

М.Д. Тронько, О.В. Большова,
Л.К. Соколова, Ю.Б. Бельчіна

ДУ «Інститут ендокринології
та обміну речовин
ім. В.П. Комісаренка НАМН
України»

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ: ЕТІОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ

Резюме. У статті наведено результати аналізу літературних джерел щодо сучасних досліджень в етіології, патогенезі, клініці, діагностиці й лікуванні цукрового діабету 2-го типу.

Ключові слова: етіологія, патогенез, діагностика, лікування, цукровий діабет 2-го типу

Цукровий діабет 2-го типу (ЦД2) — порушення вуглеводного обміну, спричинене переважною інсулінорезистентністю та відносною інсуліновою недостатністю або переважним порушенням секреції інсуліну з інсулінорезистентністю або без неї.

Епідеміологія. Майже 90% випадків ЦД припадає на хворих із ЦД 2-го типу. Захворюваність вища серед осіб похилого віку. За прогнозом американських експертів, у разі збільшення середньої тривалості життя до 80 років, кількість хворих на ЦД2 в США становитиме понад 17% усього населення. Населення України також невпинно старішає. Геронтологи вважають, що через 25 років практично кожному третьому жителю країни буде понад 60 років. Найвищий відсоток захворюваності спостерігається серед осіб з ожирінням. Так, у людей із помірним ступенем ожиріння частота діабету збільшується в 4 рази, з різко вираженим ожирінням — у 30 разів. Таким чином, ожиріння і похилий вік належать до основних чинників ризику, які зумовлюють схильність до розвитку діабету 2-го типу.

Зростання захворюваності, тяжкі інвалідизуючі наслідки, особливо серед працездатного контингенту населення, висока летальність призвели до того, що ЦД увійшов до тріади хвороб, які є найчастішою причиною інвалідизації та смертності людей (атеросклероз, рак, власне ЦД). ВООЗ констатує, що ЦД зумовлює підвищення смертності у 2-3 рази і скорочує тривалість життя на 10-30%.

Боротьба із ЦД віднесена до медико-соціальних проблем. Це захворювання є важким тягарем для охорони здоров'я, при цьому 80% усіх витрат на обстеження і лікування ЦД припадає на хворих з ускладненнями. Тому в багатьох країнах

світу розроблені спеціальні національні програми із ЦД.

Причини, що спричиняють зростання захворюваності на діабет, такі: збільшення в структурі населення осіб зі спадковою схильністю до ЦД; зростання середньої тривалості життя людей із підвищенням відсотка осіб похилого віку, які частіше хворіють на діабет; інтенсифікація життя; погіршення екологічної та соціальної ситуації, особливо в країнах, які розвиваються; лікування, що забезпечує продовження життя хворих на діабет; характер харчування населення, що, у поєднанні з гіподинамією, призводить до зростання кількості осіб з ожирінням; підвищення частоти хронічних серцево-судинних захворювань (гіпертонічна хвороба, атеросклероз), що також є чинниками ризику; поліпшення виявлення хвороби.

Етіологія. ЦД2 є найпоширенішою формою ЦД, що спостерігається переважно в осіб літнього і старечого віку. Він характеризується відносною недостатністю інсуліну і дуже часто поєднується з ожирінням.

Незважаючи на більш чіткий спадковий характер ЦД2, дотепер не вдалося виявити його зв'язок із будь-якими конкретними генетичними маркерами. Зв'язок ЦД2 із гаплотипами системи HLA на сьогодні не встановлений. Генетичні дослідження близнюків та родин, де є хворі на ЦД, свідчать про полігенне успадковування захворювання, хоча в окремих популяціях спостерігається й автосомно-домінантне.

До зовнішніх чинників, які реалізують генетичну схильність, відносять переїдання та гіподинамію, що призводять до ожиріння, унаслідок чого підвищується потреба в інсуліні, розвиваються гіперінсулінемія та ІР. Ожиріння спостерігається майже у 80% хворих на ЦД2. Можливо, ожиріння та ЦД мають якийсь спільний етіологічний

чинник (окрім переїдання). Старіння та стареча гіподинамія сприяють виникненню ЦД.

До осіб із чинниками ризику розвитку ЦД2 відносяться:

- особи похилого та старечого віку;
- однайцеві близнюки, з яких один хворіє на діабет;
- особи, у яких обоє чи один із батьків страждає на ЦД і є хворі на ЦД у родоводі іншого батька;
- жінки, які народили живу дитину масою 4,5 кг і більше;
- матері дітей із вадами розвитку;
- жінки з глюкозурією під час вагітності, а також після викидня або народження мертвої дитини;
- особи, які страждають на ожиріння, атеросклероз, гіпертонічну хворобу, гіперурикемію, подагру;
- хворі з проявами метаболічного синдрому (ІР, гіперінсулінемія, дисліпідемія, АГ, гіперурикемія, мікроальбумінурія, підвищена агрегаційна здатність тромбоцитів, центральне, або андроїдне, ожиріння);
- хворі із захворюваннями печінки і жовчних шляхів, підшлункової залози, хронічними інфекціями сечових шляхів, ХХН, органів дихання;
- особи з нирковою та аліментарною глюкозурією, епізодичною глюкозурією і гіперглікемією, що виявляються в стресових ситуаціях;
- хворі зі стійким пародонтозом та фурункульозом;
- хворі з невропатіями неясної етіології;
- хворі зі спонтанними гіпоглікеміями.

Патогенез. В основі патогенезу ЦД2 лежать 2 основних чинники — ІР і відносний дефіцит інсуліну, тобто щонайменше 2 види генетичних дефектів. Дефекти 1-го виду викликають ІР або ожиріння, яке призводить до ІР. Дефекти 2-го виду стають причиною пониженої секреторної активності бета-клітин або їх нечутливості до гіперглікемії. Сьогодні невідомо, який із дефектів первинний. Концентрація інсуліну в крові хворих часто буває досить високою, спостерігається гіперінсулінемія, яку можна розглядати як компенсаторну у відповідь на нечутливість тканин до інсуліну. Ці процеси мають полігенну природу. Виділяють також моногенні форми — юнацький ЦД з автосомно-домінантним успадкуванням. Це різновиди діабету дорослого типу в молодих — MODY (Maturity-onset diabetes of the young). Вони характеризуються помірною дисфункцією бета-клітин, початком у молодому віці (до 25 років), відсутністю ожиріння, кетонемії та ІР. На частку MODY припадає до 20% випадків ЦД 2-го типу (залежно від країни).

Гіперінсулінемія зменшує кількість рецепторів на клітинах-мішенях і сприяє ожирінню. Бета-клітини поступово втрачають властивість реагувати на підвищення рівня глюкози. У результаті

виникає відносний дефіцит інсуліну, що виражається в порушенні толерантності до вуглеводів. Через дефіцит інсуліну знижується утилізація глюкози в тканинах і посилюється глікогеноліз та гліоконеогенез у печінці, що підвищує продукцію глюкози і збільшує гіперглікемію. Розвивається клініка явного діабету. Таким чином, гіперглікемія — кардинальний симптом діабету 2-го типу, розвивається і прогресує внаслідок трьох основних механізмів:

- зниження секреції інсуліну внаслідок функціональної недостатності інсулярного апарату;
- резистентності тканин до інсуліну і недостатньої утилізації глюкози;
- компенсаторного підвищення продукції глюкози печінкою.

Окрім форм ЦД2, з подібним механізмом розвитку гіперглікемії нині відомі види захворювання, які розвиваються на початку за означеним патогенезом, але в них виявляються імунологічні ознаки ЦД1 (антитіла до клітин-острівців підшлункової залози, антитіла до глутаматдекарбоксилази та інші показники автоімунної природи порушень). Цей різновид ЦД одержав назву латентного автоімунного діабету дорослих — LADA (Latent autoimmune diabetes of adults). Слід також зазначити, що вже через 3-5 років після маніфестації ЦД2 і лікування препаратами сульфонілсечовини (ПСС) у 10% хворих розвивається так звана вторинна резистентність до них. З роками (10-15 років) цей відсоток збільшується до 20% і більше. Вторинна резистентність до ПСС може бути зумовлена як зниженням секреції і дефіцитом інсуліну, так і прогресуванням ІР. Чинниками, які прискорюють ці процеси, бувають тривале порушення дієти і режиму лікування, відсутність стабільної компенсації ЦД. Такі хворі потребують інсулінотерапії, у них розвиваються ангіоневропатії. Отже, ці обидва типи ЦД (1 і 2), маніфестуючи за різним патогенезом, з роками приходять до єдиного фіналу, в основі якого лежить гіперглікемія та глюкозотоксичність.

Для хворих на ЦД2 з ожирінням та ІР характерна дисліпопротеїдемія (особливо гіпертригліцеридемія), оскільки надлишок інсуліну стимулює ліпогенез і секрецію ЛПДНЩ у печінці. Порушення обміну ліпідів є однією з важливих причин розвитку макроангіопатій — атеросклерозу та ІХС.

ЦД являє собою енергодефіцитний стан, оскільки обмін основних постачальників енергії — вуглеводів та жирів — порушений через абсолютну або відносну інсулінову недостатність. За умов інсулінового дефіциту утруднюється транспорт глюкози в клітини м'язової та жирової тканин, порушується внутрішньоклітинний метаболізм глюкози, зменшується її утилізація, знижується синтез та підвищується розпад глікогену в печінці. Спостерігаються значні порушення

жирового обміну. Білковий обмін характеризується посиленням катаболізму, неоглюкогенезом. Водночас порушуються мінеральний і водний обміни, змінюється водно-електролітний баланс. Нормоглікемія в здоровому організмі забезпечується гармонійною взаємодією інсуліну з іншими гормонами, насамперед контрінсуліновими і шлунково-кишковими. Зниження секреції інсуліну порушує цю рівновагу, що призводить до гіперпродукції контрінсулінових гормонів і посилення метаболічних розладів.

Клінічна картина. При ЦД2 характерний повільний розвиток захворювання, особливо в людей похилого віку, коли клініка стерта, діабет роками непомітний і виявляється випадково, на тлі вже наявного діабетичного ураження судин або нервів. Скарги, зумовлені декомпенсацією діабету, проявляються не так демонстративно, можуть бути епізодичними. Спрага, поліурія посилюються під вечір, після їди і лише на тлі вираженої декомпенсації стають виразними. Проте ЦД2 може проявитися досить гостро, особливо при маніфестації його на тлі інфекції, інтоксикації, травми тощо. Нерідко розвитку явних стадій діабету, особливо 2-го типу, передують тривалий період прихованих гіпоглікемічних станів різної вираженості, зумовлених гіперсекрецією інсуліну. Клінічно вони проявляються відчуттям голоду, слабкістю, пітливістю, тремтінням, головним болем, що виникають після тривалих перерв між прийомами їжі або на тлі фізичного навантаження, нівелюються прийманням їжі, особливо із вмістом вуглеводів.

Клінічні прояви діабету 2-го типу нерідко вже з перших років характеризуються поліморфною симптоматикою, що відображає наявність різних за ступенем вираженості, прогресуванням і локалізацією ангіоневропатій.

Декомпенсація ЦД, особливо виражена, характеризується клінікою, спільною для обох типів ЦД, проте при діабеті 1-го типу тяжкої форми вона розвивається швидше, має тяжчий перебіг, важче піддається лікуванню.

Об'єктивним сталим показником стану компенсації ЦД є глікозильований (глікований) гемоглобін. Гемоглобін та інші білки з'єднуються з глюкозою в процесі повільної неферментативної реакції, яка залежить від концентрації глюкози. Чим більше глюкози міститься в крові, тим більше глікозильованого гемоглобіну нагромаджується в еритроцитах. Тест визначення HbA1c відображає середній рівень вмісту глюкози в крові за період життя еритроцитів за останні 3 міс., упродовж яких відбувається взаємодія гемоглобіну і глюкози. У нормі вміст HbA1c у крові становить 5-7% від загального рівня гемоглобіну. Гемоглобін HbA1c є найважливішою підгрупою фракції гемоглобіну (HbA1), яка складається із

трьох компонентів (HbA1a + в + с). Компенсація ЦД передбачає також нормалізацію показників жирового, білкового та мінерального обмінів. Важливе значення має нормалізація маси тіла. В ідеалі хворий на ЦД у стані компенсації повинен мати нормальну МТ.

Діагностика. Для діагностики ЦД, оцінки тяжкості й стану компенсації захворювання важливе значення має визначення рівня цукру в крові, повторні його визначення впродовж доби, визначення вмісту кетонів у сечі та крові.

Явний ЦД діагностують на підставі виявлення підвищення вмісту цукру в крові та появи цукру в сечі. Кров досліджують натще. Глюкозурію визначають у добовій сечі чи денній або в порції сечі, зібраної через 2 год після їди. Дослідження тільки ранкової сечі не показове, оскільки при легких формах ЦД у сечі, зібраній натще, глюкозурію зазвичай не виявляють. У разі незначного підвищення рівня цукру в крові натще встановлення діагнозу можливе тільки при одержанні повторно однозначних результатів, підкріплених виявленням глюкозурії в добовій сечі або в її окремих порціях. Уточнити діагноз у таких випадках допомагає визначення глікемії впродовж дня на тлі споживання хворим їжі. При нелікованому явному ЦД рівень цукру в крові впродовж дня перевищує 10 ммоль/л (180 мг%), що є підставою для появи глюкозурії, оскільки нирковий поріг прохідності для глюкози становить у середньому 9,5 ммоль/л (170-180 мг%).

Якщо при повторних дослідженнях буває незначне підвищення або нормальні величини цукру в крові в поєднанні з епізодичною глюкозурією чи виникають будь-які інші сумніви щодо діагнозу, застосовують ГТТ. Навіть випадкове, одноразове виявлення гіперглікемії або глюкозурії потребує ретельної перевірки для виключення чи підтвердження ЦД.

Якщо в досліджуваного виявлено інфекційне захворювання, є гарячковий стан, пробу проводити не можна. На показники ГТТ впливають такі чинники: тривалий ліжковий режим, захворювання травного тракту з порушенням усмоктування глюкози, зловживання, прийом деяких лікарських препаратів (адреналін, глюкокортикоїди, кофеїн, діуретин, морфін, сечогінні тіазидового ряду, дифенін, психотропні засоби й антидепресанти). Їх варто враховувати під час діагнозу.

Перелік та обсяг медичної допомоги на амбулаторно-поліклінічному етапі:

- збір анамнезу хвороби та життя;
- загальний огляд з оцінкою фізичного стану;
- глікемія натще, постпрандіальна;
- загальний аналіз крові;
- загальний аналіз сечі, глюкозурія, ацетонурія, мікроальбумінурія;

Таблиця 1. Диференціально-діагностичні ознаки ЦД1 і ЦД2

Ознака	ЦД1	ЦД2
Вік хворого на початку	Частіше до 25-30 років	Зазвичай після 35-40 років
Характер початку	Раптовий (швидкий)	Поступовий
Наявність ожиріння	Немає	У 60-80% хворих
Динаміка маси тіла з маніфестацією ЦД	Значна втрата маси тіла	Незначна втрата маси тіла
Спадкова схильність	Інколи є	Частіше є
Асоціація з HLA-гаплотипами (B8, DR3, B15, DR4)	Є	Немає
Зв'язок з аутоімунними захворюваннями	Частіше є	Немає
Антитіла до острівців підшлункової залози	Визначаються	Не визначаються
Вміст інсуліну та С-пептиду в плазмі крові	Знижений або не виявляється	Нормальний або підвищений
Схильність до кетозу	Є (особливо в разі декомпенсованого або недіагностованого захворювання)	Немає
Потреба в інсуліні	Є	Немає

- рівень глікозильованого гемоглобіну;
- біохімічні показники: АЛТ, АСТ, білірубін, креатинін, сечовина тощо;
- рівень імунореактивного інсуліну, С-пептиду;
- флюорографія;
- ЕКГ;
- УЗД внутрішніх органів (за показаннями);
- ехокардіографія (за показаннями);
- консультації лікарів: окуліста, хірурга, невропатолога, кардіолога, а також психолога або психотерапевта та інших спеціалістів, профіль яких визначається характером виявлених змін.

Умови, за яких потрібно надавати допомогу. Обстеження хворих проводять амбулаторно в поліклініках за місцем проживання хворого під наглядом ендокринолога. У разі неможливості досягти стану компенсації ЦД в амбулаторних умовах показана госпіталізація до ендокринологічного стаціонару. При відносно задовільному стані хворого можливе його перебування в денному стаціонарі. Якщо декомпенсація ЦД виникла на тлі загострення певного супутнього захворювання, хворого треба госпіталізувати до стаціонару відповідного профілю, де проводити лікування разом з ендокринологом-консультантом. При вперше виявленому ЦД, задовільному загальному стані хворого, відсутності ацетонури, коливаннях глікемії до 14,0-15,0 ммоль/л упродовж доби лікування ендокринолог може проводити амбулаторно. При незадовільному загальному стані пацієнта, прогресуючій втраті МТ, глікемії, що перевищує 14,0-15,0 ммоль/л упродовж доби, показана госпіталізація пацієнта до ендокринологічного стаціонару. Госпіталізація

показана також хворим із гострими проявами діабетичних ускладнень (різке погіршення зору, загострення ІХС, трофічні зміни на нижніх кінцівках тощо) до ендокринологічного стаціонару або стаціонару відповідного профілю незалежно від показників вуглеводного обміну. Хворий повинен перебувати під належним контролем. Основне спостереження — диспансерне, здійснюється ендокринологом, який контролює проведення обов'язкових обстежень, скеровує на консультації до спеціалістів іншого профілю, організує госпіталізацію, коригує терапію. Інші повсякденні питання вирішуються сімейним лікарем, який повинен спостерігати хворого в контакт з ендокринологом. Третій важливий компонент — самоконтроль.

Лікування. Терапевтична мета при ЦД2 — запобігання ризику розвитку мікро- та макросудинних ускладнень.

Основними завданнями лікування хворих на ЦД є максимальна компенсація обмінних процесів та забезпечення енергетичного балансу. Це здійснюється за допомогою комплексної терапії, яка включає: харчування, фізичну активність, цукрознижувальні препарати, самоконтроль глікемії, навчання принципам управління захворюванням, хірургічне лікування (метаболічна хірургія) при морбідному ожирінні.

При ЦД, особливо тривалому, невід'ємною складовою лікування є терапія пізніх ускладнень.

Харчування. Принципи харчування: дотримання нормальної за енергетичною цінністю (при ожирінні — з пониженою енергетичною цінністю) дієти з обмеженням насичених жирів, ХС і легкозасвоюваних вуглеводів (не більше третини від усіх вуглеводів). Головна мета — зниження МТ у пацієнтів з ожирінням.

Харчування має бути частиною терапевтичного плану і сприяти досягненню метаболічних цілей при будь-якому варіанті медикаментозної цукрознижувальної терапії. Водночас, оскільки харчування є важливою складовою способу життя і впливає на якість життя, при формуванні рекомендацій із харчування повинні враховуватися персональні переваги. Загалом йдеться не про жорсткі дієтичні обмеження, які важко реалізувати на довгостроковій основі, а про поступове формування стилю харчування, що відповідає актуальним терапевтичним цілям.

Усім пацієнтам із надлишковою масою тіла/ожирінням рекомендується обмеження калорійності раціону з метою помірного зниження МТ.

Це забезпечує позитивний ефект щодо глікемічного контролю, ліпідів і АТ, особливо в ранній період захворювання. Досягнення зниження МТ найбільш ефективно при одночасному застосуванні фізичних навантажень і навчальних програм.

Різке і нефізіологічне обмеження в харчуванні й голодування протипоказані.

Ідеального відсоткового співвідношення калорій із білків, жирів і вуглеводів для всіх пацієнтів із ЦД не існує.

Рекомендації формулюються на підставі аналізу актуального зразка харчування і метаболічних цілей. Як правило, корисним для зниження МТ може бути максимальне обмеження жирів (насамперед тваринного походження) і цукрів; помірне (у розмірі половини звичної порції) — продуктів, що складаються переважно зі складних вуглеводів (крохмалю) і білків; необмежене споживання — продуктів із мінімальною калорійністю (в основному збагачених водою і клітковиною).

Облік споживання вуглеводів важливий для досягнення задовільного глікемічного контролю. Якщо пацієнт із ЦД2 отримує інсулін короткої або інсулін ультракороткої дії, оптимальним підходом є навчання підрахунку вуглеводів за системою «хлібних одиниць». В інших випадках може бути досить практично орієнтованої оцінки.

З точки зору загального здоров'я слід рекомендувати споживання вуглеводів у складі овочів, цільнозернових, молочних продуктів, на противагу іншим джерелам вуглеводів, що містять додатково насичені або трансжири, цукор або натрій. Важливо також включати в раціон продукти, багаті на моно- і поліненасичені жирні кислоти (риба, рослинні олії).

Припустимо помірне (!) споживання некалорійних цукрозаміників.

Вживання алкогольних напоїв можливе в кількості не більше 1 умовної одиниці для жінок і 2 умовних одиниць для чоловіків на добу (але не щодня) за відсутності панкреатиту, вираженої невропатії, гіпертригліцеридемії, алкогольної залежності. Одна умовна одиниця відповідає 15 г етанолу, або приблизно 40 г міцних напоїв, або 140 г вина, або 300 г пива. Вживання алкоголю збільшує ризик гіпоглікемії, у тому числі відстроченої, у тих пацієнтів, які отримують секретогоги та інсулін. Необхідними є навчання і постійний контроль знань про профілактику гіпоглікемії.

Дотримання правил харчування є необхідною складовою частиною лікування ЦД2 незалежно від варіанта цукрознижувальної терапії!

Діабет 2-го типу переважно пов'язаний з ожирінням. Кардинальним аспектом дієтотерапії цього типу є нормалізація або, принаймні, зниження МТ, тобто обмеження калорійності раціону. У цих пацієнтів немає потреби в подрібненому та фіксованому прийомі їжі, особливо якщо вони не приймають цукрознижувальні препарати (ЦЗП). Крім обмеження вуглеводів, суттєво обмежують і жири.

Рекомендації щодо фізичної активності:

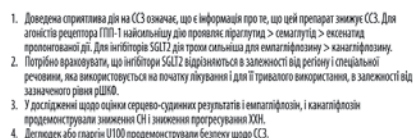
- Регулярна фізична активність (ФА) при ЦД2 сприяє досягненню цільових рівнів глікемічного контролю, допомагає знизити і підтримати МТ, зменшити ІР і ступінь абдомінального ожиріння, сприяє поліпшенню дисліпідемії, підвищенню серцево-судинної тренуваності.
- ФА підбирається індивідуально, з урахуванням віку хворого, ускладнень ЦД, супутніх захворювань, а також переносимості.
- Рекомендуються аеробні фізичні вправи тривалістю 30-60 хвилин, переважно щодня, але не менше ніж 3 рази на тиждень. Сумарна тривалість — не менше ніж 150 хвилин на тиждень.
- Протипоказання і запобіжні заходи — загалом такі самі, як для ФА при ЦД1, і визначаються наявністю ускладнень ЦД і супутніх захворювань.
- **Додаткові фактори, що обмежують ФА при ЦД 2-го типу:** ІХС, хвороби органів дихання, суглобів тощо.
- Ризик ІХС потребує обов'язкового проведення ЕКГ (за показаннями — навантажувальних проб тощо) перед початком програми ФА.
- У хворих на ЦД2, які отримують інсулін або пероральні цукрознижувальні препарати (ПЦЗП), що стимулюють секрецію інсуліну (і вкрай рідко — інші цукрознижувальні засоби), ФА може викликати гіпоглікемію.

Фармакологічні підходи до лікування глікемії (ADA, 2020)

Метформін є кращим початковим фармакологічним засобом для лікування ЦД2. Прийом метформіну слід продовжувати до тих пір, поки він переноситься та не протипоказаний; до метформіну слід додавати інші засоби, включаючи інсулін.

Раннє введення інсуліну слід враховувати, якщо є дані про катаболізм, що триває (втрата МТ), якщо є симптоми гіперглікемії або коли рівень HbA1c (>10%) чи рівень глюкози в крові (16,7 ммоль/л) дуже високі.

Для орієнтації на вибір фармакологічних препаратів слід використовувати орієнтований на пацієнта підхід (серцево-судинні супутні захворювання, ризик гіпоглікемії, вплив на МТ, вартість, ризик побічних ефектів та переваги пацієнта). Серед пацієнтів із діабетом 2-го типу, у яких встановлено АССЗ або показники високого ризику, ХХН або хронічну серцеву недостатність (ХСН), інгібітор НЗКТГ-2 або агоніст рецепторів ГПП-1 із доведеною користю від серцево-судинних захворювань рекомендуються як частина режиму зниження рівня глюкози, незалежного від рівня HbA1c та з урахуванням факторів, характерних для пацієнта.



5. Застосування низьких доз може мати кращу переносимість, але є менш вивченими щодо впливу на ССЗ.
6. Вибирати препарати супутникового станного покриття з більш низьким рівнем гіпогінемії.
7. Діагностика гіперліпідемії (СЛП-С/ЛПНВ/ліпопротеїни з НДЛ) не виконується.
8. Сенаглітуд + ларатрипід + дулаглатіпід + ексенатид + ліксиданат.
9. При відсутності специфічних супутніх захворювань (наприклад, відсутність встановленого ССЗ, низький рівень гіпогінемії, низька ймовірність набуття ваги або відсутність супутніх захворювань, пов'язаних із надмірною вагою).
10. Необхідно проводити вартість лікарських засобів в країні/регіоні. У деяких країнах препарати ТЗД більш дорогі, а приготування ДПП-4 коштує дешевше.

- Індивідуальний підхід до кожного пацієнта є пріоритетним при виборі тактики лікування.
- Зміна способу життя (раціональне харчування й підвищення фізичної активності) і навчання принципам управління захворюванням є невід’ємною частиною лікування й повинні проводитися під час усього перебігу захворювання.

- Тактика лікування визначається залежно від вихідного рівня метаболічного контролю. Залежно від того, наскільки вихідний рівень перевищує індивідуальний цільовий показник HbA1c конкретного пацієнта, на старті лікування можуть бути обрані або монотерапія, або комбіноване лікування.
- Рекомендується використання метформіну як пріоритетного препарату при ініціації цукрознижувальної терапії. У складі будь-якої комбінації двох і більше ЦЗП слід використовувати метформін за відсутності протипоказань.
- Слід враховувати, що в деяких клінічних ситуаціях (наявність АССЗ, ХХН, ожиріння, ризик гіпоглікемії) певні класи цукрознижувальних засобів (або окремі препарати) мають доведені переваги:
 - хворим з АССЗ рекомендується використання в складі цукрознижувальної терапії іНЗКТГ2 або арГПП-1, що мають доведені серцево-судинні переваги;
 - у хворих із ХХН рекомендується використання в складі цукрознижувальної терапії іНЗКТГ2 або арГПП-1 для зниження ризику або уповільнення прогресування ХХН;
 - у хворих із ХСН або з високим ризиком розвитку ХСН рекомендується використання в складі цукрознижувальної терапії **іНЗКТГ2**.

У хворих із високим ризиком гіпоглікемії рекомендується розглянути в складі цукрознижувальної терапії препарати, які характеризуються низьким ризиком її розвитку: метформін, іДПП-4, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1), іНЗКТГ2, ТЗД.

У хворих із множинними серцево-судинними факторами ризику (ФР) перевагою є призначення іНЗКТГ2 або арГПП-1.

При використанні комбінованих схем також слід враховувати раціональність поєднань препаратів.

іНЗКТГ2 справляють цукрознижувальний ефект незалежно від наявності інсуліну в крові, однак не повинні використовуватися при станах із вираженою інсуліновою недостатністю.

Моніторинг ефективності цукрознижувальної терапії за рівнем HbA1c здійснюється кожні 3 міс. Необхідно оцінювати темп зниження HbA1c.

Заміна (інтенсифікація) цукрознижувальної терапії виконується в разі її неефективності.

Якщо вихідний показник HbA1c перебуває в цільовому діапазоні або перевищує індивідуальний цільовий рівень менше ніж на 1,0%, то лікування можна починати з монотерапії (пріоритетним препаратом є метформін за відсутності протипоказань).

При непереносимості метформіну або наявності протипоказань до його прийому можуть

бути призначені інші препарати з урахуванням рекомендацій щодо персоналізації вибору цукрознижувальних препаратів. На цьому етапі кращими є препарати з низьким ризиком гіпоглікемії. При непереносимості або протипоказаннях до них можливою є терапія альтернативними класами ЦЗП (препарати сульфонілсечовини / глініди).

Ефективним вважається темп зниження HbA1c $\geq 0,5\%$ за 6 міс. спостереження.

Якщо вихідний показник HbA1c перевищує індивідуальний цільовий рівень на 1,0-2,5%, то слід розглянути як стартову терапію комбінацію двох ЦЗП, що впливають на різні механізми розвитку гіперглікемії.

При використанні комбінованої терапії слід брати до уваги її раціональність, а також рекомендації щодо персоналізації вибору ЦЗП.

Ефективним вважається темп зниження HbA1c $\geq 1,0\%$ за 6 міс. спостереження. Якщо вихідний показник HbA1c перевищує індивідуальний цільовий рівень більш ніж на 2,5%, то така ситуація часто характеризується наявністю вираженої глюкозотоксичності, для зменшення якої необхідно починати ІТ (або комбінацію інсуліну з пероральними ЦЗП), у подальшому можлива відміна інсулінотерапії. Якщо в дебюті захворювання вихідний рівень HbA1c перевищує індивідуальне значення більш ніж на 2,5%, але при цьому відсутні виражені клінічні симптоми метаболічної декомпенсації (прогресуюча втрата МТ, спрага, поліурія тощо), можна почати лікування з альтернативного варіанта — комбінації двох або трьох цукрознижувальних препаратів, що впливають на різні механізми розвитку гіперглікемії. При використанні комбінованої терапії слід брати до уваги її раціональність, а також рекомендації щодо персоналізації вибору цукрознижувальних препаратів. ПСС можуть забезпечити швидкий цукрознижувальний ефект. іНГЛТ-2 справляють цукрознижувальний ефект незалежно від наявності інсуліну в крові, проте не повинні використовуватися при станах із вираженою інсуліновою недостатністю. Ефективним вважається темп зниження HbA1c $\geq 1,5\%$ за 6 міс. спостереження.

Раціональні комбінації цукрознижувальних препаратів. Щоразу слід враховувати показання, протипоказання й обмеження в інструкціях конкретних ЦЗП. У разі призначення комбінації трьох цукрознижувальних препаратів слід перевірити раціональність поєднання кожного препарату з двома іншими. У разі потреби інтенсифікації лікування черговість призначення ЦЗП не регламентується і повинна визначатися індивідуально. В осіб, які отримують у складі комбінованої терапії інсулін, можна продовжити інтенсифікувати лікування за допомогою приєднання інших ЦЗП (за умови раціонального поєднання всіх засобів,

які використовуються в комбінації). При виборі різних комбінацій необхідно також враховувати рекомендації щодо персоналізації вибору ЦЗП. Комбінації двох цукрознижувальних препаратів, що відносяться до одного класу (наприклад, два ПСС), є нераціональними.

Нераціональні комбінації цукрознижувальних препаратів:

- ПСС + глініди;
- арГПП-1 + іДПП-4;
- два ПСС;
- ТЗД + інсулін;
- ІКД (ІУКД) + іДПП-4, або арГПП-1, або глініди, або ПСС.

Принципи інсулінотерапії. Від моменту встановлення діагнозу пацієнти із ЦД2 повинні бути обізнані про можливе призначення інсуліну з урахуванням прогресуючого перебігу захворювання.

Показання до призначення інсулінотерапії:

- в осіб із уперше виявленим ЦД2 — при рівні HbA1c, що перевищує індивідуальний цільовий рівень більше ніж на 2,5%, і наявності вираженої клінічної симптоматики метаболічної декомпенсації (можливе тимчасове призначення інсулінотерапії);
- в осіб з анамнезом ЦД2 — за відсутності досягнення індивідуальних цілей глікемічного контролю на тлі лікування оптимальними дозами інших ЦЗП або їх комбінацій;
- за наявності протипоказань до призначення або непереносимості інших ЦЗП;
- при кетоацидозі;
- при оперативних втручаннях, гострих інтеркурентних і загостренні хронічних захворювань, що супроводжуються нецільовими рівнями глікемічного контролю (можливий тимчасовий перехід на інсулінотерапію (ІТ)). Для пацієнтів із ЦД2 препаратами вибору є аналоги генно-інженерного інсуліну людини ультракороткої, тривалої й наддовготривалої дії.

Перед плановим переведенням хворого на інсулінотерапію НЕОБХІДНО:

- навчити пацієнта методам самоконтролю глікемії;
- попередити про можливість гіпоглікемії, інформувати про її симптоми й методи усунення та профілактики;
- переглянути принципи харчування (облік вуглеводів при використанні ІКД/ІУКД або готових сумішей/комбінацій).

Зазвичай базальний інсулін додають у дозі 10 Од на добу або 0,1-0,2 на кг маси тіла, титрація проводиться 1 раз на 3-7 днів по 2 Од за рівнем глюкози плазми натщесерце. Фіксована комбінація базального інсуліну та арГПП-1 порівняно із застосуванням базального інсуліну дозволяє більшій частині пацієнтів досягти цільового

рівня HbA1c без збільшення частоти гіпоглікемії і збільшення МТ.

Зазвичай готові суміші (комбінації) інсуліну призначають 1-2 рази на добу в дозі 10-12 Од на добу або 0,3 на кг маси тіла, титрація індивідуальна, залежить від виду інсуліну і проводиться за рівнем глюкози плазми натще і/або перед вечерею.

Зазвичай розподіл ІКД (ІУКД) і базального інсуліну при призначенні інтенсифікованої ІТ становить 50/50%. Зазвичай базальний інсулін призначають у дозі 10 Од на добу або 0,1-0,2 на кг маси тіла, ІКД (або ІУКД) — у дозі 4 Од або 10% від дози базального інсуліну перед основними прийомами їжі.

Титрація базального інсуліну проводиться по 2 Од 1 раз на 3-7 днів за рівнем глюкози плазми натще, дози ІКД (або ІУКД) залежать від рівня глюкози плазми перед їдою і планованої кількості вуглеводів. Самоконтроль глікемії проводиться не менше ніж 4 рази на добу.

Показання для інтенсифікації інсулінотерапії при ЦД2:

- відсутність досягнення індивідуальних цілей глікемічного контролю на попередньому режимі ІТ протягом 3-6 міс.;
- режим харчування передбачає необхідність інтенсифікації ІТ.

Дози інсуліну — індивідуальні, збільшення проводиться поступово, до досягнення індивідуальних цільових показників глікемічного контролю. Обмежень у дозі інсуліну не існує.

Будь-який режим ІТ може поєднуватися з іншими ЦЗП, окрім нераціональних комбінацій.

Техніка ін'єкцій цукрознижувальних препаратів. Техніка ін'єкцій інсуліну не відрізняється від описаної для ЦД1: пацієнти, які використовують арГПП-1, повинні дотримуватися вже встановлених рекомендацій із техніки ін'єкцій інсуліну (щодо довжини голки, вибору й чергування місць ін'єкцій).

Методи контролю рівня глюкози аналогічні, як при ЦД1.

Контроль факторів ризику. Атеросклеротичне серцево-судинне захворювання (ASCVD) — визначається як ішемічна хвороба серця, цереброваскулярна хвороба або периферична артеріальна хвороба, яка, як вважається, має атеросклеротичне походження.

Артеріальний тиск слід вимірювати при кожному звичайному клінічному відвідуванні. У пацієнтів, у яких виявили підвищений АТ ($\geq 140/90$ мм рт. ст.), слід підтвердити АТ за допомогою багаторазових показань, включаючи вимірювання в окремий день, для діагностики гіпертонії. Усі хворі на діабет з АГ повинні контролювати свій артеріальний тиск у домашніх умовах.

Метою терапії є досягнення цільових рівнів показників артеріального тиску (табл. 2).

Таблиця 2. Цільові рівні показників артеріального тиску

Вік	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм рт. ст.
18-65 років	≥120 і <130	≥70 і <80
>65 років	≥130 і <140	

Для пацієнтів із діабетом та гіпертонією цілі показників АТ повинні бути індивідуалізовані за допомогою спільного процесу прийняття рішень, який стосується серцево-судинного ризику, потенційного несприятливого впливу антигіпертензивних препаратів та переваг пацієнта.

Для осіб із діабетом і гіпертонією з вищим ризиком захворювань серцево-судинної системи (наявна атеросклеротична серцево-судинна хвороба або 10-річний ризик АССЗ >15%) може бути доцільним показник АТ <130/80 мм рт. ст., якщо його можна безпечно досягти.

Людям із діабетом та гіпертонією, що мають нижчий ризик серцево-судинних захворювань (10-річний ризик АССЗ <15%), слід звернутися до цілі артеріального тиску <140/90 мм рт. ст.

У вагітних пацієнтів із діабетом та наявною гіпертензією, які отримують антигіпертензивну терапію, пропонуються мішені АТ 120-160/80-105 мм рт. ст. із метою оптимізації довгострокового здоров'я матері та мінімізації порушеного росту плода.

Корекція ліпідного обміну. Модифікація способу життя з акцентом на втрату МТ (якщо зазначено); застосування середземноморської дієти або дієтичних підходів для припинення гіпертензії (DASH), дієтичного режиму; зменшення насиченого жиру та трансжиру; збільшення харчових ω-3 жирних кислот, в'язких волокон та рослинних станолів/стеролів.

Для поліпшення ліпідного профілю та зниження ризику розвитку АССЗ у пацієнтів із діабетом слід рекомендувати підвищені фізичні навантаження. **Фармакологічна корекція.** Для пацієнтів різного віку із діабетом та АССЗ або 10-річним ризиком атеросклеротичної серцево-судинної хвороби >20% до терапії способом життя слід додавати високоінтенсивну терапію статинами. Для пацієнтів із діабетом віком <40 років із додатковими факторами ризику АССЗ пацієнту та провайдеру слід розглянути можливість застосування статину середньої інтенсивності на додаток до терапії способом життя.

Для пацієнтів із діабетом віком 40-75 років та >75 років без АССЗ, окрім терапії способом життя, використовують статин середньої інтенсивності.

У пацієнтів із діабетом, які мають множинні фактори ризику АССЗ, доцільно розглянути терапію статинами високої інтенсивності.

Пацієнтам, які не переносять заплановану інтенсивність, слід застосовувати максимально переносиму дозу статину.

Для пацієнтів із діабетом та АССЗ, якщо холестерин ЛПНЩ становить ≥70 мг/дл при максимально переносимій дозі статину, розглянути можливість додаткової терапії, що знижує ЛПНЩ (наприклад, езетиміб або інгібітор PCSK9). Езетиміб може бути кращим через менші витрати.

Терапія статином протипоказана під час вагітності.

Таблиця 3. Цільові рівні показників ліпідного обміну

Характеристика	Категорія пацієнтів серцево-судинного ризику	Цільовий рівень ХС ЛПНЩ, ммоль/л
Дуже високого ризику	Хворі з атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями або з ураженням інших органів-мішеней* чи з 3 і більше великими факторами ризику** або раннім початком ЦД1 тривалістю >20 років	1,4
Високого ризику	Хворі на ЦД тривалістю ≥10 років без ураження органів-мішеней + будь-який інший додатковий фактор ризику	1,8
Помірного ризику	Хворі молодого віку (ЦД1 <35 років або ЦД2 <50 років) із ЦД тривалістю <10 років без інших факторів ризику	2,5

Примітка. * Протеїнурія, ШКФ <30 мл/хв/1,73 м², гіпертрофія лівого шлуночка або ретинопатія. ** Вік, артеріальна гіпертензія, дисліпідемія, куріння, ожиріння.

Навчання хворих на цукровий діабет:

1. Навчання та психологічна підтримка хворих на цукровий діабет є інтегруючим компонентом лікувального процесу при ЦД, що забезпечує хворих знаннями й навичками та мотивацією для досягнення конкретної терапевтичної мети.
2. Навчальні заходи здійснюються з усіма хворими на ЦД від моменту його виявлення і впродовж його перебігу. Мета і завдання навчання повинні бути конкретизовані відповідно до актуального стану пацієнта.
3. Навчання здійснюється як в індивідуальному порядку, так і в групах хворих (ЦД1; ЦД2 без інсулінотерапії; ЦД2 на інсулінотерапії тощо) із використанням розроблених програм.
4. Базою навчання є стаціонар або поліклініка з виділенням окремого приміщення з необхідним устаткуванням (шкільна дошка, глюкометри, тест-смужки, зразки препаратів і засоби введення інсуліну, наочні посібники тощо).
5. Навчання та психологічна підтримка хворих здійснюється спеціально підготовленими медичними працівниками: ендокринологами, медичними сестрами, за участі дієтолога і медичного психолога.

Санаторно-курортне лікування. У комплексі лікувально-оздоровчих і профілактичних заходів при діабеті істотне значення має санаторно-курортне лікування. Не впливаючи безпосередньо

на патогенетичні механізми діабету, різноманітні фізичні чинники (бальнеологічні, кліматичні, лікувальні грязі, лікувальна фізкультура та ін.) стимулюють захисно-приспосувальні сили організму, підвищують функціональну ефективність нейрогуморальних систем, сприяючи оптимізації методів лікування. Застосування мінеральних вод є одним із поширених методів комплексного курортного лікування при діабеті.

Важливим принципом санаторно-курортного лікування є комплексність, яка передбачає не тільки використання різних природних лікувальних чинників у поєднанні з дієтотерапією та фізіотерапевтичними методами, а й терапію, спрямовану на нормалізацію МТ, корекцію різних проявів діабетичних ангіоневропатій і супровідних захворювань. У цьому важливу роль відіграє правильний санаторно-курортний відбір, який покликаний не тільки скерувати хворого до спеціалізованого діабетологічного санаторію, а й враховувати можливість курорту щодо загальносоматичного лікування, позитивного впливу на порушення мікроциркуляції й супровідні захворювання.

Найсприятливіші умови для лікування хворих на ЦД створені в спеціалізованих санаторіях та відділеннях бальнеологічного профілю. До них належать такі курорти України: «Березівські мінеральні води» (Харківська область), Миргород (санаторій «Березовий гай»), Трускавець (санаторій «Каштан»). З інших традиційних курортів, що займаються лікуванням хворих на ЦД, слід назвати Єсентуки, Боржомі, Друскінінкай, Джермук, Карлові Вари. Для хворих на туберкульоз легень і ЦД є спеціалізований санаторій «Долоси» у Криму. Крім спеціалізованих санаторіїв і відділень, хворих на ЦД лікують на всіх гастроентерологічних курортах, а також у здравницях іншого профілю. При діабеті рекомендується широко використовувати місцеві (приміські) санаторії.

Основним контингентом для санаторно-курортного лікування є хворі з легкими й середніми формами ЦД у стані компенсації, а також особи з порушеною толерантністю до глюкози. Хворим із тяжкою формою діабету рекомендувати санаторно-курортне лікування необхідно з великою обережністю — тільки за умови стійкої

компенсації захворювання й стабільного характеру його перебігу. Основним протипоказанням для курортного лікування є виражена декомпенсація діабету з розвитком кетозу й кетоацидозу при всіх ступенях тяжкості діабету. Протипоказанням для лікування на курорті є також діабет із лабільним перебігом і схильністю до гіпоглікемії, виражені стадії макро- та мікроангіопатій, стани з явищами недостатності периферичного, церебрального або коронарного кровообігу, значними порушеннями мікроциркуляції та трофічними розладами.

Таблиця 4. Диспансерне спостереження за хворими на цукровий діабет 2-го типу без ускладнень

Діагностичні дослідження і консультації	
Показник	Частота обстеження
Самоконтроль глікемії (натще і через 2 години після їди)	У дебюті захворювання і при декомпенсації — щоденно. Надалі залежить від виду цукрознижувальної терапії: на інсулінотерапії — щоденно; на дієті і ПЦЗП — декілька разів на тиждень у різний час доби
Глікозильований гемоглобін	1 раз на 6 місяців (за показаннями — частіше)
Біохімічний аналіз крові (загальний білок, холестерин, тригліцериди, білірубін, АСТ, АЛТ, сечовина, креатинін, калій, натрій, кальцій)	1 раз на рік (за відсутності змін)
Загальний аналіз крові	1 раз на рік
Загальний аналіз сечі	1 раз на рік
Мікроальбумінурія	Двічі на рік із моменту діагностики ЦД
Контроль АТ	При кожному відвідуванні лікаря
ЕКГ	1 раз на рік
ЕКГ із навантажувальними тестами за наявності >2 факторів ризику	1 раз на рік
Огляд ніг	При кожному відвідуванні лікаря
Сімейний лікар	На дієті та ПЦЗП за скеруванням сімейного лікаря; на інсулінотерапії — щомісяця
Ендокринолог	На дієті та ПЦЗП за скеруванням сімейного лікаря
Флюорографія ОГК	1 раз на рік
Окуліст, кардіолог	1 раз на рік (за показаннями — частіше)
Невролог, хірург кабінету діабетичної стопи	1 раз на рік (за показаннями — частіше)

Список використаної літератури

1. Mayer-Davis EJ, Kahkoska AR, Jefferies C, Dabelea D, Balde N, Gong CX, Aschner P, and Craig ME. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Definition, epidemiology, and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018 Oct; 19(Suppl 27):7-19. doi: 10.1111/pedi.12773.
2. Couper JJ, Hailer MJ, Greenbaum CJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018 Stages of type 1 diabetes in children and adolescents. *Pediatric diabetes*. 2018. 10.1111/pedi.12734.
3. American Diabetes Association. 6. Glycemic targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care* 2021; 44 (Suppl. 1): S73-S84.
4. Клінічна ендокринологія дитячого та підліткового віку. Науково-методичний посібник для лікарів. Бібліотека Здоров'я України. За ред. акад. МД Тронька, проф. ОВ Большової. 2016:704.
5. Довідник з клінічної ендокринології. За редакцією МД Тронька, ОВ Большової. Бібліотека практикуючого лікаря. К.: Видавничий дім Медкнига, 2020:368.