОМУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Тетяна Можина



Протягом останніх двох десятиліть значна увага вчених прикута до кишкової мікробіоти (КМ). Нині КМ вважається важливим модулятором фізіології організму хазяїна (ОХ), який здатний спричиняти розвиток захворювань у людей. КМ можна розглядати як ендокринний орган, що метаболізує поживні речовини раціону й виробляє численні метаболіти.

Ці метаболіти можуть всмоктуватися та впливати на рецептори багатьох органів, включаючи кишківник, печінку, коричневу й білу жирову тканину, центральну нервову систему. Більшість таких важливих метаболічних захворювань (МЗ), як ожиріння, цукровий діабет (ЦД) 2 типу, серцево-судинні захворювання (ССЗ), стеатоз печінки, модулюється мікробними продуктами та метаболітами; доказові дані підтверджують важливу роль КМ у виникненні цих захворювань. У цій статті розглянуто, яким чином мікробіота з'являється в організмі під час народження, розвивається та функціонує як складна мікробна екосистема; обговорюються зміни бактеріального складу кишківника при різноманітних МЗ.

КИШКОВА МІКРОБІОТА

Немовлята, народжені природним шляхом, колонізуються мікроорганізмами з піхви та кишківника матері при народженні, тоді як немовлята, народжені завдяки кесареву розтину, колонізуються мікроорганізмами зі шкіри та навколишнього середовища. Схема колонізації є однаковою в усіх дітей, але кінетика колонізації різниться. Вона відбувається в певній послідовності: деякі мікроби можна вважати ранніми колонізаторами, тоді як інших слід віднести до пізніх. Ранні колонізатори, включаючи рід *Bifidobacterium*, який є найпоширенішим до 4 місяців життя, процвітають завдяки олігосахаридам жіночого молока. Ці ранні колонізатори забезпечують розвиток невеликого середовища й таким чином створюють умови для появи більшої кількості анаеробних мікроорганізмів, чисельність яких починає швидко збільшуватися при переході дитини з грудного вигодовування до споживання твердої їжі, що сприяє значній мікробній різноманітності протягом перших 5 років життя.

Дослідження, проведені за участю здорових осіб і в загальній популяції, демонструють, що чинники зовнішнього середовища та генетичні особливості ОХ впливають на склад КМ людини (рис. 1). Багато досліджень довели вплив дієти на склад мікробіоти. Наприклад, припинення грудного вигодовування потрібно для дозрівання дитячої мікробіоти та набуття рис, притаманних мікробіоті дорослих: збільшення кількості *Bacteroides*, *Bilophila*, *Roseburia*, *Clostridium*, *Anaerostipes*. У дорослих дієта впливає на склад КМ, перемикаючи між тваринною й рослинною дієтами зумовлює швидкі та відтворювані зміни в КМ. Ці зміни залежать від здатності мікробів метаболізувати та використовувати різні компоненти їжі для власного росту. Різні чинники, включаючи фізичну активність, імунну систему, інфекції, а також антибіотики й інші ліки, впливають на склад КМ. Окрім чинників навколишнього середовища, певну роль мають генетичні особливості хазяїна. Проте вплив генетичних характеристик хазяїна на формування КМ є, ймовірно, незначним, тоді як чинники довкілля вважають впливовішими детермінантами.

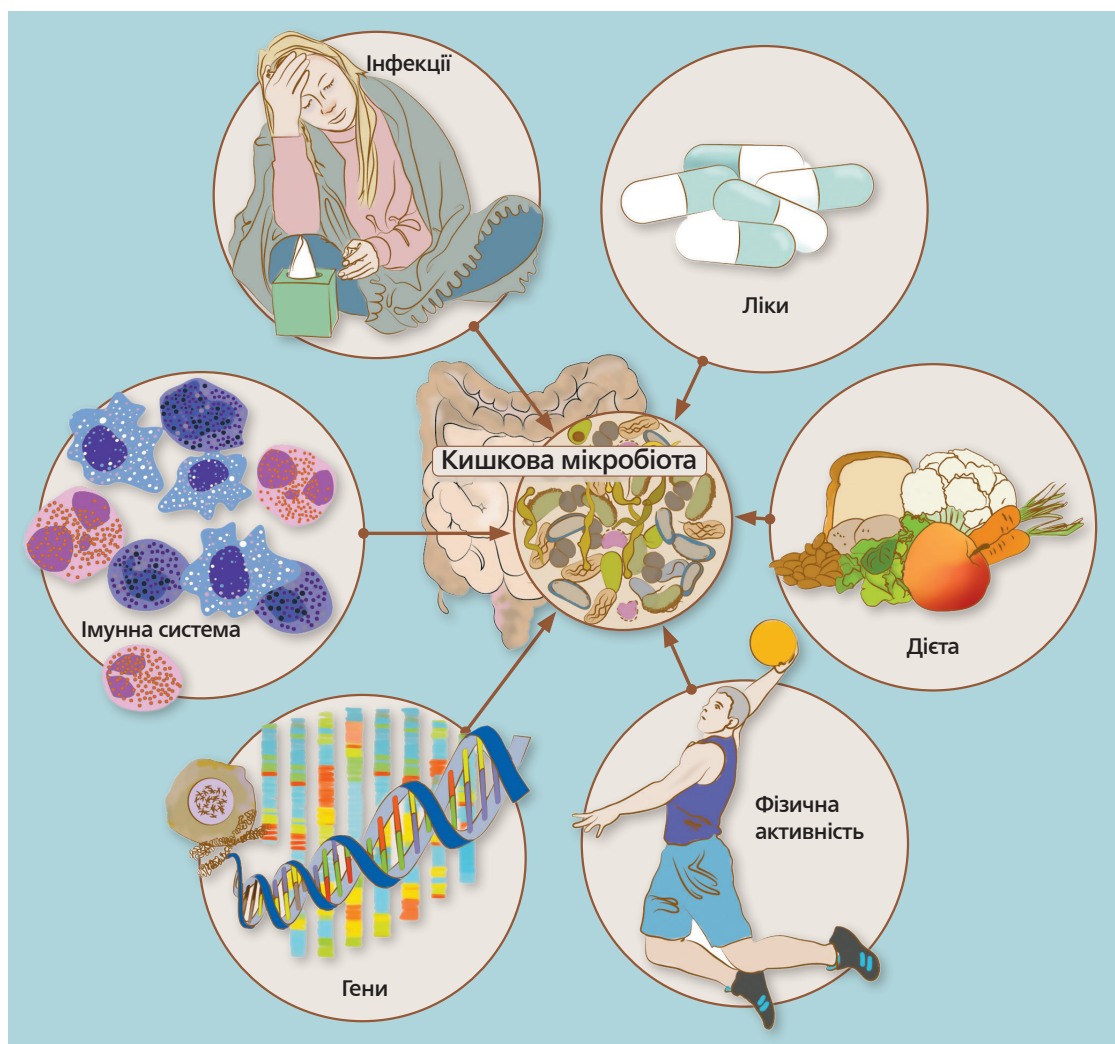


Рис. 1. Чинники, що впливають на склад КМ

КМ не являє собою сукупність незалежних мікроорганізмів, навпаки: вона є складною мікробною екосистемою, в якій мікроорганізми комунікують, впливають один на одного, рекомбінують і коєволюціонують. Залежно від складу харчового раціону формується масив мікробних метаболітів. Це означає, що, навіть якщо дві особи мають однаковий харчовий раціон, синтезовані метаболіти можуть істотно відрізнятися залежно від індивідуального складу мікробіому. Особи із зіставною КМ, але різною харчовою поведінкою, також мають різні мікробні метаболіти. Ці метаболіти важливі для мікробної взаємодії, але вони також можуть впливати на фізіологію ОХ завдяки зв'язуванню з рецепторами.

Колонізація коменсальними мікробами та взаємодія між ними й хазяїном потрібна для здорового розвитку ОХ. Благотворний вплив КМ передбачає дозрівання імунних тканин і тонке налаштування імунної відповіді. Різноманітні мікробні метаболіти та компоненти діють локально, але також у віддалених відділах організму, модулюючи імунну функцію й інші фізіологічні процеси. Крім їхнього впливу на імунну систему, коменсальні мікроби відіграють

важливу роль у запобіганні потраплянню патогенів в ОХ шляхом обмеження простору й поживних речовин, доступних для патогенів. Симбіоз «хазяїн – мікроб» також необхідний для здорового метаболізму. Мікроби синтезують вітаміни, що є надзвичайно важливим через обмежену здатність організму людини біосинтезувати більшість вітамінів. Незважаючи на наявність вітамінів у продуктах харчування, дефіцит вітамінів виникає через недоїдання або погані харчові звички. Отже, мікроорганізми виробляють вітаміни, що може бути метаболічно корисно для господаря. КМ впливає на метаболічні функції різних органів, включаючи шлунково-кишковий тракт (ШКТ), печінку, білу й коричневу жирову тканину, скелетні м'язи та мозок.

КМ ЧИНИТЬ ЛОКАЛЬНИЙ І ПЕРИФЕРИЧНИЙ МЕТАБОЛІЧНИЙ ВПЛИВ

КМ чинить локальний метаболічний вплив у середині ШКТ, де вона впливає на здатність перетравлювати їжу, видобувати енергію, поглинати поживні

речовини, виводити продукти обміну споживаної їжі. Функції, які модулює КМ, включають інтестинальну проникність, перистальтику кишківника та секрецію гастроінтестинальних гормонів. Однак КМ не тільки чинить локальний вплив у кишківнику (рис. 2). Мікроби синтезують численні невеликі молекули, котрі можуть впливати на фізіологію ОХ, як у кишківнику, так і в інших органах. Уміст цих метаболітів може досягати мілімолярних концентрацій і значно варіювати в окремих осіб, що свідчить про значні міжіндивідуальні варіації в метаболіт-рецепторній сигналізації. Оскільки кишківник безпосередньо пов'язаний із печінкою через ворітну вену, переважна більшість синтезованих метаболітів абсорбується в ШКТ і надходить у кровообіг через ворітну вену, даючи змогу печінці діяти як другий етап захисту від шкідливих речовин, які всмоктуються в кишківнику. Проте деякі метаболіти уникають деградації в печінці; інші метаболіти можуть бути трансформовані печінковими ферментами в біологічно активні метаболіти. Відповідно, КМ здатна чинити метаболічний вплив у інших частинах тіла завдяки мікробним

метаболітам і метаболіт-індукованому вивільненню гормонів у кишківнику.

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПОТЕНЦІАЛ МІКРОБІОМУ

Збільшується кількість доказів, які демонструють взаємозв'язок між КМ, її мікробними продуктами та метаболітами в розвитку МЗ, що відкриває можливість спрямованого впливу на КМ за цих захворювань. Існує кілька способів, завдяки яким можна модулювати склад і функції КМ: корекція дієти, пре-, про- та постбіотики, перенесення мікробіоти, призначення певних ліків.

Корекція дієти

Дієта є одним із найважливіших чинників навколишнього середовища, що впливає на склад мікробіому. Однак якщо короткотривалі екстремальні зміни харчування здатні швидко й істотно змінити склад мікробіому, то незначна корекція дієти призводить лише до незначних змін КМ. Згідно з результатами дослідження, різні люди

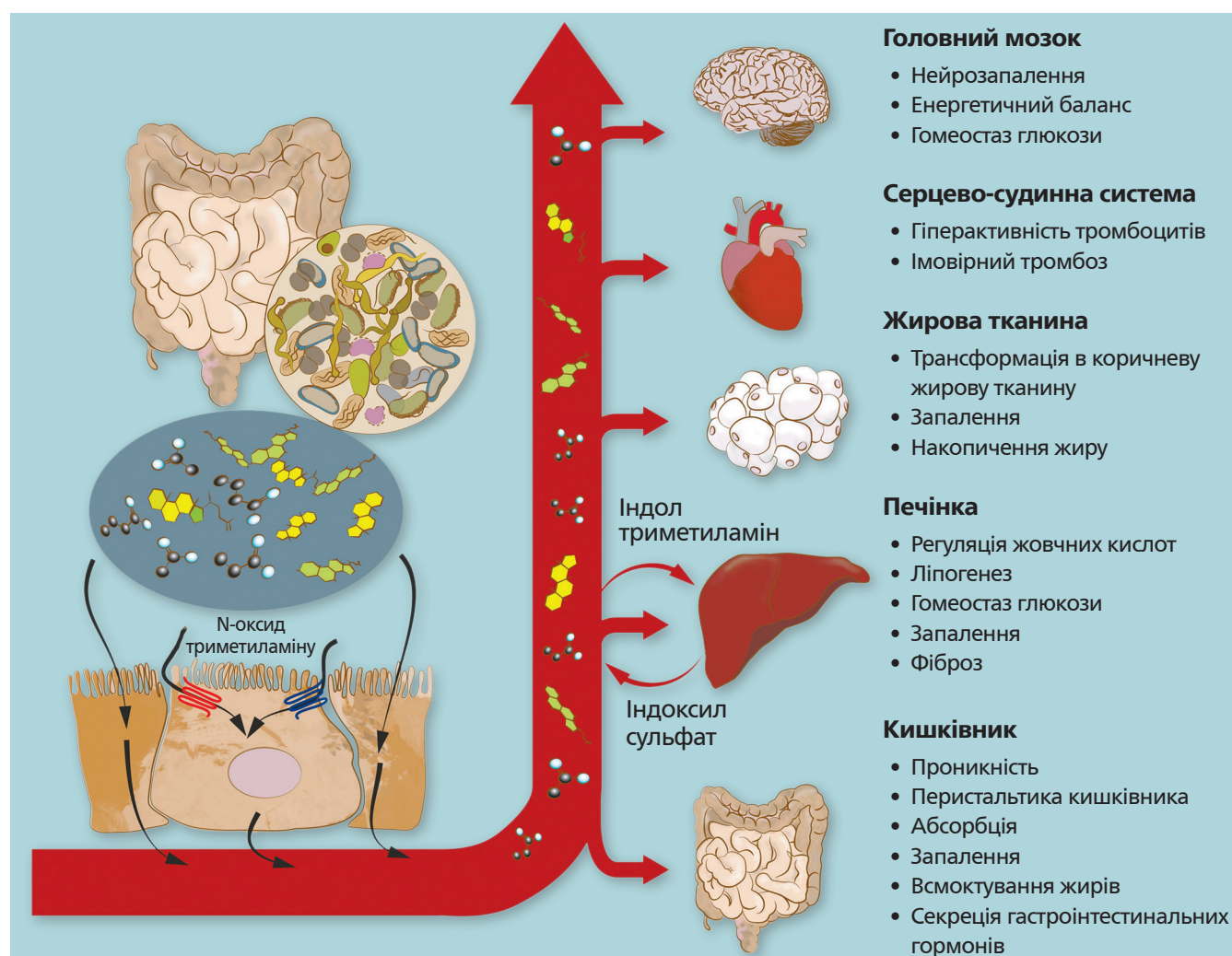


Рис. 2. Мікробні метаболіти, здатні чинити локальний і периферичний впливи на ОХ

по-різному реагують на зміни дієти, тому можуть потребувати персоніфікованих рекомендацій.

Трансплантація фекальної мікробіоти (ТФМ)

Іншим способом змінення КМ є перенесення фекальної мікробіоти від здорового донора до хворого реципієнта. Нині такий вид лікування схвалений лише для рецидивів інфекції *Clostridium difficile* у зв'язку з доведеною ефективністю. ТФМ раніше виконували шляхом дуоденальної інфузії або колоноскопії, але тепер вона може бути проведена за допомогою капсул, які містять ліофілізований кал. Вивчається також здатність ТФМ покращувати метаболічні показники. Vrieze та співавт. продемонстрували, що чутливість до інсуліну збільшується в осіб з ожирінням і метаболічним синдромом через 6 тижнів після інфузії мікробіоти від худих донорів. Натомість інфузія аутологічної мікробіоти не покращувала чутливості до інсуліну. Проте, хоча таке лікування короточасно покращувало метаболічні показники, позитивний ефект був транзиторним.

Пре-, про-, пост-, синбіотики та мікробні метаболіти

Пребіотик визначають як «субстрат, що селективно використовується мікроорганізмами ОХ, забезпечуючи користь для здоров'я». До поширених пребіотиків відносять такі ферментовані волокна, як інулін, фруктоолігосахариди та галактоолігосахариди. Ці пребіотики використовувалися в дослідженнях для визначення благотворного впливу на МЗ. Застосування інуліну або ефіру інулін-пропіонату в осіб із надмірною вагою або ожирінням сприяло зменшенню інсулінорезистентності.

Пробіотики визначають як «живі мікроорганізми, котрі при введенні в адекватній кількості сприяють здоров'ю ОХ». Незважаючи на те що *Bifidobacterium* (*adolescentis*, *animalis*, *bifidum*, *reuteri*, *breve* та *longum*) і *Lactobacillus* (*acidophilus*, *casei*, *fermentum*, *gasseri*, *johnsonii*, *paracasei*, *plantarum*, *rhamnosus* і *salivarius*) широко використовують як пробіотики, ні Управління з контролю продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA), ні Європейська агенція з безпеки харчових продуктів (EFSA) не схвалили будь-якої заявки щодо пробіотиків. Декілька рандомізованих плацебо-контрольованих досліджень, проведених за участю хворих на ЦД 2 типу з переважним застосуванням штамів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium*, і метааналізів підтверджують, що використання пробіотиків здатне покращити гомеостаз глюкози у хворих на ЦД 2 типу.

Синбіотик визначають як «суміш, що містить живі мікроорганізми та субстрати, котрі використовуються

мікроорганізмами ОХ і приносять користь його здоров'ю». Лікування синбіотиками недавно досліджувалося у хворих на ЦД 2 типу. У цьому дослідженні доведено, що 12-тижневий прийом синбіотика, що містив інулін, *Akkermansia muciniphila*, *Clostridium beijerinckii*, *Clostridium butyricum*, *Bifidobacterium infantis* і *Anaerobutyricum hallii*, покращує метаболізм глюкози після стандартного 3-годинного тесту толерантності їжі. Застосування синбіотика асоційоване зі зміною складу фекальної мікробіоти та специфічним послідовним підвищенням рівня фекальних *A. muciniphila* і *B. infantis*.

Міжнародна наукова асоціація пробіотиків і пребіотиків (ISAPP) нещодавно визначила постбіотики як «препарати з неживими мікроорганізмами та/або їхніми компонентами, котрі є корисними для здоров'я ОХ». ISAPP стверджує, що «ефективні постбіотики мають містити інактивовані мікробні клітини або клітинні компоненти, з/без метаболітів, які сприяють спостережуваним перевагам для здоров'я». Також можна застосовувати очищені мікробні метаболіти. Окреме або комбіноване використання бутирату разом з інуліном чинить певний сприятливий вплив на активність запалення та кардіометаболічні фенотипи.

ВИСНОВКИ

МЗ, як-от ожиріння, ЦД 2 типу та ССЗ, являють собою гетерогенні нозології, етіологія та клінічні ознаки яких різняться в різних пацієнтів. Якщо такі особливості дієти, як західний стиль харчування або споживання великої кількості червоного м'яса, вже давно вважаються чинниками ризику кардіометаболічних захворювань, то значення та важливість КМ визнані тільки нещодавно. Ми розглядаємо КМ як ендокринний орган, що діє як фільтр, котрий мають подолати проковтнуті поживні речовини. Взаємодія «дієта – КМ» визначає, які метаболіти будуть утворюватися й абсорбуватися. Доведено, що багато ключових МЗ, включаючи інсулінорезистентність, атерогенні зміни ліпідного профілю сироватки, гіперреактивність тромбоцитів, імовірність тромбоутворення та низькоінтенсивне запалення, модулюються мікробними продуктами й метаболітами, тобто склад КМ здатний спричиняти виникнення різних за етіологією кардіометаболічних захворювань. Різні чинники, в тому числі генетична схильність, дієта, фізична активність, куріння, стрес і склад КМ, можуть взаємодіяти та призводити до унікального профілю захворювання в кожній людині.

Література

Olofsson L.E., Bäckhed F. The metabolic role and therapeutic potential of the microbiome. *Endocr. Rev.* 2022 Sep 26; 43 (5): 907-926. doi: 10.1210/endo/rev/bnac004.



Анастасія Соколова

лікар-ендокринолог першої категорії,
лікар-дієтолог, Національний медичний університет
імені О.О. Богомольця, м. Київ

Для кращого розуміння теми кишкової мікробіоти та її впливу на людський організм насамперед потрібно дати визначення співзвучним термінам: мікробіота та мікробіом. Мікробіота кишкова – це спільнота мікроорганізмів, якими заселений кишківник людини, вона включає бактерії, дріжджі та віруси. Домінуючими типами кишкових мікробів є *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria*, *Fusobacteria* та *Verrucomicrobia*, з яких перші два становлять 90% мікробіоти кишківника. Тип *Firmicutes* складається з понад 200 різних родів, як-от *Lactobacillus*, *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterococcus* і *Ruminococcus*. Саме на покращення та розростання цих родів мікроорганізмів практична медицина робить акцент. Мікробіом – це збірне та загальне поняття, що поєднує власне мікроорганізми (мікробіоту) та їхні функціональні елементи: структурні особливості, метаболіти, сигнальні молекули й умови навколишнього середовища. Саме тому на практиці ми говоримо про конкретні види мікроорганізмів (мікробіоту), але маємо на увазі їхній вплив на організм хазяїна (тобто мікробіом).

Сьогодні наукові дослідження, спрямовані на вивчення багатовекторного впливу мікробіому на організм людини, стають дедалі глибшими та практичнішими. Є переконливі дані, які свідчать, що для хронічних метаболічних захворювань характерними є особливі співвідношення мікробіоти кишківника. Мікробні метаболіти здатні чинити локальний і периферичний вплив на організм людини. Тому такі хвороби, як ожиріння, цукровий діабет 2 типу, стеатогепатоз, мають у своєму патогенезі додаткову складову – мікробіом.

Наукові дослідження в цій галузі покликані звернути увагу на важливість модифікації мікробіоти кишківника як складової ефективного лікування метаболічних захворювань. В арсеналі лікаря-практика є такі інструменти: модифікація харчування та харчових звичок, раціональне призначення антибіотикотерапії, оптимізація медикаментозного лікування, просвітницька діяльність щодо впливу шкідливих звичок на мікробіоту кишківника, застосування пре-, про- та постбіотиків.

У харчуванні важливо звернути увагу на кількість клітковини в раціоні, передусім зелених листових овочів; обмеження простих цукрів та їх заміну на продукти із цільного зерна; вживання кисломолочних продуктів; збагачення раціону моно- та поліненасиченими жирними кислотами. Для людей із цукровим діабетом 2 типу рекомендована кількість клітковини становить 14 г на кожні 1000 кКал. Важливим є тривале дотримання збалансованого харчування задля позитивно функціонального та стабільного мікробіому.

Незважаючи на те що пре-, про- та постбіотики у вигляді медикаментозних таблетованих препаратів дають швидкий ефект, без регулярного збалансованого та різноманітного раціону цей ефект не буде тривалим. Наразі проводяться дослідження для вивчення пробіотичних препаратів як додаткової ланки лікування ожиріння та цукрового діабету 2 типу, але конкретних кроків у алгоритмі лікування ще не має.

Отже, вплив на мікробіом кишківника є безпечним і потенційно ефективним кроком у компенсації хронічних метаболічних захворювань. Корекція всіх ланок здорового способу життя є базовою потребою для ефективного впливу на мікробіом.

АВСТРАЛІЙСЬКІ РЕКОМЕНДАЦІЇ З ЛІКУВАННЯ ІНФЕКЦІЇ СТОПИ, ПОВ'ЯЗАНОЇ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ: ЧАСТИНА АВСТРАЛІЙСЬКОЇ НАУКОВО ОБҐРУНТОВАНОЇ НАСТАНОВИ З ПАТОЛОГІЇ СТОПИ, ПОВ'ЯЗАНОЇ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ (2021)

Переклав д-р мед. наук Костянтин Бобришев

Австралійські експерти адаптували до умов своєї країни настанову Міжнародної робочої групи з діабетичної стопи (International Working Group on the Diabetic Foot – IWGDF, 2019).

Для доказової оцінки кожної рекомендації користувалися системою GRADE. Ми переклали найважливішу інформацію, наведену австралійськими експертами.

1a

Клінічна проблема: чи існує у хворого на цукровий діабет (ЦД) з інфекцією стопи взаємозв'язок між тяжкістю процесу (за критеріями IWGDF/IDSA) та частотою несприятливих наслідків? (Прикладами таких наслідків є потреба в госпіталізації, нездатність вилікувати інфекцію, ампутація ноги).

Рекомендація 1a. Діагностуйте пов'язану із ЦД інфекцію м'яких тканин стопи (IMTC), зважаючи на клінічні дані, зокрема суб'єктивні й об'єктивні ознаки системного та місцевого запалення (сила рекомендації – велика; якість доказової бази – низька).

Коментар. Клінічна діагностика може виявитися складною в осіб із темною шкірою: в них менш виражений кольоровий градієнт між інфікованими та неінфікованими тканинами.

Рекомендація 1b. Оцінюйте тяжкість будь-якої IMTC, пов'язаної із ЦД, користуючись класифікацією IWGDF/IDSA (велика; помірна).

Коментар. Класифікацію IWGDF/IDSA було обрано через її нещодавнє (2019 р.) оновлення. Медичні працівники також часто користуються класифікацією WIFI (Wound, Ischemia and Foot Infection), яка розроблена Товариством судинних хірургів. Вона дуже подібна до класифікації IWGDF/IDSA. Найсуттєвіша відмінність класифікації WIFI полягає у відсутності окремої позначки «О». За класифікацією IWGDF/IDSA, цю позначку треба ставити після констатації ступеня 3 (помірна інфекція) або 4 (тяжка інфекція), якщо хворий має супутній остеомієліт. Класифікація IWGDF/IDSA передбачає діагностику синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ). Розпізнавання ССЗВ серед іншого потребує визначення кількості лейкоцитів та їхніх незрілих форм у периферичній крові, а також парціального тиску CO_2 . Це можливо дослідити не в усіх лікувальних закладах. Проте навіть за відсутності цих показників чутливість діагностики ССЗВ знижується незначно.

1b

Клінічна проблема: які хворі, що звертаються по допомогу з приводу ЦД й інфекції стопи, мають бути госпіталізовані для лікування цієї інфекції?

Рекомендація 2. Розглядайте доцільність госпіталізації в усіх хворих на ЦД із тяжкою (ступеня 4) інфекцією стопи, а також у пацієнтів із помірною (ступеня 3) інфекцією, якщо вона складна чи асоціюється з найважливішими супутніми хворобами, котрі можуть впливати на її перебіг (велика; низька).

Коментар. У віддалених місцях дотримуватися цієї рекомендації може бути важко. У таких випадках хірургічні втручання або парентеральне введення антибіотиків виконують амбулаторно.

2a

Клінічна проблема: як добре діагностичні критерії інфекції м'яких тканин (за IWGDF/IDSA) корелюють з іншими методами діагностики в осіб із ЦД та можливою інфекцією стопи?

Рекомендація 3. Розглядайте доцільність призначення сироваткових біомаркерів запалення в осіб із ЦД та можливою інфекцією стопи, в яких дані клінічного дослідження виявилися суперечливими або такими, що не можуть бути інтерпретовані. Додатковими методами, котрі допомагають встановити діагноз, є С-реактивний білок (СРБ), швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) або прокальцитонін (слабка; низька).

Коментар. СРБ демонструє найкращу кореляцію з тяжкістю інфекції. Крім того, СРБ здатний швидко змінюватися, що допомагає оцінювати динаміку інфекції. Тому для багатьох медичних закладів цей біомаркер є найкориснішим.

2b

Клінічна проблема: чи корелюють діагностичні критерії інфекції м'яких тканин (за IWGDF/IDSA) з результатами кількісної мікробіології або вимірювання шкірної температури в осіб із ЦД та можливою інфекцією стопи?

Рекомендація 4. Для діагностики ІМТС, пов'язаної із ЦД, ми не рекомендуємо застосовувати кількісний мікробіологічний аналіз або вимірювання шкірної температури, оскільки ці методи не є корисними (слабка; низька).

Коментар. Треба вивчити використання в умовах телемедицини ще й інфрачервоної візуалізації з експертною оцінкою світлин.

3

Клінічна проблема: які діагностичні методи в осіб із ЦД та можливою кістковою інфекцією стопи найкраще корелюють із наявністю остеомієліту, діагностованого за допомогою бактеріологічного та/або гістологічного дослідження зразків кістки?

Рекомендація 5. В осіб із ЦД та можливим остеомієлітом стопи для початкової діагностики останнього ми рекомендуємо одночасно застосовувати вивчення зразків кістки, ШЗЕ (або СРБ та/чи прокальцитонін) і звичайне рентгенологічне дослідження (велика; помірна).

Рекомендація 6a. Якщо в осіб із ЦД та можливим остеомієлітом стопи результати звичайного рентгенологічного дослідження та клінічні й лабораторні дані свідчать на користь остеомієліту, ми не рекомендуємо користуватися для його підтвердження будь-якими іншими методами візуалізації стопи (велика; низька).

Коментар. У деяких пацієнтів додаткові методи візуалізації можуть бути потрібні для встановлення ступеня уражень або наявності ускладнень.

Рекомендація 6b. Якщо діагноз остеомієліту залишається сумнівним, розглядайте призначення складніших методів візуалізації, зокрема магнітно-резонансної томографії, позитронно-емісійної томографії з 18F-фтордезоксиглюкозою або лейкоцитарної скінтиграфії (сумісно з комп'ютерною томографією або без неї) (велика; помірна).

Коментар. Усі наведені вище методи діагностики остеомієліту характеризуються добрими чутливістю та специфічністю.

Рекомендація 7. В осіб із ЦД та можливим остеомієлітом стопи, в яких, щоб обрати адекватну терапію, потрібно визначити остаточний діагноз або встановити причинну мікрофлору, отримуйте (хірургічним або перкутанним методом) зразок кістки для його гістологічного дослідження чи виділення з нього культури клінічно релевантних мікроорганізмів (велика; низька).

Коментар. Рекомендація ґрунтується на уявленні щодо біопсії як золотого стандарту в діагностиці остеомієліту. Біопсія особливо корисна в разі неефективного лікування інфекції / високого ризику резистентності до антибіотиків. Теоретично біопсія асоціюється з ризиком інфікування та потенційним ризиком перелому.

4

Клінічна проблема: чи забезпечують зразки ранових тканин (отриманих за допомогою кюретажу або біопсії) корисніші порівняно з рановими мазками клінічні дані щодо росту патогенних мікроорганізмів?

Рекомендація 8a. В осіб із ЦД та можливим остеомієлітом стопи для початкової діагностики останнього ми рекомендуємо одночасно вивчати зразки кістки, ШЗЕ (або СРБ та/чи прокальцитонін) і проводити звичайне рентгенологічне дослідження (велика; помірна).

Коментар. Дослідження культури важливе не лише для встановлення патогенних мікроорганізмів, але й для визначення профілю їхньої чутливості.

Рекомендація 8b. При ІМТС, пов'язаній із ЦД, отримуйте, користуючись асептичною технікою забору, зразок тканини з виразки для бактеріологічного дослідження (за допомогою кюретажу або біопсії) (велика; помірна).

5

Клінічна проблема: чи молекулярні (генотипові) мікробіологічні тести краще, ніж стандартні (фенотипові) бактеріологічні дослідження, розпізнають клінічно значущі патогени, наявність яких потребує в осіб із ЦД й інфекцією стопи призначення терапії антибіотиками?

Рекомендація 9. Не використовуйте молекулярні мікробіологічні тести (крім звичайних бактеріологічних досліджень) для початкової ідентифікації патогенної мікрофлори з тканинних зразків при ІМТС, пов'язаній із ЦД (велика; помірна).

6

Клінічна проблема: чи існує особливий режим антибіотикотерапії (специфічний засіб, шлях введення, тривалість), який краще, ніж будь-який інший, лікує інфекції м'яких тканин і кісток стопи при ЦД?

Рекомендація 10. Лікуйте інфекцію стопи, пов'язану із ЦД, тим антибіотиком, який продемонстрував ефективність у рандомізованому контрольованому клінічному випробуванні та який підходить конкретному пацієнтові. До антибіотиків, що можуть розглядатися, відносять пеніциліни, цефалоспорини,

карбапенеми, метронідазол (у комбінації з іншим антибіотиком), кліндаміцин, лінезолід, даптоміцин, фторхінолони, ванкоміцин, але не тигециклін (велика; висока).

Коментар. Більшість клінічних випробувань показала, що досліджені антибіотики за своєю ефективністю не поступаються один одному. Отже, ймовірно, інші препарати, які не вивчалися в клінічних випробуваннях, можуть бути не менш ефективними. Це, зокрема, стосується котримоксазолу та доксицикліну, котрі в Австралії часто призначають при інфекціях стопи, пов'язаних із ЦД. На вибір антибіотика впливають численні додаткові чинники. До них належать тяжкість інфекції, шлях введення препарату, побічні ефекти, результати поточного та попереднього мікробіологічних досліджень, місцева резистентність мікрофлори до антибіотиків, регуляторні акти щодо їх належного використання, їхня вартість і доступність. Деякі з антибіотиків призначають лише у високоспеціалізованих закладах, але навіть там якісь препарати можуть бути відсутні.

Рекомендація 11. Для лікування інфекції стопи, пов'язаної із ЦД, обирайте антибіотик, зважаючи на ймовірний або ідентифікований мікроорганізм і його чутливість до антибіотика; тяжкість перебігу інфекції; опубліковані дані щодо ефективності препарату при цій патології; ризик розвитку побічних реакцій (включно із супутнім порушенням коменсальної флори); ймовірність взаємодії між ліками; доступність антибіотика; його вартість (велика; помірна).

Коментар. Наведений перелік не є вичерпним: існує велика кількість чинників, що визначаються пацієнтом. До них належать згода пацієнта зі шляхом введення антибіотика та рекомендованою частотою прийому, його прихильність до призначеного режиму лікування, бажання лікуватися амбулаторно або в інших умовах. Окрім того, враховуючи вимоги моніторингу за чутливістю мікрофлори, треба призначати антибіотики з найвужчими спектрами дії. Проте іноді виникає потреба у використанні антибіотиків широкого спектра, наприклад якщо хворий нещодавно переніс інфекцію, в разі колонізації полірезистентними мікроорганізмами (зокрема, метицилінорезистентними *Staphylococcus aureus*) або на тлі підвищеного ризику їхньої наявності (за даними профілю локальної чутливості до антибіотиків).

Рекомендація 12. Усіх хворих на ЦД із тяжкою (ступеня 4) інфекцією шкіри та м'яких тканин стопи лікуйте, починаючи з парентеральних антибіотиків. Переходьте до перорального введення, якщо до нього немає протипоказань, клінічний стан хворого покращився, а відповідний пероральний антибіотик є доступним (велика; дуже низька).

Рекомендація 13. Усіх пацієнтів із легкою (ступеня 2) та більшість пацієнтів із помірною (ступеня 3) інфекцією стопи, пов'язаною із ЦД, лікуйте пероральними антибіотиками. Таке лікування треба проводити від самого початку або після покращання стану на тлі стартової внутрішньовенної терапії (слабка; низька).

Коментар. IWGDF наголошує на потребі подальшого вивчення ефективності пероральної терапії, призначеної від самого початку лікування, порівняно зі стартовим пероральним введенням антибіотиків пацієнтам із помірною (ступеня 3) інфекцією стопи, пов'язаною із ЦД.

Рекомендація 14. Ми радимо не використовувати жодний із наявних топічних антибактеріальних засобів для лікування легкої (ступеня 2) інфекції стопи, пов'язаної із ЦД (слабка; помірна).

Коментар. З одного боку, доказів ефективності топічних антибактеріальних засобів немає. З іншого боку, вони підвищують ризик розвитку резистентності мікроорганізмів до антибіотиків.

Рекомендація 15a. При інфекції шкіри або м'яких тканин, пов'язаній із ЦД, призначайте терапію антибіотиками протягом 1-2 тижнів (велика; висока).

Рекомендація 15b. Якщо перебіг інфекції покращився, але залишається тяжким, а зворотний розвиток відбувається повільніше, ніж очікувалося, розгляньте доцільність продовження терапії до 3-4 тижнів (слабка; низька).

Рекомендація 15c. Якщо ознаки інфекції не зникли після 4 тижнів від початку адекватної терапії, повторно огляньте пацієнта та ще раз обміркуйте потребу подальшого обстеження або змініть лікування (велика; низька).

Рекомендація 16. За легкої (ступеня 2) гострої інфекції стопи, пов'язаної із ЦД, у хворих, які останнім часом не приймали антибіотик, розгляньте доцільність цільової емпіричної антибактеріальної терапії проти аеробної грампозитивної патогенної мікрофлори (β -гемолітичних стрептококів і *Staphylococcus aureus*) (слабка; низька).

Коментар. У літературі під гострим перебігом інфекції розуміють її тривалість від 2 до 6 тижнів. У цій настанові гострим вважається перебіг, за якого ознаки інфекції зберігаються <4 тижні. Якщо ж тривалість виразкоутворення становить >6 тижнів або якщо хворий останнім часом приймав антибіотики, потрібно призначати антибіотики ширшого спектра дії.

Рекомендація 17. Для пацієнтів, яких лікували антибіотиками декілька тижнів тому та які мають хронічні інфекції, або тяжке ішемічне ураження кінцівок, або помірну (ступеня 3) чи тяжку (ступеня 4) інфекцію стоп, ми радимо обирати емпіричну антибактеріальну терапію, котра покриває грампозитивну мікрофлору, грамнегативну мікрофлору, що часто ідентифікується, й імовірно облігатних анаеробів – у разі помірної (ступеня 3) чи тяжкої (ступеня 4) інфекції стоп, пов'язаної із ЦД. Потім перегляньте схему цієї терапії, враховуючи як клінічну відповідь, так і результати бактеріологічного дослідження та визначення чутливості до антибіотиків (слабка; низька).

Рекомендація 18. В емпіричній терапії, спрямованій проти *Pseudomonas aeruginosa*, зазвичай немає потреби, проте її доцільність варто розглянути, якщо за декілька тижнів до цього *P. aeruginosa* було виділено в посівах з ураженої ділянки або в разі перебування хворого в умовах тропічного/субтропічного клімату – для щонайменше помірної (ступеня 3) або тяжкої (ступеня 4) інфекції (слабка; низька).

Рекомендація 19. Не лікуйте системними чи топічними антибіотиками виразки стоп без клінічних ознак інфекції для того, щоби зменшити ризик інфекції або стимулювати загоєння виразок (велика; низька).



Клінічна проблема: чи існують у людини із ЦД й остеомієлітом стопи такі обставини, за яких нехірургічне лікування (призначення лише антибіотиків) є таким самим безпечним й ефективним (для досягнення ремісії), як і хірургічне втручання?

Рекомендація 20. Лікарі нехірургічного профілю мають невідкладно проконсультуватися з хірургом у разі тяжкої (ступеня 4) або помірної (ступеня 3) інфекції, ускладненої великою гангrenoю, некротичним процесом, ознаками глибокого (розташованого під фасцією) абсцесу чи компартмент-синдрому й ішемією ніг (велика; низька).

Рекомендація 21a. У хворих на ЦД із неускладненим остеомієлітом передньої частини стопи, в яких немає іншого показання до хірургічного втручання, розгляньте доцільність антибактеріальної терапії без застосування хірургічної резекції стопи (велика; помірна).

Коментар. Існує лише одне рандомізоване контрольоване клінічне випробування, що досліджувало терапію остеомієліту стопи у хворих на ЦД (J. Lazaro-Martinez і співавт., 2014). Згідно з його критеріями виключення неускладнений остеомієліт передньої частини стопи діагностується за відсутності тяжкої (ступеня 4) інфекції та будь-якої ознаки з такого переліку: інфекції з некрозом тканини; кістки, що розташовані на дні виразки; ураження нирок; хвороби периферичних артерій.

Рекомендація 21b. Невідкладно оцініть потребу як у хірургічному лікуванні, так і в інтенсивному післяопераційному медичному та хірургічному спостереженні в пацієнта з імовірним остеомієлітом стопи, пов'язаним із ЦД, та супутньою інфекцією м'яких тканин (велика; помірна).

Рекомендація 22. Обирайте ті антибіотики для лікування остеомієліту стопи, пов'язаного із ЦД, які продемонстрували ефективність при остеомієліті в клінічних дослідженнях (велика; низька).

Коментар. Існує лише невелика кількість клінічних випробувань, у яких досліджували використання антибіотиків при остеомієліті, пов'язаному із ЦД. Тому доцільно застосовувати ті препарати, котрі використовують при остеомієліті, не пов'язаному із ЦД. До них належать β-лактами, комбінація β-лактаму з інгібітором β-лактамази, фторхінолони, глікопептиди й ліпоглікопептиди, оксазолідинони, сульфонаміди, лінкозаміди, рифаміцини та фузидова кислота. При виборі антибіотиків до уваги також треба брати чинники, які наведені в коментарях до рекомендацій 10 і 11.

Рекомендація 23a. При остеомієліті стопи, пов'язаному із ЦД, призначайте антибіотики не довше ніж на 6 тижнів. Якщо клінічного покращання інфекції протягом перших 2-4 тижнів не відбулося, ще раз розгляньте необхідність таких заходів: забору зразка кістки для бактеріологічного дослідження; виконання хірургічної резекції; зміни антибіотика на інший (велика; низька).

Коментар. Через низку методологічних міркувань австралійські експерти цю рекомендацію вилучили, хоч у настановах IWGDF вона є. Головна причина такого рішення полягає в розумінні надто великої гетерогенності хворих, що не дає змоги застосовувати граничну межу в 6 тижнів – ключовий критерій цієї рекомендації.

Рекомендація 23b. Якщо інфекція м'яких тканин відсутня, а всі інфіковані кістки були хірургічно видалені, остеомієліт стопи, пов'язаний із ЦД, лікуйте антибіотиками протягом лише декількох днів (слабка; низька).

Коментар. Ця рекомендація відповідає Австралійським настановам з інфекційних хвороб (2019). Згідно з ними антибіотики призначають від 2 до 5 днів після хірургічного лікування остеомієліту. Цей період відповідає часу очікування результатів гістологічного та бактеріологічного досліджень тканинних зразків, узятих з імовірно неінфікованого краю залишкової кістки, щоб верифікувати адекватність обсягу хірургічного видалення інфекції.

Рекомендація 24. В осіб з остеомієлітом стопи, пов'язаним із ЦД, які спочатку мали потребу в парентеральній терапії, розгляньте після 5-7 днів доцільність переходу до перорального прийому антибіотиків із високою біодоступністю. Перехід здійснюйте, якщо ймовірні або ідентифіковані мікроорганізми чутливі до обраного антибіотика, а пацієнт не має клінічних станів, які перешкоджають призначенню пероральної терапії (слабка; помірна).

7b

Клінічна проблема: чи корисна біопсія ймовірно неінфікованого краю залишкової кістки для визначення потреби в додатковій протиінфекційній терапії в людини із ЦД й остеомієлітом стопи, якій здійснюють хірургічне втручання на стопі?

Рекомендація 25a. Після хірургічної резекції у хворого на остеомієліт, пов'язаний із ЦД, розгляньте доцільність отримання зразка резектованої кістки для її бактеріологічного (а можливо, й гістологічного) дослідження, щоби встановити, чи ще є в цій кістці інфекція (слабка; помірна).

Рекомендація 25b. Якщо в зразку, отриманому за асептичних умов у процесі хірургічного втручання, висівається патогенна мікрофлора чи якщо гістологічне дослідження свідчить про остеомієліт, призначайте антибактеріальну терапію на термін до 6 тижнів (велика; помірна).

8

Клінічна проблема: чи покращується зворотний розвиток клінічних ознак інфекції або прискорюється загоєння виразок, якщо у хворого на ЦД з інфекцією стопи додати до системної антибактеріальної терапії якийсь специфічне допоміжне лікування?

Рекомендація 26. При інфекції стопи, пов'язаної із ЦД, не використовуйте гіпербаричну чи місцеву оксигенотерапію як допоміжний засіб, якщо єдиним показанням до її призначення є лікування інфекції (слабка; низька).

Рекомендація 27a. Як специфічне лікування інфекції при виразці стопи, пов'язаній із ЦД, не використовуйте допоміжну терапію гранулоцитарним колонієстимулювальним фактором (слабка; помірна).

Рекомендація 27b. Як специфічне лікування інфекції при виразці стопи, пов'язаній із ЦД, не використовуйте рутинно топічні антисептики, препарати срібла, міді, бактеріофаги або терапію ран негативним тиском (з інстиляцією або без такої) (слабка; низька).

Коментар. Водночас експерти зазначають, що ці засоби можна використовувати як допоміжні в комбінації з принципами належного догляду за раною. Таке безпечне традиційне або комплементарне лікування доречне лише в окремих пацієнтів, щоби встановити з ними порозуміння й так підвищити ефективність терапії.

Література

Commons R.J., Charles J., Cheney J., et al. Australian guideline on management of diabetes-related foot infection: part of the 2021 Australian evidence-based guidelines for diabetes-related foot disease. *Journal of Foot and Ankle Research*. 2022; 15: 47.

ФУНКЦІЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ ТА РИЗИК ПРЕДІАБЕТУ Й ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Переклала й адаптувала канд. мед. наук Лариса Стрільчук



Гормони щитоподібної залози (ЩЗ) є важливими регуляторами обміну речовин, у тому числі глюкози та білків [1-3]. Результати досліджень свідчать про зв'язок між хворобами ЩЗ та цукровим діабетом (ЦД) 2 типу [4, 5]. Гіпотиреоз може призводити до сповільнення метаболізму, інсулінорезистентності (ІР), ожиріння та низки чинників кардіоваскулярного

ризик, потенційно спричиняючи розвиток ЦД 2 типу [6, 7].

Надлишок гормонів ЩЗ також зумовлює ІР і гіперглікемію, ймовірно, внаслідок посилення всмоктування глюкози в травному тракті та її секреції печінкою [8].

Дослідження зв'язку між функцією ЩЗ та ЦД 2 типу демонструють суперечливі результати [9, 10]. Із метою узагальнення наявних даних було проведено цей систематичний огляд і метааналіз.

Автори здійснили пошук у базах даних Embase, Medline (включаючи PubMed), Web of Science, Cochrane та Google Scholar за період від моменту створення цих баз до 27.11.2018, вибравши для аналізу проспективні когортні дослідження. Для відбору потрібної інформації з публікацій використовували стандартизовану форму. Статистичний аналіз проводився за допомогою оцінки відношень ризиків (ВР) і 95% довірчих інтервалів (ДІ).

Після ретельної оцінки знайденої 7151 публікації для остаточного аналізу було обрано 7 із них. Ці публікації представляли дані 176 788 осіб, у 13 261 з яких розвинувся ЦД 2 типу.

У 2 із 6 досліджень, присвячених вивченню зв'язків гіпотиреозу та ЦД 2 типу, було виявлено підвищений ризик розвитку діабету після встановлення діагнозу гіпотиреозу [11, 12], натомість інші дослідження не виявили статистично достовірної асоціації [9, 10, 13]. Цікаво, що Chang і співавт. (2017) повідомили: в пацієнтів із гіпотиреозом спостерігається підвищений ризик розвитку предіабету, але не діабету 2 типу [10]. Своєю чергою, за даними 5 досліджень, гіпертиреоз виявився не пов'язаним із ЦД 2 типу (автори отримали різноспрямовані результати та статистично незначущі зв'язки),

проте в дослідженні Brandt і співавт. (2013) гіпертиреоз прямо асоціювався з ризиком виникнення ЦД 2 типу [14].

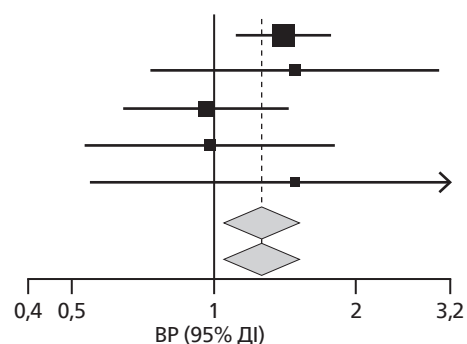
Автори цього метааналізу проаналізували зв'язок між хворобами ЩЗ або її функцією та розвитком ЦД 2 типу за допомогою моделі випадкових ефектів. Узагальнене ВР для асоціації між гіпотиреозом і ризиком виникнення ЦД 2 типу становило 1,26 (95% ДІ 1,05-1,52) без достовірної гетерогенності між різними дослідженнями (рис.). Для гіпертиреозу ВР становило 1,16 (95% ДІ 0,90-1,49), але достовірність асоціації не досягла належного рівня. Було виявлено також нижчий ризик розвитку ЦД 2 типу за умови вищих рівнів вільного тироксину (вТ4) у межах нормальних значень (ВР 0,95; 95% ДІ 0,91-0,98).

Отже, цей систематичний огляд і метааналіз дає змогу дійти висновку, що гіпотиреоз асоціюється з підвищеним ризиком розвитку ЦД 2 типу, а підвищений вТ4 у межах діапазону норми – зі зниженим. Гіпертиреоз і коливання рівня тиреотропного гормону (ТТГ) у межах референсних значень не мали статистично достовірних зв'язків із розвитком ЦД 2 типу.

Враховуючи вплив тиреоїдних гормонів на обмін вуглеводів і жирів, а також на секрецію інсуліну [3], гіпотези про зв'язок між функцією ЩЗ та ЦД 2 типу існували вже давно. Крім впливу на метаболізм, дисбаланс гормонів ЩЗ здатен спричиняти патологічні стани, які, своєю чергою,

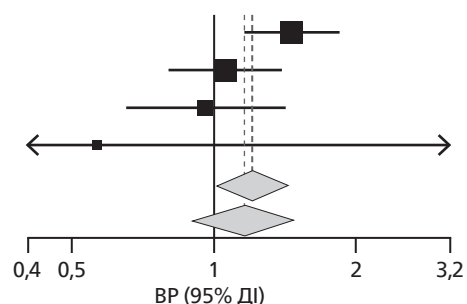
А. Гіпотиреоз

Дослідження	Кількість подій / кількість пацієнтів (%)	ВР (95% ДІ)
Thvilum і співавт., 2013	1020/14 110 (7,2)	1,4 (1,11-1,77)
Chaker і співавт., 2016	798/8452 (9,4)	1,48 (0,73-2,98)
Chang і співавт., 2017	1551/68 846 (2,3)	0,96 (0,64-1,44)
Ittermann і співавт., 2018 (SHIP)	287/3057 (9,4)	0,98 (0,53-1,81)
Ittermann і співавт., 2018 (INTER99)	162/4029 (4)	1,48 (0,54-4,02)
Загалом (фіксований ефект)		1,26 (1,05-1,52)
Загалом (випадкові ефекти)		1,26 (1,05-1,52)
Гетерогенність: $\chi^2 = 3,45$ ($p=0,49$), $I^2=0\%$		



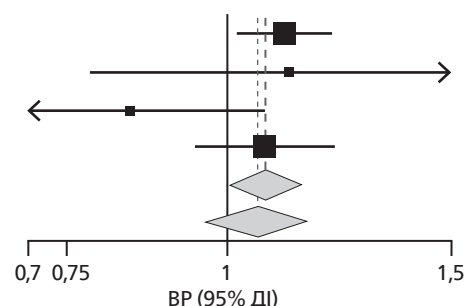
Б. Гіпертиреоз

Дослідження	Кількість подій / кількість пацієнтів (%)	ВР (95% ДІ)
Brandt і співавт., 2013	1078/13 155 (8,2)	1,46 (1,16-1,84)
Chang і співавт., 2017	1551/68 846 (2,3)	1,05 (0,8-1,39)
Ittermann і співавт., 2018 (SHIP)	287/3057 (9,4)	0,96 (0,65-1,42)
Ittermann і співавт., 2018 (INTER99)	162/4029 (4)	0,56 (0,08-4,02)
Загалом (фіксований ефект)		1,21 (1,03-1,42)
Загалом (випадкові ефекти)		1,16 (0,90-1,49)
Гетерогенність: $\chi^2 = 5,50$ ($p=0,14$), $I^2 = 45\%$		



В. Рівень тиреотропного гормону в межах референсного діапазону

Дослідження	Кількість подій / кількість пацієнтів (%)	ВР (95% ДІ)
Chaker і співавт., 2016	798/8452 (9,4)	1,11 (1,02-1,22)
Ittermann і співавт., 2018 (SHIP)	287/3057 (9,4)	1,12 (0,78-1,6)
Ittermann і співавт., 2018 (INTER99)	162/4029 (4)	0,84 (0,66-1,08)
de Vries і співавт., 2019	289/5542 (5,2)	1,07 (0,95-1,22)
Загалом (фіксований ефект)		1,07 (1,00-1,15)
Загалом (випадкові ефекти)		1,06 (0,96-1,17)
Гетерогенність: $\chi^2 = 4,40$ ($p=0,22$), $I^2 = 32\%$		



Г. Рівень вільного тироксину в межах референсного діапазону

Дослідження	Кількість подій / кількість пацієнтів (%)	ВР (95% ДІ)
Chaker і співавт., 2016	798/8452 (9,4)	0,94 (0,9-0,98)
Ittermann і співавт., 2018 (SHIP)	287/3057 (9,4)	0,93 (0,88-0,99)
Ittermann і співавт., 2018 (INTER99)	162/4029 (4)	1,02 (0,92-1,13)
Загалом (фіксований ефект)		0,94 (0,91-0,98)
Загалом (випадкові ефекти)		0,95 (0,91-0,98)
Гетерогенність: $\chi^2 = 2,46$ ($p=0,29$), $I^2 = 19\%$		

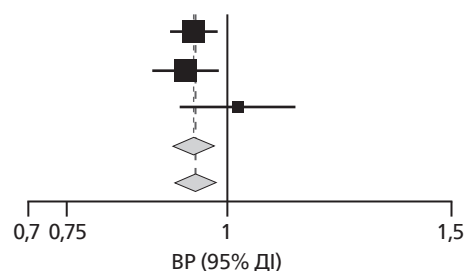


Рис. Асоціація між хворобами ЩЗ або показниками функції ЩЗ та ризиком розвитку ЦД 2 типу

виступають чинниками ризику ЦД 2 типу, зокрема збільшення індексу маси тіла та порушення секреції інсуліну [6, 15]. Наприклад, повідомлено про зв'язок низького вмісту вТ4 з ІР в еутиреоїдних осіб [16]. Низький рівень вТ4 навіть у межах норми також асоціюється з метаболічним синдромом і вищим ризиком розвитку ЦД 2 типу, ніж високий [9, 13, 16].

Клінічно виражений гіпотиреоз у разі хвороб ЩЗ пов'язаний з ІР і змінами метаболізму глюкози [15]. Це може бути свідченням того, що гіпотиреоз здатен збільшувати ймовірність розвитку ЦД 2 типу. Нещодавній огляд літературних даних продемонстрував, що гіпотиреоз спричиняє ІР через зміни транслокації гена GLUT4, який кодує інсулінозалежний білок – переносник глюкози,

лептинопосередковані ефекти та підвищення вмісту вільних жирних кислот [7]. Цікаво, що гіпертиреоз також може провокувати гіперглікемічні стани внаслідок підвищення активності білків-транспортів GLUT2 у печінці, ліполізу та неокисної утилізації глюкози, яка, своєю чергою, спричиняє зростання продукції глюкози печінкою й розвиток гіперглікемічних станів [15]. З іншого боку, гіпертиреоз асоціюється зі збільшенням використання глюкози скелетними м'язами та зниженням синтезу глікогену [15, 17]. Два останні механізми здатні зумовлювати гіпоглікемічні стани та, як наслідок, протидіяти механізмам, які призводять до гіперглікемії. Зазначена гіпотеза може пояснювати відсутність зв'язку між гіпертиреозом і ЦД 2 типу в цьому аналізі. Інше пояснення полягає в тому, що учасники з тиреотоксикозом можуть отримувати лікування на ранніх фазах захворювання; це обмежує можливість спостереження зв'язку між гіпертиреозом і ЦД 2 типу в проспективних дослідженнях. Вивчаючи зв'язок між хворобами ЩЗ та ЦД 2 типу, варто звернути увагу на час спостереження. Розрахований вплив гіпотиреозу став потужнішим після виключення досліджень із періодом спостереження менш як 5 років. Це свідчить, що зазначений вплив проявляється з часом. Відповідно до даних попередніх досліджень, ЦД 2 типу розвивається з предіабету приблизно впродовж 5 років [18]. Цікаво, що в дослідженні, виключеному через короткий період спостереження, також відзначався наймолодший вихідний вік учасників – 41,2 року [10]. Зважаючи на те, що поширеність ЦД 2 типу є нижчою в осіб віком менш як 50 років [19], це також може бути поясненням збільшення потужності впливу стану ЩЗ на розвиток діабету після виключення цього дослідження [10]. Проте надалі слід вивчити

зв'язок між функцією ЩЗ та ЦД 2 типу в молодих дорослих, оскільки нещодавнє когортне дослідження показало, що хвороби ЩЗ асоціюються з підвищеним ризиком ЦД 2 типу в учасників віком 18-39 років. Важливо також урахувати стать, бо дисфункція ЩЗ є поширенішою в жінок, аніж у чоловіків [20].

У двох попередніх дослідженнях із менделівською рандомізацією було отримано суперечливі результати: Vos і співавт. (2017) не виявили зв'язку між рівнем ТТГ/вТ4 і розвитком діабету, проте встановили асоціацію між генетичними варіантами функції ЩЗ й ІР [21], а Kuś і співавт. (2020) у додатковому аналізі встановили, що вищі рівні ТТГ статистично достовірно асоціювалися з меншою ймовірністю розвитку ЦД 2 типу [22]. Для остаточного встановлення закономірностей потрібні подальші дослідження.

Обмеженнями цього метааналізу є, зокрема, невелика кількість включених досліджень, відмінності учасників за середнім віком (від 41,2 до 67,0 року), ймовірність впливу на результат отриманого пацієнтами лікування, відмінності в критеріях діагностики предіабету тощо.

Тож можна зробити висновок, що цей метааналіз надає докази довгострокової асоціації між гіпотиреозом і нижчим рівнем вТ4 у межах діапазону норми та розвитком ЦД 2 типу. Для гіпертиреозу чи яких-небудь рівнів ТТГ таких зв'язків зафіксовано не було. Хоча дисфункції ЩЗ та порушення толерантності до глюкози є най-

поширенішими ендокринологічними захворюваннями, літератури із цього питання досі недостатньо. Подальшого вивчення потребує й роль гормонів ЩЗ у розвитку діабету в осіб із предіабетом, оскільки ця популяційна група може бути оптимальною для первинної профілактики.



Література

Roa Dueñas O.H., Van der Burgh A.C., Ittermann T., Ligthart S., Ikram M.A., Peeters R., Chaker L. Thyroid function and the risk of prediabetes and type 2 diabetes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2020 June; vol. 107, issue 6: 1789-1798. doi: 10.1210/clinem/dgac006.

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

2023

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



DoctorStar

РЕКЛАМНА АГЕНЦІЯ

СТВОРЮЄМО
ЕКСКЛЮЗИВНІ
ПРОЕКТИ

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!