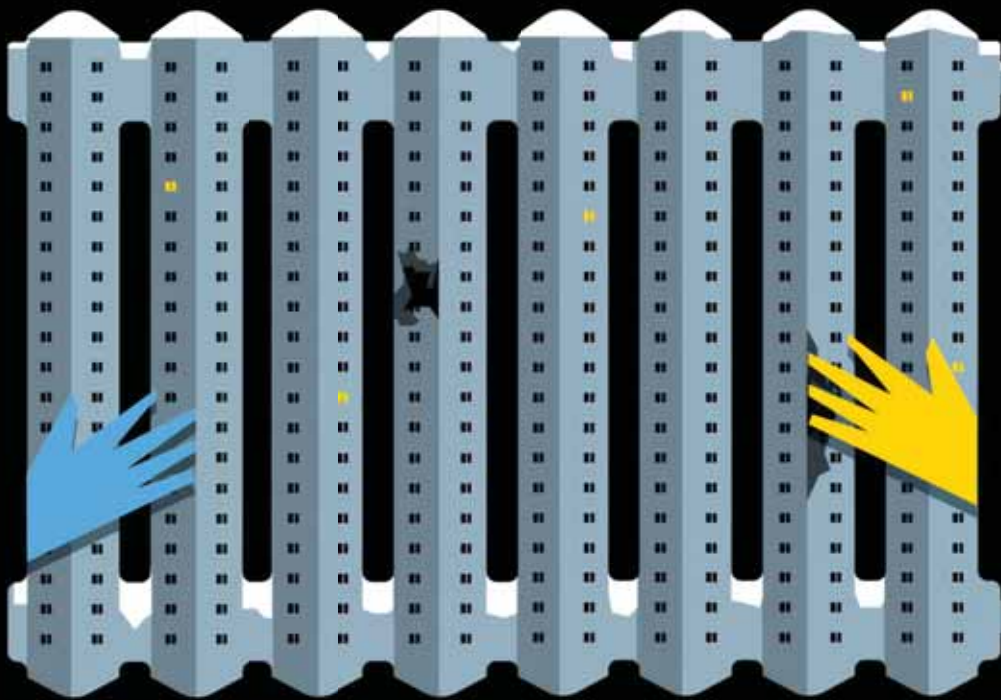


ДІАБЕТ / ОЖИРІННЯ / МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

DOMO

№1 (XV) 2026

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



НАУКА та СТІЙКІСТЬ



ДІАБЕТ • ОЖИРІННЯ • МЕТАБОЛІЧНИЙ СИНДРОМ

№ 1 (XV) 2026

Зміст

КОЛОНКА РЕДАКТОРА

6 Слово редактора

НАСТАНОВИ

8 Експертна думка щодо оптимізації лікування цукрового діабету 2-го типу за допомогою комбінації базального інсуліну та арГПП-1 у фіксованому співвідношенні для інтенсифікації та спрощення лікування

Мартін Халузік, Золтан Тайбані, Олександра Арашкевич, Анка Чергізан, Борис Маньковський, Агбарія Зухді, Мацей Малецький

Expert Opinion on Optimising Type 2 Diabetes Treatment Using Fixed-Ratio Combination of Basal Insulin and GLP-1 RA for Treatment Intensification and Simplification

Martin Haluzik, Zoltan Taybani, Aleksandra Araszkiwicz, Anca Cerghizan, Boris Mankovsky, Agbaria Zuhdi, Maciej Malecki

ОГЛЯДИ

20 Серцево-судинні та ниркові наслідки подвійної комбінованої терапії агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторами натрійзалежного котранспортеру глюкози 2-го типу: систематичний огляд та метааналіз

Арвін Шокраві, Джаянт Сет, Г. Б. Джон Манчіні

Cardiovascular and renal outcomes of dual combination therapies with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis

Arveen Shokravi, Jayant Seth and G. B. John Mancini

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

ГОЛОВНИЙ РЕДАКТОР
Маньковський Б. М.

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

ДИЗАЙН
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

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

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

ВИДАВЕЦЬ
ТОВ «ВІРА ПРОДЖЕКТ»

СВІДОЦТВО ПРО РЕЄСТРАЦІЮ
КВ№25095-15035ПР

ПІДПИСАНО ДО ДРУКУ:
26.02.2026 р.

ЗАМОВЛЕННЯ:
№ 7БЦ-000090 від 26 лютого 2026 р.

Виходить 6 разів на рік

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

Зміст

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 37 Вплив посттравматичного стресу на репродуктивну систему жіночого військового персоналу, учасниць 44-денної Карабаської війни в Азербайджані

Яхьяєва С. Ф., Ахмедова З. Г.

The impact of post-traumatic stress on the reproductive system of female military personnel, participants in the 44-day Karabakh war in Azerbaijan

Yakhyaeva S.F., Akhmedova Z.G.

- 43 Фракталкін як біомаркер метаболічної дисфункції у жінок репродуктивного віку з порушеннями вуглеводного обміну та коморбідними станами

Іваніщак М. М., Костицька І. О.

Fractalkine as a Biomarker of Metabolic Dysregulation in Reproductive-Age Women with Impaired Glucose Metabolism and Comorbid Conditions

Ivanishchak M. M., Kostitska I. O.

АКТУАЛЬНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

- 51 Скринінг із сенсом: клінічні випадки крізь призму міжнародних рекомендацій

Сульська Ю. В.

Screening that makes sense: clinical cases through the lens of international guidelines

Sulska Yu. V.



Обкладинка першого номера журналу Діабет Ожиріння Метаболічний синдром — символ незламності українців, які в умовах холоду, темряви та постійної небезпеки зберегли стійкість і вистояли зиму. Внаслідок масованих терористичних атак РФ пошкоджено тисячі об'єктів цивільної та критичної інфраструктури України.

Ілюстрація: Нікіта Тітов

Потужне зниження та контроль глікемії¹



Впевнені кроки до компенсації ЦД 2-го типу з Діабетоном MR

1. Виконали зробили на першій публікації: Laffer K. et al. // *Diabetes Metab Syndr.* – 2010. – Vol. 10. – № 30. Під керівництвом «Інститути досліджень та контролю глікемії» виступили на увазі даними середнього рівня глікемії натощак та HbA_{1c} у 7170 пацієнтів із ЦД 2-го типу з середнім HbA_{1c} 8,8% до 6,8 ммоль/л та 6,9% через 6 місяців лікування Діабетоном MR у дозах від 30–120 мг. У підгрупі пацієнтів з HbA_{1c} > 10% (n = 758) було отримано зменшення HbA_{1c} на 3,8%.



Склад. Діюча речовина: гліклазид; 1 таблетка містить гліклазиду 60 мг; допоміжні речовини: хлорид натрію та ін. **Лікарська форма.** Таблетки з модифікованим звільненням. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що впливають на трансу систему і метаболізм. Протидіабетичні засоби. Цукрознижувальні засоби, що звільняють інсулін. Сульфонаміди, похідні сечовини. Гліклазид. Код АТХ A10B B09. **Фармакологічні властивості.** Діабетон® MR 60 мг – це пероральний цукрознижувальний засіб, є похідною речовиною сульфонілсечовини та відноситься до класу гетероциклічного біліміду, що містить азот та має відокремлені зв'язки. Гліклазид знижує рівень глюкози в плазмі крові внаслідок стимуляції секреції інсуліну β-клітинами островців Лангерганса підшлункової залози. Підвищення рівня постпрандіального інсуліну та секреції С-пептиду зберігаються навіть після 2 років застосування препарату. Особливі властивості гліклазиду: гліклазид має також гемосекреторні властивості. У хворих на діабет II типу гліклазид відновлює деякий пік інсуліносекреції у відповідь на надходження глюкози та підвищує другу фазу секреції інсуліну. Збільшення звільнення інсуліну спостерігається у відповідь на прийняття їжі чи інвазивного глюкозою. **Показання.** Цукровий діабет II типу у дорослих: зниження та контроль глюкози в крові при неможливості нормалізувати рівень глюкози тільки дієтою, фізичними вправами та зменшенням маси тіла. **Протипоказання.** Пацієнти чутливі до гліклазиду або до інших препаратів сульфонілсечовини, сульфонаміду або до будь-якого компонента препарату; цукровий діабет I типу; діабетична кома та кома, діабетичний кетоз/діабетоз; тяжка ниркова або печінкова недостатність (в таких випадках рекомендується застосування інсуліну); лікування мікседомом; період годування груддю. **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Препарати, які інгібують підвищувають ризик гіпоглікемії. Протипоказане одночасне застосування: мікседом. Не рекомендується одночасне застосування: фенілбутазолу, алкоголю. Комбінації, що потребують обережності: інші цукрознижувальні препарати (інсулін, акарбоза, глібуран, глібенкламід, глібуран, інгібітори дипептидилпептидази-4, агоністи рецепторів глюкокортикоїдного типу-1 (ГПП-1)), β-блокатори, флуоксавет, інгібітори АГФ (каталітрик, енаптрік), антибіотики H2-рецепторів, інгібітори МАО, сульфонаміди, кларитромицин та нестероїдні протизапальні препарати. Препарати, які можуть спричинити гіперглікемію. Не рекомендується одночасне застосування: давазол. Комбінації, що потребують обережності: хлорпропамід при застосуванні у високих дозах, глюкокортикоїди (для системного та місцевого застосування); внутрішньочеревної, назальної та ректальної препарати та тетрацикліди, внутрішньочеревної: ретинади, салбутамол, тербуталін, препарати зороболу. Препарати, які можуть спричинити діабетичну комбінацію, що потребує обережності: фторидиолон. Комбінації, щодо яких є застереження: антикоагулянти (варфарин та ін.). При одночасному застосуванні з антикоагулянтами протидіабетичними засобами можуть виникнути антикоагулянтні дії. При необхідності у разі необхідності тим антикоагулянтами можна відкоригувати. **Способи застосування.** Цей лікарський засіб слід приймати тільки тим пацієнтам, які мають можливість регулярно харуватися (включючи сніданок). При прийомі препаратів сульфонілсечовини можна виникати гіпоглікемії. В такому випадку можна бути необхідною госпіталізація та призначення глюкози на декілька днів. Фактори, що підвищують ризик виникнення гіпоглікемії: незбалансоване нерівномірне харчування, пропуски прийому їжі, періоди голодування або зміни дієти; дисбаланс між фізичним навантаженням та вживанням вуглеводів; ниркова недостатність; тяжка печінкова недостатність; неродування препарату. Пацієнт має бути проінформований про важливість дотримання рекомендацій лікаря щодо дієти, про важливість регулярного виконання фізичних вправ та регулярного моніторингу глюкози в крові. У пацієнтів із діабетом глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (ГФФД) слід бути обережними та розглянути питання щодо призначення пацієнтам з ГФФД-недостатністю альтернативної терапії препаратом іншого класу. Випадки виникнення гострої порфірії описані при застосуванні деяких інших препаратів сульфонілсечовини у пацієнтів з порфірією. До складу лікарського засобу входить лактоза, тому пацієнтам з рідкісними спадковими порушеннями переносимості галактози, недостатністю лактази Лампа або синдромом мальабсорбції глюкози та галактози не рекомендується приймати цей препарат. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Дані щодо застосування гліклазиду під час вагітності відсутні або їх кількість обмежена, також недостатньо даних щодо застосування інших препаратів сульфонілсечовини. Для лікування вагітної у період вагітності препаратом першого вибору є інсулін, а пероральні гіпоглікемічні препарати не є прийнятними. При плануванні або одразу після встановлення вагітності необхідно перейти жіночі пероральні цукрознижувальні

препарати на інсулін. Діабетон® MR 60 мг пролонгований під час годування груддю через ризик виникнення неонатальної гіпоглікемії. **Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.** Діабетон® MR 60 мг може мати незначний вплив на здатність керувати транспортними засобами або працювати з іншими автоматизованими системами. Пацієнтам слід знати симптоми гіпоглікемії, зміти їх розпізнати та у разі їх виникнення бути обережними під час керування автомобілем або роботи з іншими механізмами, особливо на початку лікування. **Спосіб застосування та дози.** Для перорального застосування. Призначається тільки дорослим. Дозова доза може змінюватися від 0,5 до 2 таблеток (від 30 до 120 мг на добу). Таблетки можна було розділити на рівні дози. Дієтотерапію дозу слід приймати одразу після їди. 1 таблетка з модифікованим звільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг еквівалентна 2 таблеткам гліклазиду 30 мг з модифікованим звільненням. Таблетки з модифікованим звільненням лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг підлягає поділу, що дає можливість застосовувати препарат у дозі 30 мг (0,5 таблетки) та у дозі 90 мг (1,5 таблетки). Одночасно застосування з іншими протидіабетичними препаратами. Діабетон® MR 60 мг можна застосовувати у комбінації з бігунідами, інгібіторами альфа-глюкозидази або інсуліном. При недостатньому адекватному контролі глюкози в крові у пацієнтів, які приймають Діабетон® MR 60 мг, можна розпочати окрему терапію інсуліном під ретельним медичним наглядом. Для пацієнтів віком понад 65 років режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів віком до 65 років. Для пацієнтів із нирковою недостатністю легкого та помірного ступеня тяжкості режим дозування лікарського засобу Діабетон® MR 60 мг є таким самим, як і для пацієнтів з нормальною функцією нирок, але пацієнт має перебувати під ретельним наглядом. Пацієнтам групи ризику виникнення гіпоглікемії рекомендується мінімальна початкова доза 30 мг на добу. **Передозування.** Передозування препаратом сульфонілсечовини може спричинити гіпоглікемію. Можливе виникнення тяжкої гіпоглікемії з розвитком коми, конвульсій або інших неврологічних розладів потребує невідкладної медичної допомоги з негайною госпіталізацією. При встановленні діабетичної гіпоглікемічної коми або при підозрі на розвиток коми пацієнту необхідно швидко внутрішньочеревної ввести 50 мл концентрованого розчину глюкози (від 20% до 30%) з подальшим постійним введенням менш концентрованого розчину глюкози (10%) з частотою, яка буде підтримувати рівень глюкози в крові понад 1 г/л. Необхідно забезпечити постійний нагляд за пацієнтом. Залежно від стану пацієнта лікар приймає рішення щодо подальшого моніторингу. **Побічні реакції.** Найбільш часті побічні реакції при застосуванні гліклазиду є гіпоглікемія. Шумливе кишківник розлад, включаючи біль в абдомінальній ділянці, нудоту, блювоту, діарею, запор, диспепсію та запор. Дотримання рекомендацій щодо прийому препарату під час сніданку дозволяє уникнути або мінімізувати виникнення цих проявів. Рідше спостерігаються незначні побічні ефекти: з боку шлунка та підшлункової залози – нудота, судома, запор, кропив'янка, антипаралітичний набряк, артеріальна гіпотензія, мультіфукційна висипка, бульбазні реакції (такі як синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз та аутоімунні бульбазні розлади) та дуже рідко – медикаментозна висипка з ознаками системних симптомів (DRESS). З боку системи крові та лімфатичної системи: гематологічні розлади виникають рідко та можуть включати анемію, лейкопенію, тромбоцитопенію, гранулоцитопенію. Зазначити як виникає анемія після відміни лікування, з боку гематологічної системи: підвищення рівня печінкових ферментів (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази), гепатит (пошкодження печінки). У разі виникнення холестазичної жовтяниці лікування препаратом слід припинити. Зазначені побічні ефекти азидної анемії після відміни препарату. З боку органів зору: через зміни рівня глюкози в крові можуть виникнути тимчасові порушення зору, особливо на початку лікування. Реакції, характерні для класу препаратів сульфонілсечовини: виняток артеріальний, артеріальний, гемолітичний, панцитопенія, алергічний васкуліт, гіпотонія, підвищення рівня печінкових ферментів та нудоту порушення функції печінки (наприклад з пов'язаним з жовтяницею), пептиду з регресією після відміни препарату сульфонілсечовини або у пострикових випадках з порівняльною печінковою недостатністю, що зареєстровано жовтя. **Уважність.** По 15 таблеток у блистері (ПВХ/алюміній). По 2 або по 6, або по 8 блистерів у коробі з картону. **Категорія відпуску.** За рецептом.

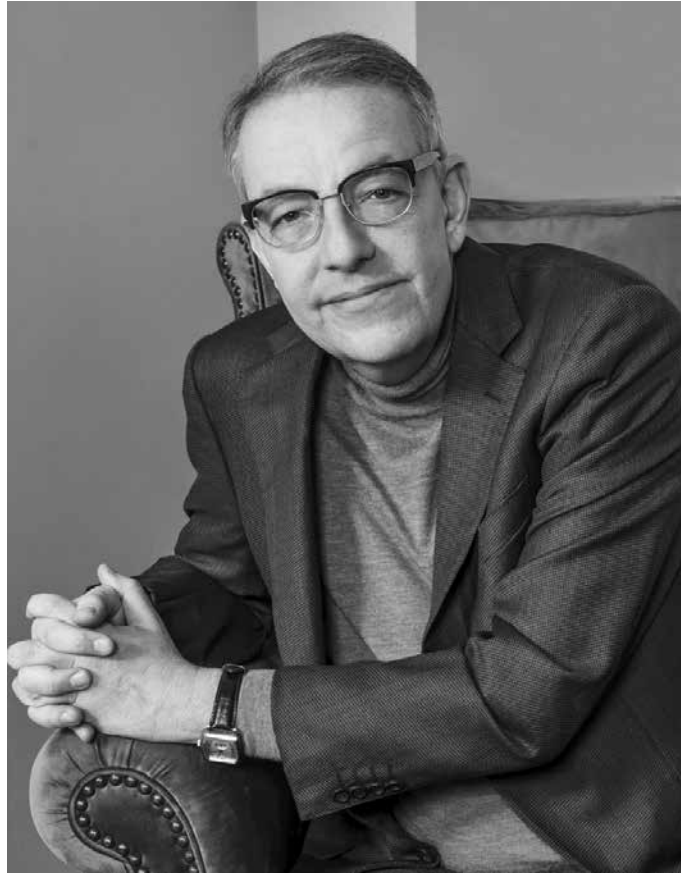
*Для отримання повної інформації ознайомтеся з інструкцією для медичного застосування препарату Діабетон® MR (рп № UA7158/02/02 затверджено наказом МОЗ України від 22.02.2021 № 301).

SERVIER
moved by you

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

Матеріал призначений для розміщення в спеціалізованих виданнях, призначених для медичних закладів та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики.
Copyright © 2025 TCB «Сервіє Україна».
Всі права захищені.

DMR-C1-2 (2024-2026, 2 years)-86



Вельмишановні колеги!

Сподіваюсь, що весна, яка вже приходить, принесе всім нам більше світла як у прямому, так і в переносному значенні.

Ми продовжуємо працювати і лікувати наших пацієнтів, слідкувати за медичними новинами та впроваджувати їх в нашу практичну роботу.

Дозвольте представити Вашій увазі новий номер нашого журналу. Дозволю собі звернути увагу на важливі рекомендації щодо лікування людей з ожирінням з акцентом на попередження серцево-судинних захворювань, які розробили поважні експерти в рамках проекту cardio alliance. Також, цікавими є публікації наших іноземних колег стосовно нових механізмів кардіопротекторної дії інгібіторів натрій-залежного котранспортеру глюкози та комбінованого застосування цих препаратів з іншими кардіопротекторними цукропонижуючими засобами — агоністами рецепторів до глюкагон-подібного гормону.

У цьому році нашому журналу виповнюється 15 років і, користуючись нагодою, хочу щиро подякувати Вам, шановні колеги, за постійну підтримку протягом всього часу..

Борис Маньковський

З незмінною повагою,
Ваш,
Борис Маньковський



ВІДДІЛЕННЯ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Клініка для дорослих
ДУ «Науково-практичний медичний центр
кардіології та кардіохірургії МОЗ України»

Чим відділення кардіометаболічних захворювань відрізняється від звичайних кардіологічних та ендокринологічних установ?

Ми ставимо на перше місце взаємозв'язок між цукровим діабетом та серцево-судинними захворюваннями та неможливість лікувати одну з проблем, випускаючи з поля зору іншу. У відділенні кардіометаболічних захворювань наявний повний спектр діагностично-лікувальних можливостей для ведення пацієнтів із кардіологічною патологією та ендокринними порушеннями обміну (зокрема цукровим діабетом). Відділення кардіометаболічних захворювань є підрозділом кардіоцентру, де, за необхідності, крім терапевтичного лікування можливе будь-яке втручання на серці та судинах, якого можуть вимагати кардіоваскулярні ускладнення цукрового діабету.

Чи можливе швидке всестороннє обстеження пацієнта на наявність кардіометаболічних захворювань?

Так! Відділення є першим в Україні, що працює за визнаним у Європі принципом «ДІАБЕТ ОДНОГО ДНЯ». Пацієнт із підозрою на поєднану кардіометаболічну патологію протягом одного дня проходить повне кардіологічне та ендокринологічне обстеження, яке включає: огляд кардіолога та ендокринолога, розширений перелік аналізів (крім стандартних — новітній моніторинг глікемії, глікований гемоглобін, біохімічну панель, оцінку функції нирок, обстеження щитоподібної залози), електро- та ехокардіографію, тест із фізичним навантаженням.

Впродовж одного дня пацієнту надається вся інформація про стан його здоров'я.

При необхідності більш детального обстеження (коронарографія, КТ, МРТ, консультація нефролога, офтальмолога, кардіохірурга) — ми маємо всі можливості провести їх у нашому Центрі.



ІНФОРМАЦІЯ
ДЛЯ МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ

НАШІ КОНТАКТИ:

📍 м. Київ, вул. Ілленка, 24

@ info@cardio.org.ua

Запис на консультацію в ВКМЗ:

☎️ +38 (098) 460-22-66

+38 (095) 460-22-66



Експертна думка щодо оптимізації лікування цукрового діабету 2-го типу за допомогою комбінації базального інсуліну та арГПП-1 у фіксованому співвідношенні для інтенсифікації та спрощення лікування

Мартін Халузік, Золтан Тайбані, Олександра Арашкевич, Анка Чергізан, Борис Маньковський, Агбарія Зухді, Мацей Малецький

Оригінальна публікація:
<https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>
Ця стаття є перекладом оригінальної публікації

Резюме

Лікування цукрового діабету (ЦД) 2-го типу часто вимагає інтенсифікації терапії, а іноді й її спрощення, щоб досягти цільових показників глікемії та зменшити ускладнення. У цій експертній думці оцінюється застосування та позиціонування комбінацій з фіксованим співвідношенням (FRC) базального інсуліну (БІ) та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) для оптимізації лікування ЦД 2-го типу. На основі представлених доказів та обговорень, ці FRC пропонують перспективний підхід як для інтенсифікації, так і для спрощення лікування у людей з недостатнім контролем глюкози, незважаючи на застосування різних методів терапії. При інтенсифікації лікування комбінації FRC забезпечують синергетичний ефект, усуваючи численні патофізіологічні порушення, що сприяють гіперглікемії. Ці комбінації FRC ефективно контролюють коливання рівня глюкози як натщесерце, так і після їжі (PPG), забезпечуючи значно кращий контроль глікемії з меншим ризиком гіпоглікемії та нейтральним впливом на масу тіла порівняно з традиційними або складними схемами інсулінотерапії. Більше того, зменшена частота ін'єкцій (один раз на день) та гнучкість у графіку дозування (з будь-яким основним прийомом їжі протягом дня) допомагають зменшити опір пацієнтів до початку або титрування інсуліну. Це ще більше зменшує навантаження на лікування, полегшуючи дотримання режиму лікування та підвищуючи зручність для пацієнтів. Ці ключові переваги FRC над складними схемами інсулінотерапії відіграють важливу роль у довгостроковому контролі глікемії та загальних результатах лікування. Отже, своєчасне використання FRC в алгоритмі лікування людей з ЦД 2-го типу є цінною стратегією для оптимізації контролю глікемії, усунення перешкод у лікуванні та поліпшення результатів, про які повідомляють пацієнти.

Ключові слова: клінічні критерії; комбінація з фіксованим співвідношенням; інтенсифікація; спрощення; цукровий діабет 2-го типу.

М. Халузік

Центр діабету, Інститут клінічної та експериментальної медицини, Václavská 1958/9, 140 21 Прага 4, Чеська Республіка

З. Тайбані

1-й відділ ендокринології, Центральна лікарня округу Бекеш, лікарня імені доктора Реті Пала, Бекешаба, Угорщина

А. Арашкевич

Кафедра внутрішньої медицини та діабетології, Познанський медичний університет, Познань, Польща

А. Чергізан

Центр діабету, Крайова лікарня швидкої допомоги, Клуж-Напока, Румунія

Б. Маньковський

Кафедра терапії, вік-асоційованих захворювань та діабетології, Національний університет охорони здоров'я України, Київ, Україна

А. Зухді

Медична служба «Клаліт», Дегані, Хадера, Ізраїль; Спеціалізована лікарня Тайбе, Тайбе, Ізраїль

М. Малецький

Кафедра метаболічних захворювань, Медичний коледж Ягеллонського університету, Краків, Польща

Основні положення

У реальних умовах досягнення оптимальних цільових показників глікемії залишається складним завданням через клінічну інерцію, недотримання режиму лікування, тяжкість захворювання та обмежений доступ до спеціалізованих медичних працівників.

Інтенсифікація лікування за допомогою складних інсулінових схем може негативно вплинути як на якість життя, так і на дотримання режиму лікування внаслідок побічних ефектів.

Спрощення за допомогою комбінації з фіксованим співвідношенням (FRC) базального інсуліну та агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) може допомогти зменшити складність лікування та знизити тягар.

Експерти з Південної/Центральної Європи та Ізраїлю надали свої рекомендації щодо позиціонування цих FRC в алгоритмі лікування для осіб, які потребують інтенсифікації та/або спрощення інсулінотерапії.

Всі експерти одностайно погодилися, що FRC можуть слугувати спрощеною альтернативою загальнозживаним складним схемам інсулінотерапії у осіб з ЦД 2-го типу, які потребують інтенсифікації та/або спрощення лікування.

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є серйозною глобальною проблемою охорони здоров'я, яка щорічно спричиняє приблизно мільйон смертей від ускладнень, пов'язаних з діабетом [1]. За оцінками Міжнародної федерації діабету (IDF), у 2021 році в світі проживало 537 мільйонів людей з діабетом, і, за прогнозами, ця цифра зростає до 643 мільйонів до 2030 року і до 783 мільйонів до 2045 року [2]. У Європі поширеність діабету наразі становить 9,2 %, а понад 61,4 мільйона людей живуть з діабетом, і очікується, що до 2045 року ця цифра зростає до 10,4 % [2].

Перехід на ін'єкційні методи лікування, такі як інсулін, часто стає необхідним через прогресуючий характер захворювання [3]. Оновлені рекомендації Американської діабетичної асоціації (ADA)/Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) та Американської асоціації клінічної ендокринології (AACE) рекомендують інтенсифікацію лікування для осіб, які приймають пероральні антидіабетичні препарати (ПАД) і мають погано контрольований рівень глікемії, шляхом додавання ін'єкційної терапії, початковим варіантом якої є агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) або ГПП (глюкозозалежний інсулінотропний поліпептид)/арГПП-1 [4, 5].

Базальний інсулін (БІ) або комбінована ін'єкційна терапія також можуть розглядатися як перша терапія на основі багатьох факторів, таких як рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c), інші глікемічні параметри, спосіб життя та характеристики пацієнта [4, 5]. За необхідності подальші підходи до інтенсифікації лікування включають (а) додавання препарату або перехід на комбінацію БІ та арГПП-1 у фіксованому співвідношенні (FRC); (б) перехід на БІ плюс прандіальний інсулін під час їжі або повний режим базового-болюсного інсуліну (ББІ); або перехід на режим попередньо змішаного інсуліну [4, 5].

Незважаючи на наявність вичерпних рекомендацій та використання різних терапевтичних засобів, контроль глікемії залишається недостатнім, що призводить до підвищення ризику широкого спектру ускладнень, пов'язаних з діабетом, і, таким чином, створює значне навантаження на організм. Тому існує нагальна потреба у простих втручаннях та стратегіях для поліпшення контролю глюкози [6–8]. Поганий контроль глікемії, ймовірно, є багатофакторним і часто виникає через затримку в просуванні терапії, що часто називають терапевтичною інерцією, яка зачіпає близько 50 % людей з ЦД 2-го типу [9, 10]. Він зумовлений складною взаємодією між факторами, пов'язаними з пацієнтом, лікарем та системою охорони здоров'я, і його поліпшення має вирішальне значення для зменшення тя-

гаря захворювання [11]. Переваги лікування від БІ передбачає послідовне додавання нового гіпоглікемічного засобу або перехід на більш складний режим інсулінотерапії, що часто пов'язано з низкою проблем, таких як часте моніторування рівня глюкози в крові, адаптація декількох доз інсуліну до прийому їжі та інших щоденних активностей, біль при ін'єкціях, а також ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Ці фактори призводять до поганої прихильності до лікування і можуть також стримувати пацієнтів та лікарів від посилення терапії [12].

Щоб зменшити складність і тягар терапії діабету без шкоди для її ефективності або безпеки, деякі клінічні настанови рекомендують спрощення лікування, особливо для літніх людей, осіб, які отримують надмірне лікування, або людей із супутніми захворюваннями [4, 5, 13]. Ці клінічні настанови також рекомендують проактивний та орієнтований на пацієнта підхід, що передбачає регулярний моніторинг, своєчасне коригування, спільне прийняття рішень та освіти [14, 15]. FRC, що містять БІ та арГПП-1, дозволяють вводити обидва препарати в одній щоденній ін'єкції [16]. У порівнянні з БІ, FRC забезпечують одночасне регулювання рівня глюкози в плазмі натще (FPG) та після їжі (PPG) [16] без додаткового ризику гіпоглікемії [17–20] та нейтрального впливу на масу тіла або користі для неї [18–20]. Цей спрощений підхід може допомогти усунути прогалини в інтенсифікації лікування БІ, впливаючи на готовність пацієнтів до інтенсифікації та потенційно підвищуючи прихильність до лікування [16]. Крім того, використання FRC може призвести до поліпшення результатів, про які повідомляють пацієнти (PRO), таких як ті, що пов'язані з навантаженням лікування, контролем діабету та психічним здоров'ям [21, 22].

Наразі існує два затверджені FRC для лікування ЦД 2-го типу: один раз на день титруємих FRC біоінсуліну гларгіну 100 ОД/мл (Gla-100) плюс ліксисенатид (iGlarLixi) та один раз на день титруємих FRC інсуліну деглудеку (IDeg) плюс ліраглутид (IDegLira). Ефективність та безпека цих FRC, які надалі називатимуться iGlar-

Lixi та IDegLira, були розроблені в рамках клінічних програм LixiLan та DUAL відповідно [17–20, 23–30].

Однак у повсякденній клінічній практиці пацієнти є неоднорідною групою, і клініцисти стикаються з численними практичними питаннями щодо застосування цього класу терапевтичних препаратів FRC, на які не можна відповісти, спираючись на чинні клінічні настанови, характеристики препаратів та результати останніх клінічних досліджень. Тому було проведено засідання консультативної ради за участю експертів із Центральної/Південної Європи та Ізраїлю з метою отримання додаткової інформації щодо застосування цього класу препаратів для інтенсифікації та спрощення лікування ЦД 2-го типу.

Методи

Засідання відбулося в Гамбурзі, Німеччина, 4 жовтня 2023 року. Експерти з Чехії, України, Угорщини, Румунії, Польщі та Ізраїлю були запрошені для обговорення наступних тем та обміну думками щодо оптимального використання FRC у повсякденній клінічній практиці для лікування ЦД 2-го типу під час інтенсифікації та спрощення інсулінотерапії:

- Обговорити наявні клінічні дані щодо використання FRC БІ та арГПП-1 для інтенсифікації та спрощення інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу.
- Встановити чіткі клінічні критерії для людей з ЦД 2-го типу, які можуть бути підходящими кандидатами для лікування за допомогою FRC БІ та арГПП-1 під час інтенсифікації інсулінотерапії та спрощення складної інсулінової схеми.

Доступні опубліковані дані щодо цих тем були зібрані експертами та обговорені під час засідання. Після засідання протокол висновків та рекомендацій було розіслано для усунення будь-яких розбіжностей між експертами. Рекомендації, викладені в цьому документі, базуються на обговоренні останніх клінічних настанов щодо лікування діабету, даних останніх клінічних досліджень та клінічної практики експертної групи.

Етичне схвалення

Цей експертний висновок базується на раніше проведених дослідженнях і не містить жодних нових досліджень за участю людей або тварин, проведених будь-яким з авторів.

Обговорення

Під час засідання експерти дійшли згоди, що контроль глікемії у людей з ЦД 2-го типу далекий від бажаного рівня, і що інерція лікування відіграє важливу роль у недостатньому контролі глікемії.

Експерти мали на меті сформулювати рекомендації щодо оптимального лікування людей з ЦД 2-го типу на основі клінічних даних та їхнього реального досвіду в клінічних умовах. Переваги та виклики, пов'язані з різними варіантами інтенсифікації інсуліно-терапії, доступними для лікування ЦД 2-го типу, наведені в таблиці 1.

Клінічні дані, що підтверджують доцільність використання FRC Бі та арГПП-1 для інтенсифікації лікування

Завдяки відмінному, але синергетичному механізму дії, FRC Бі та арГПП-1 пропонують перспективну комбіновану терапію для пацієнтів з ЦД 2-го типу, які раніше не отримували інсулін, або для осіб з неконтрольованим або недостатньо контрольованим рівнем глікемії під час терапії Бі. Бі знижує рівень FPG шляхом інгібування вироблення глюкози в печінці, а арГПП-1 стимулює секрецію інсуліну та інгібує вивільнення глюкагону. Крім того, короткодіючі арГПП-1 значно уповільнюють випорожнення шлунка, що є ключовим механізмом, який сприяє зниженню PPG [31].

У програмі рандомізованих клінічних випробувань (РКВ) LixiLan порівнювали безпеку та ефективність iGlarLixi з інсуліном гларгіном 100 ОД/мл (Gla-100) окремо або ліксисенатидом окремо у пацієнтів

Таблиця 1. Потенційні переваги та виклики, пов'язані з різними схемами лікування в рамках поетапної інтенсифікації біологічної терапії для лікування цукрового діабету 2-го типу

Схема інсулінотерапії	Переваги	Проблеми
Прогресивне додавання швидкодіючого інсуліну до режиму базального інсуліну (ББІ)	Початок з одноразової дози під час їжі є простим і ефективним За необхідності можна перейти на кілька доз під час їжі Більша гнучкість для людей з нерегулярним графіком	Ризик гіпоглікемії Може вимагати MDI Частий контроль рівня глюкози в крові Набір маси Адаптація болюсних доз до їжі Негативний вплив на дотримання режиму лікування та на якість життя
Перехід на попередньо змішаний інсулін	Спрощений режим проти терапії ББІ	Титрування може бути складним Підвищений ризик збільшення маси та гіпоглікемії
Додавання арГПП-1 один раз на добу або один раз на тиждень	Ефективність, подібна до інших варіантів лікування Менший ризик збільшення маси та гіпоглікемії порівняно з іншими варіантами інсуліну Схуднення та захист органів для деяких арГПП-1	Шлунково-кишкові побічні ефекти Необхідність додаткових ін'єкцій Необхідність коригування доз декількох ліків
Один раз на день FRC Бі та арГПП-1	Потужна гіпоглікемічна дія порівняно з окремими препаратами Зниження загальної добової дози інсуліну Менший ризик набору маси тіла та гіпоглікемії порівняно зі складним режимом інсулінотерапії Легке титрування дози Прийом один раз на добу Зменшення навантаження на лікування порівняно зі складним режимом інсулінотерапії	Потенційні шлунково-кишкові побічні ефекти порівняно з лікуванням лише інсуліном

Примітки: ББІ — базально-болюсний інсулін, Бі — базальний інсулін, арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, FRC — комбінація з фіксованим співвідношенням, MDI — багаторазові щоденні ін'єкції.

з ЦД 2-го типу, неконтрольованим на ПАД (LixiLan-O) [20]; з порівнянням з продовженням застосування БІ у пацієнтів з ЦД 2-го типу, неконтрольованим на БІ з ПАД (LixiLan-L) [19]; або з порівнянням з продовженням застосування терапії арГПП-1 у людей з ЦД 2-го типу, неконтрольованим на арГПП-1 (LixiLan-G) [23]. Результати цих досліджень показали, що порівняно з іншими схемами лікування, iGlarLixi забезпечував більше зниження HbA1c та покращений глікемічний контроль, з подібним ризиком гіпоглікемії та більш сприятливим впливом на масу тіла порівняно з Gla-100 і меншою кількістю побічних ефектів (ПЕ) з боку шлунково-кишкового тракту порівняно з лікисенатидом окремо [19, 20, 23]. Крім того, результати мережевого метааналізу (NMA) 17 досліджень, в яких порівнювали шлунково-кишкові ПЕ, показали, що в групі FRC менше учасників повідомляли про нудоту та блювання, ніж у групі на монотерапії арГПП-1 [32]. Інший систематичний огляд та NMA показали подібну або покращену ефективність та безпеку iGlarLixi порівняно з іншими варіантами інтенсифікації, такими як додавання інсуліну під час їжі або перехід на попередньо змішаний інсулін [33]. Реальні дослідження підтвердили ці висновки, підтвердивши, що iGlarLixi призводить до поліпшення глікемічного контролю та зниження маси тіла у людей з ЦД 2-го типу, які потребують інтенсифікації лікування за допомогою пероральних гіпоглікемічних препаратів або інсулінотерапії [34, 35]. Ключові дослідження в рамках програми DUAL RCT оцінювали безпеку та ефективність IDegLira у людей з ЦД 2-го типу, які недостатньо контролюються пероральними гіпоглікемічними препаратами або IDeg плюс пероральні гіпоглікемічні препарати або арГПП-1 плюс пероральні гіпоглікемічні препарати; DUAL I порівнював IDegLira з IDeg або ліраглутидом окремо [17], DUAL II порівнював IDegLira з продовженням застосування IDeg плюс пероральні гіпоглікемічні препарати [18], та DUAL III порівняли IDegLira з продовженням застосування арГПП-1 плюс ПАД (DUAL III) [24]. Результати цих досліджень були схожими з результатами, отриманими

в програмі PKT LixiLan. Коротко кажучи, IDegLira призвела до більшого зниження HbA1c та поліпшення рівня глікемії без збільшення маси тіла в порівнянні з іншими режимами. IDegLira також асоціювалася з меншою кількістю шлунково-кишкових побічних ефектів, ніж ліраглутид окремо [17, 18]. Крім того, в дослідженнях DUAL IV–IX вивчалася застосування IDegLira в порівнянні з компараторами, включаючи продовження терапії ПАД, Gla-100 або ББІ у пацієнтів з ЦД 2-го типу з різним досвідом лікування [25–30].

У дослідженні DUAL VII IDegLira не поступалася ББІ за зниженням HbA1c і була кращою за зміною маси тіла, а також мала меншу частоту гіпоглікемії [28]. Пост-хок аналіз дослідження DUAL II Япан показав, що перехід від попередньо змішаного інсуліну до IDegLira у осіб з неконтрольованим рівнем глікемії призвів до поліпшення HbA1c, з відповідним поліпшенням рівнів FPG і PPG, а також до зниження маси тіла [36]. Ці результати також підтверджуються в реальних дослідженнях, де IDegLira призвела до більшого зниження HbA1c, зниження маси тіла та меншої частоти гіпоглікемії порівняно з традиційною інсулінотерапією у людей з ЦД 2-го типу [37].

Експерти погодилися, що клінічні дані надають переконливі докази безпеки та ефективності FRC БІ та арГПП-1 для застосування у людей з ЦД 2-го типу, які потребують інтенсифікації лікування понад БІ. Ці FRC також демонструють переваги над попередньо змішаним інсуліном, ББІ та терапією арГПП-1 окремо або з ПАД.

Клінічні критерії застосування FRC БІ та арГПП-1 для інтенсифікації БІ у людей з ЦД 2-го типу

Оптимальна терапія в лікуванні пацієнтів з ЦД 2-го типу вимагає балансу між перевагами глікемічного контролю та ризиками гіпоглікемії, що може покращити дотримання режиму лікування та якість життя (QoL) [38]. Поточні клінічні настанови також наголошують на необхідності раннього посилення лікування для досягнення оптимального глікемічного контролю та

уникнення терапевтичної інерції [4]. Клінічні настанови ADA/AACE рекомендують розглянути можливість інтенсифікації інсулінотерапії, коли доза БІ перевищує 0,5 ОД/кг/добу, а HbA1c залишається вище цільового рівня, у поєднанні з арГПП-1 або багаторазовими дозами швидкодіючих аналогів інсуліну [4, 5]. FRC БІ та арГПП-1 є синергічною та доповнювальною терапевтичною стратегією для досягнення контролю глюкози з низьким ризиком гіпоглікемії порівняно з інтенсифікованими схемами інсулінотерапії [39–41].

Експерти погодилися, що визначення клінічних критеріїв має вирішальне значення для правильного позиціонування FRC в умовах, що постійно змінюються в терапевтичній сфері. Чітка і точна характеристика пацієнтів з ЦД 2-го типу, які потребують інтенсифікації лікування для досягнення оптимального глікемічного контролю, буде корисною для клініцистів. Ця інформація допоможе їм приймати ефективні клінічні рішення, уникати клінічної інерції та вирішувати проблеми дотримання режиму інтенсифікації інсулінотерапії. На основі наявної літератури та реального досвіду на сьогоднішній день експерти рекомендують розпочинати лікування FRC для осіб з рівнем HbA1c вище цільового після терапії БІ, які потребують інтенсифікації лікування. Експерти підтвердили, що особи з рівнем HbA1c вище 9 %, високим рівнем PPG, ожирінням або схильністю до високого ризику гіпоглікемії можуть потенційно отримати користь від інтенсифікації лікування за допомогою FRC. Крім того, люди з більш тривалим перебігом діабету, які потребують модифікації режиму лікування, або з історією шлунково-кишкових побічних ефектів при попередньому лікуванні арГПП-1, також можуть отримати користь від застосування FRC. Лікування також є корисним для осіб з коротшим терміном перебігу ЦД 2-го типу та для всіх підгруп за індексом маси тіла (ІМТ). Однак експерти також вказали на доступність та вартість як найважливіші бар'єри, які можуть вплинути на їх використання та позицію в лікуванні.

Клінічні докази використання FRC для спрощення складної схеми інсулінотерапії у людей з ЦД 2-го типу

В результаті прогресуючого характеру ЦД 2-го типу більшість пацієнтів з часом потребують інтенсифікації лікування для досягнення оптимального глікемічного контролю та запобігання або відстрочення ускладнень, пов'язаних з діабетом. Інтенсифікація лікування зазвичай передбачає послідовне додавання нового препарату або перехід на більш складний режим інсулінотерапії (наприклад, багаторазові щоденні ін'єкції, MDI) [42]. Незважаючи на ці складні схеми інсулінотерапії, багато людей не досягають своїх глікемічних цілей [13, 43, 44]. Більше того, складна схема інсулінотерапії може призвести до підвищення ризику гіпоглікемії, збільшення маси тіла та високого навантаження на лікування, що призводить до поганої прихильності до лікування та погіршення якості життя [45, 46]. Все більше доказів підкреслюють важливість спрощення складних схем лікування у людей з ЦД 2-го типу [47, 48]. Оновлені рекомендації ADA/EASD та AACE також виступають за спрощення лікування, особливо терапії інсуліном. Такий підхід може допомогти зменшити складність та навантаження лікування, що призведе до оптимального контролю глікемії та покращення дотримання режиму лікування [4, 5, 9, 49].

Кілька досліджень продемонстрували підвищення ефективності FRC БІ та арГПП-1 у порівнянні з іншими складними схемами інсулінотерапії. У дослідженні SoliMix було встановлено, що iGlarLixi не поступається і статистично перевершує преміксований інсулін за показниками зміни HbA1c та маси тіла, а також нижчий рівень гіпоглікемію [21].

Крім того, у субаналізі дослідження SoliMix було виявлено поліпшення загального впливу лікування, задоволеності, навантаження лікування та контролю діабету при застосуванні iGlarLixi порівняно з попередньо змішаним інсуліном [50]. У постфактумному аналізі двох РКД з урахуванням схильності до лікування порівняно з ББІ, iGlarLixi продемонстрував статистично значуще зниження HbA1c і значно нижчий

рівень гіпоглікемії, а також зниження маси тіла [51]. Аналогічно, SoliSimplify, реальне ретроспективне обсерваційне когортне дослідження, додатково показало, що iGlarLixi забезпечував подібний глікемічний контроль без збільшення маси тіла порівняно з терапією ББІ у людей з ЦД 2-го типу в умовах клінічної практики [52]. Крім того, аналіз підгруп дослідження SPARTA Japan показав, що 6-місячне лікування препаратом iGlarLixi призвело до поліпшення HbA1c і зниження маси тіла з відносно меншою кількістю гіпоглікемії або шлунково-кишкових побічних ефектів у підгрупах учасників, які мали неоптимальний глікемічний контроль на різних попередніх схемах лікування, включаючи MDI [53].

Аналогічно, дослідження DUAL VII надало докази на користь використання IDegLira замість терапії ББІ. У порівнянні з терапією ББІ, IDegLira асоціювалася з порівнянним зниженням HbA1c. Однак він продемонстрував статистично значуще зниження частоти випадків тяжкої гіпоглікемії ($p < 0,0001$), зниження середньої маси тіла ($p < 0,0001$) та зменшення частоти ін'єкцій [28]. Дані дослідження DUAL II Japan показали, що перехід з попередньо змішаного інсуліну на IDeg-Lira супроводжувався більшим поліпшенням HbA1c та зниженням маси тіла [36]. Аналогічно, значне зниження HbA1c, маси тіла та загальної добової дози інсуліну, а також поліпшення PRO було спостерігано від вихідного рівня до 6 місяців у реальному, проспективному обсерваційному дослідженні, в якому вивчався вплив переходу з ББІ на IDegLira [54]. Європейські дослідження в реальних умовах показали, що перехід від терапії ББІ до IDegLira був пов'язаний із значним зниженням HbA1c, маси тіла та загальної добової дози інсуліну ($p < 0,001$) та зменшенням частоти гіпоглікемії [55, 56].

Результати відкритого рандомізованого контрольованого дослідження BEYOND, яке проводилося протягом 6 місяців, охоплювали учасників з ЦД 2-го типу та недостатнім глікемічним контролем. Перехід з ББІ на FRC Бі та арГПП-1 (iGlarLixi та IDegLira) призвів до кращого досягнення цільового рівня

HbA1c. Крім того, відбулося зменшення дози інсуліну, кількості ін'єкцій та частоти гіпоглікемії. Ці переваги зберігалися протягом 24 місяців приблизно у 50 % учасників. Через 6 місяців не було виявлено різниці в значеннях HbA1c між учасниками, яким призначали IDegLira або iGlarLixi [57, 58].

Експерти одностайно погодилися, що наявні дані підтверджують ефективність використання FRC як стратегії спрощення лікування. Вони також погодилися, що більшість існуючих даних отримано з ретроспективних аналізів, а РКД були б більш корисні та релевантні для отримання додаткової інформації про різні клінічні аспекти.

Клінічні критерії застосування FRC Бі та арГПП-1 для спрощення складної інсулінотерапії у пацієнтів з ЦД 2-го типу

Клінічні критерії відбору відповідних кандидатів для стратегії спрощення лікування за допомогою FRC Бі та арГПП-1 залежать від кількох факторів, таких як глікемічні цілі, ІМТ, функція нирок, ризик гіпоглікемії та переваги щодо лікування. У таблиці 2 наведено потенційні характеристики людей з ЦД 2-го типу, які можуть отримати користь від спрощення складних схем лікування за допомогою FRC Бі та арГПП-1.

Експерти підкреслили, що спрощення майже завжди є успішним у молодих людей з ЦД 2-го типу з коротким терміном перебігу діабету, нижчим рівнем HbA1c, нижчою добовою дозою інсуліну та відсутністю мікроангіопатії. Крім того, експерти обговорили профіль людей з ЦД 2-го типу, які можуть отримати більшу користь від спрощення складних інсулінових схем лікування. До цих людей належать:

- Особи з ЦД 2-го типу, які отримують надмірне лікування та надмірний контроль, що визначається як отримання агресивного лікування та підтримання рівня HbA1c нижче рекомендованого (зазвичай $< 6,5$ %) і часто зазнають частих епізодів гіпоглікемії.
- Особи з ЦД 2-го типу, які отримують надмірне лікування та добре контролюються, які вже досягли своїх індивідуальних цільових показників HbA1c і можуть вважати, що їхній поточний режим інсулінотерапії

Таблиця 2. Ймовірні переваги переходу від складного режиму інсулінотерапії до FRC БІ та арГПП-1 та потенційні кандидати для спрощення лікування

Клінічні переваги спрощення складної схеми інсулінотерапії до FRC	Потенційні кандидати для спрощення режиму інсулінотерапії за допомогою FRC
Зниження маси тіла	Значне збільшення маси тіла після початку ББІ або прийому преміксів
Зниження ризику гіпоглікемії	Часті випадки гіпоглікемії
Зменшення навантаження на лікування	Особи, які не дотримуються режиму MDI та/або SMBG через його складність
Покращення дотримання режиму лікування	Особи, які добре контролюють захворювання за допомогою MDI, але бажають зменшити навантаження на лікування та поліпшити якість життя, пов'язану зі здоров'ям
Краща якість життя, пов'язана зі здоров'ям	Особи з низькою якістю життя
Зниження складності лікування та зменшення використання ресурсів охорони здоров'я	Літні особи зі зниженою здатністю до самоконтролю (когнітивний спад, погіршення загального стану здоров'я, необхідність зовнішньої допомоги для проведення терапії тощо)
Зменшення потреби в самоконтролі глюкози крові або частому моніторингу глюкози	Особи з неоптимальним рівнем глікемії, які не дотримуються режиму MDI та/або SMBG через його складність
Менше звернень до відділення невідкладної допомоги через тяжкі гіпоглікемічні епізоди	Часті гіпоглікемічні епізоди

Примітки: ББІ — базально-болусний інсулін, БІ — базальний інсулін, FRC — комбінація з фіксованим співвідношенням, арГПП-1 — агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду 1, MDI — багаторазові щоденні ін'єкції, SMBG — самоконтроль рівня глюкози в крові.

обмежує їхню якість життя. Дотримання суворого режиму може бути незручним, або вони можуть часто страждати від епізодів гіпоглікемії.

- Особи з погано контрольованим ЦД 2-го типу, які борються з неконтрольованим рівнем глюкози та стикаються з проблемами при використанні MDI через недостатнє титрування, проблеми з дотриманням режиму лікування (наприклад, забування або пропускання доз), проблеми з технікою (наприклад, ліпогіпертрофія) та обмеження в самоконтролі, можуть набирати вагу, не досягаючи глікемічних цілей. Збільшення доз інсуліну для цих осіб може призвести до гіпоглікемії.

У всіх цих випадках терапевтичною метою переходу від складної інсулінотерапії до FRC є спрощення плану лікування, забезпечення кращого контролю глікемії при зменшенні навантаження від лікування та ризику пов'язаних з ним побічних ефектів (таких як гіпоглікемія та збільшення маси тіла), тим самим покращуючи дотримання режиму лікування та загальну якість життя. Експерти погодилися, що основною показан-

ням для переходу від складної інсулінотерапії до FRC є недостатній глікемічний контроль або високий рівень HbA1c.

FRC слід розглядати у випадках, коли індивідуальні цілі HbA1c не досягаються, незважаючи на використання ББІ або попередньо змішаної інсулінотерапії. FRC можуть бути кращим вибором, ніж ББІ, для осіб, які бажають спростити схему лікування, контролювати масу тіла та зменшити ризик гіпоглікемії. Експерти запропонували використовувати рівні С-пептиду у випадках, коли є підозра на тяжкий дефіцит інсуліну, перш ніж розглядати можливість спрощення за допомогою FRC БІ та арГПП-1.

З метою підвищення ефективності лікування діабету під час спрощення експерти виділили деякі важливі кроки, які слід враховувати:

- Відразу після переходу до нового режиму дозу FRC слід збільшити, щоб досягти індивідуального рівня глікемії.
- Початок прийому або підвищення дози метформіну до максимально переносимої дози.
- Особам, які раніше не приймали метформін, слід розпочати прийом низької дози метфор-

міну (500 мг), бажано у формі препарату з подовженим вивільненням, через 2–3 тижні після початку прийому FRC для запобігання шлунково-кишковим побічним ефектам.

- Додавання інгібітору натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 (іНЗКТГ2) до терапії FRC та метформіном підвищує ефективність та знижує кардіоренальний ризик.
- Проведення навчання пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, з метою поліпшення дотримання режиму лікування.

Висновки

Застосування комбінованої терапії базальним інсуліном та арГПП-1 в лікуванні ЦД 2-го типу є простим та ефективним підходом. Ця терапія слугує як варіантом інтенсифікації лікування у пацієнтів, які отримують монотерапію арГПП-1 або базальним інсуліном, так і засобом спрощення лікування пацієнтів з ЦД 2-го типу, які отримують комплексну інсулінотерапію. Переваги комбінованої терапії БІ та арГПП-1 полягають в її ефективності у поліпшенні рівнів глюкози натще та після прийому їжі, її нейтральному або знижувачому ефекті на масу тіла, низькому ризику гіпоглікемії, перевагах для пацієнтів, економічній ефективності та гнучкості в застосуванні перед будь-яким основним прийомом їжі протягом дня.

У людей з ЦД 2-го типу, які отримують терапію БІ, постійне підвищення дози інсуліну не завжди може бути ефективним для контролю рівня глюкози в крові і може призвести до побічних ефектів, таких як підвищений ризик гіпоглікемії та збільшення маси тіла. Визнаючи, що простота лікування відіграє вирішальну роль у довгостроковій прихильності до терапії, можливість інтенсифікації лікування за допомогою FRC БІ та арГПП-1 за допомогою однієї щоденної ін'єкції, а також зменшення потреби в самоконтролі рівня глюкози в крові та зниження загальної добової дози інсуліну є переконливим стимулом.

Інтенсивна інсулінотерапія часто використовується як крайній захід для поліпшення рівня глюкози в організмі у пацієнтів з поганим контролем глюкози, особливо у

тих, хто страждає на значну післяобідню гіперглікемію. Багато з цих пацієнтів продовжують проходити цю обтяжливу терапію протягом багатьох років, незважаючи на значні побічні ефекти, такі як збільшення маси тіла, гіпоглікемія та необхідність частого самоконтролю рівня глюкози в крові. У більшості випадків інсулін під час прийому їжі вводиться емпірично без належного коригування дози, оскільки люди з ЦД 2-го типу часто мають труднощі з точним розрахунком вуглеводів. Перехід на FRC БІ та арГПП-1 має подібну або кращу ефективність, ніж інтенсивна інсулінотерапія, при цьому сприяючи зниженню маси тіла та зменшенню ризику гіпоглікемії. У довгостроковій перспективі такий підхід також може призвести до значного зменшення хронічних ускладнень діабету завдяки покращенню дотримання режиму лікування.

Підсумовуючи, FRC БІ та арГПП-1 вважається простим і ефективним терапевтичним варіантом як для інтенсифікації БІ, так і для спрощення складної схеми інсулінотерапії. Всі експерти погодилися, що всі особи з ЦД 2-го типу повинні періодично проходити оцінку на предмет доцільності спрощення лікування за допомогою FRC БІ та арГПП-1.

Медичне написання. Допомогу в написанні рукопису надали Снеха Сінха та Преті Агарвал, обидві співробітниці компанії Sanofi.

Внесок авторів. Усі автори брали участь у написанні та редагуванні різних версій рукопису. Автори відповідають критеріям Міжнародного комітету редакторів медичних журналів (ICMJE) щодо авторства цієї статті, несуть відповідальність за цілісність роботи та дали свою згоду на публікацію цієї версії. Мартін Халузік: був головою експертної зустрічі, надав проект рукопису на основі обговорення експертної зустрічі, керував підготовкою рукопису, затвердив остаточний проект рукопису. Золтан Тайбани: внесок у формування експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Олександра Арашкевич: внесок у формування експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Анка

Чергізан: внесок у формування експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Борис Маньковський: участь у формуванні експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Агбарія Зухді: участь у формуванні експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису. Мацей Малецький: участь у формуванні експертної думки, участь у підготовці рукопису, затвердження остаточного варіанту рукопису.

Фінансування. Ця експертна зустріч була профінансована компанією Sanofi. Автори не отримували від компанії Sanofi жодної оплати, пов'язаної з розробкою цієї публікації. Плата за швидке обслуговування журналу була профінансована компанією Sanofi. Компанія Sanofi мала можливість переглянути публікацію.

Доступність даних. Автори готові відповісти на будь-які запитання, пропозиції чи зауваження читачів. Обмін даними не за-

стосовується до цієї статті, оскільки під час поточного дослідження не було створено та не аналізувалося жодних наборів даних.

Етичне схвалення. Ця експертна думка базується на раніше проведених дослідженнях і не містить жодних нових досліджень за участю людей або тварин, проведених будь-яким з авторів.

Відкритий доступ. Ця стаття ліцензована за міжнародною ліцензією Creative Commons Attribution- NonCommercial 4.0.

Вперше опубліковано: Martin Haluzik, Zoltan Taybani, Aleksandra Araszkiwicz, Anca Cerghizan, Boris Mankovsky, Agbaria Zuhdi, Maciej Malecki. Expert Opinion on Optimising Type 2 Diabetes Treatment Using Fixed-Ratio Combination of Basal Insulin and GLP-1 RA for Treatment Intensification and Simplification. Diabetes Ther (2024) 15:1673–1685

<https://doi.org/10.1007/s13300-024-01610-w>

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

Література/References

- Khan MAB, Hashim MJ, King JK, Govender RD, Mustafa H, Al KJ. Epidemiology of type 2 diabetes—global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Glob Health.* 2020;10(1):107–11.
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* 10th ed. Brussels: International Diabetes Federation; 2021.
- Boeder S, Matamoros D, Mansy C. Practical guidance for healthcare providers on collaborating with people with type 2 diabetes: advancing treatment and initiating injectable therapy. *Diabetes Ther.* 2023;14(2):425–46.
- ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes-2023. *Diabetes Care.* 2023;46(Suppl 1):S140–57.
- Samson SL, Vellanki P, Blonde L, et al. American Association of Clinical Endocrinology consensus statement: comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2023 update. *Endocr Pract.* 2023;29(5):305–40.
- Bergental RM. Glycemic variability and diabetes complications: does it matter? Simply put, there are better glycemic markers! *Diabetes Care.* 2015;38(8):1615–21.
- GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet.* 2023;402(10397):203–34.
- Skyler JS. Effects of glycemic control on diabetes complications and on the prevention of diabetes. *Clin Diabetes.* 2004;22:162–6.
- Davies MJ, Aroda VR, Collins BS, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes. 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2022;45(11):2753–86.
- Rattelman CR, Ciemins EL, Stempniewicz N, Mocarski M, Ganguly R, Cuddeback JK. A retrospective analysis of therapeutic inertia in type 2 diabetes management across a diverse population of health care organizations in the USA. *Diabetes Ther.* 2021;12(2):581–94.
- Gabbay RA, Kendall D, Beebe C, et al. Addressing therapeutic inertia in 2020 and beyond: a 3-year initiative of the American Diabetes Association. *Clin Diabetes.* 2020;38(4):371–81.
- Peyrot M, Rubin RR, Kruger DF, Travis LB. Correlates of insulin injection omission. *Diabetes Care.* 2010;33(2):240–5.
- Jude EB, Malecki MT, Gomez Huelgas R, et al. Expert panel guidance and narrative review of treatment simplification of complex insulin regimens to improve outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Ther.* 2022;13(4):619–34.
- Karam SL, Dendy J, Polu S, Blonde L. Overview of therapeutic inertia in diabetes: prevalence, causes, and consequences. *Diabetes Spectr.* 2020;33(1):8–15.
- Zhu NA, Harris SB. Therapeutic inertia in people with type 2 diabetes in primary care: a challenge that just won't go away. *Diabetes Spectr.* 2020;33(1):44–9.
- Blonde L, Anderson JE, Chava P, Dendy JA. Rationale for a titratable fixed-ratio co-formulation of a basal insulin analog and a glucagon-like peptide 1 receptor agonist in patients with type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin.* 2019;35(5):793–804.
- Gough SC, Bode B, Woo V, et al. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, openlabel, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naive patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(11):885–93.
- Buse JB, Vilsboll T, Thurman J, et al. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care.* 2014;37(11):2926–33.

19. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):1972–80.
20. Rosenstock J, Aronson R, Grunberger G, et al. Benefits of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide, versus insulin glargine and lixisenatide monocomponents in type 2 diabetes inadequately controlled on oral agents: the LixiLan-O randomized trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2026–35.
21. Rosenstock J, Emral R, Sauque-Reyna L, et al. Advancing therapy in suboptimally controlled basal insulin-treated type 2 diabetes: clinical outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in the SoliMix randomized controlled trial. *Diabetes Care*. 2021;44(10):2361–70.
22. Miller E, Doshi A, Gron R, et al. IDegLira improves patient-reported outcomes while using a simple regimen with fewer injections and dose adjustments compared with basal-bolus therapy. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(12):2643–50.
23. Blonde L, Rosenstock J, Del Prato S, et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2019;42(11):2108–16.
24. Linjawi S, Bode BW, Chaykin LB, et al. The efficacy of IDegLira (insulin degludec/liraglutide combination) in adults with type 2 diabetes inadequately controlled with a GLP-1 receptor agonist and oral therapy: DUAL III randomized clinical trial. *Diabetes Ther*. 2017;8(1):101–14.
25. Rodbard HW, Bode BW, Harris SB, et al. Safety and efficacy of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) added to sulphonylurea alone or to sulphonylurea and metformin in insulin-naïve people with type 2 diabetes: the DUAL IV trial. *Diabet Med*. 2017;34(2):189–96.
26. Lingvay I, Perez Manghi F, Garcia-Hernandez P, et al. Effect of insulin glargine up-titration vs insulin degludec/liraglutide on glycated hemoglobin levels in patients with uncontrolled type 2 diabetes: the DUAL V randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;315(9):898–907.
27. Harris SB, Kocsis G, Prager R, et al. Safety and efficacy of IDegLira titrated once weekly versus twice weekly in patients with type 2 diabetes uncontrolled on oral antidiabetic drugs: DUAL VI randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(6):858–65.
28. Billings LK, Doshi A, Gouet D, et al. Efficacy and safety of IDegLira versus basal-bolus insulin therapy in patients with type 2 diabetes uncontrolled on metformin and basal insulin: the DUAL VII randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1009–16.
29. Aroda VR, Gonzalez-Galvez G, Gron R, et al. Durability of insulin degludec plus liraglutide versus insulin glargine U100 as initial injectable therapy in type 2 diabetes (DUAL VIII): a multicentre, open-label, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(8):596–605.
30. Philis-Tsimikas A, Billings LK, Busch R, et al. Superior efficacy of insulin degludec/liraglutide versus insulin glargine U100 as add-on to sodiumglucose co-transporter-2 inhibitor therapy: a randomized clinical trial in people with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2019;21(6):1399–408.
31. Perreault L, Rodbard H, Valentine V, Johnson E. Optimizing fixed-ratio combination therapy in type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(2):265–77.
32. Rayner CK, Wu T, Aroda VR, et al. Gastrointestinal adverse events with insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination versus glucagon-like peptide-1 receptor agonists in people with type 2 diabetes mellitus: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2021;23(1):136–46.
33. Home P, Blonde L, Kalra S, et al. Insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination (iGlarLixi) compared with premix or addition of meal-time insulin to basal insulin in people with type 2 diabetes: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2020;22(11):2179–88.
34. Dekic D, Bojic M, Janez A, et al. Effectiveness and safety of iGlarLixi in people with type 2 diabetes in Adriatic Region countries: ENSURE-ADR, a realworld study. *Diabetes Ther*. 2023;14(7):1217–29.
35. Hassanein M, Malek R, Shaltout I, et al. Real-world safety and effectiveness of iGlarLixi in people with type 2 diabetes who fast during Ramadan: the SoliRam observational study. *Diabetes Metab Syndr*. 2023;17(2): 102707.
36. Watada H, Ross Agner BF, Doshi A, Bardtrum L, Ranthe MF, Billings LK. IDegLira improves glycemic control in Japanese patients with uncontrolled type 2 diabetes on premixed insulin therapy. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):331–9.
37. Szepkuti S, Bandur S, Kovacs G, et al. Real-world effectiveness of IDegLira compared with intensified conventional insulin therapy in adults with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *BMC Endocr Disord*. 2022;22(1):229.
38. Pogach L, Aron D. Balancing hypoglycemia and glycemic control: a public health approach for insulin safety. *JAMA*. 2010;303(20):2076–7.
39. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, Capuano A, Esposito K, Giugliano D. Insulin and glucagon-like peptide 1 receptor agonist combination therapy in type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care*. 2017;40(4):614–24.
40. Maiorino MI, Chiodini P, Bellastella G, et al. The good companions: insulin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist in type 2 diabetes. A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;154:101–15.
41. Cimmaruta D, Maiorino MI, Scavone C, et al. Efficacy and safety of insulin-GLP-1 receptor agonists combination in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(Suppl 2):77–83.
42. Fonseca VA. Defining and characterizing the progression of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(Suppl 2):S151–6.
43. Khunti K, Nikolajsen A, Thorsted BL, Andersen M, Davies MJ, Paul SK. Clinical inertia with regard to intensifying therapy in people with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(4):401–9.
44. Lipska KJ, Yao X, Herrin J, et al. Trends in drug utilization, glycemic control, and rates of severe 2017;40(4):468–75.
45. Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, Wivel A, Martin AA. Self-reported barriers to adherence and persistence to treatment with injectable medications for type 2 diabetes. *Clin Ther*. 2016;38(7):1653–64.e1.
46. Gonzalez JS, Tanenbaum ML, Commissariat PV. Psychosocial factors in medication adherence and diabetes self-management: implications for research and practice. *Am Psychol*. 2016;71(7):539–51.
47. Bohm AK, Schneider U, Aberle J, Stargardt T. Regimen simplification and medication adherence: fixed-dose versus loose-dose combination therapy for type 2 diabetes. *PLoS One*. 2021;16(5): e0250993.
48. Naing S, Ramesh G, Garcha J, Poliyedath A, Khandelwal S, Mills PK. Is the stepping-down approach a better option than multiple daily injections in obese patients with poorly controlled type 2 diabetes on advanced insulin therapy? *Endocrinol Diabetes Metab*. 2021;4(2): e00204.
49. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm—2020 Executive Summary. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–39.
50. Polonsky WH, Giorgino F, Rosenstock J, et al. Improved patient-reported outcomes with iGlarLixi versus premix BIAsp 30 in people with type 2 diabetes in the SoliMix trial. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(12):2364–72.
51. Tabak AG, Anderson J, Aschner P, et al. Efficacy and safety of iGlarLixi, fixed-ratio combination of insulin glargine and lixisenatide, compared with basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: propensity score matched analysis. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):305–18.
52. McCrimmon RJ, Cheng AYY, Galstyan G, et al. iGlarLixi versus basal plus rapid-acting insulin in adults with type 2 diabetes advancing from basal insulin therapy: the SoliSimplify real-world study. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(1):68–77.

53. Miyoshi H, Matsuhisa M, Yabe D, Takahashi Y, Morimoto Y, Terauchi Y. Use of iGlarLixi for the management of type 2 diabetes in Japanese clinical practice: prior treatment subgroup analysis of the SPARTA Japan study. *Diabetes Ther.* 2023;14(4):671–89.
54. Persano M, Nollino L, Sambataro M, et al. Realworld study on the effectiveness and safety of basal insulin IDegLira in type 2 diabetic patients previously treated with multi-injective insulin therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(2):923–31.
55. Price H, Bluher M, Prager R, et al. Use and effectiveness of a fixed-ratio combination of insulin degludec/liraglutide (IDegLira) in a real-world population with type 2 diabetes: results from a European, multicentre, retrospective chart review study. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):954–62.
56. Taybani ZJ, Botyik B, Gyimesi A, Katko M, Varkonyi T. One-year safety and efficacy results of insulin treatment simplification with IDegLira in type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab.* 2023;6(1): e390.
57. Giugliano D, Longo M, Caruso P, et al. Feasibility of simplification from a basal-bolus insulin regimen to a fixed-ratio formulation of basal insulin plus a GLP-1RA or to basal insulin plus an SGLT2 inhibitor: BEYOND, a randomized, pragmatic trial. *Diabetes Care.* 2021;44(6):1353–60.
58. Giugliano D, Longo M, Scappaticcio L, et al. BEYOND 2 years: durability of metabolic benefits by simplification of complex insulin regimens in type 2 diabetes. *Endocrine.* 2024;83(2):399–404.

Expert Opinion on Optimising Type 2 Diabetes Treatment Using Fixed-Ratio Combination of Basal Insulin and GLP-1 RA for Treatment Intensification and Simplification

Martin Haluzik, Zoltan Taybani, Aleksandra Araszkiwicz, Anca Cerghizan, Boris Mankovsky, Agbaria Zuhdi, Maciej Malecki

Original article This article <https://doi.org/10.1007/s13300-024-01610-w> is a translated / republished version of the original publication.

Abstract

The management of type 2 diabetes (T2D) often necessitates treatment intensification, and sometimes simplification to achieve glycaemic targets and mitigate complications. This expert opinion paper evaluates the use and positioning of the fixed-ratio combinations (FRCs) of basal insulin (BI) and glucagon-like peptide 1 receptor agonists (GLP-1 RAs) in optimising T2D management. On the basis of the evidence presented and discussions, these FRCs offer a promising approach for both treatment intensification and simplification in people with suboptimal glucose control despite receiving various therapies. In treatment intensification, FRCs provide a synergistic effect by addressing multiple pathophysiological defects contributing to hyperglycaemia. These FRCs effectively control both fasting and postprandial glucose (PPG) excursions, offering significantly improved glycaemic control with a lower hypoglycaemia risk and weight neutrality compared to traditional or complex insulin regimens. Moreover, the reduced injection frequency (once daily) and flexibility in the dosing schedule (with any major meal of the day) help mitigate patient resistance to insulin initiation or titration. This further reduces treatment burden, facilitating treatment adherence and enhancing patient convenience. These key benefits of FRCs over complex insulin regimens play a crucial role in long-term glycaemic management and overall treatment outcomes. Hence, the timely use of FRCs in the treatment algorithm for people with T2D represents a valuable strategy for optimising glycaemic control, addressing treatment barriers and enhancing patient-reported outcomes.

Key words: Clinical criteria; Fixed-ratio combination; Intensification; Simplification; Type 2 diabetes

Стаття надійшла в редакцію: 12.01.2026/Received: 12.01.2026

Після доопрацювання: 23.01.2026/Revised: 23.01.2026

Прийнято до друку: 04.02.2026/Accepted: 04.02.2026

Серцево-судинні та ниркові наслідки подвійної комбінованої терапії агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторами натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу: систематичний огляд та метааналіз

Арвін Шокраві, Джаянт Сет, Г. Б. Джон Манчіні

Оригінальна публікація:

<https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>

Ця стаття є перекладом оригінальної публікації

Резюме

Передумови Комбінована терапія агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), інгібіторами натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) та/або фінереноном є стратегією, що дозволяє знизити ризик несприятливих серцево-судинних та ниркових наслідків. Метою цього дослідження було кількісне оцінювання кардіоренальних переваг комбінованих схем лікування з використанням арГПП-1, іНЗКТГ2 та/або фінеренону порівняно з відповідними монотерапіями.

Методи Було проведено систематичний пошук в базах даних MEDLINE та Embase, в результаті якого було виявлено чотири пост-хок-аналізи рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) та десять обсерваційних досліджень, що відповідали заздалегідь визначеним критеріям включення. Серед РКД було проведено метарегресію з випадковими ефектами для оцінки того, чи відрізняється вплив арГПП-1 на кардіоренальні наслідки залежно від базового застосування іНЗКТГ2. Крім того, для обсерваційних досліджень було проведено метааналіз з випадковими ефектами для оцінки впливу комбінованої терапії порівняно з монотерапією на ризик кардіоренальних наслідків.

Результати У всіх РКД p для взаємодії було $>0,05$ для серйозних серцевих побічних ефектів (MACE) ($p = 0,730$), серцево-судинної (CV) смертності ($p = 0,889$), нефатального інфаркту міокарда (ІМ) ($p = 0,237$), нефатального інсульту ($p = 0,696$), смертності від усіх причин ($p = 0,682$), госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HF) ($p = 0,257$) та комбінованого ниркового результату ($p = 0,890$), що підтверджує, що арГПП-1 призводять до послідовного зниження результатів незалежно від початкового застосування іНЗКТГ2. В обсерваційних дослідженнях, порівняно з монотерапією іНЗКТГ2, комбінована терапія арГПП-1 та іНЗКТГ2 значно знизил MACE (HR 0,59, 95 % ДІ 0,47–0,75), ІМ (HR 0,73, 95 % ДІ 0,61–0,88), інсульту (HR 0,72, 95 % ДІ 0,53–0,97), загальної смертності (HR 0,57, 95 % ДІ 0,48–0,67) та госпіталізації/подій, пов'язаних із СН (HR 0,71, 95 % ДІ 0,59–0,86). У порівнянні з монотерапією арГПП-1, комбінована терапія іНЗКТГ2 та арГПП-1 значно знизил серцево-судинну смертність (HR 0,35, 95 % ДІ 0,15–0,81), ІМ (HR 0,93, 95 % ДІ 0,88–0,97), інсульту (HR 0,92, 95 % ДІ 0,88–0,96), загальної смертності (HR 0,59, 95 % ДІ 0,49–0,70), госпіталізацію/події, пов'язані з СН (HR 0,84, 95 % ДІ 0,81–0,88), та серйозні ниркові події (HR 0,43, 95 % ДІ 0,23–0,80). У порівнянні з іНЗКТГ2 або з монотерапією фінереноном, комбінована терапія іНЗКТГ2 та фінереноном значно знизил загальну смертність та частоту серйозних небажаних побічних ефектів з боку нирок.

Висновок Комбінована терапія арГПП-1, іНЗКТГ2 або фінереноном забезпечує кардіоренальний захист, що перевищує монотерапію при цукровому діабеті 2-го типу, що підтверджується узгодженими даними РКД та великих реальних когорт. Ці результати підтверджують більш широке клінічне застосування стратегій з двома препаратами, але також підкреслюють необхідність проведення спеціальних проспективних досліджень, спрямованих на оцінку жорстких клінічних результатів при застосуванні стратегій з двома препаратами.

Ключові слова: агоністи рецептора ГПП-1, інгібітори НЗКТГ2, фінеренон, комбінована терапія, серцево-судинні результати, ниркові результати, цукровий діабет 2-го типу, хронічна ниркова недостатність, метааналіз, кардіометаболічний ризик.

Вступ

Кардіометаболічні розлади залишаються провідною причиною передчасної захворюваності та смертності у всьому світі [1, 2]. Взаємопов'язаний характер серцево-судинних, ниркових та метаболічних захворювань вимагає переходу до комплексних стратегій модифікації ризику. Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1) та інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу (іНЗКТГ2) продемонстрували серцево-судинні та ниркові переваги у групах високого ризику, включаючи пацієнтів з цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу, атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням (АСССЗ), серцевою недостатністю (СН) та хронічною хворобою нирок (ХХН). Крім того, фінеренон, нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів (МРА), продемонстрував користь у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок (ДХН) та серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) [3–5]. Відмінні механізми дії та розширення показань до застосування цих класів ліків призвели до зростання клінічного інтересу та надають переконливі підстави для комбінованої терапії. Хоча сучасні клінічні настанови підтримують застосування препаратів іНЗКТГ2 та арГПП-1 у пацієнтів з перекриваючимися кардіометаболічними профілями ризику [6–8], застосування комбінованої терапії в клінічній практиці залишається обмеженим [9], частково через невизначеність щодо її додаткової користі порівняно з монотерапією. Деякі товариства обговорювали додавання нестероїдних МРА до іНЗКТГ2 у пацієнтів з ЦД 2-го типу та ХХН [10]; однак, з огляду на відносно недавнє затвердження, залишаються перешкоди для забезпечення лікування всіх пацієнтів, яким це показано [11]. Більше

того, рандомізовані контрольовані дослідження (РКД), що оцінюють, чи одночасне застосування надає додаткові або синергетичні переваги щодо жорстких клінічних результатів, що перевищують результати застосування кожного з препаратів окремо, залишаються рідкісними. Хоча субгрупові та постфактумні аналізи вказують на сприятливі результати, лише кілька досліджень систематично вивчали клінічні результати, пов'язані з комбінованою терапією. Крім того, існуючі обсерваційні дослідження, що вивчають жорсткі клінічні результати, є обмеженими та неоднорідними з точки зору популяції, тривалості спостереження та кінцевих точок, що ускладнює клінічну інтерпретацію. Проте, протягом останнього року було опубліковано кілька нових досліджень, які можуть допомогти усунути ці прогалини. Відповідно, мета цього огляду — всебічно оцінити серцево-судинні та ниркові результати подвійної комбінованої терапії з використанням арГПП-1, іНЗКТГ2 або фінеренону в порівнянні з монотерапією. Цей аналіз зосереджується на РКД арГПП-1, в яких повідомляється про наявність або відсутність іНЗКТГ2 на початковому етапі. Аналіз доповнюється обсерваційними дослідженнями, в яких оцінюється подвійна терапія в порівнянні з монотерапією в умовах рутинної клінічної практики. Шляхом узагальнення даних різних клінічних досліджень та популяцій, це дослідження має на меті з'ясувати клінічний вплив комбінованої терапії та надати інформацію для майбутніх стратегій лікування.

Методи

Цей огляд було проведено відповідно до Преференційних елементів звітності для систематичних оглядів та метааналізу (PRISMA) [12].

Арвін Шокраві

Кафедра медицини, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, ВС V6T 1Z4, Канада

Джаянт Сет

Кафедра медицини, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, ВС V6T 1Z4, Канада

Г. Б. Джон Манчіні

Кафедра медицини, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, ВС V6T 1Z4, Канада;

Центр інновацій у галузі серцево-судинної медицини, Інститут серцево-судинної медицини Ділварі, Відділення кардіології, Університет Британської Колумбії, Ванкувер, ВС V5Z 1M9, Канада

Було проведено комплексний пошук у базах даних MEDLINE та Embase з дати створення до 1 червня 2025 року. Повна стратегія пошуку наведена в додатковому додатку. До цього огляду були включені РКД та обсерваційні дослідження. РКД, що представляли інтерес, були обмежені дослідженнями арГПП-1 з даними про базовий стан іНЗКТГ2, включаючи будь-які дані з пост-хок-аналізів. РКД іНЗКТГ2 з даними про вихідний стан арГПП-1 не були включені в цей огляд, враховуючи нещодавнє комплексне дослідження SMART-C, опубліковане в 2024 році [13]. Аналогічно, дані на рівні випробувань з знакових РКД з фінереноном — FIDELIO, FIGARO та FINE-ARTS — що досліджували подвійну терапію з іНЗКТГ2 або арГПП-1 разом з фінереноном, нещодавно були піддані метааналізу [14–16]. З огляду на ретельність цих аналізів та відсутність нових доказів РКД, ми вирішили обмежити наш аналіз РКД дослідженнями арГПП-1. Крім того, до цього огляду були включені спостережні дослідження, в яких вивчалися ефекти подвійної терапії арГПП-1, іНЗКТГ2 та/або фінереноном у порівнянні з монотерапією. Критерії включення включають один або кілька клінічних результатів, що представляють інтерес, включаючи серйозні серцеві події (MACE), смертність від усіх причин, інфаркт міокарда (ІМ), інсульт, серцево-судинну (СС) смертність, результати серцевої недостатності (СН) (включаючи госпіталізацію з приводу СН або події СН) та результати ниркової недостатності, включаючи комбіновані результати ниркової недостатності, серйозні ниркові події або серйозні побічні ниркові події (MAKE). Коли для певного результату повідомлялося про кілька коефіцієнтів ризику (HR) для певного результату, пріоритет надавався HR з багатфакторною корекцією. До популяцій, що представляли інтерес, входили дорослі з ЦД 2-го типу, ХХН або СН; однак остаточною популяцією дослідження складалася переважно з пацієнтів з ЦД 2-го типу, або досліджень, в яких більшість учасників (> 85 %) мали ЦД 2-го типу. До цього огляду не були включені дослідження, які зосереджувалися виключно на м'яких або сурогатних кінцевих точках або досліджували педіатричні популяції.

Дослідження були завантажені в Covidence, і два автори незалежно один від одного проаналізували реферати, провели повний огляд текстів та витягли дані. Будь-які питання під час цього процесу вирішувалися шляхом консенсусу. Для оцінки методологічної якості включених РКД використовувався інструмент Cochrane Risk of Bias 2.0 (RoB 2.0) [17], а для оцінки обсерваційних досліджень — шкала Ньюкасла-Оттави [18]. Статистичний аналіз та створення forest plot були виконані за допомогою програмного забезпечення RStudio (версія 4.3.2) та пакетів meta і metafor [19, 20]. Метааналізи проводилися з використанням моделей випадкових ефектів з обмеженою оцінкою максимальної ймовірності. Для аналізу РКД гетерогенність ефектів лікування за базовим статусом іНЗКТГ2 оцінювалася за допомогою метарегресії з використанням пакета metafor [19]. Forest plot представляли коефіцієнти ризику (HR) з відповідними 95 % довірчими інтервалами (ДІ), причому статистична значущість визначалася як значення $p < 0,05$. Гетерогенність оцінювали за допомогою тесту хі-квадрат (Q Кокрана) ($\alpha = 0,10$), а її величину кількісно оцінювали за допомогою статистики I^2 . Логарифмічно перетворені HR та відповідні стандартні похибки з рандомізованих контрольованих досліджень моделювали за допомогою метарегресії з випадковими ефектами з обмеженою оцінкою максимальної ймовірності та коригуванням Гартунга-Кнаппа. Крім того, для даних спостережного дослідження ми провели аналіз підгруп для вивчення потенційних джерел гетерогенності. Для аналізу підгруп дослідження були стратифіковані за базовим ризиком на дві групи: (1) популяції з нижчим ризиком ЦД 2-го типу та (2) популяції з ЦД 2-го типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями (наприклад, ІМ, гострий коронарний синдром (ГКС) або АСССЗ).

Результати

Процес відбору досліджень

Всього з MEDLINE та EMBASE було вилучено 3161 дослідження, а ще одне було виявлено за допомогою джерел сірої літератури. Після видалення дублікатів залишилося 2872 унікаль-

них записи. В результаті відбору за назвою та рефератом було відібрано 29 статей для оцінки повного тексту. З них 14 відповідали критеріям придатності та були включені для вилучення даних. Цей остаточний набір складався з чотирьох пост-хок аналізів [21–24] чотирьох РКД [25–28] та десяти обсерваційних досліджень [29–38]. Процес відбору досліджень ілюструється на діаграмі PRISMA (додаткова ілюстрація S1).

Базова інформація про дослідження

Базова інформація про включені РКД представлена в додатковій таблиці S1, а про включені обсерваційні дослідження — в додаткових таблицях S2 і S3. Усі дані РКД включали популяції з ЦД 2-го типу, причому в дослідженнях AMPLITUDE-O, Harmony Outcomes і SOUL брали участь пацієнти з супутніми ССЗ або анамнезом АСССЗ, а в дослідженні FLOW — пацієнти з супутньою ХХН. Усі включені обсерваційні дослідження представляли популяції хворих на діабет або популяції з високою (> 85 %) частотою ЦД 2-го типу. Багато з включених обсерваційних досліджень включали пацієнтів з додатковими супутніми захворюваннями, такими як ГКС, ІМ, АСССЗ, серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) або СНзбФВ. У додатковій таблиці S4 підсумовано популяції включених обсерваційних досліджень.

Ризик упередженості

Для оцінки включених РКД було використано інструмент Cochrane RoB 2.0. Усі дослідження були визнані такими, що мають низький ризик в цілому, та низький ризик для всіх сфер, включаючи процес рандомізації, відхилення від втручання, відсутність даних про результати, вимірювання результатів та повідомлення про результати. Для оцінки включених обсерваційних досліджень використовувалася шкала Ньюкасла-Оттави. Більшість досліджень отримали 8 балів з 9, причому відрахування, як правило, були пов'язані з недостатнім спостереженням або неможливістю продемонструвати, що результати, які представляли інтерес, ніколи не виникали до початку дослідження. Повні таблиці ризику упередженості можна знайти в додаткових таблицях S5 і S6.

Дані рандомізованих контрольованих досліджень

Серйозні несприятливі серцево-судинні події

Всього в аналіз MACE було включено чотири РКД. У пацієнтів, які на початку дослідження застосовували іНЗКТГ2 та отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,85 (95 % ДІ 0,70–1,03) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR становив 0,82 (95 % ДІ 0,76–0,90). Не було виявлено ознак гетерогенності в жодній з підгруп ($I^2=0$ % для обох). Метарегресія не показала значущої взаємодії за базовим застосуванням іНЗКТГ2 (p для взаємодії=0,730). Хоча лише одна підгрупа досягла статистичної значущості, незначуще значення p для взаємодії ($p=0,730$) вказує на відсутність переконливих доказів диференційованого ефекту лікування арГПП-1 на основі базового застосування іНЗКТГ2 (рис. 1, панель А).

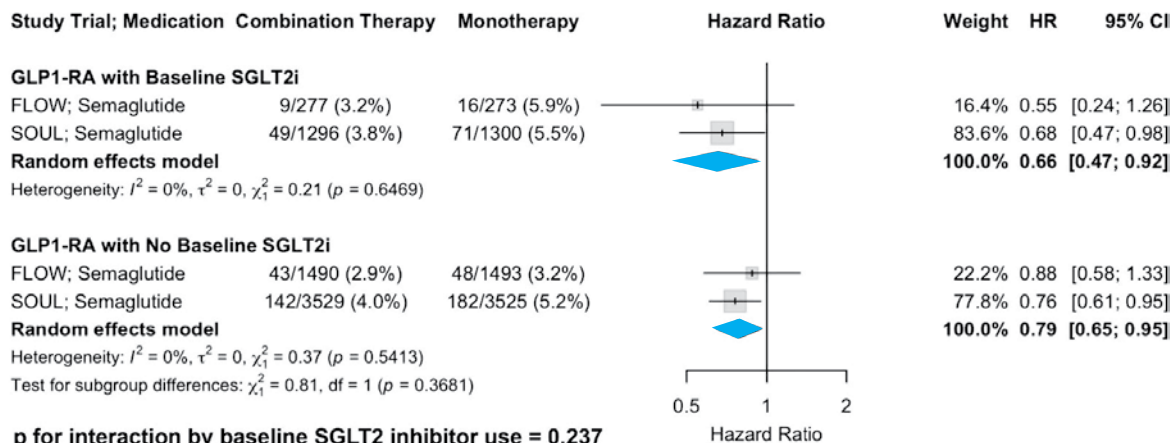
Серцево-судинна смертність

Всього в аналіз серцево-судинної смертності було включено чотири РКД. У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,78 (95 % ДІ 0,49–1,25) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR становив 0,85 (95 % ДІ 0,73–0,99). Була мінімальна до помірної гетерогенності у підгрупах ($I^2=24,8$ % та 26,3 % відповідно). Не було виявлено значущої взаємодії за базовим застосуванням іНЗКТГ2 (p для взаємодії=0,889), що підтверджує послідовне зниження серцево-судинної смертності при терапії арГПП-1 незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 1, панель В).

Нефатальний інфаркт міокарда

Всього в аналіз нефатального ІМ було включено два РКД. У пацієнтів, які на початку дослідження застосовували іНЗКТГ2 та отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,66 (95 % ДІ 0,47–0,92) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без застосування іНЗКТГ2 на початку дослідження, об'єднаний HR становив 0,79 (95 % ДІ

A) Нефатальний інфаркт міокарда



B) Нефатальний інсульт

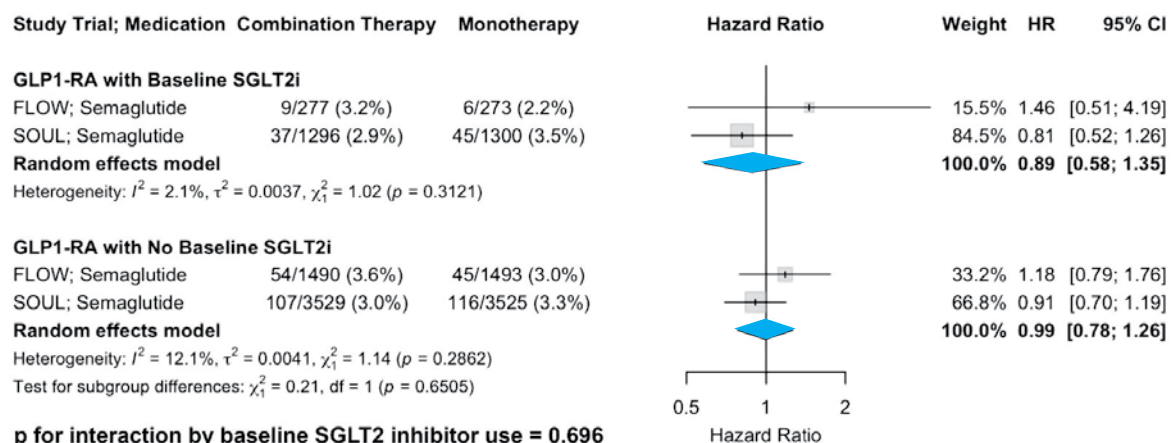


Рис. 1. Діаграми, що показують вплив терапії арГПП-1 на А МАСЕ та В серцево-судинну смертність у різних РКД, стратифікованих за початковим застосуванням іНЗКТГ2, з р-значеннями для показаної взаємодії

0,65–0,95). Не було виявлено ознак гетерогенності в жодній з підгруп ($I^2=0\%$ для обох). Не було виявлено значущої взаємодії за початковим застосуванням іНЗКТГ2 (р для взаємодії = 0,237), що підтверджує послідовне зниження нефатального ІМ при терапії арГПП-1 незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 2, панель А).

Нефатальний інсульт

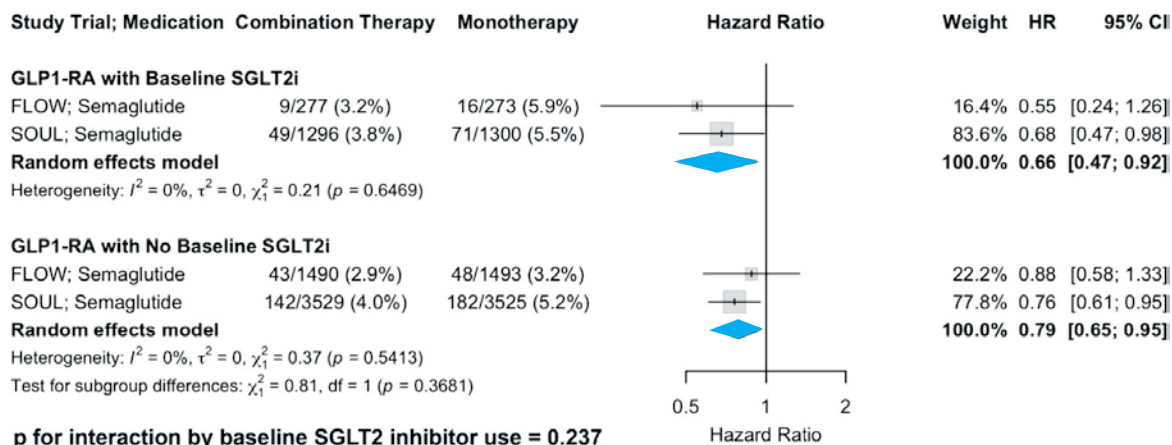
Всього в аналіз нефатального інсульту було включено два РКД. У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,89 (95 % ДІ 0,58–1,35) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR ста-

новив 0,99 (95% ДІ 0,78–1,26). У підгрупах спостерігалася мінімальна гетерогенність ($I^2=2,1\%$ та $12,1\%$ відповідно). Не було виявлено значущої взаємодії залежно від застосування іНЗКТГ2 на початку дослідження (р для взаємодії=0,696), що свідчить про подібний ефект терапії арГПП-1 на нефатальний інсульт незалежно від лікування іНЗКТГ2 на початку дослідження (рис. 2, панель В).

Смертність від усіх причин

Всього в аналіз загальної смертності було включено чотири РКД. У пацієнтів з початковим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,85 (95 % ДІ 0,68–1,07) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1

A) Нефатальний інфаркт міокарда



B) Нефатальний інсульт

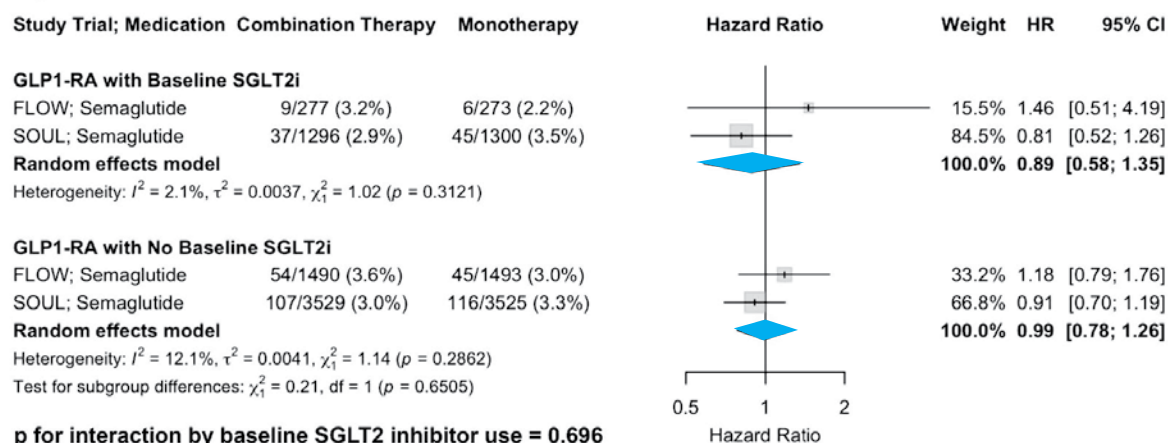


Рис. 2. Діаграми, що показують вплив терапії арГПП-1 на А нефатальний ІМ та В нефатальний інсульт у різних РКД, стратифікованих за використанням іНЗКТГ2 на початку дослідження, з р значеннями для показаної взаємодії

без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR становив 0,89 (95 % ДІ 0,81–0,98). Не було виявлено ознак гетерогенності в жодній з підгруп ($I^2=0\%$ для обох). Не було виявлено значущої взаємодії за початковим застосуванням іНЗКТГ2 (p для взаємодії=0,682), що підтверджує послідовне зниження загальної смертності при терапії арГПП-1 незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 3, панель А).

Госпіталізація з приводу серцевої недостатності

Всього в аналіз госпіталізації з приводу СН було включено три рандомізовані контрольовані дослідження. У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували те-

рапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,58 (95 % ДІ 0,35–0,94) порівняно з плацебо. У пацієнтів, які отримували терапію арГПП-1 без базового іНЗКТГ2, об'єднаний HR становив 0,73 (95 % ДІ 0,63–0,85). Не було виявлено ознак гетерогенності в жодній з підгруп ($I^2 = 0\%$ для обох). Не було значущої взаємодії за базовим застосуванням іНЗКТГ2 (p для взаємодії=0,257), що підтверджує послідовне зниження госпіталізації з приводу СН при терапії арГПП-1 незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 3, панель В).

Комбінований результат щодо нирок

Всього в аналіз комбінованого результату щодо нирок було включено два РКД. Комбінований

результат щодо нирок AMPLITUDE-O включав випадки макроальбумінурії, стійке зниження розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (рШКФ) на ≥ 40 % протягом щонайменше 30 днів, початок замісної ниркової терапії або стійке зниження рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² протягом ≥ 30 днів. FLOW визначив нирковий результат як чотирикомпонентний комплекс, що складається з початку стійкого зниження рШКФ ≥ 50 % від вихідного рівня, ниркової недостатності (початок хронічного діалізу, трансплантація нирки або стійке зниження рШКФ < 15 мл/хв/1,73 м² протягом ≥ 28 днів) або смерті через ниркові причини. У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,78 (95 % ДІ 0,35–1,73). У пацієнтів з базовим застосуванням іНЗКТГ2, які отримували терапію арГПП-1, об'єднаний HR становив 0,72 (95 % ДІ 0,63–0,82). Була значна гетерогенність у підгрупі з використанням іНЗКТГ2 ($I^2=81,6$ %), але не в тих, хто не використовував ($I^2=0$ %). Не було виявлено значущої взаємодії за застосуванням іНЗКТГ2 (р для взаємодії=0,890), що вказує на те, що терапія арГПП-1 була пов'язана з послідовним результатом незалежно від супутнього лікування іНЗКТГ2 (рис. 3, панель С).

Дані спостережного дослідження (комбінована терапія іНЗКТГ2 та арГПП-1)

Серйозні серцево-судинні побічні ефекти

Всього в аналіз MACE було включено шість обсерваційних досліджень. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, було виявлено значне зниження MACE на 41 % (HR=0,59; 95 % ДІ 0,47–0,75). У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію з монотерапією арГПП-1, спостерігалася незначна тенденція до зниження частоти MACE з об'єднаним HR 0,38 (95 % ДІ 0,09–1,64). Гетерогенність була значною в обох порівняннях ($I^2=91,5$ % та 76,4 % відповідно) (рис. 4, панель А).

Серцево-судинна смертність

Всього в аналіз серцево-судинної смертності було включено два обсерваційні дослідження. У

дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, спостерігалася незначна тенденція до зниження серцево-судинної смертності (HR=0,73; 95 % ДІ 0,51–1,03) з низькою гетерогенністю ($I^2 = 22,9$ %). В одному дослідженні порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1 і виявили значне зниження ризику серцево-судинної смертності на 65 % (HR=0,35; 95 % ДІ 0,15–0,80) (рис. 4, панель В).

Інфаркт міокарда

Всього в аналіз інфаркту міокарда було включено п'ять обсерваційних досліджень. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, було виявлено зниження частоти ІМ на 27 % (HR=0,73; 95 % ДІ 0,61–0,88) із значною гетерогенністю ($I^2=61,9$ %). У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1, було зафіксовано зниження ризику ІМ на 7 % (HR=0,93; 95 % ДІ 0,88–0,97) без гетерогенності ($I^2=0$ %) (рис. 4, панель С).

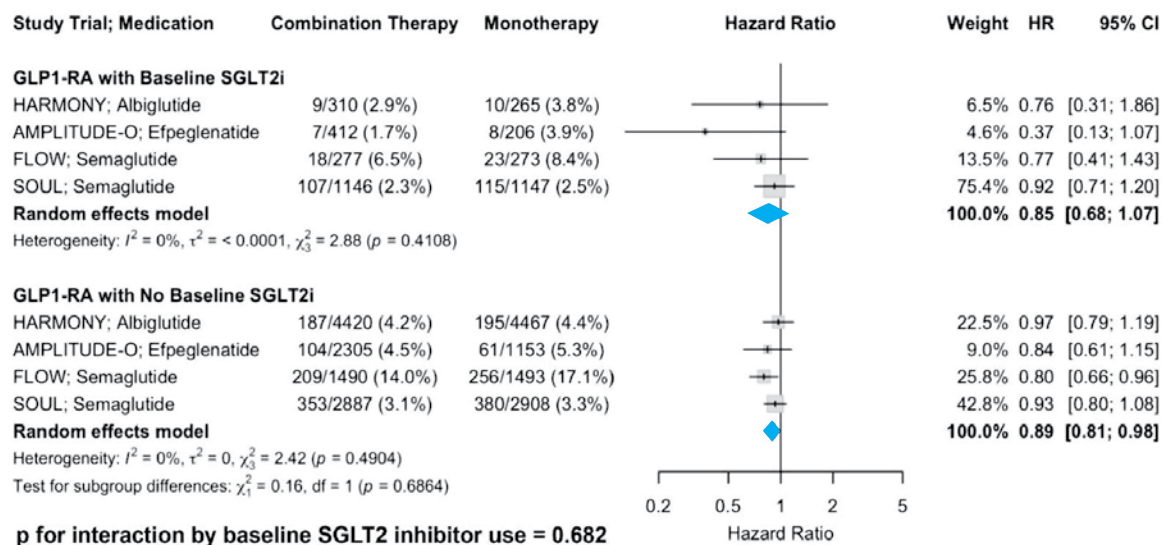
Інсульт

Всього в аналіз інсульту було включено п'ять обсерваційних досліджень. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, ризик інсульту знизився на 28 % (HR=0,72; 95 % ДІ 0,53–0,97) із значною гетерогенністю ($I^2=79,9$ %). У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1, ризик інсульту знизився на 8 % (HR=0,92; 95 % ДІ 0,88–0,96) без гетерогенності ($I^2=0$ %) (рис. 5, панель А).

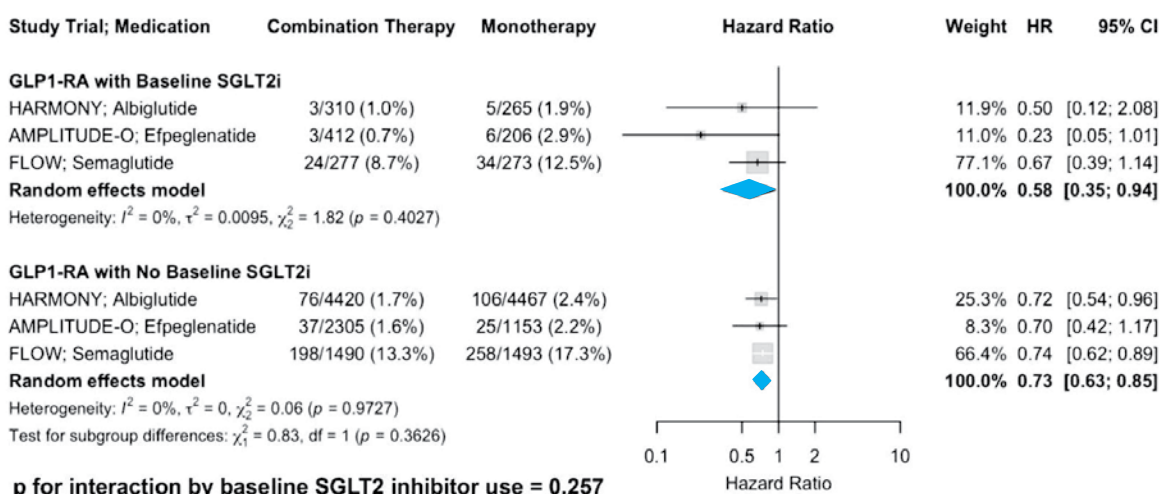
Смертність від усіх причин

Всього в аналіз загальної смертності було включено сім обсерваційних досліджень. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, було виявлено значне зниження загальної смертності на 43 % (HR=0,57; 95 % ДІ 0,48–0,67). У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1, було виявлено зниження

A) Смертність від усіх причин



B) Госпіталізація з приводу серцевої недостатності



C) Комбінований результат щодо нирок

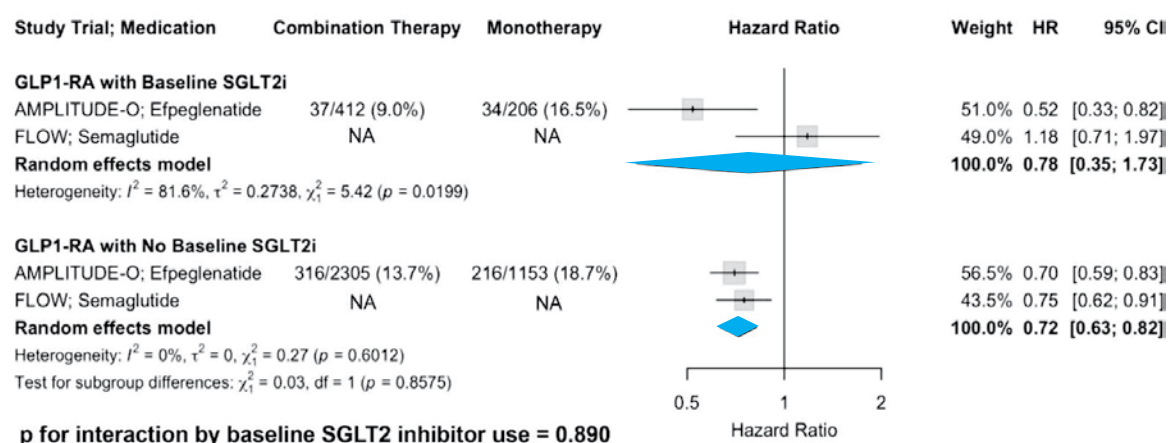
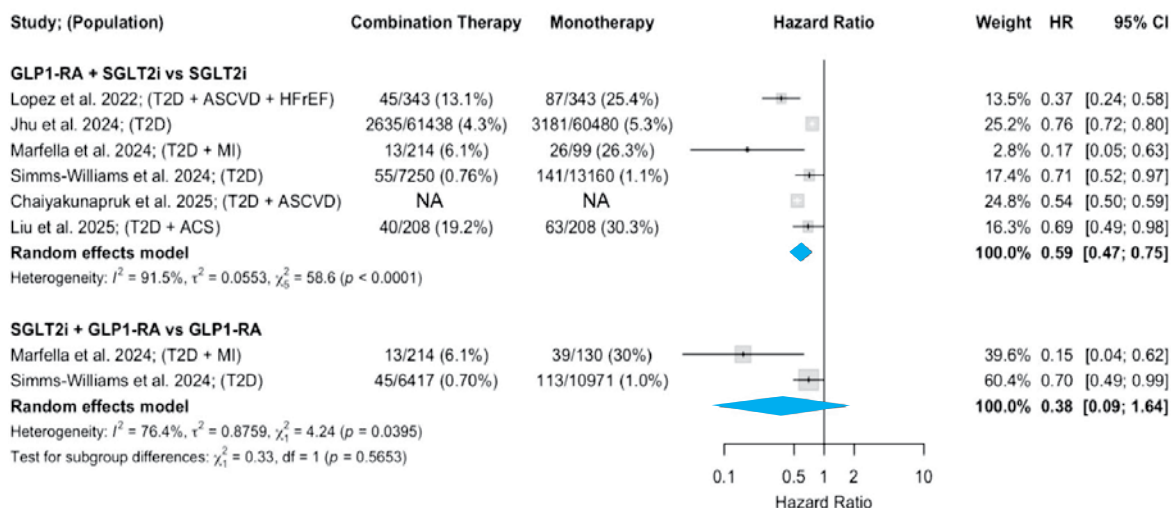
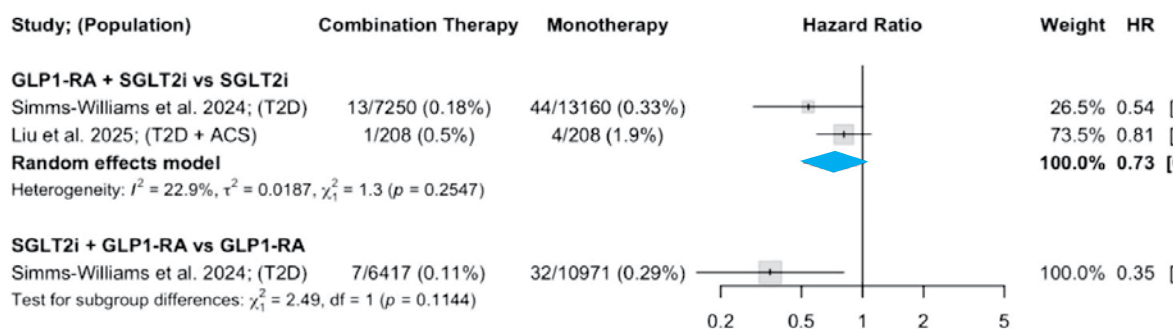


Рис. 3. Діаграми, що показують вплив терапії аРГПП-1 на А загальну смертність, В госпіталізацію з приводу СН та С комбінований результат щодо нирок у різних РКД, стратифікованих за початковим застосуванням ІНЗКТГ2, з р-значеннями для показаної взаємодії

A) Серйозні серцево-судинні побічні ефекти



B) Серцево-судинна смертність



C) Інфаркт міокарда

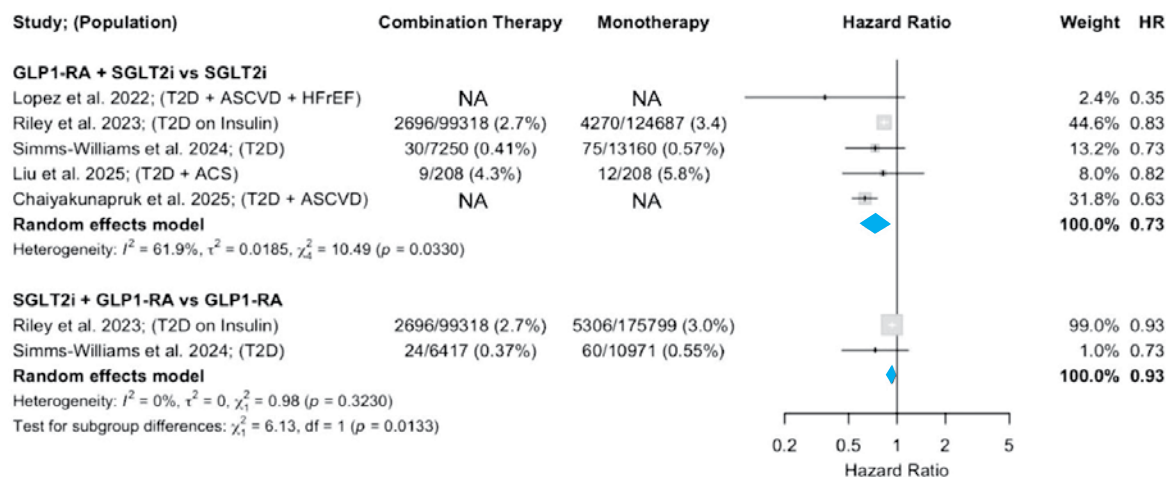


Рис. 4. Діаграми, що показують вплив комбінованої терапії арГППІ-1 та іНЗКІТ2 порівняно з монотерапією на А МАСЕ, В серцево-судинну смертність та С інфаркт міокарда в різних обсерваційних дослідженнях

загальної смертності на 41 % (HR=0,59; 95 % ДІ 0,49–0,70). Гетерогенність була помірною до значної в усіх порівняннях ($I^2=73,4$ % та 37 % відповідно) (рис. 5, панель В).

Госпіталізація/події, пов'язані із серцевою недостатністю

Всього в аналіз госпіталізації або подій, пов'язаних із серцевою недостатністю, було включено три обсерваційні дослідження. У дослідженнях, в яких порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2, було виявлено значне зниження на 29 % часу до першої госпіталізації/події, пов'язаної з СН (HR=0,71; 95 % ДІ 0,59–0,86) із значною гетерогенністю ($I^2=95,2$ %). В одному дослідженні порівнювали комбіновану терапію арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією арГПП-1 і виявили скорочення часу до першої госпіталізації з приводу СН на 16 % (HR = 0,84; 95 % ДІ 0,80–0,87) (рис. 5, панель С).

Серйозні ниркові події

В одному дослідженні порівнювали вплив комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією на серйозні ниркові події, які включали частоту гострого ураження нирок, ХХН, ниркову недостатність, хронічну гіпертонічну ниркову хворобу та ниркові ускладнення діабету. У пацієнтів з ЦД 2-го типу комбінована терапія була пов'язана з HR 0,43 (95 % ДІ 0,23–0,80) порівняно з монотерапією арГПП-1 та HR 0,67 (95 % ДІ 0,32–1,41) порівняно з монотерапією іНЗКТГ2.

Аналіз підгруп

З огляду на гетерогенність досліджуваних популяцій було проведено аналіз підгруп. Було досліджено дві підгрупи: (1) популяція з ЦД 2-го типу з нижчим ризиком, визначена як дослідження, що включали широку когорту ЦД 2-го типу або загальну популяцію з високою частотою ЦД 2-го типу, без необхідності наявності додаткових супутніх захворювань або ознак високого ризику (наприклад, інфаркт міокарда в анамнезі або застосування інсуліну); та (2) популяція з ЦД 2-го типу та судинними або коронарними захворюваннями, визначена як дослідження, що включали учасників із

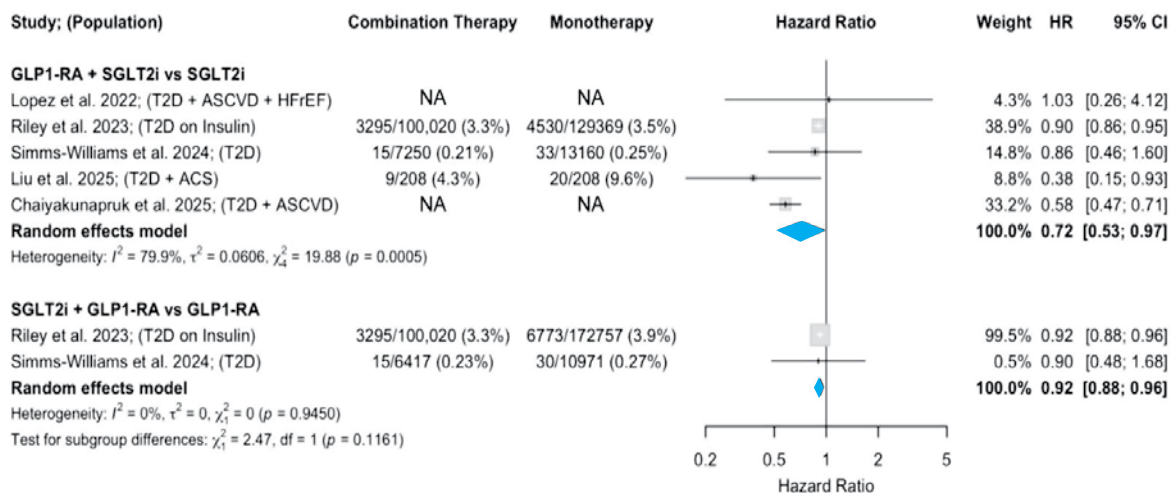
супутніми ГКС, ІМ або АСССЗ. Діаграми та HR з 95 % ДІ представлені в додатковому додатку (додаткові рисунки S2-S12). У першій підгрупі лише MACE та загальна смертність мали достатньо даних для статистичного аналізу порівняння комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2. MACE було значно зменшено на 24 % (HR=0,76; 95 % ДІ 0,72–0,80), без спостережуваної гетерогенності ($I^2=0$ %) (додатковий рисунок S2). Смертність від усіх причин також була значно зменшена на 44 % (HR=0,56; 95 % ДІ 0,48–0,65); гетерогенність була помірною ($I^2=45,2$ %), але нижчою, ніж та, що спостерігалася в загальній популяції (додатковий рисунок S10). У підгрупі пацієнтів з ЦД 2-го типу з судинними або коронарними захворюваннями було достатньо даних для аналізу порівняння комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2 з монотерапією іНЗКТГ2 щодо MACE, ІМ, інсульту та загальної смертності. MACE було значно зменшено на 50 % (HR=0,50; 95 % ДІ 0,36–0,69) з помірною гетерогенністю ($I^2 = 61,1$ %), яка була нижчою, ніж у загальній популяції (додатковий рисунок S3). ІМ та інсульт були значно зменшені на 36 % (HR = 0,64; 95 % ДІ 0,54–0,75) та на 43 % (HR=0,57; 95 % ДІ 0,47–0,70) відповідно, без гетерогенності ($I^2=0$ % для обох). У цій підгрупі населення загальна смертність втратила значущість (HR=0,48; 95% ДІ 0,18–1,28), а гетерогенність стала значною ($I^2=92$ %) (додаток, рис. S11).

Дані спостережних досліджень

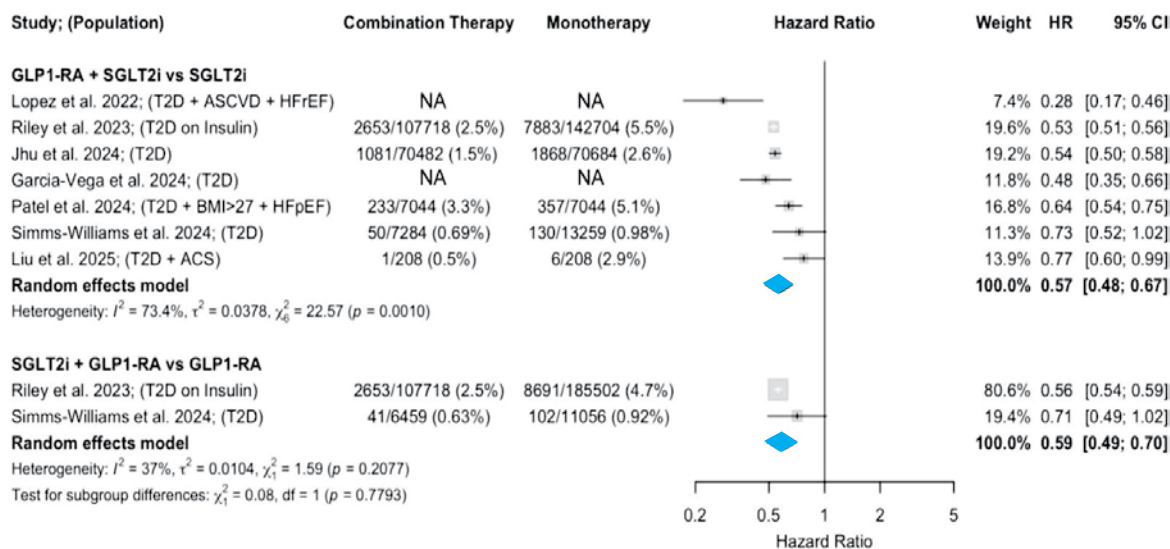
Комбінована терапія фінереноном і іНЗКТГ2

В одному дослідженні порівнювали комбіновану терапію фінереноном і іНЗКТГ2 з використанням кожного з цих препаратів окремо [29]. Це дослідження вивчалися MACE, загальна смертність та серйозні побічні ефекти з боку нирок (МАКЕ), які визначалися як ХХН 5 стадії або необхідність діалітичної терапії чи трансплантації нирки. Пацієнти були підібрані за індексом схильності; всі пацієнти мали ХХН, а більшість — ЦД 2-го типу, з поширеністю від 87,1 до 89,2 % у всіх групах лікування.

A) Інсульт



B) Смертність від усіх причин



C) Госпіталізація/події, пов'язані із серцевою недостатністю

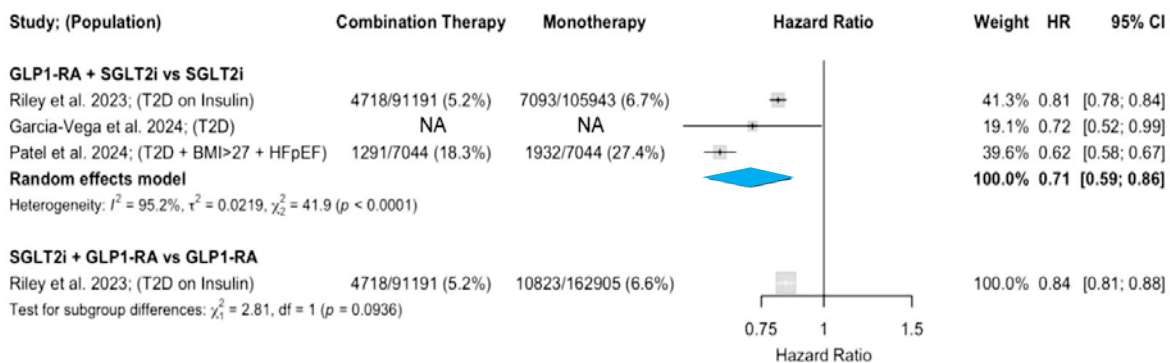


Рис. 5. Діаграми, що показують ефекти комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2 порівняно з монотерапією на А інсульт, В загальну смертність та С госпіталізацію/події, пов'язані з СН, в обсерваційних дослідженнях

Серцево-судинні та ниркові результати подвійної комбінованої терапії з арГПП-1 та іНЗКТГ2 Систематичний огляд та метааналіз				
Результати	Рандомізовані контрольовані дослідження			
	Вплив арГПП-1 за використанням іНЗКТГ2 на початковому рівні (p-взаємодія)			
Основні несприятливі серцеві події	p-взаємодія = ns			
Смертність від серцево-судинних захворювань	p-взаємодія = ns			
Нефатальний інфаркт міокарда	p-взаємодія = ns			
Нефатальний інсульт	p-взаємодія = ns			
Смертність з усіх причин	p-взаємодія = ns			
Госпіталізація з приводу серцевої недостатності	p-взаємодія = ns			
Сукупний показник ниркової недостатності	p-взаємодія = ns			
Результати	Спостережувальні дослідження			
	арГПП-1 та іНЗКТГ2 проти іНЗКТГ2	іНЗКТГ2 та арГПП-1 проти арГПП-1	Фінеренон і іНЗКТГ2 проти іНЗКТГ2	іНЗКТГ2 та фінеренон проти фінеренону
Основні несприятливі серцеві події	↓ 41 %	ns	ns	ns
Смертність від серцево-судинних захворювань	ns	↓ 65 %		
Інфаркт міокарда	↓ 27 %	↓ 7 %		
Інсульт	↓ 28 %	↓ 8 %		
Смертність від усіх причин	↓ 43 %	↓ 41 %	↓ 59 %	↓ 69 %
Серцева недостатність Госпіталізація/Події	↓ 29 %	↓ 16 %		
Ниркові результати	ns	↓ 57 %*	↓ 56 % †	↓ 80 % †

Рис. 6. Підсумок результатів РКД та обсерваційних досліджень

Примітки: арГПП-1 — агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; іНЗКТГ2 — інгібітори натрійзалежного котранспортеру глюкози 2 типу; NS — не значуще; * — серйозні ниркові події: гостре ураження нирок, хронічна ниркова недостатність, ниркова недостатність, хронічна гіпертонічна ниркова хвороба та ниркові ускладнення діабету; † — серйозні побічні ниркові події: ХХН 5 стадії або необхідність діалітичної терапії чи трансплантації нирки.

Комбінована терапія фінереноном та іНЗКТГ2 в порівнянні з монотерапією іНЗКТГ2
Протягом середнього періоду спостереження $12,2 \pm 9,7$ місяців у групі комбінованої терапії фінереноном і іНЗКТГ2 ризик МАКЕ знизився на 56 % порівняно з монотерапією іНЗКТГ2 (HR=0,44; 95 % ДІ 0,22–0,89). Смертність від усіх причин була на 59 % нижчою в групі комбінованої терапії порівняно з монотерапією іНЗКТГ2 (HR=0,41; 95 % ДІ 0,17–0,96). Не було значущої різниці в МАСЕ між групами лікування (HR=0,66 95 % ДІ 0,27–1,61).

Підсумок результатів

На рисунку 6 наведено візуальне узагальнення результатів аналізу, стратифікованого за РКД та обсерваційними дослідженнями.

Обговорення

Результати рандомізованих досліджень

Цей метааналіз чотирьох РКД, в яких оцінювали агоністи рецепторів ГПП-1 у осіб з ЦД 2-го типу, демонструє послідовний вплив на кілька кардіоренальних результатів, незалеж-

но від початкового застосування іНЗКТГ2. Наші результати узгоджуються з попередньою роботою Neuen et al., яка включала дані з Harmony Outcomes, AMPLITUDE-O та FLOW [39]. Наше дослідження розширює базу доказів, включаючи нові дані з дослідження SOUL. Метарегресійний аналіз не виявив значущої взаємодії між початковим застосуванням іНЗКТГ2 та ефектом лікування терапією арГПП-1 за ключовими кінцевими точками, включаючи MACE, серцево-судинну смертність, нефатальний інфаркт міокарда, нефатальний інсульт, смертність від усіх причин, госпіталізацію з приводу серцевої недостатності та комбінований нирковий результат. Це свідчить про те, що терапія арГПП-1 надає додаткову кардіопротекторну користь незалежно від супутньої терапії іНЗКТГ2. Хоча включені РКД не були спеціально розроблені для оцінки ефективності комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2, проте послідовна спрямованість ефектів лікування в підгрупах, стратифікованих за базовим застосуванням іНЗКТГ2 для декількох кінцевих точок, підкреслює потенційну корисність стратегій з двома препаратами. Ці результати слід інтерпретувати в контексті та з урахуванням обмежень пост-хок аналізу. Остаточні висновки щодо додаткової користі комбінованої терапії для жорстких клінічних кінцевих точок вимагатимуть проспективних досліджень, спеціально розроблених для цієї мети. Тим не менш, кілька рандомізованих досліджень оцінювали сурогатні кінцеві точки. Попередній метааналіз восьми РКД продемонстрував, що порівняно з монотерапією, комбінована терапія арГПП-1 та іНЗКТГ2 призвела до більшого зниження гемоглобіну А1с, глюкози плазми натще, холестерину ліпопротеїдів низької щільності та систолічного артеріального тиску [40]. Аналіз РКД з іНЗКТГ2 показав послідовне зниження MACE, госпіталізації з приводу СН та прогресування ХХН незалежно від початкового застосування арГПП-1, як продемонстрував нещодавній аналіз консорціуму SMART-C, що охопив понад 73 000 осіб з ЦД 2-го типу [13]. Аналогічно, РКД з фінереноном не були включені в наш аналіз, оскільки попередні дослідження вже провели комп-

лексні аналізи, і з того часу не було опубліковано нових даних, що мають відношення до нашого аналізу [14–16]. Об'єднаний аналіз досліджень FIGARO та FIDE-LIO, в яких оцінювалася ефективність фінеренону при ДКД, показав, що значення p для взаємодії були $>0,05$ як для серцево-судинних, так і для ниркових комбінованих результатів, незалежно від того, чи застосовувався фінеренон разом з арГПП-1 або іНЗКТГ2, чи без них [1415]. Це свідчить про те, що ефективність фінеренону зберігається незалежно від початкового застосування арГПП-1 або іНЗКТГ2. Нещодавно опубліковане дослідження CONFIDENCE безпосередньо рандомізувало пацієнтів з ХНН і ЦД 2-го типу до комбінованої терапії фінереноном та емпагліфлозином або монотерапії [41]. Хоча жорсткі клінічні кінцеві точки не оцінювалися, комбінована терапія призвела до 29 % більшого зниження співвідношення альбумін/креатинін порівняно з монотерапією фінереноном і до 32 % більшого зниження порівняно з монотерапією емпагліфлозином [41]. Спостережуване зниження альбумінуриї має прогностичне значення, оскільки попередні метааналітичні дані свідчать, що зниження на 30 % пов'язане з 27 % зниженням ризику комбінованих ниркових ускладнень [42]. Фінеренон також має докази ефективності при СНзбФВ. Пост-хок аналіз дослідження FINE-ARTS, в якому брали участь пацієнти з СНзнФВ або СНзбФВ, виявив p -значення для взаємодії $>0,05$ між пацієнтами з базовим застосуванням іНЗКТГ2 та без нього для комбінованого результату загального погіршення подій ФВ та серцево-судинної смертності [43], що свідчить про те, що переваги фінеренону були однаковими незалежно від базової терапії іНЗКТГ2. Дослідження CONFIRMATION-HF — це РКД, яке наразі проводиться з метою оцінки ефективності комбінованої терапії фінереноном та іНЗКТГ2 у ширшій популяції пацієнтів із СН [44].

Спостережні дані

Хоча рандомізовані дослідження в цьому аналізі базувалися на метарегресії, стратифікованій за початковим застосуванням

іНЗКТГ2 для оцінки потенційних відмінностей у лікувальному ефекті, спостережні дослідження дозволили провести більш прямі статистичні порівняння між комбінованою терапією та монотерапією. Реальні дані світу послідовно свідчили про те, що подвійна терапія асоціюється з більшим зниженням різних кардіоренальних результатів. Ці результати надають додаткову інформацію про ефективність комбінованої терапії в повсякденній клінічній практиці, де рішення про лікування приймаються з урахуванням індивідуальних профілів ризику та терапевтичних цілей. Спостережні дослідження охоплюють ширше коло пацієнтів з ЦД 2-го типу, включаючи тих, хто має в анамнезі ІМ або прогресуючу хворобу на інсуліні. Таким чином, вони забезпечують цінну зовнішню валідність і можуть краще відображати потенційні переваги впровадження подвійної терапії на рівні популяції. Однак було виявлено значну гетерогенність за кількома результатами, і інтерпретація повинна бути стриманою через властиві обмеження дизайну спостережних досліджень [45]. Незважаючи на ці обмеження, узгодженість результатів у різних популяціях та клінічних умовах підкріплює аргументи на користь комбінованої терапії як життєздатної стратегії для пацієнтів з високим ризиком. Якщо врахувати біологічну правдоподібність синергетичних механізмів та підтверджуючі дані клінічних випробувань, ці результати спостережних досліджень підкреслюють необхідність проведення спеціального рандомізованого клінічного випробування для оцінки додаткової користі подвійної терапії для важких клінічних результатів. Дані спостереження, що вивчають жорсткі кінцеві точки комбінованої терапії фінереноном, були обмежені одним дослідженням, в якому вивчалася комбінована терапія фінереноном і іНЗКТГ2 [29]. Воно виявило значне зниження МАКЕ і загальної смертності порівняно з монотерапією, а також тенденцію до зниження МАСЕ [29]. Хоча як дані спостережень, так і дані РКД вказують на переваги комбінованої терапії іНЗКТГ2 та арГПП-1, більша кількість результатів досягла значущості в порівнянні спостере-

жень комбінованої терапії з монотерапією іНЗКТГ2, порівняно з аналізом підгруп РКД арГПП-1 з плацебо у пацієнтів з вихідним рівнем іНЗКТГ2. Ця розбіжність може бути наслідком відмінностей у дизайні досліджень. Хоча дані спостереження порівнюють стратегії лікування в ширших клінічних популяціях, дані РКД відображають аналіз підгруп, які не були спеціально розроблені для оцінки комбінованої терапії. Крім того, інші фактори, такі як відмінності в базовому ризику, критерії включення та періоди спостереження, можуть додатково пояснити різницю в розмірі ефекту. Послідовна спрямованість переваг у різних дизайнах досліджень, хоча і з різною величиною та статистичною значущістю, підтверджує ефективність комбінованої терапії іНЗКТГ2 та арГПП-1; однак, для визначення ступеня переваг необхідні додаткові докази з досліджень, спеціально розроблених для оцінки комбінованої терапії.

Клінічні наслідки

З механічної точки зору іНЗКТГ2, арГПП-1 та фінеренон діють через різні шляхи, що підтверджує обґрунтованість комбінованої терапії для поліпшення клінічних результатів. іНЗКТГ2 діють переважно шляхом інгібування реабсорбції глюкози та натрію в проксимальних канальцях, що призводить до натрійурезу, глюкозурії та посилення тубулогломерулярного зворотного зв'язку [46]. Крім того, іНЗКТГ2 мають проти-запальні та антифіброзні властивості та покращують енергетичний метаболізм міокарда та нирок [47]. Аналогічно, арГПП-1 знижують кардіоренальний ризик за допомогою комбінації прямих та непрямих механізмів. Їх основні механізми включають поліпшення глікемічного контролю та зниження ваги, що знижує артеріальний тиск і сприятливо впливає на ліпідний профіль, що в сукупності сприяє зниженню кардіоренального ризику [48]. арГПП-1 також зменшують ниркові події, частково завдяки поліпшенню внутрішньониркової гемодинаміки [49], та обмежують серцево-судинні події завдяки прямому антиатеросклеротичному ефекту [50]. Фінеренон діє шляхом селективного антагонізму мінералокортикоїдних ре-

цепторів, тим самим зменшуючи запалення, окислювальний стрес та фіброз у серці та нирках [51]. Комбінація іНЗКТГ2 та арГПП-1 загалом має сприятливий профіль безпеки [52]. Для комбінованої терапії іНЗКТГ2 та арГПП-1 побічні ефекти зазвичай обмежуються тими, що вже пов'язані з кожною класом ліків, такими як інфекції сечостатевої системи від іНЗКТГ2 та шлунково-кишкові симптоми від арГПП-1, без доказів синергетичної токсичності від їх комбінованого застосування [52]. Фінеренон має покращений профіль безпеки порівняно з традиційними стероїдними МРА [53]. Однак реальне застосування цих комбінованих терапій залишається обмеженим, що підкреслює необхідність цілеспрямованих стратегій впровадження та реформ на системному рівні для сприяння рівному доступу до цих науково обґрунтованих методів лікування для клінічно відповідних пацієнтів.

Обмеження та майбутні напрямки

Цей метааналіз має обмеження, які слід враховувати при інтерпретації результатів. Включені РКД не були розроблені для прямої оцінки ефективності комбінованої терапії арГПП-1 та іНЗКТГ2; натомість аналіз базувався на постфактум оцінках базового використання іНЗКТГ2 в дослідженнях арГПП-1, які за своєю суттю обмежені зниженою статистичною потужністю та потенційними залишковими факторами, що можуть спричинити плутанину [54]. Крім того, обмежена кількість РКД, що повідомляють про комбіновані ниркові результати (n=2), нефатальний інфаркт міокарда (n = 2) та нефатальний інсульт (n=2), призвела до широких довірчих інтервалів у деяких випадках, що знизило точність об'єднаних оцінок. Це було особливо очевидним в аналізі комбінованих результатів щодо нирок, де висока гетерогенність у групі порівняння монотерапії іНЗКТГ2 ($I^2=81,6\%$) ще більше ускладнює інтерпретацію, ймовірно, частково через різні визначення результатів у дослідженнях AMPLITUDE-O та Harmony Outcome. Аналогічно, значна гетерогенність спостерігалася в багатьох результатах в обсерваційних метааналізах, більшість з яких показали значення $I^2 > 50\%$. Це слід враховувати при інтерпретації

результатів цього аналізу. Це було в основному обумовлено відмінностями в популяціях дослідження, оскільки гетерогенність часто була нижчою в аналізі підгруп; хоча гетерогенність слід інтерпретувати обережно, коли кількість досліджень є низькою [55]. Спостережні дослідження також піддаються невимірюваним факторам, що можуть впливати на результати [56], включаючи соціально-економічні фактори, доступ до медичної допомоги та змінні способу життя. Крім того, дані про комбінацію фінеренону були обмеженими, а остаточні дані про ниркові кінцеві точки були нечисленними. Нарешті, це дослідження не було зареєстровано заздалегідь. Майбутні дослідження повинні надавати пріоритет РКД, спеціально розробленим для оцінки додаткових переваг комбінованої терапії щодо жорстких клінічних кінцевих точок. Майбутні дослідження також повинні вивчити комбіноване застосування всіх трьох класів ліків, щоб краще зрозуміти їх потенційні адитивні або синергетичні переваги. Подальше дослідження недіабетичних когорт може виявити корисність комбінованої терапії для ширшої групи пацієнтів. Крім того, вивчення причин обмеженого застосування комбінованої може допомогти виявити перешкоди для її впровадження.

Висновок

Цей метааналіз надає переконливі докази того, що подвійна комбінована терапія арГПП-1, іНЗКТГ2 або фінереноном забезпечує значні серцево-судинні та ниркові переваги у пацієнтів з ЦД 2-го типу. РКД демонструють стабільний вплив арГПП-1 на серцево-ниркові результати, незалежно від початкового застосування іНЗКТГ2, тоді як обсерваційні дослідження додатково підтверджують значне зниження МАСЕ, загальної смертності, інших серцево-судинних кінцевих точок та ниркових результатів при подвійній терапії. Ці результати свідчать на користь більш широкого клінічного застосування подвійної терапії у вибраних пацієнтів. В ідеалі, для підтвердження додаткової користі та визначення точних стратегій лікування необхідні проспективні дослідження, спеціально розроблені для оцінки комбінованої терапії.

Додаткова інформація

Онлайн-версія містить додаткові матеріали, доступні за адресою <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>

Внесок авторів

А.С. та Дж.С. провели скринінг, підготували чернетку рукопису та створили ілюстрації. Г.Б.Дж.М. розробив концепцію та керував проектом, а також надав коментарі щодо редагування.

Доступність даних

Під час цього дослідження не було створено та проаналізовано жодних наборів даних.

Вперше опубліковано: Shokravi A., Seth J. & Mancini, G.B.J. Cardiovascular and renal outcomes of dual combination therapies with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis. Cardiovasc Diabetol 24, 370 (2025). <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>

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

Література/References

- Zhang H, Zhou XD, Shapiro MD, et al. Global burden of metabolic diseases, 1990–2021. *Metabolism*. 2024;160: 155999. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2024.155999>.
- Zhu XY, Shi MQ, Jiang ZM, Xiao-Li, Tian JW, Su FF. Global, regional, and national burden of cardiovascular diseases attributable to metabolic risks across all age groups from 1990 to 2021: an analysis of the 2021 global burden of disease study data. *BMC Public Health*. 2025;25(1):1704. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-22702-7>
- Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2219–29. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2025845>.
- Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(24):2252–63. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110956>.
- Solomon SD, McMurray JVV, Vaduganathan M, et al. Finerenone in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med*. 2024;391(16):1475–85. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2407107>.
- American Diabetes Association Professional Practice Committee, ElSayed NA, McCoy RG, et al. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of care in diabetes—2025. *Diabetes Care*. 2025;48(Supplement_1):S181–206. <https://doi.org/10.2337/dc25-S009>.
- Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2020;76(9):1117–45. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.037>.
- Marx N, Federici M, Schütt K, et al. 2023 ESC guidelines for the management of cardiovascular disease in patients with diabetes. *Eur Heart J*. 2023;44(39):4043–140. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad192>.
- Gourdy P, Darmon P, Dievart F, Halimi JM, Guerci B. Combining glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) and sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (H3KTTs) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):79. <https://doi.org/10.1186/s12933-023-01798-4>.
- Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2022;102(5):S1–127. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008>.
- Navaneethan SD, Bansal N, Cavanaugh KL, et al. KDOQI US commentary on the KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis*. 2025;85(2):135–76. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.08.003>.
- Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.
- Apperloo EM, Neuen BL, Fletcher RA, et al. Efficacy and safety of SGLT2 inhibitors with and without glucagon-like peptide 1 receptor agonists: a SMART-C collaborative meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2024;12(8):545–57. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00155-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00155-4).
- Rossing P, Agarwal R, Anker SD, et al. Finerenone in patients across the spectrum of chronic kidney disease and type 2 diabetes by glucagon-like peptide-1 receptor agonist use. *Diabetes Obes Metab*. 2023;25(2):407–16. <https://doi.org/10.1111/dom.14883>.
- Rossing P, Anker SD, Filippatos G, et al. Finerenone in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor treatment: the FIDELITY analysis. *Diabetes Care*. 2022;45(12):2991–8. <https://doi.org/10.2337/dc22-0294>.
- Vaduganathan M, Claggett BL, Kulac IJ, et al. Effects of the nonsteroidal MRA finerenone with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in heart failure. *Circulation*. 2025;151(2):149–58. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.124.072055>.
- Sterne J, Savović J, Page M, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. Published online 2019.
- Wells G, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. Published online 2021.
- Viechtbauer W. Conducting meta-analyses in R with the metafor package. *J Stat Softw*. 2010. <https://doi.org/10.18637/jss.v036.i03>.
- Schwarzer G, Carpenter JR, Rücker G. *Meta-analysis with R*. London: Springer International Publishing; 2015. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-21416-0>.
- Neves JS, Borges-Canha M, Vasques-Nóvoa F, et al. GLP-1 receptor agonist therapy with and without SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(6):517–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.05.048>.
- Mann JFE, Rossing P, Bakris G, et al. Effects of semaglutide with and without concomitant SGLT2 inhibitor use in participants with type 2 diabetes and chronic kidney disease in the FLOW trial. *Nat Med*. 2024;30(10):2849–56. <https://doi.org/10.1038/s41591-024-03133-0>.
- Marx N, Deanfield JE, Mann JFE, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in people with type 2 diabetes, according to H3KTT use: prespecified analyses of the SOUL randomized trial. *Circulation*. 2025;151(23):1639–50. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.125.074545>.
- Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, et al. Efficacy and clinical outcomes with and without concomitant

- itant Sodium-Glucose Cotransporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O trial. *Circulation*. 2022;145(8):565–74. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057934>.
25. McGuire DK, Marx N, Mulvagh SL, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in high-risk type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2501006>.
 26. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10157):1519–29. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32261-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32261-X).
 27. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of semaglutide on chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2024;391(2):109–21. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2403347>.
 28. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with efglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2021;385(10):896–907. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2108269>.
 29. Chuang MH, Wang HY, Kan WC, et al. Cardio-kidney outcomes for combined versus monotherapy with finerenone or SGLT2 inhibitors in patients with CKD. *Nephrol Dial Transplant*. 2025. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaf064>.

Cardiovascular and renal outcomes of dual combination therapies with glucagon-like peptide-1 receptor agonists and sodium-glucose transport protein 2 inhibitors: a systematic review and meta-analysis

Arveen Shokravi, Jayant Seth, G. B. John Mancini

Original article <https://doi.org/10.1186/s12933-025-02900-8>

This article is a translated / republished version of the original publication.

Abstract

Background

Combination therapy with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RA), sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors (SGLT2i), and/or finerenone offers a strategy to reduce the risk of adverse cardiovascular and renal outcomes. This study aimed to quantify the cardiorenal benefits of combination regimens with GLP-1RA, SGLT2i, and/or finerenone versus corresponding monotherapies.

Methods

MEDLINE and Embase were systematically searched, yielding four post hoc analyses of randomized controlled trials (RCTs) and ten observational studies that met prespecified inclusion criteria. Among RCTs, a random-effects meta-regression was performed to assess whether the effect of GLP-1RAs on cardiorenal outcomes differed based on baseline SGLT2i use. Additionally, for observational studies, random-effects meta-analyses were performed to estimate the effect of combination therapy versus monotherapy on the risk of cardiorenal outcomes.

Results

Across RCTs, p for interaction was >0.05 for major adverse cardiac events (MACE) ($p=0.730$), cardiovascular (CV) mortality ($p=0.889$), non-fatal myocardial infarction (MI) ($p=0.237$), non-fatal stroke ($p=0.696$), all-cause mortality ($p=0.682$), heart failure (HF) hospitalization ($p=0.257$), and renal composite outcome ($p=0.890$), supporting that GLP-1RAs result in a consistent reduction in outcomes irrespective of baseline SGLT2i use. In observational trials, compared to H3KTT monotherapy, GLP-1RA and SGLT2i combination therapy significantly reduced MACE (HR 0.59, 95 % CI 0.47–0.75), MI (HR 0.73, 95 % CI 0.61–0.88), stroke (HR 0.72, 95 % CI 0.53–0.97), all-cause mortality (HR 0.57, 95 % CI 0.48–0.67), and HF hospitalization/events (HR 0.71, 95 % CI 0.59–0.86). Compared to GLP-1RA monotherapy, SGLT2i and GLP-1RA combination therapy significantly reduced CV mortality (HR 0.35, 95 % CI 0.15–0.81), MI (HR 0.93, 95 % CI 0.88–0.97), stroke (HR 0.92, 95 % CI 0.88–0.96), all-cause mortality (HR 0.59, 95 % CI 0.49–0.70), HF hospitalization/events (HR 0.84, 95 % CI 0.81–0.88), and serious renal events (HR 0.43, 95 % CI 0.23–0.80). Compared to either SGLT2i or finerenone monotherapy, SGLT2i and finerenone combination therapy significantly reduced all-cause mortality and major adverse kidney events.

Conclusion

Combination therapy with GLP-1RA, SGLT2i, or finerenone confers cardiorenal protection beyond monotherapy in T2D, as supported by concordant evidence from RCTs and large real-world cohorts. These findings support broader clinical adoption of dual-agent strategies but also underscore the need for dedicated prospective trials powered to assess hard clinical outcomes with dual-agent strategies.

Keywords: GLP-1 receptor agonist, SGLT2 inhibitor, Finerenone, Combination therapy, Cardiovascular outcomes, Renal outcomes, Type 2 diabetes, Chronic kidney disease, Meta-analysis, Cardiometabolic risk

Стаття надійшла в редакцію: 15.01.2026/Received: 15.01.2026

Після доопрацювання: 01.02.2026/Revised: 01.02.2026

Прийнято до друку: 16.02.2026/Accepted: 16.02.2026

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-1-01>

The impact of post-traumatic stress on the reproductive system of female military personnel, participants in the 44-day Karabakh War in Azerbaijan

Yakhyaeva S.F., Akhmedova Z.G.

Abstract

The study analyzed hormonal profiles in women exposed to various types of psychoemotional stress during the 44-day Karabakh War. Women who had direct contact with the wounded and were exposed to intense military stress experienced a significant decrease in anti-Müllerian hormone (AMH) levels, reflecting depletion of ovarian reserve. While gonadotropin and steroid hormone levels showed variability and partial recovery, the AMH decrease was irreversible and determined a persistent loss of reproductive function. Women with less intense stress retained higher ovarian reserve and fertility potential. The results highlight the key importance of AMH as a marker of ovarian reserve and the need for early diagnosis and prevention of reproductive disorders in women exposed to prolonged psychoemotional stress.

Keywords: anti-Müllerian hormone, ovarian reserve, psychoemotional stress, Karabakh War

For many centuries women's social roles were primarily associated with housekeeping, child-rearing, and ensuring family well-being. However, in the modern era, these perceptions have undergone significant changes. The 21st century is characterized by the strengthening of gender equality principles, the expansion of women's professional opportunities, and their active involvement in virtually all spheres of public, economic, and political life [1].

Despite the progress achieved, a number of professional fields remain potentially unsafe for women's health. One of the most challenging and stressful fields is military service, associated with high physical and psycho-emotional stress. It has been established that intense physical activity, irregular work and rest schedules,

exposure to combat stressors, and adverse environmental factors can lead to disruptions in hormonal homeostasis and reduced reproductive function in female military personnel [2]. The hypothalamic-pituitary-ovarian axis is particularly affected, manifesting as changes in ovarian reserve, ovulatory disorders, and menstrual cycle abnormalities.

In Azerbaijan, as in many other countries, there is a steady increase in the number of women serving in the armed forces. Women successfully realize their potential in various military specialties, from providing highly qualified medical care to participating in operational and strategic management. These activities require not only a high level of professional competence but also significant physical endurance, stress resistance, and the ability to function effectively under time and resource constraints and constant uncertainty [3].

Military conflicts are one of the most powerful triggers for the development of post-traumatic stress disorder (PTSD). According to international studies, PTSD in women is associated with impaired ovarian reserve, decreased anti-Müllerian hormone (AMH) levels,

Yakhyaeva S.F.,

Narimanov Medical Center, Baku, Azerbaijan.

<https://orcid.org/0009-0005-3002-1966>

Akhmedova Z.G., Doctor of Medical Sciences, Professor

Azerbaijan State Advanced Medical Institute named after A. Aliyev, Department of Therapy, Baku, Azerbaijan

<https://orcid.org/0000-0002-7623-9726>

an increased frequency of anovulatory cycles, the risk of miscarriage, and menstrual irregularities [4]. Chronic activation of the body's stress-releasing systems leads to an imbalance in neuroendocrine regulation, including suppression of the gonadotropic function of the pituitary gland

During the 44-day Karabakh War, women in the active combat zone were exposed to multiple stress factors: life-threatening conditions, the need to provide medical care to the wounded, participation in their evacuation, working under limited resources, chronic fatigue, and emotional exhaustion. The combination of these factors could lead to dysregulation of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis, decreased ovarian reserve, and the development of functional disorders of the reproductive system [5, 6].

Female medical personnel working in hospitals located in close proximity to combat zones proved to be a particularly vulnerable group. The combination of high-intensity work, intermittent sleep, constant contact with seriously wounded patients, and psychological pressure increased their risk of developing burnout, PTSD, and associated reproductive health problems.

The aim of this study was to examine the impact of severe psychoemotional stress experienced during the 44-day Karabakh War on reproductive hormonal parameters in female military personnel.

Materials and Methods: The study was conducted at the clinical hospitals of the Ministry of Defense of the Republic of Azerbaijan and was a cross-sectional, controlled, comparative study aimed at assessing the reproductive function of women exposed to intense psychoemotional stress during the 44-day Karabakh War. The study included 136 women aged 19 to 48 who met the eligibility criteria.

To analyze the impact of varying levels of stress exposure, all participants were divided into three groups based on the nature of their service activities during the war: Group I (n = 67) — female military personnel working in hospitals where the wounded were admitted from the front lines. This group was considered the most susceptible to severe psychoemotional and physical stress; average age was 41.55 ± 4.08 years.

Group II (n = 41) included female military personnel who performed administrative and organizational functions outside of direct contact with the wounded; average age was 39.24 ± 5.28 years.

The control group (n = 28) included civilian women who had no military service and were not exposed to combat factors; average age was 38.07 ± 5.55 years.

Study inclusion criteria:

- women of reproductive age 19–48 years;
- no hormone therapy within the past 3 months;
- no diagnosed endocrine diseases (hyperprolactinemia, hypothyroidism, Cushing's syndrome, etc.);
- regular or irregular menstruation without signs of menopause.

Exclusion criteria for the study:

- pregnancy or lactation;
- oncological diseases;
- pelvic surgery;
- refusal to participate in the study.

All participants underwent hormonal profile testing using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), including estradiol, follicle-stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), and AMH. Venous blood was collected in the morning (8:00–10:00 AM) on an empty stomach, following an overnight fast of 8–12 hours. To minimize physiological hormonal fluctuations, analyses were performed on days 2–4 of the menstrual cycle in women with regular menstruation.

Statistical data processing was performed using SPSS Statistics version 26.0. Due to the non-normal distribution of the parameters, non-parametric analysis methods were used. Descriptive data are presented as median (Me) and interquartile range [Q1; Q3]. Comparisons of quantitative parameters between groups were performed using the Mann–Whitney U test. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. Correlation analysis was performed using Spearman's rank correlation coefficient (ρ).

To enhance reliability, intergroup comparisons were evaluated: p1 – between Group I and the control group, p2 – between Group II and the control group, and p1–2 – between Groups I and II.

Results and discussion. This study analyzed hormonal profile indicators in women exposed to various types of psychoemotional stress during the Karabakh War. Below is a table showing the hormonal profile levels in women in the three study groups (Fig. 1).

As can be seen from the presented graph, the level of estradiol in female military personnel working in hospitals (109.36 ± 75.71 pg/ml) was slightly lower compared to the indicators of participants working in the office — 128.68 ± 114.56 pg/ml and representatives of the control group — 123.20 ± 103.31 pg/ml, ($p > 0.1$). Despite the fact that the identified differences did not reach statistical significance, the obtained data are of some scientific interest. According to Schliep et al. (2018), long-term exposure to stress factors can lead to disruption of steroidogenesis, including a decrease in estradiol synthesis, which is associated with the suppression of the functional activity of granulosa cells and a change in the pulsed secretion of gonadotropin-releasing hormone [7]. Our study results are consistent with these mechanisms, allowing us to consider stress as a potential factor influencing ovarian function in women exposed to harsh military conditions, although the magnitude of this effect did not reach statistical significance.

LH and FSH levels did not differ significantly across all three groups. However, it

should be noted that FSH levels in both study groups — 11.77 ± 17.90 and 9.72 ± 19.88 — were significantly elevated compared to the control group (5.22 ± 2.68 , $p > 0.1$), reflecting a compensatory response of the hypothalamic-pituitary axis to decreased ovarian reserve and the decline of folliculogenesis. Furthermore, the high variability of these levels indicates individual differences in the hypothalamic-pituitary-ovarian axis' response to stress.

According to a number of studies, acute stress can initially cause an increase in LH and FSH, which is likely due to the stimulating effect of corticotropin-releasing hormone, whereas at later stages, stress can reduce their levels by suppressing its secretion [8]. This effect is realized through the influence of steroid hormones, including sex hormones, on the differentiation of pituitary gonadotropic cells, indirectly through catecholamines [9]. The absence of significant differences in our study is likely due to both the heterogeneity of the included participants and the fact that some of them were exposed to combined types of stress.

The AMH level deserves special attention, as it is the most informative marker of the functional state of the ovarian reserve. According to the results of our study, in women of the 1st group (military medical personnel

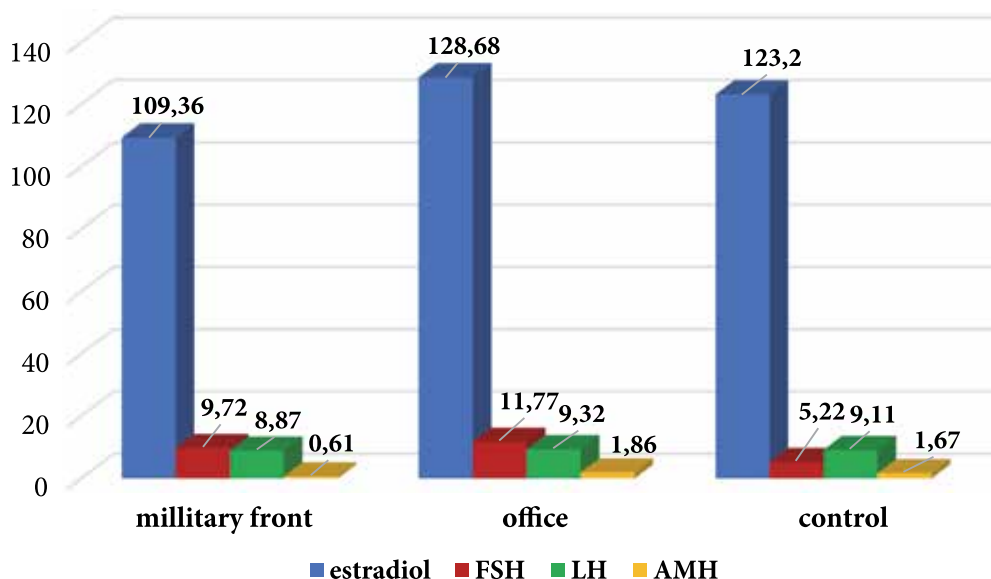


Fig. 1. Hormonal profile levels in women in the three study groups

directly working with the wounded), the average AMH level was 0.61 ± 0.55 ng/ml, and the median value was 0.442 ng/ml. These values were significantly lower than in women of the 2nd and 3rd groups ($p < 0.05$). This difference indicates a pronounced influence of chronic psychoemotional and physical stress, leading to a decrease in ovarian reserve in women of this category. Military conditions, a difficult work regime, a high degree of responsibility and persistent traumatic situations can disrupt the neuroendocrine balance and reduce the functional activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. As a result, the depletion of the follicular apparatus is accelerated, which is reflected in a decrease in AMH production [10,11]. Moreover, mental stress also increases the risk of premature ovarian failure, functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovary syndrome [12,13].

The average AMH level in female military personnel in Group 2, who had not been in contact with the wounded but served in combat conditions, was 1.86 ± 1.58 ng/ml, with a median of 1.47 ng/ml. This result is significantly higher than in Group 1, indicating preserved reproductive potential. Despite a certain degree of stress, its intensity and duration were lower than in Group 1, preserving ovarian reserve and, consequently, AMH levels.

In women in Group 3 (apparently healthy civilians who served outside of combat conditions), the average AMH level was 1.67 ± 1.12 ng/ml, with a median of 1.50 ng/ml. These values are statistically comparable to the results in Group 2, indicating stable ovarian reserve. Thus, the follicular potential of women in a relatively calm psychological environment remains within the physiological norm.

A comparative analysis of AMH levels revealed a statistically significant difference between the groups ($p < 0.05$), with the lowest levels recorded in women in Group 1. This confirms that chronic stress has a negative impact on the reproductive system. Low AMH levels (< 1 ng/ml) indicate a significant reduction in ovarian reserve and may reflect accelerated depletion of the follicular apparatus, while levels of 1–2 ng/ml indicate moderate reserve, and values above 2 ng/ml reflect

relatively high ovarian potential. Thus, the study results demonstrate a clear relationship between ovarian reserve and the intensity and duration of stress.

The years since the war have shown that the acute psychoemotional stress experienced by the participants during the 44-day Karabakh War has transformed into a persistent chronic stress condition.

This factor, according to accumulated data, can have a long-term negative impact on the reproductive system, manifesting itself in HPTA axis dysfunction, decreased ovarian reserve, and steroidogenesis dysfunction. A study found that a significant proportion of female military personnel directly exposed to death, severe injury, and critical situations were unable to achieve reproductive function in subsequent years, despite the lack of contraception. 80.6% of them did not use contraception for five years without becoming pregnant. These data were obtained from a survey conducted using a special gynecological chart developed by us. Several participants were diagnosed with various forms of reproductive pathology: five women had a history of miscarriage, and two had undergone surgical treatment for an ectopic pregnancy.

These data are consistent with the results of several studies showing that chronic stress is a significant risk factor for implantation failure, early reproductive failure, and tubular transport dysfunction [12].

These findings highlight the fundamental importance of AMH as a key marker for ovarian reserve and, consequently, a woman's potential reproductive function. Unlike gonadotropin or steroid hormone levels, which can be altered by stress and partially restored when hypothalamic regulation returns to normal, AMH levels reflect the quantitative state of the follicular pool and the ovary's capacity for folliculogenesis. Although the hypothalamic structures responsible for regulating reproductive function appear to have partially restored their activity after a period of acute psychoemotional stress, the decrease in AMH levels was irreversible.

A decrease in AMH levels indicates depletion of primary and preantral follicles, and this loss, according to numerous studies, is not

compensated for by physiological mechanisms and cannot be restored [14]. It was the significant reduction in ovarian reserve, rather than central neuroendocrine disorders, that was the primary factor determining the persistent loss of fertility in a significant proportion of women exposed to prolonged military stress [15].

These results highlight the need for further study of the impact of military and occupational stress on women's reproductive function, particularly in those categories exposed to prolonged psychological trauma. Comprehensive monitoring, timely diagnosis of decreased ovarian reserve, and the development of stress-modifying programs may be important for the prevention of reproductive disorders in this population.

Conclusions

1. The study found that women exposed to various types of psychoemotional stress during the 44-day Karabakh War exhibited

differences in hormonal profiles, reflecting the impact of stress factors on the reproductive system.

2. Estradiol levels were lower in military personnel working directly with the wounded compared to office workers and the control group, while LH and FSH levels did not show significant differences between the study groups.
3. AMH levels, the most informative marker of ovarian reserve, were significantly reduced in women in Group 1 (military medical personnel working with the wounded), indicating significant depletion of the follicular apparatus under the influence of chronic psychoemotional and physical stress.
4. Women in groups 2 and 3 had significantly higher AMH levels, indicating preserved ovarian reserve and reproductive potential under less intense or absent stress.

There is no conflict of interest.

Funding. No sponsorship.

References/Література

1. Feseyenko, M.A., Sivochalova, O.V., Fedorova, E.V. Occupational determinacy of reproductive system diseases in female workers employed in harmful working conditions // Health Risk Analysis, 2017; No. 3: pp. 92–100.
2. Grishaeva, Zh.E. Prognostic methods for assessing the risk of reproductive function disorders in female military personnel in the context of military professional activity // Pediatric Medicine of the North-West. – 2018. – Vol. 7, No. 1. – pp. 95–96.
3. Miller M.J., Ghadiali N.Y., Mental Health Across the Reproductive Cycle in Women Veterans // Military Medicine, Vol. 183, Issue 5-6, May-June 2018, Pages e140–e146. doi:10.1093/milmed/usx094.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5th ed., text rev.). doi:10.1176/appi.books.9780890425787.
5. Yehuda, R., Flory, J. D., Southwick, S., & Charney, D. S. Developing an agenda for translational studies of resilience and vulnerability following trauma exposure // Annals of the New York Academy of Sciences, 2022;1071, 379–396. doi: 10.1196/annals.1364.028.
6. Mínguez-Alarcón L, Williams PL, Souter I, Ford JB, Hauser R, Chavarro JE, Earth Study Team Perceived stress and markers of ovarian reserve among subfertile women. Reprod Biomed Online. 2023; 46:956–964. doi: 10.1016/j.rbmo.2023.01.02
7. Schliep K.C, Mumford S.L, Vladutiu CJ, et al. Perceived stress, reproductive hormones, and ovulatory function: a prospective cohort study. Epidemiology, 2015; 26(2):177–84. doi: 10.1097/EDE.0000000000000238.
8. Kubasov R.V. Hormonal changes in response to extreme environmental factors. Bulletin of the Russian Academy of Medical Sciences. 2014; 9–10: 102–109.
9. Ariza Traslaviña G.A., Franci C.R. The CRH-R1 receptor mediates luteinizing hormone, prolactin, corticosterone and progesterone secretion induced by restraint stress in estrogen-primed rats. Brain Res. 2011; 1421 (3): 11–19. doi: 10.1016/j.brainres.2011.09.004.
10. Palomba S, Daolio J, Romeo S, Battaglia FA, Marci R, La Sala GB. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility. Reprod Biol Endocrinol. 2018;16(1):113. doi: 10.1186/s12958-018-0434-y.
11. Golenbock SW, Wise LA, Lambert-Messerlian GM, Eklund EE, Harlow BL. Association between a history of depression and anti-müllerian hormone among late-reproductive aged women: The Harvard study of moods and cycles. Womens Midlife Health. 2020; 6:9. doi: 10.1186/s40695-020-00056-x
12. Hu Y, Wang W, Ma W, Wang W, Ren W, Wang S, Fu F, Li Y. Impact of psychological stress on ovarian function: Insights, mechanisms and intervention strategies (Review). Int J Mol Med. 2025 Feb;55(2):34. doi: 10.3892/ijmm.2024.5475
13. Allshouse AA, Semple AL, Santoro NF. Evidence for prolonged and unique amenorrhea-related symptoms in women with premature ovarian failure/primary ovarian insufficiency. Menopause. 2015;22: 166–174. doi: 10.1097/GME.0000000000000286.
14. Moolhuijsen LME, Visser JA. Anti-Müllerian Hormone and Ovarian Reserve: Update on Assessing Ovarian Function. J Clin Endocrinol Metab. 2020;105(11):3361–73. doi: 10.1210/clinem/dgaa513.
15. Dong YZ, Zhou FJ, Sun YP. Psychological stress is related to a decrease of serum anti-müllerian hormone level in infertile women. Reprod. Biol Endocrinol., 2017,11;15(1):51. doi: 10.1186/s12958-017-0271-4.

Вплив посттравматичного стресу на репродуктивну систему жіночого військового персоналу, учасниць 44-денної Карабаської війни в Азербайджані

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-1-02>

Яхяєва С. Ф.

Медичний центр імені Наріманова, Баку, Азербайджан

Ахмедова З. Г.

доктор медичних наук, професор, Азербайджанський державний медичний інститут імені А. Алієва, кафедра терапії, Баку, Азербайджан

Резюме

У дослідженні проаналізовано гормональний профіль жінок, які зазнали різних видів психоемоційного стресу під час 44-денної Карабаської війни. У жінок, які мали безпосередній контакт з пораненими і зазнали інтенсивного військового стресу, спостерігалось значне зниження рівня антимюллерівського гормону (АМГ), що свідчило про виснаження оваріального резерву. Хоча рівні гонадотропіну і стероїдних гормонів демонстрували мінливість і часткове відновлення, зниження АМГ було незворотним і визначало стійку втрату репродуктивної функції. Жінки, які зазнали менш інтенсивного стресу, зберегли вищий оваріальний резерв і потенціал фертильності. Результати підкреслюють ключове значення АМГ як маркера оваріального резерву та необхідності ранньої діагностики і профілактики репродуктивних розладів у жінок, які зазнали тривалого психоемоційного стресу.

Ключові слова: антимюллерівський гормон, оваріальний резерв, психоемоційний стрес, Карабаська війна.

Стаття надійшла в редакцію: 14.12.2025/Received: 14.12.2025

Після доопрацювання: 05.01.2026/Revised: 05.01.2026

Прийнято до друку: 10.02.2026/Accepted: 10.02.2026

УДК 616.36-008.64:577.1:612.1

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-1-02>

Фракталкін як біомаркер метаболічної дисфункції у жінок репродуктивного віку з порушеннями вуглеводного обміну та коморбідними станами

Іваніщак М. М., Костіцька І. О.

Резюме

Вступ Порушення метаболічного гомеостазу є важливими детермінантами зниження фертильності жінок, оскільки вони негативно впливають на репродуктивні показники, гормональний баланс, стан жирової тканини та вуглеводний обмін, а також обумовлюють більш важкий перебіг коморбідних захворювань. Сьогодні одним із перспективних біомаркерів метаболічної дисфункції та прогресування коморбідної патології науковці вважають високоселективний ліганд жирової тканини — фракталкін.

Мета: оцінити рівень фракталкіну у жінок репродуктивного віку з переддіабетом або цукровим діабетом (ЦД) 2-го типу та коморбідними станами, а також проаналізувати взаємозв'язки між його концентрацією та клініко-лабораторними показниками метаболічних порушень.

Матеріали та методи Обстежено 56 жінок репродуктивного віку, яких залежно від стану вуглеводного обміну було розподілено на три групи: контрольну ($n=12$) — практично здорові особи (ПЗО); II групу ($n=20$) — жінки з переддіабетом; III групу ($n=24$) — пацієнтки з ЦД 2-го типу. Імуноферментним методом визначали вміст фракталкіну, лептину та інсуліну в сироватці крові. Проведено аналіз взаємозв'язків між рівнем фракталкіну та основними антропометричними показниками (індекс маси тіла (ІМТ), індекс вісцерального ожиріння (ІВО), вміст загального й вісцерального жиру), клінічними параметрами (метаболічний вік) та лабораторними індикаторами метаболічного обміну (індекс лептинорезистентності (ІР), індекс інсулінорезистентності (ІІ), індекс НОМА-ІР), забезпеченість вітаміном D).

Результати Рівень фракталкіну був статистично значущо вищим у пацієнток із ЦД 2-го типу ($3,88 \pm 0,48$ нг/мл), ніж у жінок із переддіабетом ($2,45 \pm 0,26$ нг/мл) та у групі ПЗО ($0,42 \pm 0,09$ нг/мл) ($p < 0,001$). Фракталкін продемонстрував виражені асоціації з ключовими метаболічними показниками: сильний прямий пропорційний зв'язок зафіксовано з рівнем глюкози капілярної крові натще (ГКН) ($r = 0,846$; $p = 0,0001$), глікованим гемоглобіном (HbA1c) ($r = 0,813$; $p = 0,0001$), метаболічним віком ($r = 0,709$; $p = 0,0001$), окружністю талії (ОТ) ($r = 0,716$; $p = 0,0001$), окружністю стегон (ОС) ($r = 0,716$; $p = 0,0001$). Прямий кореляційний зв'язок середньої сили встановлено з ІМТ ($r = 0,668$; $p = 0,0001$), показниками вісцерального ($r = 0,544$; $p = 0,0001$) і загального жиру ($r = 0,433$; $p = 0,0001$), індексом НОМА-ІР ($r = 0,502$; $p = 0,0001$) та ІВО ($r = 0,389$; $p = 0,004$). Виявлено також зворотний кореляційний зв'язок середньої сили між рівнем фракталкіну та концентрацією 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) ($r = -0,453$; $p = 0,001$). Отже, підвищення рівня фракталкіну пов'язане з активацією основних механізмів метаболічної дисфункції.

Висновки У жінок репродуктивного віку з порушенням вуглеводного обміну, що поєднується з ІР, ожирінням та дефіцитом вітаміну D, спостерігається статистично значуще підвищення рівня фракталкіну в сироватці крові. Гіперфракталкінемія демонструє значущі кореляційні зв'язки з основними клініко-лабораторними показниками метаболічних порушень. Фракталкін — ранній інформативний прогностичний біомаркер метаболічної дисфункції у жінок репродуктивного віку з переддіабетом та ЦД 2-го типу, особливо за наявності коморбідних метаболічних захворювань.

Ключові слова: фракталкін, переддіабет, цукровий діабет 2-го типу, ожиріння, жінки репродуктивного віку.

Вступ

Порушення метаболічного гомеостазу розглядаються як один із ключових патогенетичних чинників зниження фертильності у жінок репродуктивного віку, оскільки вони зумовлюють дисрегуляцію нейроендокринних механізмів, порушення гормонального балансу, зміну метаболічної активності жирової тканини та розвиток інсулінорезистентності (ІР). Метаболічні розлади, зокрема ожиріння, порушення вуглеводного обміну (переддіабет, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу), дисліпідемія асоціюються з хронічним запаленням, дисфункцією адипокінів та підвищеним кардіометаболічним ризиком, що не лише ускладнює перебіг коморбідної патології, але й негативно впливає на репродуктивний потенціал. На сучасному етапі вивчення патофізіологічних механізмів метаболічних порушень науковці акцентують увагу на жировій тканині як ендокринно активному органі, що приймає участь у регуляції енергетичного балансу, запальних процесів і чутливості до інсуліну шляхом секреції біологічно активних молекул, зокрема адипокінів й хемокінів [1, 2].

У цьому контексті особливу зацікавленість викликає фракталін (CX3CL1) — мембранозв'язаний та розчинний хемокін, що виступає високоселективним лігандом рецептора CX3CR1 і відіграє потенційно визначальну роль в міжклітинній комунікації, рекрутингу імунних клітин та формуванні прозапального мікросередовища жирової тканини. Встановлено, що фракталін є інтегральним біомаркером локального та системного запалення [3, 4].

Зокрема, накопичені експериментальні та клінічні дані свідчать, що ожиріння асоціюється з підвищеною експресією фракталкі-

ну *in vitro*, а в осіб із ЦД 2-го типу його концентрація була статистично значуще вищою порівняно зі здоровими добровольцями, що підкреслює потенційну роль цього хемокіну в патогенезі ІР та пов'язаних метаболічних порушень [5, 6].

На сьогодні доступні лише поодинокі дослідження, присвячені оцінці ролі фракталкіну при порушеннях вуглеводного обміну та коморбідних станах з урахуванням гендерних особливостей в осіб репродуктивного віку [7, 8]. Наведені вище аспекти підкреслюють актуальність подальших наукових досліджень у цьому напрямку.

Мета дослідження — оцінити рівень фракталкіну у жінок репродуктивного віку з переддіабетом або ЦД 2-го типу та коморбідними станами, а також проаналізувати взаємозв'язки між його концентрацією та клініко-лабораторними показниками метаболічних порушень.

Матеріали та методи

Після підписання письмової інформованої згоди та відповідно до протоколу дослідження, затвердженого комісією з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 139/23 від 16.11.2023) було обстежено 56 жінок репродуктивного віку. Залежно від стану вуглеводного обміну учасниць розподілили на три групи: I група (n=12) — практично здорові особи (ПЗО); II група (n=20) — жінки з переддіабетом; III група (n=24) — пацієнтки з ЦД 2-го типу). Дослідження проведено відповідно до стандартних клінічних протоколів із дотриманням чинних національних і міжнародних нормативно-правових актів, а також принципів Гельсінської декларації.

Іваніщак М. М.

Кафедра ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна;
КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», м. Івано-Франківськ, Україна
E-mail: ivanishchak_ma@ifntu.edu.ua
<https://orcid.org/0009-0006-4786-7033>

Костицька І. О., д. мед., проф.

Кафедра ендокринології, Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна;
E-mail: ikosticka@ifntu.edu.ua
<https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

Критерії включення у дослідження: жінки репродуктивного віку (18–45 років) із діагностованими порушеннями вуглеводного обміну, зокрема переддіабетом (порушення толерантності до вуглеводів (ПТВ), порушення глікемії натще (ПГН)) або ЦД 2-го типу.

Критерії виключення з дослідження:

- жінки віком понад 45 років;
- особи чоловічої статі;
- ЦД 1-го типу;
- кетоацидоз будь-якого генезу або кетоацидотична кома;
- дисфункція щитоподібної та/або надниркових залоз;
- наявність в анамнезі баріатричних хірургічних втручань;
- прийом протягом останніх 3 місяців та/або на момент скринінгу гормональних (у тому числі контрацептивних), цитостатичних препаратів, препаратів вітаміну D₃, інозитолу або мультивітамінних комплексів, що містять ці компоненти;
- важкі соматичні захворювання;
- вагітність або період лактації;
- алкогольна або наркотична залежність;
- неієздатність або обмежена ієздатність.

Згідно з наказами Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України № 1118 від 21.12.2012 та № 1300 від 24.07.2024 «Уніфікований клінічний протокол первинної та спеціалізованої медичної допомоги: ЦД 2 типу у дорослих», а також з урахуванням щорічно оновлюваних стандартів медичної допомоги Американської діабетичної асоціації, лабораторними діагностичними критеріями порушення вуглеводного обміну вважали: переддіабет (ПТВ, ПГН: вміст HbA_{1c} у межах від 5,7 до 6,4 %; ПГН при вмісті глюкози плазми натще 5,6–6,9 ммоль/л; через 2 години після глюкозо-толерантного тесту рівень глюкози плазми 7,8–11,0 ммоль/л свідчить про ПТВ. Наявність встановленого діагнозу ЦД 2 типу згідно з медичною документацією або при будь-якому з наступних критеріїв: рівень HbA_{1c} $\geq 6,5$ % (≥ 48 ммоль/моль); щонайменше два показники ГКН $\geq 7,0$ ммоль/л, зафіксовані з інтервалом понад 6 місяців; або постійний прийом цукрознижувальних препаратів.

За допомогою біоімпедансного методу з використанням монітора складу тіла (Tanita BC-601, Японія) всім учасникам проведено оцінку композиції тіла та антропометричних показників. Визначали відсотковий вміст загального жиру (ВЗЖ, %), вісцерального жиру (ВВЖ, ум. од.), безжирової маси (ВБМ, %), кісткову масу (кг), м'язову масу (кг), метаболічний вік (роки), а також індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²), індекс вісцерального ожиріння (ІВО), окружність талії (ОТ, см), стегон (ОС, см) та шії (ОШ, см).

Згідно наказу МОЗ України № 427 від 03.03.2023 «Клінічна настанова заснована на доказах «Ожиріння у дорослих»» відповідно до класифікаційних критеріїв проводили оцінку ступеня надлишкової маси тіла/ожиріння: ІМТ 18,5–24,9 кг/м² — здорова маса тіла; 25,0–29,9 кг/м² — надлишкова маса тіла; 30,0–34,9 кг/м² — ожиріння I ступеня; 35,0–39,9 кг/м² — ожиріння II ступеня; $\geq 40,0$ кг/м² — ожиріння III ступеня.

Біохімічний аналіз включав визначення компонентів вуглеводного (ГКН, ППГ) і ліпідного (загальний холестерин (ЗХС), холестерин ліпопротеїнів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) і дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), тригліцеридів (ТГ), коефіцієнту атерогенності (КА)) профілю.

Рівні глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}), фракталкіну, імунореактивного інсуліну, лептину та 25-гідроксिवітаміну D (25(OH) D) визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) відповідно до інструкцій виробників з використанням стандартних наборів: HbA_{1c} Спл (ТОВ «СпайнЛаб», Україна), RayBio® Human Fractalkine ELISA Kit (RayBiotech, Inc., США), DRG® Insulin ELISA Kit (DRG Diagnostics, Німеччина), DRG® Human Leptin ELISA Kit (DRG Diagnostics, Німеччина) та DRG® 25-Hydroxy Vitamin D ELISA Kit (DRG Diagnostics, Німеччина).

Застосовували статеві-специфічний маркер вісцеральної жирової дисфункції — ІВО з урахуванням антропометричних (ІМТ, окружність талії) та метаболічних показників (ТГ, ХС ЛПВЩ), який розраховували за валідованою формулою з відповідними емпіричними коефіцієнтами; інтерпретацію результатів здійснювали відповідно до вікових референтних значень [9].

ІР оцінювали за розрахунковим індексом HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) визначали за стандартною формулою з використанням рівнів глюкози та інсуліну натще; референтним вважали значення $\leq 2,77$.

Лептинорезистентність (ЛР) оцінювали за співвідношенням лептину до ТГ; значення показника $> 2,7$ трактували як ознаку ЛР [10, 11].

Стан забезпеченості організму вітаміном D проводили за критеріями консенсусу українських експертів «Діагностика, профілактика та лікування дефіциту вітаміну D у дорослих» [12]: дефіцит вітаміну D — 25(OH)D < 20 нг/мл; недостатність вітаміну D — 25(OH)D ≥ 20 нг/мл та < 30 нг/мл; достатній рівень вітаміну D — 25(OH)D 30–50 нг/мл; безпечний, але не цільовий рівень — 25(OH)D > 50 –60 нг/мл; зона невизначеності — 25(OH)D > 60 –100 нг/мл, з потенційними перевагами чи ризиками; надлишок/токсичність — 25(OH)D > 100 нг/мл.

Досліджено та систематизовано основні антропометричні, клінічно-лабораторні параметри, гормонально-метаболічні показники, а також вивчено стан забезпеченості вітаміном D досліджуваних жінок репродуктивного віку (таблиця 1).

Статистичний аналіз проведено із застосуванням варіаційно-статистичних методів. Для описової статистики обчислювали середнє арифметичне (M), стандартну похибку середнього (m) та 95 % довірчі інтервали. Статистичну значущість відмінностей визначали за допомогою t-критерію Стьюдента для залежних і незалежних вибірок; у разі відхилення даних від нормального розподілу застосовували непараметричні критерії Манна-Уїтні (U) та Вілкоксона (W). Різницю вважали статистично значущою при $p < 0,05$. Взаємозв'язок між показниками оцінювали за коефіцієнтом рангової кореляції Спірмена. Всі розрахунки виконано з використанням методів варіаційної та описової статистики у стандартному програмному пакеті IBM SPSS Statistics, версія 26.0.

Результати та обговорення

Серед учасниць із порушенням вуглеводного обміну (переддіабет/ЦД 2-го типу) надлишкову

масу тіла виявлено у 22,7 % (n=10) жінок репродуктивного віку. Ожиріння I ступеня діагностовано у 36,4 % (n=16) учасниць I та II груп, II ступеня — у 22,7 % (n=10), тоді як ожиріння III ступеня підтверджено у 18,2 % (n=8) жінок.

Для визначення метаболічних детермінант рівня фракталкіну у жінок проведено кореляційний аналіз між його концентрацією та основними показниками вуглеводного, ліпідного обміну і параметрами композиції тіла. Повідомляється, що фракталкін є біомаркером запалення жирової тканини та потенційним фактором ризику розвитку коморбідних захворювань в осіб із ожирінням [13, 14], тоді як вплив порушень вуглеводного обміну на концентрацію фракталкіну, з урахуванням гендерних особливостей, залишається недостатньо вивченим. Результати нашого дослідження свідчать про багатовекторний характер асоціацій фракталкіну з ключовими метаболічними маркерами у жінок репродуктивного віку як із переддіабетом, так і ЦД 2-го типу (таблиця 2).

Виявлено виражений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем фракталкіну та показниками вуглеводного обміну. Найбільш значущий зв'язок встановлено з концентрацією ГКН ($r=0,846$; $p=0,0001$), рівнем HbA_{1c} ($r=0,813$; $p=0,0001$) та індексом ІР HOMA-IR ($r=0,502$; $p=0,0001$). Крім того, відзначено кореляцію між індексом HOMA-IR і рівнем лептину ($r=0,291$; $p=0,0045$), що додатково підтверджує безпосередній вплив фракталкіну на механізмами розвитку і прогресування ІР.

Аналіз взаємозв'язку фракталкіну з антропометричними та біоімпедансними показниками продемонстрував його тісну асоціацію з параметрами жирової та м'язової композиції. Зокрема, встановлено сильні позитивні кореляції з ІМТ ($r=0,668$; $p=0,0001$), ОТ ($r=0,716$; $p=0,0001$), ОС ($r=0,716$; $p=0,0001$), ОШ ($r=0,749$; $p=0,0001$), показниками ВВЖ ($r=0,544$; $p=0,0001$) та ВЗЖ ($r=0,433$; $p=0,015$). Значущі кореляції також встановлені з відсотком м'язової маси ($r=0,645$; $p=0,0001$), вмістом ВБМ ($r=0,554$; $p=0,0001$) та ІВО ($r=0,389$; $p=0,004$), що свідчить про залучення фракталкіну в регуляцію складних метаболічних процесів, асоційованих із загальним енергетичним балансом. Суттєві позитивні кореляції визначено між рівнем

Таблиця 1. Основні клініко-метаболичні характеристики обстежених жінок репродуктивного віку

Параметри, одиниці виміру	Групи дослідження (n=56)			P
	I (n=12)	II (n=20)	III (n=24)	
Середній вік, роки	35,24±5,83	33,52±6,31	39,29±3,27	*= 0,002
Метаболичний вік, роки	34,67±5,66	61,30±5,89	59,67±4,47	*<0,001
Тривалість переддіабету/ ЦД 2-го типу, місяці	-	14,90±7,90	62,92±40,65	*<0,001 #<0,001
Композиція тіла та антропометричні показники:				
Маса тіла, кг	58,64±3,30	94,05±12,63	94,50±19,28	*<0,001
ІМТ, кг/м ²	20,25±0,71	34,06±4,45	35,23±6,55	*<0,001
ОТ, см	64,58±5,71	97,55±7,81	103,27±16,71	*<0,001
ОС, см	82,88±4,60	99,55±7,77	107,87±10,31	*<0,001
ІВО	1,94±0,15	6,05±2,75	5,85±2,56	*<0,001
ВЗЖ, %	23,14±2,91	32,72±6,61	30,87±8,09	*<0,001
ВВЖ, од.	6,92±3,34	27,56±8,45	25,49±8,38	*<0,001
ВБМ, %	52,17±5,27	41,89±2,92	42,62±4,20	*<0,001
Показники вуглеводного обміну:				
ГКН, ммоль/л	4,10±0,58	6,27±0,42	8,06±0,79	*<0,001 #<0,001
2 годинна ППГ (75 г глюкози) / ППГ	6,85±0,50	9,73±0,80	8,46±2,16	*<0,001
НbA1c, %	4,85±0,49	6,08±0,28	8,16±0,96	*<0,001 #<0,001
Індекс НОМА-IR	1,82±0,18	6,68±1,70	13,92±9,85	*<0,001 #<0,001
Основні метаболично-гормональні показники:				
Лептин, нг/мл	3,87±0,38	26,70±11,40	31,07±15,67	*<0,001 #<0,001
Індекс ЛР	2,55±0,16	7,36±7,98	16,84±13,82	*<0,001 #<0,001
Фракталкін, нг/мл	0,42±0,09	2,45±0,26	3,88±0,48	*<0,001 #<0,001
25(ОН)D, нг/мл	36,20±4,98	25,01±7,99	21,51±11,07	*<0,001
Ступінь надлишкової маси тіла/ожиріння:				
Надлишкова маса тіла	-	5 (25,00 %)	5 (20,80 %)	-
Ожиріння:				
I ступінь	-	6 (30,00 %)	10 (41,70 %)	-
II ступінь	-	7 (35,00 %)	3 (12,50 %)	
III ступінь	-	2 (10,00 %)	6 (25,00 %)	
Забезпеченість організму вітаміном D:				
Дефіцит	-	7 (35,00 %)	13 (54,20 %)	-
Недостатність	-	7 (35,00 %)	7 (29,10 %)	
Референтна норма	12 (100,00 %)	6 (30,00 %)	4 (16,70 %)	

Примітки: * — значущість відмінностей за середніми у порівнянні із контрольною групою (ПЗО) та учасниць I і II групи дослідження (p < 0,001); # — значущість відмінностей за середніми у порівнянні між I і II групами дослідження (p < 0,001). ВБМ — вміст безжирової маси; ВЗЖ — вміст загального жиру; ВВЖ — вміст вісцерального жиру; ГКН — глюкоза капілярної крові натще; ІВО — індекс вісцерального ожиріння; ІМТ — індекс маси тіла; індекс НОМА-IR — гомеостатична модель інсулінорезистентності; ППГ — постпрандіальна глікемія; індекс ЛР — індекс лептинорезистентності; ОТ — окружність талії; ОС — окружність стегон; ПЗО — практично здорові особи; ЦД 2-го типу — цукровий діабет 2 типу; НbA1c — глікований гемоглобін; 25(ОН)D — 25-гідроксивітамін D.

Таблиця 2. Матриця кореляцій між рівнем фракталкіну та метаболічними показниками у жінок репродуктивного віку із порушенням вуглеводного обміну та коморбідністю

Параметри	Фракталкін, нг/мл	
	r	P
Вік, роки	0,488	0,0001
Метаболічний вік, роки	0,709	0,0001
Антропометричні показники та композиції тіла:		
ІМТ, кг/м ²	0,668	0,0001
ОТ, см	0,716	0,0001
ОС, см	0,716	0,0001
ОШ, см	0,749	0,0001
ВЗЖ, %	0,433	0,015
ВВЖ, од.	0,544	0,0001
ВБМ, %	0,554	0,0001
М'язова маса, кг	0,645	0,0001
ІВО	0,389	0,004
Вуглеводний обмін та деякі гормонально-метаболічні показники:		
ГКН, ммоль/л	0,846	0,0001
НbA1c, %	0,813	0,0001
Індекс НОМА-IR	0,502	0,0001
Лептин, нг/мл	0,609	0,0001
25(ОН)D, нг/мл	-0,453	0,001
Ліпідний обмін:		
ЗХС, ммоль/л	0,645	0,0001
ТГ, ммоль/л	0,328	0,018
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	-0,596	0,0001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	0,593	0,0001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,548	0,0001
КА	0,560	0,0001

Примітки: ВБМ — вміст безжирової маси; ВЗЖ — вміст загального жиру; ВВЖ — вміст вісцерального жиру; ГКН — глюкоза капілярної крові натще; ІВО — індекс вісцерального ожиріння; ІМТ — індекс маси тіла; індекс НОМА-IR — гомеостатична модель інсулінорезистентності; ОТ — окружність талії; ОС — окружність стегон; ОШ — окружність шиї; ПЗО — практично здорові особи; НbA1c — глікований гемоглобін; 25(ОН)D — 25-гідроксивітамін D.

фракталкіну та показниками ліпідного профілю: ЗХС ($r=0,645$; $p=0,0001$), ТГ ($r=0,328$; $p=0,018$), ХС ЛПНЩ ($r=0,593$; $p=0,0001$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,548$; $p=0,0001$). Одночасно відмічено значущий негативний зв'язок із рівнем ХС ЛПВЩ ($r=-0,596$; $p=0,0001$), що характеризує проатерогенний вплив підвищених значень фракталкіну. Кореляція з КА ($r=0,560$; $p=0,0001$) додатково відображає можливий внесок фракталкіну в формування атерогенних дисліпідемій. Дані нашого дослідження узгоджуються з результатами, повідомленими іншими авторами [15, 16].

Окрему увагу привертає вивчення феномену ЛР у контексті формування та пропре-

сування синдрому ІР в осіб із різною масою тіла за наявності недостатності або дефіциту вітаміну D [17–19]. Додатково, результати кореляційного аналізу вказують на помірну негативну асоціацію між рівнем фракталкіну та концентрацією 25(ОН)D ($r=-0,453$; $p=0,001$), що свідчить про потенційну роль дефіциту вітаміну D у модуляції запальних та метаболічних процесів.

Таким чином, результати кореляційного аналізу демонструють, що гіперфракталкінемія у жінок репродуктивного віку пов'язана з порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів, збільшенням ВВЖ, ожирінням, несприятливими змінами композиції тіла, які

підвищують ризик серцево-судинних ускладнень. Це дозволяє розглядати фракталкін як потенційний ранній біомаркер метаболічної дисрегуляції у зазначеної категорії пацієнтів. Використання фракталкіну у клінічній практиці може сприяти ранній стратифікації ризику, персоніфікації профілактичних та терапевтичних підходів, а також підвищенню ефективності ведення пацієнток із переддіабетом, ЦД 2-го типу та зниженою фертильністю.

Висновки

У жінок репродуктивного віку з порушеннями вуглеводного обміну та коморбідними станами (ІР, ожиріння, дисліпідемія та дефіцит/недостатність вітаміну D) виявлено статистично значуще підвищення рівня фракталкіну в сироватці крові.

Гіперфракталкінемія демонструє значущі кореляційні зв'язки з основними клініко-лабораторними показниками метаболічних порушень (індекс НОМА-ІР, ІМТ, ІВО, ВВЖ, ЗХС, 25(ОН)D), що свідчить про її інтегральну роль у патогенезі ІР, вісцерального ожиріння та супутніх метаболічних ускладнень.

Доцільним є проведення подальших проспективних досліджень із залученням більшої кількості учасниць з метою підтвердження прогностичної значущості фракталкіну та оцінки його потенційної ролі як терапевтичної мішені.

Фінансування. Дослідження не має зовнішніх джерел фінансування.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про Відкритий доступ. Ця стаття ліцензована за міжнародною ліцензією Creative Commons Attribution- NonCommercial 4.0.

Література/Referencjes

- Schinzari F, Tesaro M, Campia U, Cardillo C. Increased fractalkine and vascular dysfunction in obesity and in type 2 diabetes. Effects of oral antidiabetic treatment. *Vascul Pharmacol.* 2020 May-Jun;128-129:106676. doi: 10.1016/j.vph.2020.106676
- Park K, Ahn CW, Park JS, Kim Y, Nam JS. Circulating myokine levels in different stages of glucose intolerance. *Medicine (Baltimore).* 2020 Feb;99(8):e19235. doi: 10.1097/MD.00000000000019235
- Rodriguez C, Chocarro L, Echaide M, Ausin K, Escors D, Kochan G. Fractalkine in Health and Disease. *Int J Mol Sci.* 2024 Jul 23;25(15):8007. doi: 10.3390/ijms25158007
- Szukiewicz D. Special Issue "Fractalkine (CX3CL1) and Its Chemoattractant and Adhesion Molecule Properties in Health and Disease". *Int J Mol Sci.* 2025 Nov 10;26(22):10899. doi: 10.3390/ijms262210899
- Baldane S, Ipekci SH, Ekin A, Abusoglu S, Unlu A, Kebapcilar L. Evaluation of fractalkine (FKN) and secreted frizzled-related protein 4 (SFRP-4) serum levels in patients with prediabetes and type 2 diabetes. *Bratisl Lek Listy.* 2018;119(2):112-115. doi: 10.4149/BLL_2018_021
- Swalsingh G, Pani P, Sadayappan S, Bal NC. Fractalkine is a key player in skeletal muscle metabolism and pathophysiology. *FEBS J.* 2025 Sep 25. doi: 10.1111/febs.70267
- Demi R İ, Guler A, Alarlan P, Isil AM, Uzman O, Aslanipour B, et al. Fractalkine: an inflammatory chemokine elevated in subjects with polycystic ovary syndrome. *Endocrine.* 2019 Jul;65(1):175-183. doi: 10.1007/s12020-019-01972-3.
- Raei Sadigh A, Darabi M, Salmassi A, Hamdi K, Farzadi L, Ghasemzadeh A, et al. Fractalkine and apoptotic/anti-apoptotic markers in granulosa cells of women with polycystic ovarian syndrome. *Mol Biol Rep.* 2020 May;47(5):3593-3603. doi: 10.1007/s11033-020-05452-0.
- Luo Y, Zhan X, Liu Y, Chen L, Zhu L, Cai W. Predicted visceral adiposity index in relation to risk of coronary heart disease and all-cause mortality: insights from NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024 Jan 8;14:1296398. doi: 10.3389/fendo.2023.1296398
- Li Y, Chen X, Gong X, Yao J, He D, Du W. Effect of gender on serum leptin in type 2 diabetes mellitus: a system review and meta-analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022 Sep 10;2022:4875799. doi: 10.1155/2022/4875799
- Ivanishchak MM, Kostitska IO, Basiuha IO, Babenko OI. Current trends in the treatment of prediabetes in reproductive-age women. *Endokrynologia.* 2025;30(2):131-141. doi: 10.31793/1680-1466.2025.30-2.131
- Grygorieva NV, Tronko MD, Kovalenko VM, Komisarenko SV, Tatarchuk TF, Dedukh NV, et al. Diagnosis, prevention and treatment of vitamin D deficiency in adults. *Pain, joints, spine.* 2023;13(2):60-76. doi: 10.22141/pjs.13.2.2023.368
- Misiura KV, Kravchun PP. Dynamika fraktalkinu v meshkantsiv m. Kharkova z riznoiu masoiu tila (Dynamics of fractalkine in residents of Kharkiv with different body weight). *Mizhnarodnyi Endokrynolohichnyi Zhurnal (International Journal of Endocrinology).* 2017;13:135-142. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.13.3.2017.104109>
- Kobrynska Ola. Riven fraktalkinu u khvorykh na tsukrovyyi diabet 2 typu iz riznoiu masoiu tila (Fractalkine levels in patients with type 2 diabetes mellitus with different body weight). *Klinichna Endokrynolohiia ta Endokrynna Khirurgiia (Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery).* 2023;1(81):20-25. <https://doi.org/10.30978/CEES-2023-1-20>
- Dunaieva I, Bilovol O, Knyazkova I. The course of chronic heart failure in persons with post-infarction atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus and obesity according to a number of metabolic and hormonal indicators. *Problems of Endocrine Pathology.* 2022 Jun. 9;79(2):14-18. doi: 10.21856/j-PEP.2022.2.02
- Garg V, Ghay R, Goyal G, Saini RV. Exploring the Role of Acute Exercise-Induced Myokine Release in Glucose Metabolism and Insulin Sensitivity in Healthy and Diabetic Individuals. *Cureus.* 2025 Feb 14;17(2):e78991. doi: 10.7759/cureus.78991
- Shanyhin AV, Babienko VV, Rozhnova AM, Strakhov YM, Korkhova AS. Dependence of vitamin D level on laboratory and anthropometric indicators: application of machine learning methods for screening in adults. *The Odessa Medical Journal.* 2024; 5(190): 74-78. doi:10.32782/2226-2008-2024-5-12
- Petrovska LR, Kostitska IO, Petrovskiy TR, Petrovskiy RV, Basiuha IO. Vitamin D-defitsyt i stany u zhinok z porushenniam vuhlevodnoho obminu ta sertsevoiu nedostatnistiu zi zberezhenoiu fraktsiieiu vykydu (Vitamin D deficiency states in women with carbohydrate metabolism disorders and heart failure with preserved ejection fraction). *Problemy Endokrynnoi Patolohii (Problems of Endocrine Pathology).* 2025;82(1):16-24. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2025.1.02>
- Pludowski P, Takacs I, Boyanov M, Belaya Z, Diaconu CC, Mokhort T, et al. Clinical Practice in the Prevention, Diagnosis and Treatment of Vitamin D Deficiency: A Central and Eastern European Expert Consensus Statement. *Nutrients.* 2022 Apr 2;14(7):1483. doi: 10.3390/nu14071483

UDC: 616.36–008.64:577.1:612.1

<https://doi.org/10.57105/2415-7252-2026-1-02>

Fractalkine as a Biomarker of Metabolic Dysregulation in Reproductive-Age Women with Impaired Glucose Metabolism and Comorbid Conditions

Ivanishchak MM

Postgraduate doctor of endocrinology department of Ivano-Frankivsk National Medical University, MD, Endocrinologist Endocrinology department, endocrinology and policlinic departments Ivano-Frankivsk National Medical University, Communal Non-commercial Enterprise “Regional Clinical Hospital of Ivano-Frankivsk Regional Council”, 91 Fedkovich Street, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76018
E-mail: ivanishchak_ma@ifmmu.edu.ua | <https://orcid.org/0009-0006-4786-7033>

Kostitska IO

Professor of endocrinology department of Ivano-Frankivsk National Medical University Endocrinology department Ivano-Frankivsk National Medical University, 2 Galycka Street, Ivano-Frankivsk, Ukraine, 76008
E-mail: kosticka@ifmmu.edu.ua | <https://orcid.org/0000-0003-4319-0986>

Abstract

Disturbances of metabolic homeostasis are important determinants of reduced female fertility, as they negatively affect reproductive outcomes, hormonal balance, adipose tissue status, and carbohydrate metabolism, and contribute to a more severe course of comorbid diseases. Today, one of the most promising biomarkers of metabolic dysfunction and progression of comorbid pathology is considered to be fractalkine, a highly selective adipose tissue ligand. Objective. To assess fractalkine levels in reproductive-age women with prediabetes or type 2 diabetes mellitus (T2DM) and comorbid conditions, as well as to analyze the relationships between its concentration and clinical and laboratory parameters of metabolic disorders.

Materials and Methods A total of 56 reproductive-age women were examined and divided into three groups according to carbohydrate metabolism status: control group (n=12) – apparently healthy individuals; group II (n=20) – women with prediabetes; group III (n=24) – patients with T2DM. Serum levels of fractalkine, leptin, and insulin were measured using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Associations between fractalkine levels and key anthropometric indicators (body mass index (BMI), visceral adiposity index (VAI), total and visceral fat content), clinical parameters (metabolic age), and laboratory markers of metabolic status (leptin resistance index, insulin resistance index (HOMA-IR), and vitamin D status) were analyzed.

Results Fractalkine levels were significantly higher in patients with T2DM (3.88 ± 0.48 ng/mL) compared with women with prediabetes (2.45 ± 0.26 ng/mL) and the control group (0.42 ± 0.09 ng/mL) ($p < 0.001$). Fractalkine demonstrated strong associations with key metabolic parameters: a strong positive correlation was observed with fasting capillary blood glucose ($r = 0.846$; $p = 0.0001$), glycated hemoglobin (HbA1c) ($r = 0.813$; $p = 0.0001$), metabolic age ($r = 0.709$; $p = 0.0001$), waist circumference ($r = 0.716$; $p = 0.0001$), and hip circumference ($r = 0.716$; $p = 0.0001$). Moderate positive correlations were found with BMI ($r = 0.668$; $p = 0.0001$), visceral fat ($r = 0.544$; $p = 0.0001$), total fat content ($r = 0.433$; $p = 0.0001$), HOMA-IR ($r = 0.502$; $p = 0.0001$), and VAI ($r = 0.389$; $p = 0.004$). A moderate inverse correlation was also identified between fractalkine levels and serum 25-hydroxyvitamin D [25(OH)D] concentration ($r = -0.453$; $p = 0.001$). Thus, elevated fractalkine levels are associated with activation of the main mechanisms of metabolic dysfunction.

Conclusions Reproductive-age women with impaired carbohydrate metabolism combined with insulin resistance, obesity, and vitamin D deficiency exhibit a statistically significant increase in serum fractalkine levels. Hyperfractalkinemia shows significant correlations with key clinical and laboratory indicators of metabolic disorders. Fractalkine is an early and informative prognostic biomarker of metabolic dysfunction in reproductive-age women with prediabetes and T2DM especially in the presence of comorbid metabolic diseases.

Keywords: fractalkine, prediabetes, type 2 diabetes mellitus, obesity, reproductive-age women

Стаття надійшла в редакцію: 02.01.2026/Received: 02.01.2026

Після доопрацювання: 31.01.2026/Revised: 31.01.2026

Прийнято до друку: 14.02.2026/Accepted: 14.02.2026

Скринінг із сенсом: клінічні випадки крізь призму міжнародних рекомендацій

Сульська Ю. В.

Думки експертів щодо повних щорічних медичних оглядів неоднозначні та є предметом постійних дискусій у медичній спільноті. Хоча багато медичних працівників виступають за їх переваги у ранньому виявленні та профілактиці, основні організації, що базуються на доказах, такі як Робоча група з питань профілактики США (USPSTF), дійшли висновку, що загальні щорічні медичні огляди серед безсимптомних дорослих мають «незначний вплив або взагалі не впливають» на ризик смерті від будь-якої причини, включаючи рак та серцево-судинні захворювання, у загальному дорослому населенні.

Також скринінг здорових осіб може привести до потенційної шкоди, зокрема:

- Хибнопозитивні результати, що в свою чергу призводить до тривоги та непотрібних, часто інвазивних подальших тестів.
- Гіпердіагностика та надмірне лікування: виявлення станів, які могли ніколи не спричинити проблем протягом життя пацієнта, що призводить до непотрібного лікування.
- Хибна впевненість: нормальні результати тестів можуть призвести до продовження нездорової поведінки з хибним відчуттям безпеки.

Однак, безумовно, потрібно привести і аргументи на користь щорічних медичних оглядів

- ✓ Раннє виявлення: основний аргумент полягає в тому, що виявлення проблем зі здоров'ям, таких як рак, серцеві захворювання та діабет, на початкових стадіях дозволяє проводити більш ефективні та менш інвазійні методи лікування, потен-

ційно рятуючи життя та зменшуючи втрати.

- ✓ Персоналізований догляд та побудова стосунків: регулярні огляди дозволяють лікарям скласти довгострокову історію хвороби пацієнта, адаптувати поради щодо здоров'я до його конкретних факторів ризику (наприклад, спосіб життя, сімейний анамнез) та сприяти довірливим стосункам між пацієнтом та лікарем.
- ✓ Профілактичні заходи: ці візити пропонують можливості для консультування щодо здорової поведінки, такої як дієта, фізичні вправи та відмова від куріння, що може покращити довгострокове самопочуття.
- ✓ Зниження емоційної напруги пацієнта: для багатьох людей бездоганний стан здоров'я забезпечує впевненість і зменшує тривогу, пов'язану зі здоров'ям.

Отже, замість загального щорічного медичного огляду для всіх, експертна згода багатьох авторитетних органів рекомендує індивідуальний підхід, заснований на доказах. Це означає зосередження на конкретних, рекомендованих скринінгах на основі віку, статі, особистої історії хвороби, сімейного анамнезу та факторів ризику способу життя людини.

Особам старше 40 років або тим, хто має певні фактори ризику (наприклад, сімейний анамнез діабету, куріння, малорухливий спосіб життя), зазвичай рекомендується проходити більш регулярні обстеження.

USPSTF та інші організації рекомендують спеціальні скринінги на виявлення таких станів, як артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, деякі види раку (молочної залози, шийки матки, колоректальний рак) та проблеми психічного здоров'я, з визначеними віковими та частотними рекомендаціями.

Акцент зміщується з загального «обстеження» на щорічний «огляд здоров'я»

Сульська Ю. В., к. мед. н.

*ДУ «Інститут геронтології імені Д. Ф. Чеботарьова»,
відділення профілактики передчасного старіння;
Національний університет охорони здоров'я України
імені П. Л. Шупика, кафедра терапії, вік-асоційованих
захворювань та діабетології*

або «візит для оздоровлення», що включає консультування та профілактичні послуги, що відповідають потребам пацієнта.

Зрештою, експерти радять, що людям із певними проблемами або новими, незрозумілими симптомами завжди слід звертатися до медичного працівника, незалежно від того, чи проходили вони нещодавній медичний огляд, чи ні.

Дотримання цих рекомендацій дозволяє знайти баланс між надмірною діагностикою та небезпечною недооцінкою ризиків. З одного боку, пацієнт не проходить зайві, дорогі або інвазивні дослідження, які не вплинуть на тактику ведення, але можуть спричинити тривогу, хибнопозитивні результати й подальший «каскад» непотрібних обстежень. З іншого — скринінг за показами дає можливість вчасно виявити захворювання або передклінічні стани, коли лікування є найбільш ефективним і простим.

Окремо варто підкреслити психологічний аспект. Чітке пояснення пацієнту, чому певні обстеження потрібні, а інші — ні, зменшує рівень тривоги та підвищує довіру до лікаря. Людина розуміє, що її не «недообстежують», а ведуть відповідно до світових стандартів.

Таким чином, міжнародні рекомендації зі скринінгу — це інструмент не лише для ранньої діагностики, а й для раціонального використання ресурсів та формування спо-

кійного, усвідомленого ставлення пацієнтів до свого здоров'я.

Саме тому у цій статті ми хотіли б розібрати декілька клінічних випадків, щоб на практичних прикладах показати, як правильно призначати обстеження різним категоріям людей. Адже одна й та сама скарга чи лабораторне відхилення можуть мати зовсім різне клінічне значення залежно від віку, статі, супутніх захворювань і факторів ризику. Саме клінічний контекст, а не універсальний «чек-лист аналізів», має визначати обсяг скринінгу.

Розбір реальних ситуацій допомагає зрозуміти, коли обстеження є обґрунтованим і необхідним, а коли — надмірним і таким, що не несе додаткової користі пацієнту. У кожному випадку ми будемо спиратися на міжнародні рекомендації та принципи доказової медицини, пояснюючи логіку вибору конкретних досліджень і відмови від інших.

Такий підхід дозволяє не лише вчасно виявляти захворювання або стани, що потребують спостереження чи лікування, але й уникати зайвих витрат, хибнопозитивних результатів і необґрунтованого занепокоєння. Водночас він дає лікарю інструмент для чіткого й зрозумілого діалогу з пацієнтом, а пацієнту — впевненість у тому, що обстеження призначені свідомо, індивідуально й відповідно до сучасних стандартів.

Клінічний випадок 1

Чоловік, 52 роки, скарг немає. ІМТ=22,8 кг/м². Займається тенісом, зі слів пацієнта притримується правильного харчування. Останній раз обстежувався в 45 років (ліпідограма, глікований гемоглобін, ЕКГ, ЕхоКГ, УЗД ОЧП), всі показники були в межах норми. Періодично вимірює артеріальний тиск в спортзалі: 120–130/80–85 мм рт. ст.

Які види скринінгу згідно міжнародних рекомендацій ми оберемо для цього чоловіка?

Сучасні рекомендації щодо скринінгу гастроентерологічної системи для дорослих (Робоча група з профілактичних втручань США (United States Preventive Services Task Force, USPSTF), Американський коледж гастроентерології (American College of Gastroenterology, ACG), Європейське товариство гастроентерологічної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy, ESGE), Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ; World Health Organization, WHO)) приділяють основну увагу скринінгу на виявлення пухлин шлунково-кишкового тракту, колонопатії та гепатологічні захворювання.

Організація	Кому рекомендовано	Метод	Частота
USPSTF 2021	Дорослі 45–75 років	Колоноскопія, FIT, сигмоїдоскопія	Колоноскопія: 10 років; FIT щорічно; Сигмоїдоскопія: 5 років
ACG/ESGE	45–75 років; раніше при сімейному анамнезі або генетичних синдромах	Колоноскопія, FIT, сигмоїдоскопія	Залежить від методу та ризику
Високий ризик (сімейна історія, поліпи, IBD, генетичні синдроми)	Початок раніше, частіше	Колоноскопія	1–5 років, індивідуально

Примітки: USPSTF — Робоча група з профілактичних втручань США (United States Preventive Services Task Force), ACG — Американський коледж гастроентерології (American College of Gastroenterology), ESGE — Європейське товариство гастроентерологічної ендоскопії (European Society of Gastrointestinal Endoscopy), FIT — фекальний імунохімічний тест, IBD — Inflammatory bowel disease (запальне захворювання кишечника).

Таким чином, одним з рекомендованих скринінгів є скринінг колоректального раку (проведення колоноскопії в зв'язку з віком пацієнта)

Другий скринінг, який ми можемо рекомендувати даному пацієнту, базуючись на даних міжнародних рекомендацій, це скринінг серцево-судинної системи.

Скринінг серцево-судинної системи

Група пацієнтів	Рекомендації	Джерело
Дорослі без симптомів	Всі дорослі ≥ 18 років повинні проходити базову оцінку факторів ризику (артеріальний тиск, ліпіди, глюкоза, ІМТ)	USPSTF 2016, ESC 2021
Високий ризик (цукровий діабет, ожиріння, сімейний анамнез ранньої ІХС, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія)	Початок раніше та частіше, індивідуально	ACC/AHA 2019
Старші групи	Чоловіки ≥ 40 років, жінки ≥ 50 років або після менопаузи — оцінка ризику 1 раз/рік	ESC/ESH Guidelines, 2021

Примітки: USPSTF — Робоча група з профілактичних втручань США (United States Preventive Services Task Force), ESC — Європейське товариство кардіологів (European Society of Cardiology), ACC — Американський коледж кардіологів (American College of Cardiology), AHA — Американська асоціація серця (American Heart Association), ESH — Європейське товариство гіпертонії (European Society of Hypertention).

Систематична оцінка ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) у загальній популяції (дорослі чоловіки >40 та жінки >50 років) без відомих факторів серцево-судинного ризику видається неекономічною для зменшення подальших судинних подій та передчасної смерті, принаймні при короткостроковому спостереженні, але значно підвищує виявлення факторів серцево-судинного ризику.

Оцінка ризику не є одноразовим заходом; її слід повторювати, наприклад, кожні 5 років, хоча чітких даних для визначення інтервалів немає. В продовження дискусії в рамках попереднього клінічного випадку, з нашої точки зору варто обговорити фактори, які вимагають частішого проведення скринінгу серцево-судинної системи.

Критерії високого серцево-судинного ризику (ESC/ACC)

- ХС ЛПНЩ ≥ 160 мг/дл у дорослого без супутніх факторів ризику.
- Цукровий діабет або підвищений HbA1c $\geq 6,5$ %.
- Артеріальна гіпертензія $\geq 140/90$ мм рт. ст.
- Паління, ожиріння (ІМТ ≥ 30 кг/м²), центральне ожиріння.
- Сімейний анамнез ранньої ІХС (<55 років у чоловіків, <65 років у жінок).
- Хронічні хвороби нирок, запальні стани, метаболічний синдром.

Пацієнти з ≥ 1 –2 факторами ризику потребують частішого контролю та індивідуалізованого плану профілактики.

Клінічний випадок 2

Чоловік, 39 років, ІМТ 33 кг/м², сидячий спосіб життя, АТ 135–140/85–90 мм рт. ст., без симптомів, курить.

Таким чином, нашому пацієнту варто провести кардіологічне обстеження, оскільки він має низку факторів ризику: паління, АТ 140/90 мм рт. ст. та ожиріння 1 ступеня.

Через наявність ожиріння + ≥ 1 фактор ризику (ADA): сидячий образ життя, артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт. ст. нашому пацієнту слід пройти скринінг на цукровий діабет/переддіабет.

Нижче наведені різні міжнародні рекомендації, на які ми можемо спиратись при прийнятті рішення.

American Diabetes Association (ADA)

Дорослі з надмірною масою тіла або ожирінням (ІМТ ≥ 25 кг/м² або ≥ 23 кг/м² у американців азійського походження) з ≥ 1 фактором ризику:

- Родич 1-го ступеня споріднення з діабетом;
- Раса/етнічна приналежність високого ризику;
- Історія серцево-судинних захворювань;
- Гіпертензія;
- Холестерин ЛПВЩ < 35 мг/дл та/або тригліцериди > 250 мг/дл;
- Синдром полікістозних яєчників;
- Недостатня фізична активність;
- Інші клінічні стани, пов'язані з інсуліно-резистентністю (наприклад, тяжке ожиріння, чорний акантоз).

Пацієнти з переддіабетом.

Жінки з попереднім діагнозом гестаційного діабету.

Для всіх інших пацієнтів тестування слід починати у віці 45 років.

Пацієнтам з переддіабетом слід проходити обстеження щорічно.

Жінки з попереднім діагнозом гестаційного діабету повинні проходити обстеження протягом усього життя принаймні кожні 3 роки.

Для всіх інших пацієнтів повторне обстеження слід проводити щонайменше

кожні 3 роки, з урахуванням можливості частішого обстеження залежно від початкових результатів та стану ризику.

US Preventive Services Task Force (USPSTF)

Дорослі віком від 40 до 70 років з надмірною масою тіла або ожирінням.

Розгляньте можливість проведення скринінгу раніше для осіб з ≥ 1 фактором ризику:

- Сімейний анамнез діабету;
- Історія гестаційного діабету або полікістозних яєчників;
- Расові/етнічні групи.

Кожні 3 роки.

Endocrine Society

Дорослі віком 40–75 років повинні пройти скринінг на всі 5 компонентів метаболічного ризику:

1. Підвищений артеріальний тиск;
2. Збільшена окружність талії;
3. Підвищений рівень тригліцеридів натщесерце;
4. Низький рівень холестерину ЛПВЩ;
5. Підвищена глікемія.

Пацієнтам з переддіабетом слід проходити обстеження принаймні щорічно.

Якщо у пацієнта немає атеросклеротичних серцево-судинних захворювань або цукрового діабету 2-го типу, але вже ≥ 1 фактор ризику, слід проходити скринінг кожні 3 роки.

Клінічний випадок №3

Жінка, 66 років, постменопауза, ІМТ 21 кг/м², перелом променевої кістки у 62 роки. Хронічні захворювання: бронхіальна астма.

У попередніх розділах наведено критерії скринінгу серцево-судинної системи та порушень вуглеводного обміну. Враховуючи вік пацієнтки, їх застосування у даному клінічному випадку є обґрунтованим.

Окрім цього, доцільно розглянути скринінг функції щитоподібної залози, керуючись положеннями міжнародних рекомендацій.

USPSTF 2015 (США) радить:

- Жінки ≥ 35 років: перевірка ТТГ кожні 5 років.

УЗД не рекомендується рутинно у дорослих без симптомів або пальпованих вузлів (Американська асоціація щитоподібної залози, American Thyroid Association).

Основним скринінгом, який необхідно провести цієї пацієнтці, є **скринінг остеопорозу**.

Нижче наведена інформація з рекомендацій, якими варто користуватись при оцінці необхідності проведення скринінгу опорно-рухової системи.

Скринінг на остеопороз

Організація	Рекомендації
USPSTF 2018	Жінки ≥ 65 років — обов'язкове дослідження кісткової щільності (BMD, DEXA). Жінки < 65 років з підвищеним ризиком переломів (розрахунок FRAX) — індивідуально. Чоловіки ≥ 70 років — індивідуально; високий ризик: чоловіки ≥ 50 років з факторами ризику.
NOF/IOF	Схожі критерії; особливий акцент на постменопаузальних жінках та чоловіках зі знизеним тестостероном або хронічними хворобами.
WHO	Ризик перелому $\geq 10\%$ (FRAX) — показання до скринінгу.

Примітки: USPSTF — Робоча група з профілактичних втручань США (United States Preventive Services Task Force), WHO — Всесвітня організація охорони здоров'я (ВОЗ; World Health Organization), IOF — Міжнародний фонд остеопорозу (International Osteoporosis Foundation), NOF — Національний фонд остеопорозу (National Osteoporosis Foundation), DEXA — двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія.

Функціональні порушення та падіння

- Люди ≥ 65 років — оцінка ризику падінь, мобільності, м'язової сили.
- Пацієнти з хронічними ревматологічними або неврологічними хворобами — індивідуальний скринінг.

Які тести використовують

Кісткова маса

- **DEXA (двоенергетична рентгенівська абсорбціометрія)** — «золотий стандарт»;
- **T-score:** порівняння з піковою кістковою масою молодих здорових людей;
- **Z-score:** порівняння мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) пацієнта з середнім значенням для людей того ж віку.

Оцінка ризику переломів

- **FRAX® score** — інтегрує вік, стать, МЩКТ та клінічні фактори ризику.

Функціональні тести

- **Timed Up and Go (TUG)** — швидкість вставання та ходьби;
- **Gait speed** — швидкість ходьби;
- **Grip strength** — сила хвата.

Клінічний випадок 4

Жінка, 41 рік. В анамнезі — синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та гестаційний цукровий діабет. Індекс маси тіла — 29 кг/м². Артеріальний тиск у межах вікової норми. Не палить.

З огляду на поєднання СПКЯ та перенесеного гестаційного діабету, пацієнтка належить до групи підвищеного ризику розвитку цукрового діабету 2 типу. Відповідно до рекомендацій ADA, які були приведені вище, доцільним є щорічний скринінг порушень вуглеводного обміну з визначенням глікованого гемоглобіну.

Крім того, відповідно до рекомендацій USPSTF, які ми розглядали вище, у жінок віком ≥ 35 років може бути розглянутий скринінг функції щитоподібної залози з визначенням рівня ТТГ з інтервалом близько 5 років за відсутності клінічних симптомів.

В ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias, 2023 вказано:

- Ліпідний скринінг рекомендується дорослим з надмірною масою тіла або ожирінням, а також тим, хто має інші серцево-судинні або метаболічні фактори ризику.
- Для оцінки серцево-судинного ризику рекомендується повний ліпідний профіль, включаючи загальний холестерин, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцериди та не-ЛПВЩ-ХС.

Оскільки пацієнтка має надлишкову масу тіла (ІМТ > 25 кг/м²) та СПКЯ (як складова метаболічного синдрому) доцільним є також включити ці скринінгові процедури в план обстеження.

Наведені клінічні випадки демонструють, що скринінг має бути індивідуалізованим і базуватися на поєднанні віку, статі, анамнестичних даних та факторів ризику, а не на універсальному переліку обстежень. Дотримання міжнародних рекомендацій дозволяє раціонально обирати необхідні дослідження, своєчасно виявляти клінічно значущі стани та водночас уникати надмірної діагностики.

Застосування доказового підходу до скринінгу сприяє оптимальному використанню ресурсів охорони здоров'я, зменшенню тривожності пацієнтів і підвищенню довіри до лікаря. Таким чином, міжнародні рекомендації слугують ефективним інструментом прийняття клінічних рішень у повсякденній практиці.

Стаття надійшла в редакцію: 13.01.2026/Received: 13.01.2026

Після доопрацювання: 23.01.2026/Revised: 23.01.2026

Прийнято до друку: 05.02.2026/Accepted: 05.02.2026



**ІНСТИТУТ ГЕРОНТОЛОГІЇ
імені Д. Ф. Чеботарьова**

МИ ПРОПОНУЄМО РІЗНІ ПРОГРАМИ ОБСТЕЖЕННЯ:

КАРДІО-ЕНДОКРИННИЙ СКРИНІНГ

Оцінка стану серцево-судинної системи, щитоподібної залози, рівня глюкози та інших ключових показників, які впливають на енергетичний баланс, обмін речовин і тривалість життя

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «СЕРЦЕ ТА ОБМІН»

НЕЙРОСКРИНІНГ

Перевірка функціонального стану нервової системи, пам'яті, когнітивних функцій та ризиків розвитку нейродегенеративних процесів

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «НЕРВОВИЙ РИТМ»

ОЦІНКА ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

Обстеження кісткової щільності, суглобів, м'язової маси й рухливості – для збереження активності, незалежності й якості життя у будь-якому віці

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «ОПОРА ЖИТТЯ»

ГЕРІАТРИЧНИЙ СКРИНІНГ

Спеціальна програма для людей старшого віку, яка включає оцінку фізичного, когнітивного, емоційного та соціального станів – для підтримки самостійності та благополуччя

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «СИЛА РОКІВ»

ВИЗНАЧЕННЯ БІОЛОГІЧНОГО ВІКУ

Індивідуальний підхід до оцінки справжнього функціонального віку організму з урахуванням факторів старіння, стилю життя та генетичних ризиків

ПРОГРАМА ОБСТЕЖЕННЯ «БІОЛОГІЧНИЙ ВІК»

ДІАБЕТИЧНА ПОЛІНЕЙРОПАТІЯ: СКРИНІНГ

Одноденна програма, яка включає консультацію лікаря, спеціальні тести, лабораторні аналізи, сучасні інструментальні методи дослідження для виявлення наявності ураження нервової системи у пацієнтів з цукровим діабетом.

ДІАГНОСТИКА ЗА 1 ДЕНЬ «ДІАБЕТИЧНА НЕЙРОПАТІЯ»

Телефон для запису: +38 075 3750733

WWW.IG.ORG.UA



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

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

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

