

**ЕВОЛЮЦІЯ КОНЦЕПЦІЇ МЕНЕДЖМЕНТУ ПАЦІЄНТА
З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ****Світлана ІВАНЧЕНКО, Анна ЖУРАВЛІОВА,
Софія МАКОБРЕЙ, Валерія БЄЛІЧЕНКО**Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна
svivanchenko.po22@knmu.edu.ua, ak.zhuravlyova@knmu.edu.ua,
somakobrei.2m19@knmu.edu.ua, vmbielichenko.2m19@knmu.edu.ua**EVOLUTION OF THE CONCEPT OF MANAGEMENT
OF PATIENTS WITH DIABETES****Svitlana IVANCHENKO, Anna ZHURAVLYOVA,
Sofia MAKOBREI, Valeriia BIELICHENKO**ORCID ID 0000-0001-8721-2724, ORCID ID 0000-0002-3585-4853,
ORCID ID 0009-0006-3666-9744, ORCID ID 0009-0004-0053-3672

Ivanchenko Svitlana, Zhuravlyova Anna, Makobrei Sofia, Bielichenko Valeriia. Evolution of the concept of management of patients with diabetes. The article presents the results of the analysis of approaches to diabetes mellitus treatment in the historical aspect, from the beginning to the modern views. The fundamental principles of diabetes therapy and pharmacological prevention of its complications are summarized, and based on international recommendations created by specialists from the American Diabetes Association, the European Society of Endocrinology, and state clinical institutions. Current understanding emphasizes the connection between the clinical progression of diabetes mellitus and alterations in the gut microbiota makeup, which is crucial in regulating numerous metabolic processes, including glucose metabolism. It is highlighted how continuous glucose monitoring technologies, namely insulin pumps, telemedicine, and personalized medicine might help sustain remission. The prospects of using alternative treatment methods, including islet cell transplantation, as a means of totally curing diabetes are taken into consideration.

Keywords: diabetes, antidiabetic drugs, continuous glucose monitoring systems, telemedicine, precision medicine, stem cells, gut microbiota.

Постановка проблеми. Цукровий діабет (ЦД) – це хронічне метаболічне захворювання, яке має вагомому частку у структурі загальної захворюваності та є причиною передчасної смертності у всьому світі. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, приблизно 537 мільйонів дорослих (віком 20-79 років) сьогодні живуть з діабетом. Прогнозується, що це число зросте до 643 мільйонів до 2030 року та 783 мільйонів до 2045 року. Епідеміологічні дослідження цукрового діабету в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих.¹

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Авторами проведено бібліометричний пошук в базах database Scopus, Web of Science, PubMed з використанням відповідних ключових термінів. Згідно з аналізом наукових публікацій встановлено, що завдяки постійному впровадженню нових діагностичних та лікувальних заходів відбувалося еволюційне перетворення концепції менеджменту пацієнта з ЦД, який розглядається як гетерогенний стан з включенням різноманітних етіологічних, патогенетичних та патофізіологічних ланок, що трансформуються в клінічні ознаки, які потребують стратифікації, оцінки факторів ризику, прогнозу і саме головне, призначення адекватного лікування.

Метою даної статті є визначення загальних принципів ведення пацієнта з ЦД в історичному аспекті та їх імплементації у практичну діяльність сучасного лікаря.

Виклад основного матеріалу. Історичний огляд лікування діабету до ери інсуліну. Перший опис поліурічного стану, схожого на діабет, приписують Хесі Ра, головному лікарю єгипетського фараона Джосера, майже 5000 років тому.² Наявність солодкості сечі також описано стародавніми індуїстськими лікарями Чарака та Сушрута приблизно в 400-500 роках до нашої ери.³ Термін «діабет» (від грецького «сифон») приписували Аполлонію з Мемфіса в Стародавній Греції (приблизно 250 р. до н. е.), тоді як інший грецький лікар, Аретей з Каппадокії (30-90 рр. н. е.) описав цей стан як «розплавлення». Джон Ролло, шотландський військовий хірург, уперше використав слово «mellitus» (від латинського означає «мед») у 1797 році. Отже, вже в давнину лікарі визнавали класичні симптоми діабету та визначали солодкість сечі. Однак лікування, яке вони використовували, було емпіричним і включало різні трави, хімічні речовини та екстремальні дієти для лікування симптомів хвороби.⁴ Так, у середині 1600-х років Томас Уїлліс запровадив скорочення вуглеводів і обмежив своїх

¹ Ministerstvo okhorony zdorovia Ukrainy. Klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh «Tsukrovyyi diabet», 2024 (termin perehliadu 2029) [Ministry of Health of Ukraine. Evidence-based clinical guideline "Diabetes mellitus", 2024 (revision date 2029)], 400 p., URL: <https://www.dec.gov.ua/mt/d/czurovyj-diabet-2-typu/> [in Ukrainian]

² Loriaux DL. «Diabetes and the Ebers Papyrus: 1552 BC». *The Endocrinologist*, № 16(2), 2006, P. 55-56 doi: 10.1097/01.ten.0000202534.83446.69 [in English]

³ Zinman B, Skyler JS, Riddle MC, Ferrannini E. «Diabetes research and care through the ages», *Diabetes Care*, № 40(10), 2017; P. 1302-1313. doi: 10.2337/dci17-0042 [in English]

⁴ Frederick M. Allen, Edgar Stillman, Reginald Fitz. Total Dietary Regulation in the Treatment of Diabetes. *Monographs of the Rockefeller Institute for Medical Research*, New York, № 11, Oct. 15, 1919, 646 p. [in English]

пацієнтів дієтою з молока та ячмінної води. У 1700-х роках Джон Ролло популяризував «м'ясну дієту». Французький лікар Аполлінер Бушарда (1809-1886), якого вважають «батьком діабетології», став першим, хто запропонував індивідуальну терапію для пацієнтів, запровадивши фізичні вправи та пропагуючи щоденне дослідження сечі, «щоб стежити за толерантністю та запобігти поверненню цукру без відома пацієнта». Він також заборонив молоко через вміст у ньому вуглеводів і закликав, щоб пацієнти їли якомога менше і ретельно жували. Крім того, призначав натрію гідрокарбонат, крейду, магнезію, цитрат, тартрат, солі амонію і калію. Приблизно наприкінці дев'ятого століття Вільям Ослер (1849-1919), «батько сучасної американської медицини», рекомендував хворим на цукровий діабет дотримуватися дієти з 65% жирів, 32% білків і 3% вуглеводів та утримуватися від фруктів. Далі він зазначив, що «жоден препарат не має прямого лікувального впливу», але що «опіум сам по собі витримує перевірку досвідом як засіб, здатний обмежити розвиток хвороби». На початку двадцятого століття Фредерік Аллен з інституту Рокфеллера запровадив дієту, яка включала голодування протягом до десяти днів для усунення глюкозурії, а потім дієту з обмеженим вмістом калорій, яка забезпечувала переважно жир і білок (за рахунок яєць) з мінімальною кількістю вуглеводів (переважно овочів), необхідних для підтримки життя. Цей режим фактично змушував людей з важким діабетом голодувати, щоб контролювати хворобу. Елліот П. Джослін, піонер лікування діабету в Сполучених Штатах Америки (США), прийняв підхід Аллена, але також застосував лікування, яке починалося вилученням з харчування спочатку жиру, а через 2 дні й білка з наступним поступовим зниженням вуглеводів у раціоні до 10 г на день або до тих пір, поки в сечі хворого не буде цукру.⁵ Попри всі дієти, прогноз для пацієнтів залишався несприятливим до відкриття інсуліну Бантінгом, Бестом та колегами в Торонто, Канада, у 1921 році.⁶

Відкриття інсуліну та епоха зниження рівню глюкози. Інсулін запровадив зміну парадигми в лікуванні діабету від екстремального обмеження вуглеводів до ефективного зниження рівня глюкози в крові за допомогою фармакологічних засобів. У наступні роки після відкриття в молекулу інсуліну було внесено декілька модифікацій для підвищення її стабільності та тривалості дії, серед яких було створення інсуліну НПХ (нейтральний протамін Хагедорна) у 1946 році, який використовується й досі.

У 1955 році було представлено перший пероральний протидіабетичний препарат – сульфонілсечовину (СС) карбутамід, а потім розроблені й інші представники цієї групи, включаючи хлорпропамід, толбутамід, гліпізид, глібурид і гліміперид.⁷ Перший сенсibilізатор до інсуліну, бігуанід метформін, було представлено у Європі в 1957 році та в США у 1995 році. Так, до 1990-х років для лікування діабету були доступні три класи препаратів – інсулін, СС та метформін. У середині 1990-х років було представлено кілька нових пероральних протидіабетичних засобів, як то інгібітори альфа-глюкозидази (ІАГ) – акарбоза, міглітол і воглібоза, що уповільнюють всмоктування глюкози у кишківнику, та меглітиніди (натеглілід і репаглілід), чия дія подібна до дії СС, але з коротшою тривалістю. Наприкінці 1990-х і на початку 2000-х з'явилися тiazолідиндіони (ТЗД), що є агоністами рецепторів-активаторів проліферації пероксисом гамма та потужними сенсibilізаторами інсуліну.⁸ Однак висока гепатотоксичність першого представника ТЗД троглітазона швидко призвела до вилучення його з ринку. Пізніше, через встановлення високого ризику серцево-судинних ускладнень при використанні розиглітазону, його застосування також було обмежено або заборонено в більшості країн. Пізніше з'явилась директива Управління з харчових продуктів і медикаментів (Food and Drug Administration (FDA)) про те, що всі ліки від діабету мають відповідати профілю серцево-судинної безпеки.⁹ Піоглітазон все ще доступний, його переваги доведені для профілактики інсульту та діабету. Однак побічні ефекти у вигляді набряків, переломів кісток і серцевої недостатності обмежують його широке використання. На рубежі двадцять першого століття спектр антигіперглікемічних засобів розширився, включивши перші аналоги людського інсуліну, з наступною розробкою аналогів короткої та тривалої дії. У 2005 році з'явився прамлінтид (аналог амліну для ін'єкцій, що пригнічує секрецію глюкагону та уповільнює спорожнення шлунка), а 2006 ознаменувалася появою інгібіторів дипептидилпептидази (ДПП-4), які є пероральними засобами в класі інкретинів.¹⁰ Ці препарати (ситагліптин, відлагліптин, саксагліптин, лінагліптин, алогліптин) пригнічують активність ДПП-4, підвищують рівень ендогенного інкретину і, таким чином, сприяють глюкозозалежному підвищенню інсуліну та пригнічують секрецію глюкагону. Інші препарати, які були випущені наприкінці 2000-х, включають колесевелам (2008 рік) – секвестрант жовчних кислот, який зв'язує

⁵ Joslin EP. Treatment of diabetes mellitus. 2nd ed. Philadelphia, Lea & Febiger; 1917, 409 p. [in English].

⁶ Rydén L, Lindsten J. «The history of the Nobel prize for the discovery of insulin», *Diabetes Res Clin Pract*, May 175, 2021, P. 108819, doi: 10.1016/j.diabres.2021.108819 [in English].

⁷ Tahrani AA, Barnett AH, Bailey CJ. «Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus», *Nat Rev Endocrinol*, Oct;12(10), 2016, P. 566-92, doi: 10.1038/nrendo.2016.86 [in English].

⁸ Nissen SE, Wolski K. «Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes», *N Engl J Med*, Jun 14, № 356(24), 2007, P. 2457-71, doi: 10.1056/NEJMoa072761 86 [in English].

⁹ Type 2 Diabetes Mellitus: Evaluating the Safety of New Drugs for Improving Glycemic Control Guidance for Industry. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER), March 2020, P. 4 [in English].

¹⁰ Furusawa S. et al. «Glycaemic control efficacy of switching from dipeptidyl peptidase-4 inhibitors to oral semaglutide in subjects with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (SWITCH-SEMA 2 study). Randomized Controlled Trial», *Diabetes Obes Metab*, Mar 26(3), 2024, P. 961-970, doi: 10.1111/dom.15393 [in English].

жовчні кислоти для попередження їхньої абсорбції в кишківнику, і використовується для покращення глікемічного контролю у дорослих з ЦД 2 типу, та бромокриптин (2009 рік), який активує гіпоталамічні рецептори дофаміну, та в пацієнтів з акромегалією знижує симптоми гіперглікемії і покращує толерантність до глюкози.¹¹ Можливо, найважливішими класами препаратів, які були представлені в 2000х роках, є агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1 (арГПП-1), інгібітори натрій-глюкозного котранспортера типа 2 (інГКТ-2) і подвійні агоністи рецепторів ГПП-1 та рецепторів глюкозозалежного інсулінотропного поліпептиду (арГПП-1/ГПП). АрГПП-1 (екзенатид, ліраглутид, ліксисенатид, альбіглутид, дулаглутид і семаглутид) безпосередньо впливають на рецептор ГПП-1, стимулюючи глюкозозалежну секрецію інсуліну та пригнічуючи секрецію глюкагону. Їх ефекти набагато потужніші, ніж дії інгібіторів ДПП-4. Крім того, вони зменшують постпрандіальну експерсію глюкози шляхом уповільнення моторики шлунка та сприяють вчасному формуванню відчуття насичення, що сприяє зниженню маси тіла.¹² У 2022 році FDA схвалило перший комбінований препарат арГПП-1/ГПП, тирзепатид, для лікування дорослих із ЦД 2 типу, причому початкові дослідження одразу продемонстрували перевагу як у контролі глікемії, так і в зниженні маси тіла порівняно з лише арГПП-1. Препарати інГКТ-2 діють за принципом інгібування транспортерів НГКТ-2 у проксимальних ниркових каналцях, сприяючи глюкозурії та зниженню рівня глюкози в крові. Наявність значущих нефропротективних властивостей у даної групи препаратів змінила концепцію лікування діабету та призвело до їх включення у рекомендації з класом доказовості А.^{13,14}

Необхідно підкреслити, що основною метою перерахованих препаратів є зниження рівня глюкози крові, однак, проведення низки досліджень продемонструвало різну ефективність означених груп. Так, ефективність інсуліну, арГПП-1 та подвійних

арГПП-1/ГПП оцінено як дуже високу; ТЗД – висока; СС, метформін, інГКТ-2, ДПП-4, ІАГ – від середньої до високої; колесевелам – проміжна.¹⁵ Покращення глікемічного контролю за допомогою медикаментозної терапії та заходів щодо способу життя значуще зменшили симптоми поліурії та збільшили тривалість життя хворих на діабет. В той самий час збільшення тривалості життя пацієнтів даної когорти обумовило появу мікро- та макросудинних ускладнень, що призвело до необхідності зміни стратифікації даного захворювання, клінічного прогнозу та розширення плану діагностичних процедур та лікування у даних пацієнтів.¹⁶

В 1990-х роках було зроблено фокус на серцево-судинні та ниркові ускладнення діабету та показано, що суворий контроль глюкози знижує ризик мікросудинних ускладнень. Проте значного впливу на серцево-судинні захворювання не було виявлено, а в дослідженні ACCORD навіть спостерігалось зростання смертності. Це посилювало занепокоєння щодо безпеки антидіабетичних засобів.¹⁷ Згодом дослідження SWOT підтвердили переваги препаратів інГКТ-2 та арГПП-1 щодо серцево-судинних і ниркових ускладнень у пацієнтів з діабетом 2 типу. У дослідженні EMPA-REG OUTCOME було встановлено, що емплагліфлозин знижує ризик серцево-судинних подій, схожі результати було отримано з канагліфлозином та дапагліфлозином.¹⁸ Також було доведено позитивний вплив арГПП-1, зокрема ліраглутиду, на зниження серцево-судинних ризиків.¹⁹

На основі отриманих результатів міжнародні рекомендації ADA (American Diabetes Association), EASD (European Society for the Study of Diabetes), ESC (European Society of Cardiology) рекомендують інГКТ-2 та арГПП-1 як терапію першої лінії для пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком.²⁰

Контроль ваги та ремісія діабету. Визначено, що суворий контроль маси тіла та дотримання дієти є необхідним компонентом досягнення ремісії ЦД 2 типу. Британське дослідження DiRECT, у якому було

¹¹ Soileau LG et al. «Bromocriptine and Colesevelam Hydrochloride: Novel Therapies for Type II Diabetes Mellitus», *Cureus*, Dec 7, № 15(12), 2023, P. 50138, doi: 10.7759/cureus.50138 [in English].

¹² Yao H. et al. «Comparative effectiveness of GLP-1 receptor agonists on glycaemic control, body weight, and lipid profile for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis», *BMJ*, Jan 29, № 384, 2024, P.076410, doi: 10.1136/bmj-2023-076410 [in English].

¹³ Zelniker T.A. et al. «SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials», *Lancet*, Jan 5, № 393 (10166), 2019, P. 31-39, doi: 10.1016/S0140-6736(18)32590-X [in English].

¹⁴ Brown E, Heerspink HJL, Cuthbertson DJ, Wilding JPH. «SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists: established and emerging indications», *Lancet*, Jul 17; № 398(10296), 2021, P. 262-276, doi: 10.1016/S0140-6736(21)00536-5 [in English].

¹⁵ Davies MJ. 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*, Nov 1, № 45(11), 2022, P. 2753-2786, doi: 10.2337/dci22-0034 [in English].

¹⁶ Gerstein HC. et al. «Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes», *N Engl J Med*, Jun 12, № 358(24), 2008, P. 2545-59, doi: 10.1056/NEJMoa0802743 [in English].

¹⁷ J «ACCORD Study Group: Buse JB et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial: design and methods», *Am J Cardiol*, Jun 18; № 99(12A), 2007, P. 21i-33i, doi: 10.1016/j.amjcard.2007.03.003 [in English].

¹⁸ Abdul-Ghani M, Del Prato S, Chilton R, DeFronzo RA. «SGLT2 Inhibitors and Cardiovascular Risk: Lessons Learned From the EMPA-REG OUTCOME Study», *Diabetes Care*, May, № 39(5), 2016, P. 717-25, doi: 10.2337/dc16-0041 [in English].

¹⁹ Htoo PT. et al. «Cardiovascular effectiveness of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists in older patients in routine clinical care with or without history of atherosclerotic cardiovascular diseases or heart failure», *J Am Heart Assoc*, № 11(4), 2022, P.022376, doi: 10.1161/JAHA.121.022376 [in English].

²⁰ Visseren FLJ et al. «2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice», *Eur J Prev Cardiol*, Feb 19, № 29(1), 2022, P. 5-115, doi: 10.1093/eurjpc/zwab154 [in English].

залучено 5928 пацієнтів із ЦД 2 типу, показало, що дотримання низькокалорійної дієти може привести до ремісії у значної частини пацієнтів, а за допомогою бариатричної хірургії можливо досягти ще більш високих результатів.²¹ Порівняно з інтенсивною дієтою/змінюю способу життя, після бариатричної хірургії досягається більш надійний рівень ремісії діабету, причому шлункове шунтування за Roux-en-Y асоціюється з більшою частотою ремісії, ніж рукавна гастректомія. В даному дослідженні протягом середнього періоду спостереження майже 6 років у 71% пацієнтів пролікованих бариатрично спостерігалася ремісія ЦД 2 типу (середній час ремісії 1,0 рік) із втратою маси тіла.

Фармакологічне лікування та можливість ремісії діабету. Дослідження щодо ремісії діабету на фоні активної фармакотерапії ставлять питання про можливість досягнення стійкої ремісії. У пацієнтів із недавнім діагнозом діабету часто вдається досягти глікемічного контролю за допомогою короткотривалого застосування цукрознижуючих препаратів, таких як арГПП-1 та новітніх подвійних арГПП-1/ГПП, що також сприяють значній втраті ваги. У межах дослідження SURPASS-1 де брали участь 705 осіб з ЦД 2 типу, препарат тирзепатид, що є подвійним агоністом ГПП-1 та ГПП, продемонстрував помітне покращення показників глікованого гемоглобіну (HbA1c) та втрату ваги. Від 31 до 52% пацієнтів, які отримували тирзепатид, досягли рівня HbA1c менше 5,7%, що є нормою.²²

Технологічні досягнення в лікуванні діабету. Технології безперервного моніторингу рівня глюкози та сучасні інсулінові насоси забезпечують автоматичне дозування інсуліну, що суттєво покращує контроль глюкози та знижує ризик гіпоглікемії.²³ Дослідження показують, що використання інсулінових насосів пов'язане зі зниженням серцево-судинних ризиків. Сучасні гібридні замкнуті системи також інтегрують автоматичні корекції доз інсуліну. У той же час телемедицина дозволяє дистанційно контролювати рівень глюкози, що виявилось зручним для багатьох пацієнтів, особливо в умовах пандемії COVID-19. Хоча телемедицина сприяє зручності та безпеці, вона не завжди може замінити особисті консультації.²⁴

Прецизійна медицина та діабет. Прецизійна медицина є новітнім напрямком щодо менеджменту пацієнта, який хворіє на діабет. В її основі лежить

використання індивідуальних особливостей генів, способу життя та оточення пацієнта для підбору оптимальних методів лікування. У контексті діабету цей підхід може допомогти більш ефективно обирати терапевтичні стратегії, орієнтовані на специфічні патофізіологічні особливості хвороби. Незважаючи на складність застосування такого підходу при ЦД 2 типу, де лікування часто обирається на основі супутніх хвороб, прецизійна медицина може підвищити ефективність лікування для окремих груп пацієнтів.²⁵ Останні досягнення в галузі молекулярно-генетичних досліджень дали змогу з'ясувати механізми взаємодії між генами та довкіллям, які частково опосередковуються так званими епігенетичними модифікаціями. Ці зміни не зачіпають первинної структури ДНК генів, але спричиняють стійкі зміни їх експресії, котрі можуть успадковуватися наступними поколіннями та визначати формування відповідного метаболічного фенотипу. Ожиріння, метаболічний синдром та ЦД 2 типу розвиваються на ґрунті інсулінорезистентності за наявності генетичної схильності та під дією зовнішніх чинників (вплив довкілля та особливості способу життя, зокрема дієтичні звички).²⁶ Доведено, що важливим модифікованим чинником розвитку дисметаболічних станів є зміни профілю мікробіоти кишківника, яка відіграє ключову роль у регуляції багатьох обмінних процесів, запалення, активності імунної системи та загального стану організму. Значний інтерес дослідників викликає роль харчових волокон в раціоні здорової людини та при наявності таких захворювань, як діабет, серцево-судинна патологія, рак товстої кишки та ожиріння. Показано, що дієти з високим вмістом жиру та низьким вмістом клітковини можуть сприяти дисбалансу кишкової мікробіоти в результаті втрати корисних і захисних мікробів, тоді як дієта з високим вмістом клітковини пригнічує ферментацію білка та сприяє формуванню кишкового мікріоми. Харчові волокна є основним джерелом енергії для кишкових бактерій, що чинить вплив на різноманітність мікрофлори кишківника. Ojo O. et al. 2020 проведено систематичний огляд і мета-аналіз рандомізованих контрольованих досліджень щодо оцінювання ролі харчових волокон в модулюванні дисбактеріозу кишкової мікробіоти у пацієнтів з ЦД 2 типу.²⁷ Відзначено дев'ять досліджень, які відповідали критеріям включення, а саме – вплив харчових

²¹ Barthold D. et al. «Minimum threshold of bariatric surgical weight loss for initial diabetes remission», *Diabetes Care*, № 45(1), 2022, P. 92-99, doi: 10.2337/dc21-0714 [in English].

²² Rosenstock J. et al. «Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tripeptide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomized, phase 3 trial», *Lancet*, N 398(10295), 2021, P. 143-155, doi: 10.1016/S0140-6736(21)01324-6 [in English].

²³ Mullur RS, Hsiao JS, Mueller K. «Telemedicine in diabetes care», *Am Fam Physician*, № 105(3), 2022, P. 281-288 [in English]

²⁴ Betancourt JA. et al. «The impact of COVID-19 on telemedicine utilization across multiple service lines in the United States», *Healthcare (Basel)*, Oct 1, № 8(4), 2020, P. 380, doi: 10.3390/healthcare8040380 [in English]

²⁵ Collins FS, Varmus H. «A new initiative on precision medicine», *N Engl J Med*, № 372(9), 2015, P. 793-795, doi: 10.1056/NEJMp1500523 [in English].

²⁶ Shyshkan-Shyshova KO, Zynych OV. «Kyshkova mikrobiota yak chynnyk epihenetychnoho prohramuvannia fenotypiv ozhyrinnia ta tsukrovoho diabetu 2 typu. Ohliad literatury» [Shishkan-Shishova, K. O., Zynich O.V. "Intestinal microbiota as a factor in epigenetic programming of obesity and type 2 diabetes phenotypes. Review of literature"], *Clinical Endocrinology and Endocrine Surgery*, N 2, 2021, P. 75-81, doi:10.30978/CEES-2021-2-75 [in Ukrainian].

²⁷ Ojo O, Feng QQ, Ojo OO, Wang XH. «The Role of Dietary Fibre in Modulating Gut Microbiota Dysbiosis in Patients with Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Controlled Trials», *Nutrients*, № 12, 2020, P. 32-39, doi: 10.3390/nu12113239 [in English].

волокон на кишкову мікробіоту, вплив на продукцію коротколанцюгових жирних кислот (КЛЖК), контроль глікемії та побічні ефекти. Автори дійшли висновку, що стимулювання кишкових мікробів, які є продуцентами КЛЖК за допомогою харчових волокон позитивно впливає на рівень HbA1c, що частково може бути наслідком збільшення виробництва ГПП-1. Показано, що *Bifidobacterium lactis* збільшує синтез глікогену, знижує експресію генів печінкового глюконеогенезу, покращує транслокацію транспортників глюкози-4 та сприяє утилізації глюкози. Описано зменшення маси тіла пацієнтів з основної групи, порівняно з групою контролю. В огляді Salaza et al, 2020 було зазначено, що дисфункція кишкової мікробіоти є фактором, що сприяє патофізіології діабету.²⁸ Автори повідомляють, що ліпідні продукти, отримані з кишкової мікробіоти, можуть взаємодіяти з клітинами імунної системи, і це може мати імуномодулюючий ефект. Зокрема, дисбактеріоз мікробіоти може спричинити збільшення виробництва ліпополісахаридів, що призводить до пошкодження кишкового бар'єру. Переважне прозапальне середовище сприяє виникненню інсулінорезистентності та гіперглікемії та навпаки, виробництво КЛЖК під час еубіозу є корисним для підтримки цілісності кишкового бар'єру. Таким чином дисбактеріоз кишкової мікробіоти може бути фактором, що погіршує клінічний перебіг у хворого на ЦД та потребує корекції шляхом зміни харчових звичок пацієнтів і застосування пребіотиків, пробіотиків і симбіотиків.

У суміжному дослідженні Ren et al. 2020 визначали вплив дієти на депресію, метаболізм глюкози, кишкову мікробіоту та рівень ГПП-1 натще у пацієнтів із ЦД 2 типу. Сорока п'яти учасникам із ЦД 2 типу впродовж трьох місяців була запропонована дієта з низьким вмістом вуглеводів (22 особи) або дієта з низьким вмістом жиру (23 особи).²⁹ Було виявлено, що на тлі дотримання дієти з низьким вмістом вуглеводів значно зменшились клінічні прояви депресії та рівень HbA1c ($p < 0,01$) і збільшилась продукція КЛЖК, що продукують бактерії *Roseburia*, *Ruminococcus* та *Eubacterium*. Крім того, концентрація ГПП-1 у даній групі була вищою ніж у групі, що дотримувалась дієти з низьким вмістом жиру ($p < 0,05$).

Маккензі та інші оцінювали ефект програми профілактики ЦД 2 типу, спрямованої на зниження гіперглікемії та нормалізацію глікемії з метою затримки або запобігання прогресуванню хвороби.³⁰

У дослідженні взяли участь 96 пацієнтів з предіабетом, що мали за терапію харчування з обмеженим вмістом вуглеводів протягом двох років, яку проводила команда дистанційної допомоги. Було виявлено, що передбачувана кумулятивна частота нормоглікемії та ЦД 2 типу за два роки становила 52,3% і 3% відповідно. Через два роки спостерігалось значне зниження поширеності метаболічного синдрому, ожиріння та проявів на стеатозу печінки.

Трансплантація острівців як останній рубіж у лікуванні діабету. Втрата функції β -клітин є патогномонічною ознакою діабету. При ЦД 1 типу аутоімунне руйнування β -клітин призводить до абсолютного дефіциту інсуліну, тоді як ЦД 2 типу характеризується відносним дефіцитом інсуліну внаслідок дисфункції β -клітин, часто на тлі резистентності до інсуліну. Щоденні ін'єкції інсуліну є стандартним методом лікування у пацієнтів з ЦД 1 типу та у хворих на пізніх стадіях ЦД 2 типу. В даний час використання автоматизованої подачі інсуліну за допомогою інсулінових pomp і системи постійного моніторингу рівня глюкози, спростило подачу інсуліну та зменшило частоту виникнення гіпоглікемії.³¹ Однак підшкірна ін'єкція інсуліну відрізняється від ендогенної секреції інсуліну, яка відбувається безпосередньо в порталну систему печінки без виникнення периферичної гіперінсулінемії. Багатообіцяючим шляхом є заміна β -клітин шляхом трансплантації цілої підшлункової залози або клітин острівців.^{32,33} Цей підхід не тільки відновлює фізіологічну секрецію інсуліну, але й знижує ризик гіпоглікемії шляхом часткового відновлення секреції глюкагону. Трансплантація як підшлункової залози, так і острівця вимагає довічної імуносупресії, щоб запобігти відторгненню трансплантата. Дані реєстрів трансплантації підшлункової залози та острівців свідчать про вищий рівень інсулінонезалежності при трансплантації підшлункової залози порівняно з трансплантацією острівців (85% проти 50% через рік), але також підвищену захворюваність через необхідність відкритої операції.³⁴ Хоча показники довгострокової інсулінонезалежності нижчі, трансплантація острівців менш інвазивна і може дозволити послідовні процедури. На жаль, дефіцит донорів перешкоджає широкому впровадженню цих методів лікування. Однак прогрес у технології стовбурових клітин може подолати цей розрив

²⁸ Salazar J. et al. «Microbiota and Diabetes Mellitus: Role of Lipid Mediators», *Nutrients*, № 12, 2020, P. 30-39, doi: 10.3390/nu12103039 [in English].

²⁹ Ren M. et al. «An Almond-Based Low Carbohydrate Diet Improves Depression and Glycometabolism in Patients with Type 2 Diabetes through Modulating Gut Microbiota and GLP-1: A Randomized Controlled Trial», *Nutrients*, № 12, 2020, P. 30-36, doi: 10.3390/nu12103036 [in English].

³⁰ McKenzie A.L. et al. «Type 2 Diabetes Prevention Focused on Normalization of Glycemia: A Two-Year Pilot Study», *Nutrients*, № 13, 2021, P. 749, doi: 10.3390/nu13030749 [in English].

³¹ Sherwood JS, Russell SJ, Putman MS. «New and emerging technologies in type 1 diabetes», *Endocrinol Metab Clin North Am*, № 49(4), 2021, P. 667-678, doi: 10.1016/j.ecl.2020.07.006 [in English].

³² Bourgeois S. et al. «Towards a functional cure for diabetes using stem cell-derived beta cells: are we there yet», *Cells*, № 10(1), 2021, P. 191, doi: 10.3390/cells10010191 [in English].

³³ Cayabyab F, Nih LR, Yoshihara E. «Advances in pancreatic islet transplantation sites for the treatment of diabetes», *Front Endocrinol (Lausanne)*, № 13(12), 2021, P.732431, doi: 10.3389/fendo.2021.732431 [in English].

³⁴ Maffi P. et al. «Risks and benefits of transplantation in the cure of type 1 diabetes: whole pancreas versus islet transplantation. A single center study», *Rev Diabet Stud*, Spring 8(1), 2011, P. 44-50, doi: 10.1900/RDS.2011.8.44 [in English].

у майбутньому. Дослідники успішно диференціювали індуковані людиною плюрипотентні стовбурові клітини та ембріональні стовбурові клітини на β -подібні клітини, які здатні виділяти інсулін у відповідь на змінні рівні глюкози. Хоча ці дослідження все ще є попередніми, вони є багатообіцяючими та можуть представляти майбутнє лікування діабету.

Висновки з даного дослідження й перспективи подальшого розвитку у цьому напрямку. Таким чином, створення концепції менеджменту пацієнта з ЦД налічує довгий шлях з залученням експериментальних та клінічних досліджень, побудовою високотехнологічних методів лікування. На сьогодні лікування діабету пройшло трансформацію від використання трав і дієт до застосування сучасних препаратів, технологій, досягнень трансплантології, що поліпшує якість та тривалість життя пацієнтів. Інсулін та метформін залишаються базовими засобами терапії, однак, розвиток сучасних технологій, таких як система постійного моніторингу рівня глюкози, інсулінові помпи, впровадження телемедицини підвищує ступень контролю над захворюванням. Наявність новітніх препаратів, таких як тирзепатид, у сукупності з хірургічними методами лікування відкриває перспективи довгострокової ремісії діабету. Використання сучасних технологій стало базисом для розвитку новітнього напрямку – прецизійної медицини, що враховує індивідуальні відмінності пацієнта.

Іванченко Світлана – к.мед.н. асистент кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Харківський національний медичний університет. Дійсний член Європейської асоціації викладачів сімейної медицини (EURACT). Автор 130 наукових та навчально-методичних праць, співавтор 1 підручника та 1 навчального посібника.

Ivanchenko Svitlana – Ph. D, assistant of the department of General Practice- Family Medicine and Internal Medicine, Kharkiv National Medical University, EURACT Membership. Author of 124 scientific and educational works, co-author of 1 textbook and 1 tutorial.

Журавльова Анна – к.мед.н., доцент кафедри загальної практики-сімейної медицини та внутрішніх хвороб, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна. Автор 89 наукових та навчально-методичних праць, співавтор 2 навчальних посібників.

Zhuravlyova Anna – Ph. D, associate professor of General Practice-Family Medicine and Internal Diseases Department, Kharkiv National Medical University, Ukraine. Author of 89 scientific and educational works, co-author of 2 tutorials.

Макобрей Софія, Біліченко Валерія – здобувачі вищої освіти, 6 курс, члени волонтерського корпусу, Харківський національний медичний університет, м. Харків, Україна.

Makobrei Sofiia, Bielichenko Valeriia – are students, 6th year, members of the volunteer corps, Kharkiv National Medical University, Ukraine.

Received: 6.11.2024

Advance Access Published: December, 2024

© S. Ivanchenko, A. Zhuravlyova, S. Makobrei, V. Bielichenko, 2024