

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНЕ ПІДПРИЄМСТВО «ДЕРЖАВНИЙ ЕКСПЕРТНИЙ ЦЕНТР
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ»
УКРАЇНСЬКИЙ НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЦЕНТР ЕНДОКРИННОЇ
ХІРУРГІЇ, ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ЕНДОКРИННИХ ОРГАНІВ І ТКАНИН
МІНІСТЕРСТВА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

КЛІНІЧНА НАСТАНОВА, ЗАСНОВАНА НА ДОКАЗАХ

2024

Зміст

**Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови
Скорочення**

**Передмова мультидисциплінарної робочої групи. Синтез настанови
Вступ**

S 1. Покращення догляду та зміцнення здоров'я серед населення

Діабет та громадське здоров'я

Адаптація лікування в соціальному контексті

S 2. Класифікація та діагностика діабету

Класифікація діабету

Діагностичні тести на цукровий діабет

Цукровий діабет 1 типу

Переддіабет та цукровий діабет 2 типу

Діабет, пов'язаний з муковісцидозом

Посттрансплантаційний цукровий діабет

Моногенні синдроми діабету

Діабет підшлункової залози або діабет в контексті захворювання екзокринної підшлункової залози

Гестаційний цукровий діабет

S 3. Профілактика або відтермінування діабету 2 типу: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Зміна способу життя для профілактики діабету

Фармакологічні втручання

Профілактика судинних захворювань та смертності

S 4. Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Пацієнт-орієнтована спільна допомога

Комплексна медична оцінка/ повне медичне обстеження

Імунізація

Оцінка супутніх захворювань

S 5. Сприяння змінам поведінки та самопочуття для покращення результатів здоров'я

Діабет Самокерування Освіта та підтримка

Нутритивна терапія

Фізична активність

Відмова від куріння: тютюн та електронні сигарети

Психосоціальні проблеми

S 6. Глікемічні цілі

Оцінка глікемічного контролю

Глікемічні цілі

Гіпоглікемія

Інтеркурентні захворювання

S 7. Діабетична технологія: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Самоконтроль глюкози крові

Пристрої безперервного контролю глюкози

Доставка інсуліну

S 8. Контроль ожиріння та маси тіла для профілактики та лікування діабету 2 типу: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Управління

Дієта, фізична активність та поведінкова терапія

Фармакотерапія

Медичні засоби для схуднення

Метаболічна хірургія

S 9. Фармакологічні підходи до лікування глікемії: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Фармакологічна терапія діабету 1 типу

Хірургічне лікування діабету 1 типу

Фармакологічна терапія діабету 2 типу

S 10. Серцево-судинні захворювання та управління ризиками: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Калькулятор ризику

Гіпертонія / Контроль артеріального тиску

Ліпіди

Лікування статинами

Антитромбоцитарні засоби

Серцево-судинні захворювання

Тестування/обстеження серця

Скринінг безсимптомних пацієнтів

Спосіб життя та фармакологічні втручання

Глюкозознижувача терапія та серцево-судинні наслідки

S 11. Хронічна хвороба нирок та управління ризиками: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

S 12. Ретинопатія, нейропатія та догляд за ногами: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

S 13. Літні люди/люди похилого віку: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Нейрокогнітивна функція

Лікування гіпоглікемії

Цілі лікування

Менеджмент способу життя

Фармакологічна терапія

Особливий розгляд літніх людей з діабетом 1 типу

Лікування у кваліфікованих медичних закладах та будинках престарілих

Догляд в кінці життя

S 14. Діти та підлітки

Діабет 1 типу

Діабет 2 типу

Шлях від педіатрії до допомоги дорослим

S 15. Ведення діабету під час вагітності

Діабет під час вагітності

Доконцепційне консультування/консультування перед зачаттям
Ризики гілікемії при вагітності
Управління гестаційним цукровим діабетом
Управління діабетом 1 типу та діабетом 2 типу при вагітності
Прееклампсія та аспірин
Вагітність та медикаментозне лікування
Післяпологовий догляд

S 16. Лікування пацієнтів з діабетом у лікарні

Стандарти надання медичної допомоги
Глікемічні показники у госпіталізованих пацієнтів
Приліжковий моніторинг рівня глюкози в крові
Глюкозознижуюче лікування у госпіталізованих пацієнтів
Гіпоглікемія
Лікувальне харчування в лікарні
Самоуправління в лікарні
Стандарти для особливих ситуацій
Перехід від лікарні до амбулаторії
Профілактична та повторна госпіталізація

Склад мультидисциплінарної робочої групи з опрацювання клінічної настанови

Дубров Сергій Олександрович	перший заступник Міністра охорони здоров'я України, голова робочої групи;
Товкай Олександр Андрійович	директор Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, заступник голови робочої групи з клінічних питань;
Глоба Євгенія Вікторівна	провідний науковий співробітник відділу дитячої ендокринології Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Гончарова Ольга Аркадіївна	професор кафедри ендокринології і дитячої ендокринології Харківської медичної академії післядипломної освіти;
Зелінська Наталія Борисівна	доцент кафедри ендокринології Національного медичного університету ім. О.О.Богомольця, професор-консультант «Verum Expert Clinic»;
Комісаренко Юлія Ігорівна	завідувач кафедри ендокринології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця;
Маньковський Борис Микитович	завідувач кафедри діабетології Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, член-кореспондент Національної академії медичних наук України;
Микитюк Мирослава Ростиславівна	головний науковий співробітник відділу клінічної ендокринології державної установи «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Орленко Валерія Леонідівна	керівник науково-консультативного відділу амбулаторно-профілактичної допомоги хворим з ендокринною патологією державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Очеретенко Валентина Дмитрівна	голова громадської організації «Українське громадське об'єднання сприяння хворим на цукровий діабет «Українська діабетична федерація» (за згодою);

Паньків Володимир Іванович	завідувач відділу профілактики, лікування цукрового діабету та його ускладнень Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;
Пашковська Наталія Вікторівна	завідувача кафедри клінічної імунології, алергології та ендокринології Буковинського державного медичного університету, д.мед.н., професор;
Петренко Людмила Іванівна	директор Міжнародної діабетичної асоціації України (за згодою);
Погадаєва Наталія Леонідівна	завідувач відділення дитячої ендокринології Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит» МОЗ України;
Прудіус Пилип Григорович	головний лікар комунального некомерційного підприємства «Вінницький обласний клінічний високоспеціалізований ендокринологічний центр Вінницької обласної ради» (за згодою);
Сіренко Юрій Костянтинович	завідувач відділення симптоматичних артеріальних гіпертензій державної установи «Національний науковий центр «Інститут кардіології імені академіка М.Д. Стражеска» Національної академії медичних наук України (за згодою);
Соколова Любов Костянтинівна	керівник відділу діабетології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Спринчук Наталя Андріївна	завідувача відділенням дитячої ендокринної патології державної установи «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка Національної академії медичних наук України» (за згодою);
Урбанович Аліна Мечиславівна	завідувача кафедри ендокринології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького;
Юзвенко Тетяна Юріївна	заступник директора з наукових питань Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України;

Методологічний супровід та інформаційне забезпечення

Гуленко Оксана Іванівна	начальник відділу стандартизації медичної допомоги Державного підприємства «Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України», заступник голови робочої групи з методологічного супроводу.
----------------------------	--

Державний експертний центр Міністерства охорони здоров'я України є членом
Guidelines International Network
(Міжнародна мережа настанов)



Рецензенти

Дідушко Оксана професор кафедри ендокринології Івано-Франківського
Миколаївна Національного медичного університету, д.мед.н., професор;

Власенко Марина завідувача кафедрою ендокринології з курсом післядипломної
Володимирівна освіти Вінницького національного медичного університету
ім М.І.Пирогова, д.мед.н., професор.

Перегляд клінічної настанови заплановано на 2029 рік

Список скорочень

БМРГК	безперервний моніторинг глюкози крові
A1C - HbA1C	глікований гемоглобін
MODY	діабет дорослого типу у молодих
real-time CGM	безперервний моніторинг глюкози в реальному часі
АГПП-1	агоніст глюкагоноподібного пептиду-1
АПФ	ангіотензин-перетворювальний фактор
АССЗ	атеросклеротичні серцево-судинні захворювання
БПШ	безперервна підшкірна інфузія інсуліну
пБМРГК	пристрої безперервного моніторингу рівня глюкоз крові
БРА	блокатор рецептора ангіотензину
БЩІ	багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну
ВВГТТ	внутрішньовенний глюкозотолерантний тест
в/в	внутрішньовенно
ВІТ	відділення інтенсивної терапії
ГБКТ	гіпербарична киснева терапія
ГК	глюкоза крові
ГУН	гостре ураження нирки
ГПН	глюкоза плазми натще
ЗПА	захворювання периферичних артерій
КН	клінічна настанова
ПГН	порушення глюкози натще
ПГ	пострандіальна глюкоза
ПТГ	порушення толерантності до глюкози
ГПП-1	глюкагоноподібний пептид-1
ГЦД	гестаційний цукровий діабет
ДКА	діабетичний кетоацидоз
ДПП-IV	дипептидилпептидаза-IV
інЗКТГ-2 (SGLT2)	інгібітор натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2
ЛПНЩ	ліпопротеїди низької щільності
НЗКТГ2	натрій-залежний ко-транспортер глюкози-2
ПКР	позаклітинна рідина
ПТТГ	пероральний тест на толерантність до глюкози
п/ш	підшкірно
РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
СКГК	самоконтроль глюкози в крові
СНзбФВ	серцева недостатність із збереженою фракцією викиду
СНзнФВ	серцева недостатність зі зниженою фракцією викиду
ССЗ	серцево-судинні захворювання
ССМ (Chronic Care Model)	модель постійного догляду
АСССЗ (ASCVD)	атеросклеротичне серцево-судинне захворювання
ТЗД	тіазолідиндіони
ЦД	цукровий діабет

ЦД1	цукровий діабет 1 типу
ЦД2	цукровий діабет 2 типу

ПЕРЕДМОВА МУЛЬТИДИСЦИПЛІНАРНОЇ РОБОЧОЇ ГРУПИ. СИНТЕЗ НАСТАНОВИ

Цукровий діабет відноситься до числа найбільш поширених захворювань людини. В різних країнах світу кількість хворих на цукровий діабет складає 4-7% від загальної популяції. З віком захворюваність на цукровий діабет збільшується і після 65-ти років досягає 10-15%. Поширеність цукрового діабету у світі має суттєву тенденцію до збільшення. Порівняння поширеності цукрового діабету свідчить, що у розвинутих країнах значний приріст діабету прогнозується на 2030 рік у людей старших 65-ти років; у той же час для країн, які розвиваються, властиве збільшення числа хворих на діабет у віці 45-64 років. Сьогодні у світі нараховується 371 млн. хворих, а до 2025 року очікується 552 млн. хворих на цукровий діабет. Епідеміологічні дослідження цукрового діабету в Україні свідчать про постійне збільшення числа хворих.

Дана клінічна настанова (КН) є адаптованою для системи охорони здоров'я України версією клінічної настанови Американської діабетичної асоціації **American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes, USA, 2021, оновленої у 2023 році**. Вона була обрана робочою групою як приклад найкращої практики надання медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом і ґрунтується на даних доказової медицини стосовно ефективності та безпеки медичних втручань, фармакоterapiї та організаційних принципів її надання. Клінічна настанова була обрана на основі об'єктивних критеріїв оцінки з використанням міжнародного інструменту - Опитувальника з експертизи та оцінки настанов AGREE II.

Вперше адаптація клінічних рекомендацій American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes до системи охорони здоров'я України була здійснена мультидисциплінарною робочою групою у 2022 році. У зв'язку з оновленням прототипу у 2023 році дана клінічна настанова була переглянута та внесені відповідні зміни до деяких розділів. Зокрема, були оновлені розділи «Профілактика або відтермінування діабету 2 типу», «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань», «Контроль ожиріння та маси тіла для профілактики та лікування діабету 2 типу», «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками», «Хронічна хвороба нирок та управління ризиками», «Ретинопатія, нейропатія та догляд за ногами», а також інформація щодо вакцинації Covid 19, інших аспектів ведення пацієнтів з діабетом при цьому захворюванні. Всі внесені до клінічної настанови зміни позначені як «оновлення» 2023.

Запропонована КН не повинна розцінюватись як стандарт медичного лікування. Дотримання положень КН не є гарантією успішного лікування в кожному конкретному випадку, її не можна розглядати як посібник, що включає всі необхідні методи лікування або, навпаки, виключає інші. Остаточне рішення стосовно вибору конкретної клінічної процедури або плану лікування повинен приймати лікар з урахуванням клінічного стану пацієнта та можливостей для проведення заходів діагностики і лікування у медичному закладі. КН «Цукровий діабет» має на меті надання допомоги лікарю і пацієнту в прийнятті раціонального рішення в різних клінічних ситуаціях, є інформаційною підтримкою для підвищення якості клінічної практики на основі доказів ефективності застосування певних медичних технологій, ліків та організаційних ресурсів медичної допомоги. Це рекомендаційний документ з найкращої медичної практики, призначений, в першу чергу, для практикуючих лікарів.

American Diabetes Association (ADA) Releases Standards of Medical Care in Diabetes, 2021, update 2023

S 1 Вступ Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Цукровий діабет – це складне/комплексне хронічне захворювання, яке вимагає постійної медичної допомоги з використанням багатофакторних стратегій зменшення ризику, окрім глікемічного контролю. Постійне навчання та підтримка самообслуговування діабету має вирішальне значення для запобігання гострих ускладнень та зменшення ризику довгострокових ускладнень. Існують вагомі докази, які підтверджують цілий ряд заходів для поліпшення результатів лікування діабету. «Стандарти медичної допомоги при діабеті», мають на меті забезпечити клініцистів, пацієнтів, дослідників, політиків та інших зацікавлених осіб компонентами лікування діабету, загальними цілями лікування, а також інструментами для оцінки якості допомоги. Рекомендації Стандарту не мають на меті виключати клінічне судження і повинні застосовуватися в контексті якісної клінічної допомоги з урахуванням індивідуальних особливостей, супутніх захворювань та інших факторів пацієнта. Рекомендації стандартів допомоги включають скринінг, діагностику та терапевтичні дії, які є відомими, або які вважають, такими що сприятливо впливають на результати здоров'я пацієнтів з діабетом. Багато з цих втручань також виявилися економічно ефективними (3,4).

ОЦІНЮВАННЯ НАУКОВИХ ДОКАЗІВ

Починаючи з того, коли ADA вперше почала публікувати рекомендації з клінічної практики, відбувся значний розвиток в оцінці наукових доказів та у розробці доказових настанов. У 2002 році ADA розробила систему класифікації для оцінки якості наукових доказів, що підтверджують рекомендації ADA. Аналіз доказів 2015 року, цитованих у Стандарті, виявив стійке покращення якості протягом попередніх 10 років, при цьому Стандарт 2014 рік вперше отримав більшість рекомендацій із маркерів, підкріплених доказами рівня А або В (5). Система оцінювання (таблиця 1), розроблена ADA та змодельована за існуючими методами, була використана для уточнення та кодифікації доказів, що складають основу для рекомендацій. Рекомендаціям ADA присвоюються рейтинги **A**, **B** або **C**, залежно від якості доказів, що підтверджують рекомендацію. Експертна думка **E** – окрема категорія для рекомендацій, в яких відсутні дані про клінічні випробування, клінічні випробування можуть бути непрактичними або є суперечливими доказами. Рекомендації з доказом рівня **A** ґрунтуються на великих добре розроблених клінічних випробуваннях або добре зроблених метааналізах. Як правило, ці рекомендації мають найкращі шанси на поліпшення результатів, якщо застосовувати їх до пацієнтів, які відповідають певним критеріям. Рекомендації з нижчим рівнем доказів можуть бути не менш важливими, але не настільки добре підтриманими. Звичайно, опубліковані дані є лише одним із компонентів клінічного прийняття рішень. Клініцисти піклуються про пацієнтів, а не про населення; індивідуальні обставини, такі як супутні захворювання, вік, освіта, інвалідність, і, перш за все, цінності та уподобання пацієнтів, повинні враховуватися, і це може призвести до різних цілей та стратегій лікування. Крім того, звичайні ієрархії доказів, такі як ті, що адаптовані ADA, можуть пропускати нюанси, важливі для лікування діабету. Наприклад, в ході клінічних випробувань є відмінні дані, що підтверджують важливість досягнення множинного контролю факторів ризику і оптимальний спосіб досягнення цього результату менш чіткий. Оцінити кожен компонент такого складного втручання важко.

Таблиця 1. Система оцінювання ADA для Стандарту медичної допомоги при діабеті

Рівень доказовості	Описання
А	<p>Чіткі докази з добре проведених, узагальнених рандомізованих контрольованих досліджень, що мають адекватну підтримку, включаючи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Докази з добре проведеного багатоцентрового дослідження • Докази з метааналізу, який включав оцінки якості в аналіз <p>Переконливі неекспериментальні докази, тобто правило «все або нічого», розроблене Центром на основі доказової медицини в Оксфордському університеті.</p> <p>Підтверджуючі докази з добре проведених рандомізованих контрольованих досліджень, які мають адекватну підтримку, включаючи:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Докази з добре проведеного дослідження в одному або декількох закладах • Докази з метааналізу, який включав оцінки якості в аналіз
В	<p>Підтверджуючі докази з добре проведених когортних досліджень</p> <ul style="list-style-type: none"> • Докази з добре проведеного проспективного когортного дослідження або реєстру • Докази з добре проведеного метааналізу когортних досліджень <p>Підтверджуючі докази з добре проведеного дослідження «випадок-контроль»</p>
С	<p>Підтверджуючі докази з погано контрольованих або неконтрольованих досліджень</p> <ul style="list-style-type: none"> • Докази рандомізованих клінічних досліджень з одним або кількома основними або трьома або більше незначними методологічними методами, які можуть призвести до анулювання результатів • Докази спостережних досліджень з високим потенціалом упередженості (наприклад, серії випадків у порівнянні з історичними контролями) • Докази із серії випадків або звітів про випадок
Е	Консенсус експертів або клінічний досвід

Список літератури

1. American Diabetes Association. Medical Management of Type 1 Diabetes. 7th ed. Wang CC, Shah AC, Eds. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2017
2. American Diabetes Association. Medical Management of Type 2 Diabetes. 8th ed. Meneghini L, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2020
3. Zhou X, Siegel KR, Ng BP, Jawanda S, Proia KK, Zhang X, Albright AL, Zhang P. Cost-effectiveness of diabetes prevention interventions targeting high-risk individuals and whole populations: a systematic review. Diabetes Care 2020;43: 1593–1616
4. Siegel KR, Ali MK, Zhou X, Ng BP, Jawanda S, Proia K, Zhang X, Gregg EW, Albright AL, Zhang P. Cost-effectiveness of interventions to manage diabetes: has the evidence changed since 2008? Diabetes Care 2020;43:1557–1592
5. Grant RW, Kirkman MS. Trends in the evidence level for the American Diabetes Association's "Standards of Medical Care in Diabetes" from 2005 to 2014. Diabetes Care 2015;38: 6–8

1. Покращення догляду та зміцнення здоров'я населення: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Діабет та громадське здоров'я

Рекомендації

1.1 Забезпечити своєчасне прийняття рішень щодо лікування, опиратися на доказові рекомендації та приймати їх спільно з пацієнтами на основі індивідуальних потреб, прогнозів та супутніх захворювань. **В**

1.2 Поєднайте підходи до лікування діабету з Chronic CareModel. Ця модель робить акцент на особистісно орієнтованій командній допомозі, інтегрованих довгострокових підходах до лікування діабету та супутніх захворювань, а також постійному спілкуванню та встановленню цілей між усіма членами групи. **А**

1.3 Системи допомоги повинні сприяти командному догляду та використанню реєстрів пацієнтів, інструментів підтримки прийняття рішень та участі громади для задоволення потреб пацієнтів. **В**

1.4 Оцініть підтримку медичного обслуговування при діабеті (див. таблицю 4.1), використовуючи надійні та відповідні дані, щоб покращити процеси лікування та наслідки для здоров'я, з урахуванням витрат на догляд. **В**

Здоров'я населення визначається, як «наслідки для здоров'я групи людей, включаючи розподіл результатів для здоров'я в межах групи»; ці результати можна виміряти з точки зору результатів здоров'я (смертність, захворюваність, стан здоров'я та функціональний статус), тягар захворювання, захворюваність та поширеність), а також поведінкові та метаболічні фактори (фізичні вправи, дієта, А1С, тощо) (1). Рекомендації клінічної практики для медичних працівників – це інструменти, які в кінцевому підсумку можуть покращити стан здоров'я населення; однак для досягнення оптимальних результатів, лікування цукрового діабету також повинно бути індивідуальним для кожного пацієнта. Таким чином, зусилля для поліпшення стану здоров'я населення потребуватимуть поєднання підходів на рівні політики, рівні системи та рівні пацієнта. З огляду на такий інтегрований підхід, Американська діабетична асоціація (ADA) наголошує на важливості допомоги, орієнтованої на пацієнта, визначеної, як допомога, що враховує супутні захворювання та прогнози окремих пацієнтів; поважає та реагує на уподобання, потреби та цінності пацієнта; і гарантує, що симптоми пацієнта визначають усі клінічні рішення (2). Крім того, соціальні детермінанти здоров'я (SDOH) часто залишаються поза безпосереднім контролем особистості та потенційно представляють ризик протягом усього життя і впливають на медичні та психосоціальні результати і повинні розглядатися для покращення усіх результатів для здоров'я (3). Рекомендації клінічної практики на основі доказів чи думок експертів покликані керувати загальним підходом до лікування. Наука та мистецтво медицини поєднуються, коли клініцист стикається з наданням рекомендацій щодо лікування пацієнта, який може не відповідати критеріям прийнятності, що використовуються в дослідженнях, на яких ґрунтуються рекомендації. Визнаючи, що один «розмір» не може підходити усім, стандарт, викладений тут, дає вказівки щодо того, коли і як адаптувати рекомендації для конкретного пацієнта.

Системи надання медичної допомоги

Частина пацієнтів з діабетом, які досягають рекомендованих рівнів А1С, артеріального тиску та холестерину ЛПНЩ, змінилася протягом останніх років (4). Глікемічний контроль та контроль холестерину через вживання їжі залишається складним завданням. У 2013-2016 рр. 64% дорослих з діагностованим діабетом відповідали індивідуальним цільовим рівням А1С, 70% досягли рекомендованого контролю артеріального тиску, 57% досягли цільового рівня холестерину ЛПНЩ і 85% не курили (4). Лише 23% досягли цільових показників рівня глікемії, артеріального тиску та холестерину ЛПНЩ, а також уникали куріння (4). Середній рівень А1С у країні серед хворих на цукровий діабет дещо зріс із 7,3% у 2005-2008 рр. до 7,5%

у 2013–2016 рр. На основі Національного обстеження здоров'я та харчування (the National Health and Nutrition Examination Survey -NHANES), серед молодих дорослих, жінок та неіспаномовних чорношкірих рідше зустрічаються ризиках щодо лікування (4). Певні верстви населення, такі як молоді люди та пацієнти зі складними супутніми захворюваннями, фінансовими чи іншими соціальними труднощами та/або обмеженою англійською мовою, стикаються з особливими проблемами щодо цільової допомоги (5-7). Навіть після коригування цих факторів у пацієнтів, неоднорідність якості допомоги при цукровому діабеті у різних надавачів та практикуючих установах свідчить про те, що все ще необхідні значні вдосконалення на рівні системи.

Цукровий діабет становить значний фінансовий тягар для пацієнтів та суспільства. За підрахунками, річна вартість лікування діагностованого діабету у 2017 році становила 327 мільярдів доларів, включаючи 237 мільярдів доларів прямих медичних витрат і 90 мільярдів доларів, як зниження продуктивності. Після коригування інфляції економічні витрати на діабет зросли на 26% з 2012 по 2017 рік (8). Це пояснюється збільшенням поширеності цукрового діабету та збільшенням витрат на одну людину з діабетом. Поточні стратегії охорони здоров'я населення необхідні для зменшення витрат та забезпечення оптимізованої допомоги.

Модель хронічного/постійного догляду

Впроваджено численні заходи для покращення дотримання рекомендованих стандартів. однак основна перешкода для оптимізації допомоги – це система доставки, яка часто є фрагментованою, не має можливостей клінічної інформації, дублює послуги та погано розроблена для скоординованого надання постійної допомоги. Модель хронічної допомоги (Chronic Care Model CCM) враховує ці фактори та є ефективною основою для поліпшення якості допомоги при цукровому діабеті (9).

Шість основних елементів. CCM включає шість основних елементів для оптимізації допомоги пацієнтам з хронічними захворюваннями:

1. Розробка системи доставки (перехід від реактивної до проактивної системи надання допомоги, де заплановані візити координуються на основі командного підходу)
2. Підтримка самоуправління
3. Підтримка прийняття рішень (на основі доказової допомоги на основі фактичних даних, ефективних вказівок)
4. Клінічні інформаційні системи (з використанням реєстрів, які дають можливість надавати специфічну підтримку для конкретного пацієнта та населенню вцілому командою з догляду)
5. Ресурси та політики громади (виявлення або розвиток ресурсів для підтримки здорового способу життя)
6. Системи охорони здоров'я (для створення культури орієнтованої на якість)

П'ятирічне дослідження ефективності CCM у 53 436 пацієнтів у закладах первинної медичної допомоги із цукровим діабетом 2 типу показало, що використання цієї моделі надання медичної допомоги зменшило сукупну частоту ускладнень, пов'язаних із діабетом, та смертність від усіх причин (10). Пацієнти, які були зараховані до CCM зазнали зниження ризику: серцево-судинних захворювань (ССЗ) на 56,6%, мікросудинних ускладнень на 11,9%, та смерті на 66,1% (10). Це ж дослідження припустило, що використання медичної допомоги було нижчим у групі CCM, що призвело до економії медичної допомоги в розмірі 7 294 доларів США на особу за досліджуваний період (11).

Визначення ролі групи надання медичної допомоги та розширення можливостей самоконтролю пацієнтами є фундаментальними для успішного впровадження CCM (12). Спільні, багатопрофільні групи найкраще підходять для надання допомоги людям із хронічними захворюваннями, такими як діабет, та полегшення самолікування

пацієнтів. (13-15). Існують посилання на керівництво впровадженням ССМ у наданні допомоги при цукровому діабеті, що включають усі можливості та проблеми (16).

Стратегії вдосконалення на системному рівні

Оптимальне лікування діабету вимагає організованого, систематизованого підходу та залучення співробітників до узгодженої команди медичних працівників, що працюють в середовищі, де пріоритетним є високоякісне обслуговування, орієнтоване на пацієнта (7,17,18). За останнє десятиліття багато процесів у лікуванні цукрового діабету покращились на національному рівні, загальна якість допомоги пацієнтам хворим на цукровий діабет залишається неоптимальною (4). Зусилля, спрямовані на підвищення якості допомоги при цукровому діабеті, включають надання допомоги, яка відповідає науково обґрунтованим рекомендаціям (19); розширення ролі команд для впровадження більш інтенсивних стратегій у лікуванні захворювань (7,20,21); відстеження режиму прийому ліків на системному рівні (22); оптимізація організації процесу догляду (23); впровадження електронних інструментів медичного обліку (24,25); розширення можливостей та навчання пацієнтів (26,27); усунення фінансових бар'єрів та зменшення власних витрат пацієнтів на навчання контролю діабету, офтальмологічні огляди, ускладнення діабету та необхідні ліки (7); оцінка та вирішення психосоціальних питань (28,29); а також виявлення, розробка та залучення ресурсів громади та державної політики, що підтримують здоровий спосіб життя (30). Національна програма з питань діабету підтримує інтернет-ресурс (www.cdc.gov/diabetes/ndep/trainingtech-assistance/index.html) для допомоги медичні працівники розробляють та впроваджують більш ефективні системи надання медичної допомоги для хворих на цукровий діабет. Беручи до уваги різноманітні потреби пацієнтів хворих на цукровий діабет і те, як постійні проблеми, з якими вони стикаються, змінюються протягом лікування хвороби (комплекс схем інсуліну, нові технології, тощо), рекомендується послідовне долучення експертної мультидисциплінарної команди (31).

Команди допомоги

Команда допомоги, яка зосереджується навколо пацієнта, повинна уникати терапевтичної інерції та надавати пріоритети своєчасній та належній активізації способу життя та/або фармакологічної терапії для пацієнтів, які не досягли рекомендованих метаболічних цілей (32-34). Продемонстровані стратегії поліпшення роботи бригади, яка каталізує зниження рівня А1С, кров'яного тиску та / або холестерину ЛПНЩ, включають чітке та спільне встановлення цілей із пацієнтами (35,36); виявлення та вирішення мовних, фінансових чи культурних бар'єрів у догляді (37-39); інтеграцію доказових настанов та клінічних інформаційних засобів до процесу надання допомоги (19,40,41); вимагати зворотного зв'язку щодо результатів роботи, встановлювати нагадування та надавати структуровану допомогу (наприклад, керівні принципи, офіційне ведення справ та навчальні ресурси для пацієнтів) (7); та залучення груп управління доглядом, включаючи медсестер, дієтологів, фармацевтів та інших надавачів медичних послуг (20,42). Такі ініціативи, як «Медичний центр, орієнтований на пацієнта», обіцяють поліпшити здоров'я шляхом сприяння наданню первинної медичної допомоги та пропонують нові можливості для командного управління хронічними захворюваннями (43).

Телемедицина

Телемедицина – це сфера, яка розвивається та може збільшити доступ до медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом. Американська асоціація телемедицини визначає телемедицину, як використання обміну медичною інформацією, з одного сайту на інший через вдосконалення електронних комунікацій, для поліпшення клінічного стану здоров'я пацієнта. Телемедицина включає все більше різноманітних програм та послуг, що використовують двосторонні відеосигнали, смартфони, бездротові інструменти та інші види телекомунікаційних технологій (44). Дані свідчать про те, що різні способи телемедицини можуть бути ефективними для зниження рівня А1С у пацієнтів з діабетом 2 типу порівняно зі

звичайним доглядом або на додаток до звичайного догляду (45). Для сільського населення або осіб з обмеженим фізичним доступом до медичної допомоги телемедицина має все більше доказів своєї ефективності, особливо стосовно контролю глікемії, вимірюної за допомогою А1С (46-48). Інтерактивні стратегії, що полегшують спілкування між надавачами медичних послуг та пацієнтами, включаючи використання веб-порталів або обміну текстовими повідомленнями, та тих, хто включає корекцію медичної допомоги, видаються більш ефективними. Телемедицина та інші віртуальні середовища також можуть бути використані для навчання в галузі самоконтролю діабету та клінічної підтримки, а також для усунення географічних та транспортних бар'єрів для пацієнтів, які живуть у місцях, де немає ресурсів, або з обмеженими можливостями (49). Даних про ефективність цих стратегій недостатньо.

Поведінка та самопочуття

Успішне лікування цукрового діабету також вимагає системного підходу до підтримки зусиль пацієнтів щодо зміни поведінки. Висока якість навчання самоконтролю цукрового діабету і підтримки (DSMES) показала покращення: самоконтролю пацієнтів, рівня задоволеності, та результатів глюкози крові. Національні стандарти DSMES вимагають комплексного підходу, що включає клінічний зміст та навички, поведінкові стратегії (постановка цілей, вирішення проблем) та взаємодію з психосоціальними проблемами (29). Детальніше про DSMES див. У Розділі 5 «Сприяння змінам поведінки та благополуччя для покращення результатів здоров'я».

Міркування щодо вартості

Вартість ліків від діабету, зокрема інсуліну, є постійним бар'єром на шляху досягнення цілей у глікемії. До 25% пацієнтів, яким призначено інсулін, повідомляють про недостатнє застосування інсуліну, пов'язане з його вартістю (50). Недостатнє застосування інсуліну через його вартість також називається невідповідністю вартості ліків (cost-related medication nonadherence CRN). Вартість інсуліну протягом останніх років продовжує зростати з незрозумілих причин. Існують рекомендації Робочої групи з питань доступності інсуліну ADA, щодо підходів до цього питання на системному рівні (51). Рекомендації, що включають такі концепції, як розподіл витрат для застрахованих людей з цукровим діабетом, повинні базуватися на найнижчій доступній ціні, роздрібній ціні на інсуліни, що точно відповідає «чистій» ціні, та планах охорони здоров'я, які забезпечують доступ людей з діабетом до інсуліну без зайвого адміністративного навантаження або надмірних витрат (51). Зниження рівня CRN пов'язане з кращими біологічними та психологічними результатами, включаючи якість життя.

Доступ до медичної допомоги та поліпшення якості

Закон про доступну медичну допомогу (The Affordable Care Act) та розширення медичної допомоги (Medicaid) призвели до збільшення доступу до медичної допомоги для багатьох пацієнтів з цукровим діабетом з акцентом на захист людей із супутніми захворюваннями, зміцнення здоров'я та профілактику захворювань (52). Фактично, охоплення медичним страхуванням зросло з 84,7% у 2009 році до 90,1% у 2016 році для дорослих із цукровим діабетом у віці 18-64 років. Покриття за ці \geq 65 років залишалось майже універсальним (53). Пацієнти, які мають приватне або державне страхування, частіше відповідають показникам якості для лікування діабету (54). Відповідно до Закону про доступну медичну допомогу, Агентство з досліджень та якості охорони здоров'я розробило Національну стратегію якості, засновану на потрійних цілях, які включають поліпшення стану здоров'я населення, загальну якість та досвід лікування та витрати на душу населення (55,56). Оскільки системи та практики охорони здоров'я пристосовуються до мінливого «ландшафту» охорони здоров'я, важливо оцінити якість лікування пацієнтів, а також витрати, при оцінці якості допомоги при діабеті (57,58). Інформація та настанови щодо вдосконалення якості та трансформації практики лікування було взято з вказівок з питань догляду та якості в Національному інституті діабету та захворювань органів травлення та нирок (59). Використовуючи реєстри пацієнтів та

електронні медичні картки, системи охорони здоров'я можуть оцінювати якість надання допомоги при діабеті та відповідних циклів лікування, як частину стратегій поліпшення якості (60). Поліпшення медичної грамотності та навички фінансового контролю також є необхідною складовою поліпшення догляду (61,62). Критично важливим для цих зусиль є дотримання постачальниками медичної допомоги рекомендацій з клінічної практики (див. таблицю 4.1) та використання точних, достовірних показників даних, які включають соціодемографічні змінні для вивчення рівня здоров'я всередині та зовні популяцій (63). На додаток до зусиль, спрямованих на підвищення якості, набирають оберту інші стратегії, які одночасно покращують якість медичної допомоги та потенційно знижують витрати та включають механізми відшкодування, які, виставляючи рахунки на основі відсутності контрактів, винагороджують надання належної та якісної допомоги для досягнення цільових метаболічних значень (64) та заохочення, що відповідають персоналізованим цілям догляду (7,65). (Також див. ВИМОГИ ВАРТОСТІ вище щодо зменшення CRN.)

ВІДПОВІДНЕ ЛІКУВАННЯ ДО СОЦІАЛЬНОГО КОНТЕКСТУ

Рекомендації

1.5 Оцініть продовольчу незахищеність, житлову незахищеність / безпритульність, фінансові бар'єри та соціальний капітал / підтримку соціальної спільноти та застосуйте цю інформацію до рішень щодо лікування. **A**

1.6 Рекомендуйте пацієнтам використовувати ресурси місцевої громади, якщо такі є. **B**

1.7 Забезпечте пацієнтам підтримку з самолікування від медичних тренерів, навігаторів або медичних працівників громади якщо вони доступні. **A**

Нерівність у здоров'ї, пов'язана з цукровим діабетом та його ускладненнями, добре задокументована, на неї сильно впливає SDOH (social determinants of health), і пов'язана з більшим ризиком розвитку діабету, більшою поширеністю серед населення та гіршими наслідками діабету (66-70). SDOH визначаються як економічні, екологічні, політичні та соціальні умови, у яких живуть люди, і несуть відповідальність за більшу частину нерівності у здоров'ї в усьому світі (71). Більший вплив несприятливих SDOH впродовж життя призводить до погіршення стану здоров'я (72). ADA визнає зв'язок між соціальними, екологічними факторами та профілактикою і лікуванням діабету та опублікувала заклик до досліджень, які прагнуть краще зрозуміти, як ці соціальні детермінанти впливають на поведінку та як взаємозв'язок цих змінних може бути змінений для профілактики та лікування діабету (73,74). Незважаючи на те, що комплексна стратегія зменшення нерівності у здоров'ї населення, пов'язаного з діабетом, формально не вивчалась, загальні рекомендації інших моделей управління та профілактики хронічних захворювань можуть бути використані для інформування системних стратегій щодо діабету (75). Наприклад, Національна медична академія опублікувала основу для навчання медичних працівників щодо значення SDOH (76). Крім того, є доступні ресурси для включення стандартизованих соціодемографічних змінних до електронних медичних записів для полегшення вимірювання нерівності у здоров'ї, а також впливу заходів, спрямованих на зменшення цієї нерівності (76-78). SDOH не завжди розпізнаються і часто не обговорюються на клінічних зустрічах (69). Дослідження Piette та співавт. (79) виявили, що серед пацієнтів із хронічними захворюваннями дві третини тих, хто повідомив, що не приймає ліків, як це було призначено через CRN, ніколи не ділилися цим зі своїм лікарем. У дослідженні, що використовує дані Національного опитування здоров'я (NHIS), Patel та ін. (69) виявили, що половина дорослих з діабетом повідомляла про фінансовий стрес, а одна п'ята повідомляла про нестачу харчування. Однією з груп населення, у якій такі питання слід розглядати, є дорослі люди старшого віку, де соціальні труднощі можуть погіршити якість життя та збільшити ризик функціональної залежності (80) (див. Розділ 12 «Літні дорослі», <https://doi.org/10.2337/dc21-S012>, для детального обговорення соціальних міркувань у літніх людей). Створення механізмів на рівні системи для виявлення

SDOH може допомогти подолати структурні бар'єри та прогалини в спілкуванні між пацієнтами та постачальниками медичних послуг (69,81). Крім того, короткі перевірені інструменти скринінгу деяких існуючих SDOH можуть полегшити дискусію щодо факторів, які можуть суттєво вплинути на лікування під час клінічної зустрічі. Нижче наведено обговорення міркувань щодо оцінки та лікування в контексті продовольчої безпеки, безпритульності, обмеженого володіння англійською мовою, обмеженої та низької грамотності.

Продовольча безпека

Недостатність продуктів харчування – це ненадійна доступність до їжі та неможливість постійно отримувати їжу, не вдаючись до соціально неприйнятної практики. Понад 18% населення США повідомили про продовольчу безпеку між 2005 і 2014 роками (82). Показник вищий у деяких групах расових/етнічних меншин, включаючи афроамериканців та латиноамериканців, домогосподарства з низьким рівнем доходу та сім'ї матерів - одиночок. Показник відсутності продовольчої безпеки у людей з цукровим діабетом може становити до 20% (83). Крім того, ризик цукрового діабету 2 типу збільшується вдвічі у тих, хто страждає від харчової недостатності (73), і це пов'язано з низьким рівнем дотримання належного та рекомендованого прийому ліків, поведінки щодо самообслуговування, депресії, дистрес діабету та гіршого глікемічного контролю у порівнянні з особами, які мають постійний доступ до їжі (84,85). Літні люди з нестачею продовольства частіше відвідують відділення невідкладної допомоги та госпіталізуються в порівнянні зі старшими людьми, які не повідомляють про продовольчу незахищеність (86). Ризик продовольчої незахищеності можна оцінити за допомогою перевіреного інструменту скринінгу з двох пунктів (87), який включає твердження: 1) «Протягом останніх 12 місяців ми переживали, чи не закінчиться наша їжа до того, як ми придбаємо більше» та 2) «За останні 12 місяців їжу, яку ми купили, просто не вистачило, і у нас не було грошей, щоб отримати більше». Стверджувальна відповідь на будь-яке твердження мала чутливість 97%, специфічність 83%. Такі заходи, як програми «призначення» продуктів харчування, вважаються перспективною практикою для вирішення проблеми продовольчої незахищеності шляхом інтеграції ресурсів громади у заклади первинної медичної допомоги та безпосередньої роботи з продовольчими «пустелями» у громадах які недостатньо обслуговуються (88,89).

Міркування щодо лікування

У пацієнтів хворих на цукровий діабет та з продовольчою незахищеністю пріоритетним є пом'якшення підвищеного ризику неконтрольованої гіперглікемії та важкої гіпоглікемії. Причини підвищеного ризику гіперглікемії включають постійне споживання недорогих продуктів, багатих вуглеводами, переїдання, фінансові обмеження щодо дотримання призначеного лікування від діабету та тривожність/депресія, що призводить до порушення самообслуговування при діабеті. Гіпоглікемія може виникнути внаслідок недостатнього або непостійного споживання вуглеводів після прийому сульфонілсечовини або інсуліну. Див. таблицю 9.1 щодо конкретних лікарських засобів та факторів ризику у пацієнта, включаючи вартість та ризик гіпоглікемії, що може бути важливим фактором для дорослих із харчовою недостатністю та цукровим діабетом 2 типу. Надавачі медичних послуг повинні враховувати ці фактори, приймаючи рішення щодо лікування людей, які страждають від харчової недостатності, та шукати місцеві ресурси, які можуть допомогти хворим на цукровий діабет та членам їх сімей регулярно отримувати поживну їжу (90).

Безпритульність та незабезпеченість житлом

Безпритульність/незабезпеченість житлом часто супроводжує багато додаткових бар'єрів для самоконтролю діабету, включаючи нестачу продовольства, недостатню грамотність та невміння рахувати, відсутність страхування, порушення когнітивної функції та проблеми з психічним здоров'ям (91). Поширеність діабету серед бездомного населення оцінюється приблизно у 8% (92). Крім того, пацієнти з діабетом, які не мають житла,

потребують безпечних місць для зберігання ліків від діабету, а також доступу до холодильника, щоб правильно зберігати інсулін і приймати його регулярно. Ризик бездомності можна визначити за допомогою короткого інструменту оцінки ризику, розробленого та затвердженого для використання серед ветеранів (93). Також було доведено, що незабезпеченість житлом безпосередньо пов'язана зі здатністю людини підтримувати самоконтроль у лікуванні діабету (94). Враховуючи потенційні виклики, надавачі медичних послуг, які опікуються безпритульними або незабезпеченими житлом особами, повинні бути знайомі з ресурсами або мати доступ до соціальних працівників, які можуть сприяти отриманню житла для своїх пацієнтів як способу поліпшення лікування діабету (95).

Мігранти та сезонні працівники сільського господарства

Мігранти та сезонні працівники сільського господарства можуть мати вищий ризик діабету 2 типу, ніж загальна кількість населення. Хоча конкретних даних про мігрантів-фермерів бракує, більшість сільськогосподарських працівників у США є латиноамериканцями, населенням з високим рівнем діабету 2 типу. Життя у важкій бідності приносить із собою нестачу продовольства, високий хронічний стрес та підвищений ризик діабету; існує також зв'язок між використанням пестицидів та частотою діабету (96).

Дані Міністерства праці вказують на те, що в США працює 2,5-3 мільйони працівників сільського господарства, і ці працівники сільського господарства мігрують по всій країні, слугуючи основою для багатомільярдної сільськогосподарської галузі. За даними медичних центрів за 2018 рік, 174 медичні центри в США повідомили, щодо надання послуг з охорони здоров'я 579 806 дорослим пацієнтам, що є сезонними працівниками сільського господарства, а 78 332 мали випадки цукрового діабету (13,5%) (97).

Трудящі-мігранти, що працюють на фермах, стикаються з численними та дублюючими перешкодами для отримання допомоги. Міграція, яка може траплятися для фермерів кожні кілька тижнів, порушує лікування. Культурні та мовні бар'єри, відсутність транспорту та грошей, відсутність вільного часу, незнайомство з новими громадами, відсутність доступу до ресурсів та інші бар'єри заважають працівникам міграційних фермерських господарств отримати доступ до охорони здоров'я. Без регулярного догляду хворі на цукровий діабет можуть страждати важкими та часто «дорогими» ускладненнями, які впливають на якість життя.

Надавачі медичних послуг повинні бути налаштовані на умови праці та життя усіх пацієнтів. Якщо мігрант-фермер із цукровим діабетом звертається за медичною допомогою, слід направити відповідних соціальних працівників та ресурси громади, якщо вони є, щоб допомогти усунути бар'єри у догляді.

Мовні бар'єри

Надавачі медичних послуг, які піклуються про тих, хто не володіє англійською мовою, повинні розробляти або пропонувати освітні програми та матеріали кількома мовами із конкретними цілями запобігання діабету та підвищення рівня обізнаності щодо діабету у людей, які не можуть легко читати чи писати англійською мовою. Національні стандарти культурно та мовно відповідних послуг у галузі охорони здоров'я та охорони здоров'я (Національні стандарти CLAS) містять вказівки щодо того, як медичні працівники можуть зменшити мовні бар'єри, покращуючи свою культурну компетентність, вирішуючи питання медичної грамотності та забезпечуючи спілкування з мовною допомогою (98). Національний веб-сайт стандартів CLAS (<https://thinkculturalhealth.hhs.gov>) пропонує низку ресурсів та матеріалів, які можуть бути використані для покращення якості надання допомоги пацієнтам, які не говорять англійською мовою (98).

Грамотність щодо здоров'я

Грамотність щодо здоров'я визначається як ступінь, в якій люди здатні отримувати, обробляти та розуміти основну медичну інформацію та послуги, необхідні для прийняття відповідних рішень (61). Грамотність щодо здоров'я тісно пов'язана з тим, що пацієнти

можуть брати участь у комплексному лікуванні та самообслуговуванні (99). Приблизно 80 мільйонів дорослих в США, за оцінками, мають обмежену або низьку грамотність (62). Клініцисти та спеціалісти з лікування діабету повинні забезпечити легку для розуміння інформацію та зменшити зайву складність при розробці планів допомоги пацієнтам. Втручання, яке спрямоване на населення з діабетом з низьким рівнем грамотності, є ефективним для покращення результатів лікування діабету, в тому числі таких, що зосереджуються головним чином на навчанні пацієнтів, навчанні самообслуговування або лікуванні захворювань. Поєднання легко адаптованих матеріалів з офіційною освітою щодо діабету демонструє ефективність клінічних та поведінкових результатів у групах з низькою грамотністю (100). Однак докази, що підтверджують ці стратегії, значною мірою обмежуються спостережними дослідженнями, і необхідні додаткові дослідження, щоб дослідити ефективні стратегії для посилення як набуття, так і збереження знань щодо діабету, а також вивчення різних засобів масової інформації та стратегії надання втручань/послуг пацієнтам (37).

Соціальний капітал / підтримка громади

Соціальний капітал, який включає інструменти спільноти та особистої мережі, сприяє покращенню стану здоров'я, тоді як відсутність соціальної підтримки пов'язана з гіршими наслідками для здоров'я хворих на цукровий діабет (74). Особливе занепокоєння викликає SDOH щодо расизму та дискримінації, які, ймовірно, будуть довічними (101). Ці фактори рідко враховуються при рутинному лікуванні або веденні захворювання, але можуть бути основною причиною неналежного дотримання режиму поведінки. Виявлення або розвиток ресурсів громади для підтримки здорового способу життя є ключовим елементом ССМ (9), з особливою потребою включити відповідні мережі соціальної підтримки. В даний час існує безліч доказів щодо збільшення цих ресурсів для тих, хто найімовірніше виграє від таких стратегій втручання.

Зв'язки з медичними спільнотами приділяються все більшою увагою Американської медичної асоціації, Агенції з досліджень та якості охорони здоров'я та іншими, як засіб сприяння перекладу клінічних рекомендацій щодо модифікації способу життя в реальних умовах (102). Громадські/соціальні працівники охорони здоров'я (103), підтримка прихильності (104-106) та непрофесійні керівники (lay leaders) (107) можуть допомогти у наданні послуг DSMES (76,108), особливо в недостатньо обслуговуваних громадах. Американська асоціація охорони здоров'я визначила CHW як «передового працівника охорони здоров'я, який є довіреним членом та/або має надзвичайно близьке розуміння спільноти, яку обслуговує» (109). CHWs можуть бути частиною економічно ефективної, обґрунтованої на фактичних даних стратегії поліпшення управління діабетом та серцево-судинними факторами ризику у громадах які недостатньо обслуговується та системах охорони здоров'я (110).

Список літератури

1. Kindig D, Stoddart G. What is population health? *Am J Public Health* 2003;93:380–383
2. Institute of Medicine, Committee on Quality of Health Care in America. *Crossing the Quality Chasm: A New Health System for the 21st Century*. Washington, DC, National Academies Press, 2001. PMID: 25057539
3. Haire-Joshu D, Hill-Briggs F. The next generation of diabetes translation: a path to health equity. *Annu Rev Public Health* 2019;40:391–410
4. Kazemian P, Shebl FM, McCann N, Walensky RP, Wexler DJ. Evaluation of the cascade of diabetes care in the United States, 2005-2016. *JAMA Intern Med* 2019;179:1376–1385
5. Kerr EA, Heisler M, Krein SL, et al. Beyond comorbidity counts: how do comorbidity type and severity influence diabetes patients' treatment priorities and self-management? *J Gen Intern Med* 2007;22:1635–1640
6. Fernandez A, Schillinger D, Warton EM, et al. Language barriers, physician-patient language concordance, and glycemic control among insured Latinos with diabetes: the Diabetes Study of Northern California (DISTANCE). *J Gen Intern Med* 2011;26:170–176
7. TRIAD Study Group. Health systems, patients factors, and quality of care for diabetes: a synthesis of findings from the TRIAD study. *Diabetes Care* 2010;33:940–947
8. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018;41:917–928
9. Stelfox M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E26

10. Wan EYF, Fung CSC, Jiao FF, et al. Five-year effectiveness of the multidisciplinary Risk Assessment and Management Programme-Diabetes Mellitus (RAMP-DM) on diabetes-related complications and health service uses. A population-based and propensity-matched cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:49–59
11. Jiao FF, Fung CSC, Wan EYF, et al. Five-year cost-effectiveness of the Multidisciplinary Risk Assessment and Management Programme-Diabetes Mellitus (RAMP-DM). *Diabetes Care* 2018;41: 250–257
12. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *HealthAff(Millwood)*2009;28:75–85
13. PiattGA, Anderson RM, Brooks MM, et al. 3-year follow-up of clinical and behavioral improvements following a multifaceted diabetes care intervention: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2010;36:301–309
14. Katon WJ, Lin EHB, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363: 2611–2620
15. Parchman ML, Zeber JE, Romero RR, Pugh JA. Risk of coronary artery disease in type 2 diabetes and the delivery of care consistent with the chronic care model in primary care settings: a STARNet study. *Med Care* 2007;45:1129–1134
16. Del Valle KL, McDonnell ME. Chronic care management services for complex diabetes management: a practical overview. *Curr Diab Rep* 2018;18:135
17. Tricco AC, Ivers NM, Grimshaw JM, et al. Effectiveness of quality improvement strategies on the management of diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2012;379: 2252–2261
18. Schmittiel JA, Gopalan A, Lin MW, Banerjee S, Chau CV, Adams AS. Population health management for diabetes: health care system-level approaches for improving quality and addressing disparities. *Curr Diab Rep* 2017;17:31
19. O'Connor PJ, Bodkin NL, Fradkin J, et al. Diabetes performance measures: current status and future directions. *Diabetes Care* 2011;34:1651–1659
20. Jaffe MG, Lee GA, Young JD, Sidney S, Go AS. Improved blood pressure control associated with a large-scale hypertension program. *JAMA* 2013; 310:699–705
21. Peikes D, Chen A, Schore J, Brown R. Effects of care coordination on hospitalization, quality of care, and healthcare expenditures among Medicare beneficiaries: 15 randomized trials. *JAMA* 2009;301:603–618
22. Raebel MA, Schmittiel J, Karter AJ, Konieczny JL, Steiner JF. Standardizing terminology and definitions of medication adherence and persistence in research employing electronic databases. *Med Care* 2013;51(Suppl. 3):S11–S21
23. Feifer C, Nemeth L, Nietert PJ, et al. Different paths to high-quality care: three archetypes of top-performing practice sites. *Ann Fam Med* 2007;5:233–241
24. Reed M, Huang J, Graetz I, et al. Outpatient electronic health records and the clinical care and outcomes of patients with diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2012;157:482–489
25. Cebul RD, Love TE, Jain AK, Hebert CJ. Electronic health records and quality of diabetes care. *N Engl J Med* 2011;365:825–833
26. Battersby M, Von Korff M, Schaefer J, et al. Twelve evidence-based principles for implementing self-management support in primary care. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2010;36:561–570
27. Grant RW, Wald JS, Schnipper JL, et al. Practice-linked online personal health records for type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2008;168:1776–1782
28. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2126–2140
29. Beck J, Greenwood DA, Blanton L, et al.; 2017 Standards Revision Task Force. 2017 National standards for diabetes self-management education and support. *Diabetes Care* 2017;40:1409–1419
30. Pullen-Smith B, Carter-Edwards L, Leathers KH. Community health ambassadors: a model for engaging community leaders to promote better health in North Carolina. *J Public Health Manag Pract* 2008;14(Suppl.):S73–S81
31. Handlow NE, Nolton B, Winter SE, Wessel CM, Pennock J. 180-LB: Impact of a multidisciplinary diabetes care team in primary care settings on glycemic control (Late-Breaking Abstract). *Diabetes* 2019;68(Suppl.1). Accessed 30 September 2020. Available from <https://doi.org/10.2337/db19-180-LB>
32. Davidson MB. How our current medical care system fails people with diabetes: lack of timely, appropriate clinical decisions. *Diabetes Care* 2009; 32:370–372
33. Selby JV, Uratsu CS, Fireman B, et al. Treatment intensification and risk factor control: toward more clinically relevant quality measures. *Med Care* 2009;47:395–402
34. Raebel MA, Ellis JL, Schroeder EB, et al. Intensification of antihyperglycemic therapy among patients with incident diabetes: a Surveillance Prevention and Management of Diabetes Mellitus (SUPREME-DM) study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2014;23:699–710
35. Grant RW, Pabon-Nau L, Ross KM, Youatt EJ, Pandiscio JC, Park ER. Diabetes oral medication initiation and intensification: patient views compared with current treatment guidelines. *Diabetes Educ* 2011;37:78–84
36. Tamhane S, Rodriguez-Gutierrez R, Hargraves I, Montori VM. Shared decision-making in diabetes care. *Curr Diab Rep* 2015;15:112
37. Schillinger D, Piette J, Grumbach K, et al. Closing the loop: physician communication with diabetic patients who have low health literacy. *Arch Intern Med* 2003;163:83–90
38. Rosal MC, Ockene IS, Restrepo A, et al. Randomized trial of a literacy-sensitive, culturally tailored diabetes self-management intervention for low-income Latinos: Latinos en Control. *Diabetes Care* 2011;34:838–844

39. Osborn CY, Cavanaugh K, Wallston KA, et al. Health literacy explains racial disparities in diabetes medication adherence. *J Health Commun* 2011;16(Suppl. 3):268–278
40. Garg AX, Adhikari NKJ, McDonald H, et al. Effects of computerized clinical decision support systems on practitioner performance and patient outcomes: a systematic review. *JAMA* 2005;293: 1223–1238
41. Smith SA, Shah ND, Bryant SC, et al.; Evidence Research Group. Chronic care model and shared care in diabetes: randomized trial of an electronic decision support system. *Mayo Clin Proc* 2008;83: 747–757
42. Stone RA, Rao RH, Sevick MA, et al. Active care management supported by home telemonitoring in veterans with type 2 diabetes: the DiaTel randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2010;33:478–484
43. Bojdziewski T, Gabbay RA. Patient-centered medical home and diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:1047–1053
44. Telligen and gpTRAC (Great Plains Telehealth Resource & Assistance Center). Telehealth Start-Up and Resource Guide, Version 1.1, October 2014. Accessed 23 October 2020. Available from https://www.healthit.gov/sites/default/files/telehealthguide_final_0.pdf
45. Lee SWH, Chan CKY, Chua SS, Chaiyakunapruk N. Comparative effectiveness of telemedicine strategies on type 2 diabetes management: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2017;7:12680
46. Faruque LI, Wiebe N, Ehteshami-Afshar A, et al.; Alberta Kidney Disease Network. Effect of telemedicine on glycosylated hemoglobin in diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *CMAJ* 2017;189:E341–E364
47. Marcolino MS, Maia JX, Alkmim MBM, Boersma E, Ribeiro AL. Telemedicine application in the care of diabetes patients: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e79246
48. Heitkemper EM, Mamykina L, Travers J, Smaldone A. Do health information technology self-management interventions improve glycemic control in medically underserved adults with diabetes? A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Inform Assoc* 2017;24:1024–1035
49. Reagan L, Pereira K, Jefferson V, et al. Diabetes self-management training in a virtual environment. *Diabetes Educ* 2017;43:413–421
50. Herkert D, Vijayakumar P, Luo J, et al. Cost-related insulin underuse among patients with diabetes. *JAMA Intern Med* 2019;179:112–114
51. Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, et al.; Insulin Access and Affordability Working Group. Conclusions and recommendations. *Diabetes Care* 2018;41:1299–1311
52. Myerson R, Laiteerapong N. The Affordable Care Act and diabetes diagnosis and care: exploring the potential impacts. *Curr Diab Rep* 2016;16:27
53. Casagrande SS, McEwen LN, Herman WH. Changes in health insurance coverage under the Affordable Care Act: a national sample of U.S. adults with diabetes, 2009 and 2016. *Diabetes Care* 2018;41:956–962
54. Doucette ED, Salas J, Scherrer JF. Insurance coverage and diabetes quality indicators among patients in NHANES. *Am J Manag Care* 2016;22: 484–490
55. Stiefel M, Nolan K. Measuring the triple aim: a call for action. *Popul Health Manag* 2013;16: 219–220
56. About the National Quality Strategy. Agency for Healthcare Research & Quality, 2017. Accessed 30 September 2020. Available from <https://www.ahrq.gov/workingforquality/about/index.html>
57. National Quality Forum. Accessed 30 September 2020. Available from <http://www.qualityforum.org/Home.aspx>
58. Burstin H, Johnson K. Getting to better care and outcomes for diabetes through measurement. *Am J Manag Care* 2016;22(4 Spec. No.): SP145–SP146
59. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes for Health Professionals. Accessed 26 October 2020. Available from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/diabetes>
60. O'Connor PJ, Sperl-Hillen JM, Fazio CJ, Averbeck BM, Rank BH, Margolis KL. Outpatient diabetes clinical decision support: current status and future directions. *Diabet Med* 2016;33:734–741
61. Institute of Medicine, Committee on Health Literacy. Health Literacy: A Prescription to End Confusion. Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA, Eds. Washington, DC, National Academies Press, 2004. PMID: 25009856
62. Schaffler J, Leung K, Tremblay S, et al. The effectiveness of self-management interventions for individuals with low health literacy and/or low income: a descriptive systematic review. *J Gen Intern Med* 2018;33:510–523
63. Centers for Medicare & Medicaid Services. CMS Equity Plan for Medicare, 2017. Accessed 30 September 2020. Available from <https://www.cms.gov/About-CMS/Agency-Information/OMH/equity-initiatives/equity-plan.html>
64. Rosenthal MB, Cutler DM, Feder J. The ACO rules striking the balance between participation and transformative potential. *N Engl J Med* 2011;365:e6
65. Washington AE, Lipstein SH. The Patient Centered Outcomes Research Institute: promoting better information, decisions, and health. *N Engl J Med* 2011;365:e31
66. Hutchinson RN, Shin S. Systematic review of health disparities for cardiovascular diseases and associated factors among American Indian and Alaska Native populations. *PLoS One* 2014;9: e80973
67. Borschuk AP, Everhart RS. Health disparities among youth with type 1 diabetes: a systematic review of the current literature. *Fam Syst Health* 2015;33:297–313
68. Walker RJ, Strom Williams J, Egede LE. Influence of race, ethnicity and social determinants of health on diabetes outcomes. *Am J Med Sci* 2016; 351:366–373

69. Patel MR, Piette JD, Resnicow K, KowalskiDobson T, Heisler M. Social determinants of health, cost-related nonadherence, and cost-reducing behaviors among adults with diabetes: findings from the National Health Interview Survey. *Med Care* 2016;54:796–803
70. Steve SL, Tung EL, Schlichtman JJ, Peek ME. Social disorder in adults with type 2 diabetes: building on race, place, and poverty. *Curr Diab Rep* 2016; 16:72
71. Commission on Social Determinants of Health. Closing the gap in a generation: Health equity through action on the social determinants of health. Geneva, World Health Organization. Accessed 30 September 2020. Available from http://www.who.int/social_determinants/final_report/csdh_finalreport_2008.pdf
72. Dixon B, Pena M-M, Taveras EM. Lifecourse approach to racial/ethnic disparities in childhood obesity. *Adv Nutr* 2012;3:73–82
73. Hill JO, Galloway JM, Goley A, et al. Scientific statement. Socioecological determinants of prediabetes and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36: 2430–2439
74. Hill Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, et al. Social determinants of health and diabetes: a scientific review. *Diabetes Care*. 2 November 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2337/dci20-0053
75. The Secretary's Advisory Committee on National Health Promotion and Disease Prevention Objectives for 2020. Phase I. Report: Recommendations for the Framework and Format of Healthy People 2020. Accessed 1 October 2020. Available from <https://www.healthypeople.gov/2010/hp2020/advisory/PhaseI/default.htm>
76. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine. A Framework for Educating Health Professionals to Address the Social Determinants of Health. Washington, DC: National Academies Press, 2016. PMID: 27854400
77. Chin MH, Clarke AR, Nocon RS, et al. A roadmap and best practices for organizations to reduce racial and ethnic disparities in health care. *J Gen Intern Med* 2012;27:992–1000
78. National Quality Forum. National Voluntary Consensus Standards for Ambulatory Care Measuring Healthcare Disparities, 2008. Accessed 1 October 2020. Available from https://www.qualityforum.org/Publications/2008/03/National_Voluntary_Consensus_Standards_for_Ambulatory_Care%20%80%94Measuring_Healthcare_Disparities.aspx
79. Piette JD, Heisler M, Wagner TH. Cost-related medication under use among chronically ill adults: the treatments people forgo, how often, and who is at risk. *Am J Public Health* 2004;94:1782–1787
80. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the Diabetes & Aging Study. *Diabetes Care* 2011;34:1749–1753
81. O'Gurek DT, Henke C. A practical approach to screening for social determinants of health. *Fam Pract Manag* 2018;25:7–12
82. Walker RJ, Grusnick J, Garacci E, Mendez C, Egede LE. Trends in food insecurity in the USA for individuals with prediabetes, undiagnosed diabetes, and diagnosed diabetes. *J Gen Intern Med* 2019;34:33–35
83. Berkowitz SA, Karter AJ, Corbie-Smith G, et al. Food insecurity, food “deserts,” and glycemic control in patients with diabetes: a longitudinal analysis. *Diabetes Care* 2018;41:1188–1195
84. Heerman WJ, Wallston KA, Osborn CY, et al. Food insecurity is associated with diabetes self-care behaviours and glycaemic control. *Diabet Med* 2016;33:844–850
85. Silverman J, Krieger J, Kiefer M, Hebert P, Robinson J, Nelson K. The relationship between food insecurity and depression, diabetes distress and medication adherence among low-income patients with poorly-controlled diabetes. *J Gen Intern Med* 2015;30:1476–1480
86. Schroeder EB, Zeng C, Sterrett AT, Kimpo TK, Paolino AR, Steiner JF. The longitudinal relationship between food insecurity in older adults with diabetes and emergency department visits, hospitalizations, hemoglobin A1c, and medication adherence. *J Diabetes Complications* 2019;33:289–295
87. Hager ER, Quigg AM, Black MM, et al. Development and validity of a 2-item screen to identify families at risk for food insecurity. *Pediatrics* 2010;126:e26–e32
88. Goddu AP, Roberson TS, Raffel KE, Chin MH, Peek ME. Food Rx: a community-university partnership to prescribe healthy eating on the South Side of Chicago. *J Prev Interv Community* 2015; 43:148–162
89. Feinberg AT, Hess A, Passaretti M, Coolbaugh S, Lee TH. Prescribing Food as a Specialty Drug. *NEJM Catalyst*, 2018. Accessed 1 October 2020. Available from <https://catalyst.nejm.org/doi/abs/10.1056/CAT.18.0212>
90. Seligman HK, Schillinger D. Hunger and socioeconomic disparities in chronic disease. *N Engl J Med* 2010;363:6–9
91. White BM, Logan A, Magwood GS. Access to diabetes care for populations experiencing homelessness: an integrated review. *Curr Diab Rep* 2016;16:112
92. Bernstein RS, Meurer LN, Plumb EJ, Jackson JL. Diabetes and hypertension prevalence in homeless adults in the United States: a systematic review and meta-analysis. *Am J Public Health* 2015;105:e46–e60
93. Montgomery AE, Fargo JD, Kane V, Culhane DP. Development and validation of an instrument to assess imminent risk of homelessness among veterans. *Public Health Rep* 2014;129:428–436
94. Stahre M, Van Eenwyk J, Siegel P, Njai R. Housing insecurity and the association with health outcomes and unhealthy behaviors, Washington State, 2011. *Prev Chronic Dis* 2015;12:E109
95. Baxter AJ, Tweed EJ, Katikireddi SV, Thomson H. Effects of Housing First approaches on health and well-being of adults who are homeless or at risk of homelessness: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *J Epidemiol Community Health* 2019;73:379–387

96. Evangelou E, Ntritsos G, Chondrogiorgi M, et al. Exposure to pesticides and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 2016;91:60–68
97. HealthResources&ServicesAdministration.2018 HealthCenterData. Accessed 1 October 2020. Available from <https://bphc.hrsa.gov/uds/datacenter.aspx?q5tall&year52018&state5&fd5mh>
98. U.S.DepartmentofHealth&HumanServices. National Standards for Culturally and Linguistically Appropriate Services (CLAS) in Health and Health Care. Accessed 1 October 2020. Available from <https://www.thinkculturalhealth.hhs.gov/assets/pdfs/enhancednationalclasstandards.pdf>
99. Aaby A, Friis K, Christensen B, Rowlands G, Maingal HT. Health literacy is associated with health behavior and self-reported health: a large population-based study in individuals with cardiovascular disease. *Eur J Prev Cardiol* 2017; 24: 1880–1888
100. White RO, Eden S, Wallston KA, et al. Health communication, self-care, and treatment satisfaction among low-income diabetes patients in a public health setting. *Patient Educ Couns* 2015; 98:144–149
101. Williams DR, Lawrence JA, Davis BA. Racism and health: evidence and needed research. *Annu Rev Public Health* 2019; 40:105–125
102. Agency for Healthcare Research and Quality. Clinical-Community Linkages, 2016. Accessed 1 October 2020. Available from <http://www.ahrq.gov/professionals/prevention-chronic-care/improve/community/index.html>
103. Egbujie BA, Delobelle PA, Levitt N, Puaane T, Sanders D, van Wyk B. Role of community health workers in type 2 diabetes mellitus self-management: a scoping review. *PLoS One* 2018;13: e0198424
104. Heisler M, Vijan S, Makki F, Piette JD. Diabetes control with reciprocal peer support versus nurse care management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:507–515
105. Long JA, Jahnle EC, Richardson DM, Loewenstein G, Volpp KG. Peer mentoring and financial incentives to improve glucose control in African American veterans: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012; 156:416–424
106. Fisher EB, Boothroyd RI, Elstad EA, et al. Peer support of complex health behaviors in prevention and disease management with special reference to diabetes: systematic reviews. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017;3:4
107. Foster G, Taylor SJC, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD005108
108. Piatt GA, Rodgers EA, Xue L, Zgibor JC. Integration and utilization of peer leaders for diabetes self-management support: results from Project SEED (Support, Education, and Evaluation in Diabetes). *Diabetes Educ* 2018;44:373–382
109. Understanding Scope and Competencies: A Contemporary Look at the United States Community Health Worker Field, CHW Central, 2018. Accessed 1 October 2020. Available from <http://www.chwcentral.org/understanding-scopeand-competencies-contemporary-look-unitedstates-community-health-worker-field>
110. Community Health Workers Help Patients Manage Diabetes, 2017. The Guide to Community Preventive Services (The Community Guide). Accessed 1 October 2020. Available from <https://www.thecommunityguide.org/content/communityhealth-workers-help-patients-manage-diabetes>

Глава 2. Класифікація та діагностика цукрового діабету*

КЛАСИФІКАЦІЯ

Цукровий діабет можна розділити на наступні загальні категорії:

1. Цукровий діабет 1 типу (аутоімунна деструкція клітин, як правило, призводить до абсолютного дефіциту інсуліну, включаючи прихований аутоімунний діабет у зрілому віці)
2. Цукровий діабет 2 типу (прогресуюча втрата адекватної секреції інсуліну β-клітинами, часто на тлі інсулінорезистентності)
3. Специфічні типи цукрового діабету, викликані іншими причинами, наприклад, синдромами моногенного діабету (такими як цукровий діабет новонароджених та молодих людей), екзокринні захворювання підшлункової залози (такими як муковісцидоз та панкреатит), а також ятрогенний або цукровий діабет викликаний хімічними речовинами (наприклад, при застосуванні глюкокортикоїдів, при лікуванні ВІЛ/ СНІДу або після трансплантації органів)
4. Гестаційний цукровий діабет (діабет, діагностований у другому або третьому триместрі вагітності, який не був чітко встановленим діабетом до гестації)

У цьому розділі розглядаються найпоширеніші форми діабету, але він не є повністю вичерпним.

Цукровий діабет 1 та 2 типу є гетерогенними захворюваннями, клінічні прояви та прогресування яких можуть суттєво відрізнятися. Класифікація захворювання є важливою для вибору терапії, але деякі люди не можуть бути однозначно класифіковані як такі, що страждають на діабет 1 чи 2 типу на момент встановлення діагнозу. Традиційні парадигми діабету 2 типу, які зустрічаються лише у дорослих, і діабету 1 типу - виключно у дітей, більше не є точними, оскільки обидва типи захворювання діагностуються в обох вікових групах. Діти з діабетом 1 типу, як правило, мають характерні симптоми поліурії / полідипсії та приблизно у одної третини виявляється діабетичний кетоацидоз (ДКА) (2). Початок діабету 1 типу може бути більш варіативним у дорослих; вони можуть не мати класичних симптомів, що спостерігаються у дітей, та перебувати в тимчасовій ремісії, не потребуючи інсуліну (3-5). Іноді, у пацієнтів з діабетом 2 типу може спостерігатися ДКА (6), особливо у етнічних та расових меншин (7).

Медпрацівникам важливо розуміти, що класифікація по типу діабету не завжди проста і на початку лікування не рідко встановлюється неправильний діагноз (наприклад, дорослим з діабетом 1 типу помилково діагностується діабет 2 типу; людям з діабетом у зрілому віці у молодих [MODY] помилково діагностується як діабет 1 типу і т.д.). Хоча труднощі з визначенням типу діабету можуть виникати в усіх вікових групах з самого початку, діагноз згодом стає більш очевидним у людей з недостатністю β -клітин.

Як при цукровому діабеті 1, так і 2 типу, різні генетичні фактори та фактори навколишнього середовища можуть призвести до поступової втрати маси та/або функції В-клітин, що клінічно проявляється гіперглікемією. Як тільки виникає гіперглікемія, у пацієнтів з усіма типами діабету існує ризик розвитку однакових хронічних ускладнень, хоча темпи прогресування залежно від типу можуть відрізнятися. Визначення індивідуальних методів лікування діабету в майбутньому вимагатиме ДЕТАЛЬНОЇ характеристики можливих причин загибелі або дисфункції В-клітин (8). По всьому світу багато дослідників працюють над поєднанням клінічних, патофізіологічних та генетичних характеристик для більш точного визначення підгруп діабету, які в даний час згруповані у номенклатуру діабету 1 типу та діабету 2 типу з метою оптимізації підходів до лікування. Багато з цих досліджень є багатообіцяючими і незабаром можуть бути включені до системи класифікації діабету (9).

Характеристика основних патофізіологічних порушень більш точно описана у випадку діабету 1 типу, ніж діабету 2 типу. На сьогоднішній день з досліджень родичів першого ступеня спорідненості пацієнтів з діабетом 1 типу, стійка наявність двох або більше острівцевих аутоантитіл є майже основним предиктором клінічної гіперглікемії та діабету. Швидкість прогресування залежить від віку, при якому вперше виявили аутоантитіла, кількості аутоантитіл, специфічності та титру аутоантитіл. Рівень глюкози і HbA_{1c} підвищуються задовго до клінічного початку діабету, що робить діагностику можливою задовго до настання ДКА. Можна виділити три різні стадії діабету 1 типу (таблиця 2.1), які служать основою для подальших досліджень та прийняття регуляторних рішень (8,10).

Таблиця 2.1. Стадії діабету 1 типу

	Стадія 1	Стадія 2	Стадія 3
Характеристики	Аутоімунна Нормоглікемія Пресимптоматична	Аутоімунна Дисглікемія Пресимптоматична	Вперше діагностована гіперглікемія Симптоматична

Діагностичні критерії	Наявність аутоантитіл Не має ПГН та ПТГ	Наявність аутоантитіл Дисглікемія ПГН або ПТГ ГПН -100 - 125 мг/дл (5,6 - 6,9 ммоль/л) 2-годинний ПГ 140 - 199 мг/дл (7,8 - 11,0 ммоль/л) HbA1c 5,7 - 6,4% (39 - 47 ммоль/моль) або $\geq 10\%$ -ве збільшення HbA1c	Клінічні симптоми Діабет по стандартним критеріям
-----------------------	--	--	--

ПГН – порушення глюкози натще; ПТГ – порушення толерантності до глюкози;
ГПН – глюкоза плазми натще; ПГ – пострпандіальна глюкоза.

Ведуться суперечки про те, чи слід називати повільно прогресуючий аутоімунний ЦД у дорослих латентним аутоімунним ЦД у дорослих (LADA) або діабетом 1 типу. Клінічним пріоритетом є усвідомлення того, що у дорослих може відбуватися повільне аутоімунне руйнування β -клітин, що призводить до тривалої граничної секреції інсуліну. За цією класифікацією усі форми діабету, об'єднані аутоімунним руйнуванням β -клітин, включені до категорії діабету 1 типу.

Використання терміну LADA є звичайним і прийнятним в клінічній практиці та має практичний вплив на підвищення обізнаності населення, що прискорить початок інсулінотерапії до погіршення глікемічного контролю або розвитку ДКА внаслідок можливого розвитку явної аутоімунної деструкції β -клітин (11), (4,12).

Критерії загибелі та дисфункції В-клітин менш чітко визначені при цукровому діабеті 2 типу, але дефіцит секреції β -клітин, часто в умовах інсулінорезистентності, виявляється характерним для більшості хворих. Цукровий діабет 2 типу пов'язаний із секреторними дефектами інсуліну на тлі неспецифічного запалення та метаболічного стресу, серед інших факторів - генетичні фактори. Майбутні схеми класифікації діабету, ймовірно, будуть зосереджені на основах патофізіології дисфункції В-клітин (8,9,13-15).

ДІАГНОСТИЧНІ ТЕСТИ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Діабет можна діагностувати на основі визначення глюкози в плазмі крові, критеріями є – значення глюкози в плазмі натще (ГПН) або 2-годинне значення глюкози в плазмі (2-г ПГ) під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТГГ), або HbA1c (16) (таблиця 2.2).

Таблиця 2.2. Критерії діагностики діабету

ГПН ≥ 126 мг/дл (7,0 ммоль/л). Голодування визначається як відсутність споживання калорій принаймні 8 год.*
Чи
2-годинна ПГ ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л) під час ТТГ. Тест слід проводити, як описано ВООЗ, з використанням глюкозного навантаження, що містить еквівалент 75 г безводної глюкози, розчиненої у воді.
Чи

A1C $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль). Тест слід проводити в лабораторії з використанням методу, який сертифікований NGSP та стандартизований для аналізу DCCT.*
Чи
У пацієнта з класичними симптомами гіперглікемії або гіперглікемічного кризу випадкова концентрація глюкози в плазмі ≥ 200 мг/дл (11,1 ммоль/л).

Примітка: DCCT - контроль за діабетом та ускладненнями; ГПН - глюкоза в плазмі натще; ПТТГ - пероральний тест на толерантність до глюкози ВООЗ - Всесвітня організація охорони здоров'я; 2-годинний ПГ - глюкоза в плазмі через 2-години.

* За відсутності однозначної гіперглікемії діагностика вимагає двох відхилених від норми результатів тесту з тієї ж проби або з двох окремих тестових зразків.

Як правило, ГПН, 75-г ПТТГ та HbA1c однаково підходять для діагностичного скринінгу. Слід зазначити, що тести не обов'язково виявляють діабет у одних тих самих людей з часом. Ефективність первинної профілактики діабету 2 типу (17,18) була в основному продемонстрована серед осіб з порушенням толерантності до глюкози (ПТТГ) з нормальним або підвищеним вмістом глюкози натще, але не для осіб з ізольованим підвищенням глюкози натще (ПГН), та для тих, у кого був діагностований предіабет по рівня HbA1c.

Одні і ті самі тести можуть бути використані для скринінгу та діагностики діабету та для виявлення осіб з предіабетом (таблиця 2.2 та таблиця 2.5) (19). Діабет можна діагностувати за умов будь-яких клінічних проявів - у людей, які, здавалося б, мають низький ризик, але пройшли тестування на глюкозу, у осіб, які тестуються на основі оцінки ризику розвитку діабету, та у пацієнтів із наявними симптомами.

Глюкози в плазмі натще (ГПН) або значення глюкози в плазмі через 2 год. після їжі (2-г ГП)

Глюкоза в плазмі натще (ГПН) або значення глюкози в плазмі через 2 год. після їжі (2-г ГП) під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) можуть використовуватись для діагностики діабету (таблиця 2.2). Відповідність між ГПН та 2-г ГП не абсолютна, як і відповідність між HbA1c та будь-яким тестом на основі визначення глюкози. Порівняно з граничними показниками ГПН та HbA1c, методом **(2-г ГП) під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ)** більшій кількості людей діагностують передіабет та діабет (20). У людей, у яких спостерігається розбіжність між значеннями HbA1c та значеннями глюкози, ГПН та **(2-г ГП) під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ)** є більш точним методом (21).

HbA1c

Рекомендації

2.1 Для уникнення гіпердіагностики або пропущення діагнозу, тест на рівень HbA1c слід проводити за допомогою методу, який сертифікований NGSP та стандартизований відповідно аналізу випробувань контролю та ускладнень діабету (Diabetes Control and Complications Trial DCCT). **В**

2.2 Помітна розбіжність між вимірюваним рівнем HbA1c та рівнем глюкози у плазмі крові повинна підвищувати можливість використання HbA1c для діагностики діабету. **В**

2.3 В умовах, пов'язаних з порушеними взаємозв'язками між HbA1c та глікемією, таких, наприклад, як гемоглобінопатії, включаючи серповидно-клітинну анемію, вагітність (другий і третій триместри та післяпологовий період), дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, ВІЛ, гемодіаліз, недавня крововтрата або переливання крові, терапія еритропоетином для діагностики діабету слід застосовувати лише за критеріями рівня глюкози в плазми крові. (Див. Інші умови, що змінюють взаємозв'язок A1C та глікемії нижче, для отримання додаткової інформації). **В**

Тест HbA1c слід проводити із застосуванням методу, сертифікованого NGSP (www.ngsp.org) та стандартизованого або простежуваного до контрольного аналізу випробувань контролю та ускладнень діабету (DCCT). Незважаючи на те, що аналізи HbA1c з точки зору скринінгу можуть бути сертифіковані та дозволені Службою з контролю за продуктами та ліками США (FDA) для моніторингу глікемічного контролю у хворих на цукровий діабет у закладах, які регулюються Поправками щодо вдосконалення клінічної лабораторії (Clinical Laboratory Improvement Amendments - CLIA), так і CLIA-нерегульованими (CLIA-waived), для цієї мети слід використовувати лише ті аналізи HbA1c, які також дозволені FDA для використання в діагностиці діабету, і лише в тих клінічних умовах, для яких вони зрозумілі. Як обговорювалося в Розділі 6 «Глікемічні цілі» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S006>), «point-of care» (в момент надання медичної допомоги) аналізи HbA1c можуть застосовуватися в цілому для оцінки контролю глікемії в клініці.

HbA1c має ряд переваг у порівнянні з ГПН та ПТТГ, включаючи зручність (голодування не потрібне), більшу переданалітичну стабільність та менше щоденних коливань під час стресу, змін у дієті чи захворюваннях. Однак, ці переваги можуть бути нівельовані і нижчою чутливістю **HbA1c**, більшою вартістю, обмеженою доступністю тестування HbA1c у певних країнах, що розвиваються, та відсутністю кореляцією між HbA1c та середнім рівнем глюкози у певних осіб. За даними Національного дослідження здоров'я та харчування (NHANES), тест HbA1c, діагностичний поріг якого становить $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль), виявляє лише 30% випадків діабету, встановлених комплексним тестуванням за допомогою HbA1c, ГПН або ПТТГ (22).

Використовуючи HbA1c для діагностики діабету, важливо визнати, що HbA1c є непрямим показником середнього рівня глюкози в крові, і враховувати інші фактори, які можуть впливати на глікування гемоглобіну незалежно від глікемії, такі як, гемодіаліз, вагітність, лікування ВІЛ (23,24), вік, раса/етнічна приналежність, стан вагітності, генетичне походження та анемія/гемоглобінопатії (Див. ІНШІ УМОВИ, ЩО ЗМІНЮЮТЬ ЗВ'ЯЗОК HbA1c та ГЛІКЕМІЇ нижче для отримання додаткової інформації).

Вік

Епідеміологічні дослідження, які послужили основою для рекомендацій використання HbA1c для діагностики діабету, включали лише дорослу популяцію (22). Однак, нещодавні клінічні настанови ADA показали, що HbA1c, ГПН або ПТТГ можна використовувати для тестування на предіабет або діабет 2 типу у дітей та підлітків (див. Скринінг тестування на предіабет та діабет 2 типу у дітей і підлітків нижче для отримання додаткової інформації) (25).

Раса / Етнічна приналежність / Гемоглобінопатії

Варіанти гемоглобіну можуть заважати вимірюванню **HbA1c**, хоча більшість аналізів, що використовуються в США, не зазнають впливу найпоширеніших варіантів. Помітні розбіжності між виміряним рівнем **HbA1c** та рівнем глюкози у плазмі крові повинні викликати врахування того, що аналіз A1C може бути ненадійним для цієї людини. Для пацієнтів з варіантом гемоглобіну, але нормальною кількістю еритроцитів, таким як ті, що мають ознаки серповидних клітин, слід застосовувати аналіз A1C без втручання з боку варіантів гемоглобіну. Оновлений список аналізів A1C з перешкодами доступний на веб-сайті www.ngsp.org/interf.asp.

Афро-американські гетерозиготи за загальним варіантом гемоглобіну HbS можуть мати для будь-якого заданого рівня середньої глікемії нижчий рівень A1C приблизно на 0,3% порівняно з тими, що не мають ознаки (26). Інший генетичний варіант, X-зчеплена глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа G202A, що виявляється у 11% афроамериканців, був пов'язаний зі зниженням рівня A1C приблизно на 0,8% у чоловіків-гомозигот і на 0,7% у жінок-гомозигот у порівнянні з тими, хто не має генетичного варіанту (27).

Навіть за відсутності варіантів гемоглобіну рівні A1C можуть змінюватися залежно від раси/етнічної приналежності незалежно від глікемії (28-30). Наприклад, афроамериканці

можуть мати вищий рівень гA1C, ніж неіспаномовні білі, з однаковим рівнем глюкози натще і після навантаження глюкозою (31). Незважаючи на суперечливі дані, афроамериканці можуть також мати більш високий рівень фруктозаміну та глікованого альбуміну та нижчий рівень 1,5-ангідроглюцитолу, що свідчить про те, що їх глікемічне навантаження (особливо після прийому їжі) може бути вищим (32,33). Подібним чином, рівні A1C можуть бути вищими для даної середньої концентрації глюкози при вимірюванні за допомогою постійного контролю глюкози (34). Незважаючи на ці та інші відомі відмінності, зв'язок A1C з ризиком ускладнень, схоже, подібний у афроамериканців та неіспаномовних білих (35,36).

Інші умови, що змінюють взаємозв'язок A1C та глікемії

В умовах, пов'язаних із збільшенням змін еритроцитів, таких як серповидно-клітинна хвороба, вагітність (другий і третій триместр), дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (37,38), гемодіаліз, недавня крововтрата або переливання крові або терапія еритропоетином, для діагностики діабету слід використовувати лише критерії глюкози в плазмі крові (39). A1C менш надійний, ніж вимірювання глюкози в крові, при інших станах, таких як післяпологовий стан (40-42), лікування ВІЛ деякими інгібіторами протеази (ІП) та інгібіторами нуклеозидної зворотної транскриптази (НІЗТ) (23), а також при залізодефіцитній анемії (43).

Підтвердження діагнозу

Якщо немає чіткого клінічного діагнозу (наприклад, пацієнт із гіперглікемічним кризом або з класичними симптомами гіперглікемії та концентрацією випадкової глюкози в плазмі ≥ 200 мг/дл [11,1 ммоль/л]), діагностика вимагає двох результатів тесту «поза нормою», як з одного зразка (44), так і з двох окремих тестових зразків. Якщо використовуються два окремі тестові зразки, рекомендується, щоб другий тест, який може бути або повторенням початкового тесту, або іншим тестом, був проведений без затримки. Наприклад, якщо A1C становить 7,0% (53 ммоль/моль), а повторний результат - 6,8% (51 ммоль/моль), діагноз діабету підтверджується. Якщо два різні тести (такі як A1C та FPG) перевищують діагностичний поріг при аналізі з одного зразка або у двох різних тестових зразках це також підтверджує діагноз. З іншого боку, якщо у пацієнта є суперечливі результати двох різних тестів, тоді результат тесту, який перевищує діагностичну точку зрізу, слід повторити, ретельно продумавши можливість втручання в аналіз A1C. Діагноз ставлять на підставі підтвердженого тесту. Наприклад, якщо пацієнт відповідає критерію діабету A1C (два результати - $\geq 6,5\%$ [48 ммоль/моль]), але не відповідає FPG (<126 мг/дл [7,0 ммоль/л]), ця людина, тим не менш, повинна вважатися такою, що має діабет.

Кожен з тестів має переданалітичну та аналітичну мінливість, тому можливо, що тест, що дає ненормальний результат (тобто вище діагностичного порогу), при повторенні, буде мати значення нижче діагностичної точки зрізу. Цей сценарій, ймовірно, для FPG та 2h PG, якщо зразки глюкози залишаються при кімнатній температурі та не піддаються негайному центрифугуванню. Через потенціал переданалітичної мінливості надзвичайно важливо, щоб зразки для визначення вмісту глюкози в плазмі відбирали та відділяли плазму відразу після забору крові. Якщо результати тестів у пацієнтів знаходяться біля меж діагностичного порогу, медичний працівник повинен обговорити з пацієнтом ознаки та симптоми і повторити тест через 3-6 місяців.

Діагностика

У пацієнта з класичними симптомами, вимірювання рівня глюкози в плазмі достатньо для діагностики діабету (симптоми гіперглікемії або гіперглікемічного кризу плюс випадковий вміст глюкози в плазмі ≥ 200 мг/дл [11,1 ммоль/л]). У цих випадках значення рівня глюкози в плазмі є критичним, оскільки, крім підтвердження того, що симптоми обумовлені діабетом, воно буде інформувати про прийняття управлінських рішень. Деякі надавачі медичних послуг можуть також захотіти знати рівень A1C для визначення хронічності гіперглікемії. Критерії діагностики діабету наведені в таблиці 2.2.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Рекомендації

2.4 Проведення скринінгу ризику діабету 1 типу за допомогою панелі острівцевих аутоантитіл в даний час рекомендується в умовах дослідницьких випробувань, або може бути запропонований, як варіант для членів сім'ї першого ступеня пробанда з діабетом 1 типу. **В**

2.5 Стійкість аутоантитіл є фактором ризику розвитку клінічного діабету і може служити вказівкою на втручання для клінічного дослідження. **В**

Імуно-опосередкований діабет

Ця форма, яку раніше називали «діабетом, залежним від інсуліну», або «діабетом, що виникає у неповнолітніх/ювенільний», становить 5-10% діабету і зумовлена опосередкованим клітинним аутоімунним руйнуванням В-клітин підшлункової залози. До аутоімунних маркерів належать аутоантитіла острівцевих клітин та аутоантитіла до GAD (GAD65), інсулін, тирозинфосфатази IA-2 та IA-2b та транспортер цинку 8 (ZnT8). Проводяться численні клінічні дослідження для перевірки різних методів профілактики діабету 1 типу у тих, хто має ознаки острівцевого аутоімунітету. (www.clinicaltrials.gov and www.trialnet.org / our-research / prevention-studies) (12,45-49). Стадія 1 діабету 1 типу визначається наявністю двох або більше з цих аутоімунних маркерів. Хвороба має сильні асоціації з HLA, пов'язані з генами DQA та DQB. Ці алелі HLA-DR / DQ можуть бути як схильними, так і захисними (таблиця 2.1). Є важливі генетичні міркування, оскільки більшість мутацій, що викликають діабет, переважно успадковуються. Важливість генетичного тестування полягає в наступних генетичних консультаціях. Деякі мутації пов'язані з іншими станами, що може потім призвести до додаткових скринінгів.

Швидкість руйнування В-клітин є досить мінливою, у деяких осіб (переважно немовлят та дітей) вона швидка, а в інших (переважно дорослих) повільна (50). У дітей та підлітків ДКА може бути першим проявом захворювання. Інші мають помірну гіперглікемію натще, яка може швидко перейти до важкої гіперглікемії та/або ДКА при інфекції чи іншому стресі. Дорослі можуть зберігати достатню функцію В-клітин для запобігання ДКА протягом багатьох років; такі особи можуть мати ремісію або низьку потребу в інсуліні впродовж місяців або років, і врешті-решт стають залежними від інсуліну для виживання та перебувають у групі ризику ДКА (3-5,51,52). На цій останній стадії захворювання секреція інсуліну незначна або взагалі відсутня, що виявляється низьким рівнем плазмового С-пептиду або таким, який не визначається. Імуно-опосередкований діабет є найпоширенішою формою діабету в дитячому та юнацькому віці, але він може виникнути в будь-якому віці, навіть на 8-му та 9-му десятиліттях життя.

***Коментар робочої групи:** С-пептид є білком, який відщеплюється від молекули проінсуліну у процесі виділення інсуліну в еквімолярних кількостях. Не маючи секреторної активності, С-пептид є додатковим біологічним маркером секреції інсуліну. При ЦД 1 рівень С-пептиду знижений або не визначається. Після стимуляції глюкозою або стандартним вуглеводним сніданком рівень С-пептиду у пацієнтів з ЦД 1 значно не підвищується, а при ЦД 2 – значно зростає.*

Аутоімунна деструкція В-клітин має безліч генетичних схильностей, а також пов'язана з факторами навколишнього середовища, які все ще недостатньо визначені. Хоча пацієнти, зазвичай, не страждають ожирінням, коли вони страждають на діабет 1 типу, ожиріння все частіше зустрічається серед загальної популяції, і є дані, що воно також може бути фактором ризику для діабету 1 типу. Як таке, ожиріння не повинно виключати діагнозу. Люди з діабетом 1 типу також схильні до інших аутоімунних розладів, таких як тиреоїдит Хашимото, хвороба Грейвса, целіакія, хвороба Аддісона, вітіліго, аутоімунний гепатит, міастенія та перніціозна анемія (див. Розділ 4 «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань»).

Ідіопатичний цукровий діабет 1 типу

Етіологія деякі форм діабету 1 типу є невідомою. Ці пацієнти мають постійну інсулінопенію і схильні до ДКА, але не мають доказів аутоімунітету В-клітин. Однак, меншість пацієнтів з діабетом 1 типу належать до цієї категорії. Особи африканського або азійського походження, які страждають на аутоантитіл-негативний діабет 1 типу, можуть страждати епізодичною ДКА і мати різний ступінь дефіциту інсуліну між епізодами (можливо, діабет, схильний до кетозу). Ця форма діабету стійко успадковується і не пов'язана з HLA. Абсолютна вимога до замісної інсулінової терапії у таких пацієнтів може бути періодичною. Подальші дослідження необхідні для визначення причини руйнування В-клітин у таких рідкісних клінічних випадках.

Скринінг ризику цукрового діабету 1 типу

Частота та поширеність діабету 1 типу зростає (53). У пацієнтів з діабетом 1 типу часто спостерігаються гострі симптоми діабету та помітно підвищений рівень глюкози в крові, і приблизно у третини діагностується ДКА, що загрожує життю (2). Багато досліджень вказують на те, що вимірювання острівцевих аутоантитіл у осіб, генетично схильних для діабету 1 типу (наприклад, родичів хворих на цукровий діабет 1 типу або осіб із загальної популяції з генетичними факторами, пов'язаними з діабетом 1 типу), виявляє осіб, у яких може розвинутися діабет 1 типу (10). Таке тестування у поєднанні з ознайомленням із симптомами діабету та ретельним спостереженням може дозволити більш раннє виявлення діабету 1 типу. Дослідження повідомляють про ризик прогресування до діабету 1 типу з моменту сероконверсії до позитивності аутоантитіл у трьох педіатричних когортах з Фінляндії, Німеччини та США. З 585 дітей, у яких розвинулося більше двох аутоантитіл, майже 70% захворіли на діабет 1 типу протягом 10 років та 84% протягом 15 років (45). Ці висновки є дуже значущими, оскільки, хоча німецька група була набрана із нащадків батьків, хворих на цукровий діабет 1 типу, фінська та американська групи були набрані серед загального населення. Примітно, що дані в усіх трьох групах були однаковими, що свідчить про те, що однакова послідовність подій призвела до клінічного захворювання як у «спорадичних», так і в сімейних випадках діабету 1 типу. Дійсно, ризик діабету 1 типу зростає із збільшенням кількості виявлених відповідних аутоантитіл (48,54,55). У дослідженні «Екологічні детермінанти діабету у молодих» (TEDDY) діабет 1 типу розвинувся у 21% з 363 пацієнтів з принаймні одним аутоантитілом у віці 3 років (56).

У даний час бракує прийнятих та клінічно підтверджених програм скринінгу поза межами досліджень; таким чином, широке клінічне тестування симптоматичних осіб з низьким ризиком в даний час не рекомендується через відсутність затверджених терапевтичних втручань. Однак слід розглянути питання про направлення родичів хворих на цукровий діабет 1 типу на тестування острівцевих аутоантитіл для оцінки ризику в рамках клінічного дослідження (див. www.trialnet.org). Особам, які мають позитивний тест, слід проконсультувати щодо ризику розвитку діабету, симптомів діабету та профілактики ДКА. Проводяться численні клінічні дослідження для випробування різних методів профілактики та лікування діабету 1 типу 2 стадії у тих, хто має ознаки аутоімунітету, з обнадійливими результатами (див. www.clinicaltrials.gov та www.trialnet.org).

ПРЕДІАБЕТ І ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Рекомендації

2.6 Скринінг на предіабет та діабет 2 типу шляхом опитування з оцінкою факторів ризику слід розглядати у безсимптомних дорослих. **В**

2.7 Тестування на предіабет та/або діабет 2 типу слід розглянути у дорослих будь-якого віку з надмірною вагою або ожирінням ($IMT \geq 25 \text{ кг/м}^2$ або $\geq 23 \text{ кг/м}^2$ у азійській популяції) та які мають один чи кілька додаткових факторів ризику розвитку діабету (таблиця 2.3). **В**

2.8 Тестування на предіабет та/або діабет 2 типу слід розглядати у жінок з надмірною вагою або ожирінням, які планують вагітність, та/або які мають один чи декілька додаткових факторів ризику діабету (таблиця 2.3). **С**

2.9 Для осіб без факторів ризику тестування має розпочатися з 35 років. **В**

2.10 Якщо тести є нормальними, повторне тестування, проводиться з інтервалом не менше 3 років, раніше у разі появи симптомів. **С**

2.11 Для тестування на предіабет та діабет 2 типу рівноцінно підходять глюкоза плазми натще, глюкоза через 2 години після навантаження 75 г глюкози під час ОТТГ та HbA1c (таблиця 2.2 та таблиця 2.5). **В**

2.12 У пацієнтів з предіабетом та діабетом 2 типу потрібно діагностувати та лікувати фактори ризику серцево-судинних захворювань. **А**

2.13 Скринінг на наявність ризику предіабету та/або діабету 2 типу у дітей та підлітків із надмірною вагою ($IMT \geq 85$ перцентиль) або ожирінням ($IMT \geq 95$ перцентиль), та які мають один або кілька факторів ризику розвитку діабету (див. таблицю 2.4 для класифікації доказів факторів ризику) слід розглядати після настання статевого дозрівання або після досягнення 10-річного віку (залежно від того, що настане раніше). **В**

2.14 Пацієнтам з ВІЛ слід пройти обстеження на цукровий діабет та предіабет за допомогою аналізу глюкози натще до початку, під час заміни та через 3-6 місяців після початку чи заміни антиретровірусної терапії. Якщо початкові результати є нормальними, слід перевіряти глюкозу натще щорічно. **Е**

Предіабет

«Предіабет» – це термін, що використовується для осіб, рівні глюкози яких не відповідають критеріям діабету, але зависокі, щоб вважати їх нормальними (35,36). У пацієнта встановлюється предіабет у разі порушення глікемії натще (IFG impaired fasting glucose) та/або порушення толерантності до глюкози (IGT impaired glucose tolerance) та/або показників HbA1c 5,7-6,4% (таблиця 2.5). Предіабет слід розглядати, як підвищений ризик діабету та серцево-судинних захворювань (ССЗ). Критерії тестування на діабет або предіабет у безсимптомних дорослих викладено в таблиці 2.3. Предіабет асоціюється з ожирінням (особливо абдомінальним або вісцеральним ожирінням), дисліпідемією з високим рівнем тригліцеридів та/або низьким рівнем холестерину ЛПВЩ і гіпертонічною хворобою.

Таблиця 2.3. Критерії тестування на діабет та предіабет у безсимптомних дорослих

<p>1. Тестування слід розглядати у дорослих із надмірною вагою або ожирінням ($IMT \geq 25$ кг/м² або ≥ 23 кг/м² у азіатів), які мають один або декілька з наступних факторів ризику:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наявність родичів першого ступеня з діабетом; • раса/етнічна приналежність з високим ризиком захворювання (напр. афроамериканці, латиноамериканці, азіати); • історія ССЗ; • гіпертонія ($\geq 130/80$ мм рт.ст. чи прийом антигіпертензивних препаратів); • рівень холестерину ЛПВЩ $< 0,90$ ммоль/л та/або рівень тригліцеридів $> 2,82$ ммоль/л; • жінки з СПКЯ; • фізично неактивні особи; • інші клінічні стани асоційовані з інсулінорезистентністю (напр., важке ожиріння, чорний акантоз).
<p>2. Пацієнтів з предіабетом (HbA1c $\geq 5,7\%$, порушенням глікемії натще чи порушенням толерантності до вуглеводів) слід тестувати щорічно.</p>
<p>3. Жінки, у яких був діагностований гестаційний діабет, повинні проходити тестування кожні 3 роки протягом усього життя.</p>

4. Для усіх інших пацієнтів тестування слід розпочинати у віці 35 років.
5. Якщо результати нормальні, тестування слід повторювати з інтервалом мінімум 3 роки з урахуванням можливості його зменшення в разі погіршення факторів ризику.
6. У пацієнтів з ВІЛ.

Діагностика

Порушення глікемії натще (ПГН) визначається рівнем глюкози плазми натще від 5,6 до 6,9 ммоль/л (57,58), а порушення толерантності до глюкози (ІГТ) визначається показником глюкози плазми через 2 години після навантаження 75 г глюкози від 7,8 до 11,0 ммоль/л (59). Слід зазначити, що ВООЗ та численні інші організації, що досліджують діабет, визначають межу ПГН - 6,1 ммоль/л.

Кілька проспективних досліджень, які використовували HbA1c для прогнозування прогресування діабету, продемонстрували сильний, постійний зв'язок між підвищеними показниками HbA1c та подальшим розвитком діабету. У систематичному огляді, що включав 44203 людини з 16 когортних досліджень з інтервалом спостереження в середньому 5,6 років (діапазон 2,8-12 років), у тих, хто мав HbA1c 5,5% - 6,0% значно збільшувався ризик розвитку діабету (5-річна захворюваність від 9% до 25%). Ті, у кого діапазон HbA1c становив 6,0–6,5%, мали 5-річний ризик розвитку діабету 25% - 50% та відносний ризик у 20 разів вищий у порівнянні з HbA1c 5,0% (60). Інші аналітичні дані вказують на те, що HbA1c 5,7% та вище, асоціюється з ризиком діабету, подібним до того, що був у учасників групи високого ризику в дослідженні DPP (62). А підвищений HbA1c при включенні до даного дослідження був сильним предиктором розвитку цукрового діабету (63). Отже, діапазон HbA1c 5,7-6,4% розумно вважати показником для ідентифікації осіб з предіабетом. Тому пацієнтів із такими показниками, а також тих, хто має порушення глікемії натще чи порушення толерантності до вуглеводів слід інформувати про підвищений ризик діабету та серцево-судинних захворювань і консультувати їх щодо ефективних стратегій зниження ризику. Слід проводити агресивні втручання та подальше часте спостереження для тих, хто має високий ризик (HbA1c 6,0%).

Таблиця 2.5 узагальнює категорії предіабету, а таблиця 2.3 - критерії тестування предіабету. Тест на ризик діабету ADA є додатковим варіантом для оцінки, щоб визначити доцільність тестування на цукровий діабет або предіабет у безсимптомних дорослих (рис. 2.1)

Чи маєте Ви ризик розвитку цукрового діабету 2 типу?

Тест ризику розвитку діабету 2 типу.

1. Скільки Вам років?

Менше 40 років – 0 балів

40-49 – 1 бал

50-59 – 2 бали

60 та більше – 3 бали

2. Ваша стать?

Чоловік – 1 бал

Жінка – 2 бали

3. Якщо Ви жінка, чи був у Вас коли-небудь діагностований гестаційний діабет?

Так – 1 бал, ні – 0 балів

4. Чи маєте ви родичів першої лінії хворих на діабет?

Так – 1 бал, ні – 0 балів

5. Чи діагностували у Вас коли-небудь підвищений артеріальний тиск?

Так – 1 бал, ні – 0 балів

6. Ви фізично активні?

Так – 0 балів, ні – 1 бал

7. Яка Ваша вагова категорія?

(порахуйте по таблиці справа)

Загальна кількість балів

Зріст, см	Вага, кг		
	53-64	65-86	87+
147	53-64	65-86	87+
149	56-66	67-89	90+
152	58-68	69-92	93+
155	59-71	72-95	96+
158	61-73	74-98	99+
160	63-76	77-101	102+
162	65-78	79-104	105+
165	68-81	82-108	109+
167	70-83	84-111	112+
170	72-86	87-115	116+
172	74-88	89-118	119+
175	76-91	92-122	123+
177	78-94	95-125	126+
180	81-97	98-129	130+
182	83-99	100-132	133+
185	85-102	103-136	137+
187	87-105	106-140	141+
190	90-108	109-144	145+
193	92-111	112-148	149+
	1 бал	2 бали	3 бали
Якщо Ваша вага менша ніж у крайній лівій клітині, нарахуйте собі 0 балів.			

Якщо Ви набрали 5 або більше балів:

Ви маєте підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2 типу. Однак, лише Ваш лікар може сказати чи маєте ви діабет або переддіабет (стан при якому рівень цукру в крові вищий за нормальний, але ще не достатній для встановлення діагнозу діабет). Зверніться до свого лікаря, щоб визначити Вашу потребу в додатковому обстеженні.

Зменшіть свій ризик!

Цукровий діабет 2 типу

Цукровий діабет 2 типу, який раніше називали «інсулінонезалежним» або «діабетом дорослих», становить 90-95% серед усіх типів діабету. Ця форма охоплює осіб, які мають відносний (а не абсолютний) дефіцит інсуліну та периферичну інсулінорезистентність. Принаймні спочатку, і часто протягом усього життя, ці люди можуть не потребувати лікування інсуліном, щоб вижити.

Існують різні причини діабету 2 типу. Хоча чітка специфічна причина невідома, аутоімунне руйнування В-клітин не відбувається, і пацієнти не мають жодної з інших відомих причин діабету. Більшість, але не усі пацієнти з діабетом 2 типу, мають надлишкову вагу або ожиріння. Надмірна вага сама по собі спричиняє певний ступінь резистентності до інсуліну. Пацієнти, які не страждають ожирінням або надмірною масою тіла за традиційними критеріями, можуть мати підвищений відсоток жиру в організмі, розподіленому переважно в області живота.

Діабетичний кетоацидоз рідко виникає спонтанно при цукровому діабеті 2 типу; він може спостерігатись, під час супутніх захворювань, таких як: інфекція, інфаркт міокарда, або при застосуванні певних препаратів (наприклад: кортикостероїдів, атипичних антипсихотичних засобів та інгібіторів натрій залежного котранспортера глюкози 2) (64,65). Діабет 2 типу часто залишається не діагностованим протягом багатьох років, оскільки гіперглікемія розвивається поступово і на більш ранніх стадіях пацієнти не помічають класичні симптоми діабету, спричинені гіперглікемією. Тим не менше, навіть не діагностовані пацієнти мають підвищений ризик розвитку макросудинних та мікросудинних ускладнень.

У пацієнтів з діабетом 2 типу може бути нормальний або підвищений рівень інсуліну, а нездатність нормалізувати рівень глюкози в крові відображає відносний дефект секреції інсуліну під час стимуляції глюкозою. Таким чином, секреція інсуліну у цих пацієнтів дефектна і недостатня для компенсації резистентності до інсуліну. Інсулінорезистентність може покращитися із зменшенням маси тіла, фізичними вправами та/або фармакологічним лікуванням гіперглікемії, але рідко відновлюється до норми. Сучасні втручання для зниження маси тіла за допомогою інтенсивної дієти та фізичних вправ або хірургічним шляхом, призводять до ремісії діабету (66-72) (див. Розділ 8 «Управління ожирінням для лікування діабету 2 типу», <https://doi.org/10.2337/dc21-S008>).

Ризик розвитку діабету 2 типу зростає з віком, ожирінням та відсутністю фізичної активності. Це частіше трапляється у жінок із гестаційним цукровим діабетом (ГЦД) в анамнезі, артеріальною гіпертензією, дисліпідемією, із синдромом полікістозних яєчників, а також у деяких расових/етнічних підгрупах (афроамериканці, американоіндіанці, латиноамериканці та азіати). Діабет 2 типу часто асоціюється з сильною генетичною схильністю або сімейним анамнезом у родичів першого ступеня (більше ніж діабет 1 типу), однак генетика діабету 2 типу недостатньо вивчена і продовжує вивчатись (13). У дорослих без традиційних факторів ризику діабету 2 типу та/або осіб молодшого віку, потрібно розглянути тестування на острівцеві аутоантитіла, для виключити діабет 1 типу.

Скринінг та тестування на предіабет та ЦД 2 типу у безсимптомних дорослих

Скринінг на наявність предіабету та ризику ЦД 2 типу за допомогою опитування та оцінки факторів ризику (таблиця 2.3) або за допомогою тесту на ризик розвитку діабету ADA (рис. 2.1) (в Інтернеті за адресою diabetes.org/socrisktest) рекомендуються проводити надавачам медичних послуг для вирішення доцільності проведення діагностичних тестів (таблиця 2.2). У пацієнтів, які відповідають критеріям предіабету чи діабету 2 типу доцільно проводити діагностичні тести, тому що :

- обидва стани є поширеними і накладають значний тягар на клінічне та громадське здоров'я;
- до діагностики діабету 2 типу часто буває тривала безсимптомна фаза;
- доступні прості тести для виявлення доклінічних форм захворювань;

- тривалість глікемічного навантаження є сильним предиктором несприятливих наслідків;
- існують ефективні заходи, що запобігають прогресуванню від предіабету до діабету (див. Розділ 3 «Профілактика або затримка діабету 2 типу», <https://doi.org/10.2337/dc21-S003>) та зменшують ризик ускладнень діабету (73) (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками», <https://doi.org/10.2337/dc21-S010>, та розділ 11 «Мікрovasкулярні ускладнення та догляд за ногами», <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>).

В останньому звіті дослідження результатів Програми профілактики діабету (DPPOS) Національного інституту здоров'я (НИ), запобігання прогресуванню від предіабету до діабету (74) призвело до зниження рівня розвитку ретинопатії та нефропатії (75). Подібний вплив на ускладнення діабету повідомлявся при скринінгу, діагностиці та комплексному управлінні факторами ризику в базі даних Великобританії Clinical Practice Research (73). У цьому звіті прогресування від предіабету до діабету збільшувало ризик ускладнень.

Приблизно чверть людей із діабетом у США та майже половина азіатських та іспаномовних американців із діабетом не діагностовані (57,58). Хоча скринінг безсимптомних осіб для виявлення хворих на предіабет та діабет є обґрунтованим, ретельних клінічних випробувань для доведення його ефективності не проводилось та малоймовірно, що будуть проведені. На підставі оцінки популяційних досліджень, діабет у жінок дітородного віку недостатньо діагностується (76). Застосовуючи імовірнісну модель, Peterson et al. (77) продемонстрували переваги скринінгу до зачаття.

Велике європейське рандомізоване контрольоване дослідження порівняло вплив скринінгу на діабет та інтенсивне багатofакторне втручання за результатами скринінгу в рутинній медичній допомозі (78). Пацієнтам лікарів загальної практики у віці від 40 до 69 років був проведений скринінг на діабет і вони були випадково розподілені в групи для інтенсивного лікування численних факторів ризику та стандартного лікування при цукровому діабеті. Після 5,3 років спостереження, фактори ризику серцево-судинних захворювань помірно, але суттєво покращились при інтенсивному лікуванні порівняно з стандартним лікуванням при цукровому діабеті, але частота вперше виявлених серцево-судинних захворювань або смертності не суттєво відрізнялася між групами (59).

Відмінність допомоги, що надається пацієнтам у групі стандартного лікування, та відсутність контрольної групи без скринінгу обмежували можливості авторів визначити, чи покращили результати скринінг та раннє лікування, порівняно з відсутністю скринінгу та пізнішим початком лікування після клінічно встановленого діагнозу. Комп'ютерно-імітаційне моделювання дозволяє припустити, що велика користь може бути отримана від ранньої діагностики та лікування гіперглікемії і серцево-судинних факторів ризику при діабеті 2 типу (79); більше того, скринінг, починаючи з віку 30 або 45 років, незалежно від факторів ризику, може бути економічно ефективним (<11 000 дол. США за рік, скоригований якістю життя, отриманий за даними моделювання 2010 р.) (80). Економічна ефективність скринінгу була підтверджена в когортних дослідженнях (81,82).

Додаткові обґрунтування щодо тестування на діабет 2 типу та предіабет у безсимптомних пацієнтів включають наступне.

Вік

Вік є основним фактором ризику діабету. Тестування слід розпочинати не пізніше 35 років для усіх пацієнтів. Скринінг слід розглядати у дорослих будь-якого віку із зайвою вагою або ожирінням та одним або кількома факторами ризику діабету.

Індекс маси тіла (ІМТ) та етнічна приналежність

ІМТ ≥ 25 кг/м² є фактором ризику розвитку діабету, однак дані свідчать про те, що граничний показник ІМТ повинен бути нижчим для азіатського населення (83,84). Значення ІМТ постійно падають між 23 і 24 кг/м² (чутливість 80%) майже для усіх азіатсько-американських підгруп (з рівнями трохи нижчими для японських американців). Це робить

практичним показник ІМТ 23 кг/м². Однак, зменшивши ІМТ до 23 кг/м² на користь підвищеної чутливості це призведе до неприпустимо низької специфічності (13,1%). Дані ВООЗ також припускають, що ІМТ 23 кг/м² слід використовувати для визначення підвищеного ризику у азіатських американців (85). Висновки про те, що від третини до половини діабету у азіатських американців не діагностується, свідчать про те, що тестування не проводиться при нижчих порогах ІМТ (86,87).

Докази, також, свідчать про те, що інші популяції можуть отримати користь від нижчих точок зрізу ІМТ. Наприклад, у великому багатоетнічному когортному дослідженні для еквівалентного рівня захворюваності на діабет ІМТ 30 кг/м² у неіспаномовних білих був еквівалентний ІМТ 26 кг/м² у афроамериканців (88).

Ліки

Відомо, що деякі ліки, такі як глюкокортикоїди, тiazидні діуретики, окремі ліки від ВІЛ (23) та атипіві антипсихотичні засоби (66), підвищують ризик діабету, і їх слід враховувати при прийнятті рішення щодо скринінгу.

ВІЛ

Люди, які живуть з ВІЛ, мають підвищений ризик розвитку предіабету та діабету на фоні антиретровірусної терапії (АРВ), тому рекомендується скринінговий протокол (89). Тест HbA1c не рекомендований для діагностики та може становити проблеми для моніторингу, тому що може занижити рівень глікемії у людей з ВІЛ (24). У тих, хто страждає предіабетом, втрата маси тіла шляхом здорового харчування та фізичної активності може уповільнити прогресування до діабету. Серед пацієнтів з ВІЛ та діабетом профілактична медична допомога, що застосовується для пацієнтів без ВІЛ, є критично важливою для зменшення ризику розвитку мікросудинних та макросудинних ускладнень. Ризик діабету збільшується при лікуванні певними ІІІ (інгібітори протеаз) та НІЗТ (нуклеозидні інгібітори зворотної транскриптази). За оцінками, вперше виявлений діабет спостерігається у понад 5% пацієнтів, інфікованих ВІЛ на ІІІ, тоді як понад 15% можуть мати переддіабет (90). ІІІ пов'язані з інсулінорезистентністю, а також можуть призводити до апоптозу В-клітин підшлункової залози. НІЗТ також впливають на розподіл жиру (викликають як ліпогіпертрофії так і ліпоатрофії), що пов'язано з резистентністю до інсуліну. Для пацієнтів з ВІЛ та АРВ-асоційованою гіперглікемією може бути доцільним розгляд можливості припинення проблемних АРВ-препаратів та перехід на безпечні та ефективні альтернативи (91). Перш ніж робити заміни АРВ, уважно розгляньте можливий вплив на вірусологічний контроль ВІЛ та потенційні несприятливі ефекти нових препаратів АРВ. У деяких випадках можуть знадобитися антигіперглікемічні засоби.

Інтервал тестування

Оптимальний інтервал між скринінговими тестами невідомий (92). Обґрунтуванням 3-річного інтервалу є те, що з цим інтервалом кількість хибнопозитивних тестів, що вимагають підтверджуючого тестування, буде зменшена, а особи з помилково негативними тестами будуть перевірені до проходження значного часу та розвитку ускладнень (92). У осіб з високим ризиком, особливо із збільшеною вагою, можуть бути корисними коротші інтервали між скринінгом.

Скринінг населення

В ідеалі тестування слід проводити в межах медичного закладу через необхідність подальшого спостереження та лікування. Як правило, не рекомендується проводити скринінг населення поза закладами охорони здоров'я, оскільки люди з позитивними результатами скринінгу можуть бути не зацікавлені у медичній допомозі або не мати доступ до відповідних подальших тестів та лікування. Однак у конкретних ситуаціях, коли заздалегідь встановлюється адекватна система направлення для осіб з позитивними тестами, може бути розглянутий скринінг населення (громадських меншин). Тестування громад також може бути погано націленим; тобто, можливо, не вдається дістатись до груп із найвищим ризиком, і

необґрунтовано перевірити тих, хто входить до групи з дуже низьким ризиком, або навіть тих, кому уже поставили діагноз (93).

Скринінг в стоматологічній практиці

Оскільки хвороби пародонту пов'язані з діабетом, досліджено корисність скринінгу в стоматологічних установах та направлення пацієнтів до закладів первинної медичної допомоги, як засіб для поліпшення діагностики предіабету та діабету (94-96). У одному із досліджень оцінено, що 30% пацієнтів, які спостерігалися у закладах загальної стоматологічної практики, у віці ≥ 30 років мали дисглікемію (96,97). Подібне дослідження було проведене у 1150 пацієнтів ≥ 40 років в Індії, та виявили, що 20,69% і 14,60% відповідно мали критерії предіабету та діабету завдяки випадково виміряній глюкози крові. Потрібні подальші дослідження, щоб продемонструвати доцільність, ефективність та економічну ефективність скринінгу в цих закладах.

Скринінг та тестування на предіабет та діабет 2 типу у дітей та підлітків

За останнє десятиліття частота та поширеність діабету 2 типу серед дітей та підлітків різко зросла, особливо у представників расових та етнічних меншин (53). Дивись таблицю 2.4 для рекомендацій щодо скринінгу на цукровий діабет 2 типу або предіабет у безсимптомних дітей та підлітків (25). Дивись таблицю 2.2 та таблицю 2.5 щодо критеріїв діагностики діабету та предіабету відповідно, які стосуються дітей, підлітків та дорослих.

Таблиця 2.4. Скринінг на цукровий діабет 2 типу чи предіабет у безсимптомних дітей та підлітків

Тестування має здійснюватись у молодих осіб* із зайвою вагою (≥ 85 -го перцентиля) чи ожирінням (≥ 95 -го перцентиля) А та тих, хто має один чи більше додаткових факторів ризику (рівень доказовості залежить від ступеня асоціації із діабетом):
- захворювання на цукровий діабет у матері чи гестаційний цукровий діабет під час вагітності даною дитиною А;
- сімейний анамнез цукрового діабету 2 типу у родичів першої та другої лінії А;
- раса/етнічна група (афроамериканці, азіати, латиноамериканці) А;
- ознаки інсулінорезистентності чи стани пов'язані з нею (чорний акантоз, гіпертензія, дисліпідемія, СПКЯ та низька для гестаційного віку вага при народженні) В.
ГЦД, гестаційний цукровий діабет *Після настання пубертату чи після 10 років, залежно від того, що настане раніше. Якщо тести нормальні, рекомендовано повторювати тестування із мінімальним інтервалом 3 роки (або частіше, якщо ІМТ зростає або з'являються фактори ризику). Існують повідомлення про розвиток діабету 2 типу до 10 років, тому при наявності багатьох факторів ризику про це потрібно пам'ятати.

Деякі дослідження ставлять під сумнів достовірність HbA1c у педіатричній популяції, особливо серед певних етнічних груп, і пропонують пероральний тест на толерантність до глюкози або глюкозу плазми натще, як більш придатні діагностичні тести (98). Однак, багато з цих досліджень не визнають, що діагностичні критерії діабету базуються на довгострокових результатах для здоров'я, і підтвердження в даний час недоступні для дитячого населення (99). ADA визнає обмеженість даних, що підтверджують можливість використання HbA1c для діагностики діабету 2 типу у дітей та підлітків. Хоча HbA1c не рекомендується для діагностики діабету у дітей із муковісцидозом або з симптомами, що свідчать про гострий початок діабету 1 типу, та у дітей з гемоглобінопатіями, ADA продовжує рекомендувати HbA1c для діагностики діабету 2 типу в цій когорті для зменшення бар'єрів для скринінгу (100,101).

Таблиця 2.5. Критерії визначення предіабету*

Глюкоза плазми натще 5,6-6,9 ммоль/л
або
Глюкоза через 2 години після ОТТГ із 75 г глюкози 7,8-11,0 ммоль/л
або
HbA1c 5,7-6,4%
*Для усіх трьох тестів ризик постійний, поширюється нижче нижньої межі та стає диспропорційно високим на верхній межі встановлених значень.

ДІАБЕТ ПОВ'ЯЗАНИЙ З МУКОВІСЦИДОЗОМ (ДПМ)

Рекомендації

2.15 Щорічний скринінг на діабет, у пацієнтів хворих на муковісцидоз має проводитись шляхом проведення перорального тесту толерантності до глюкози, та повинен бути виконаний до 10 років усім пацієнтам з муковісцидозом, яким раніше не діагностували ДПМ. **В**

2.16 HbA1c не рекомендується проводити, як скринінговий тест на діабет, пов'язаний з муковісцидозом. **В**

2.17 Пацієнти з діабетом, пов'язаним з муковісцидозом, повинні лікуватися інсуліном для досягнення індивідуальних цілей глікемії. **А**

2.18 Починаючи з 5 років після діагностики діабету, пов'язаного з муковісцидозом, рекомендується щорічний моніторинг ускладнень діабету. **Е**

ДПМ, є найпоширенішим супутнім захворюванням у пацієнтів з муковісцидозом, який зустрічається приблизно у 20% підлітків та 40-50% дорослих (102). Цукровий діабет у цій популяції, у порівнянні з особами, які страждають на цукровий діабет 1 або 2 типу, пов'язаний із гіршим харчовим статусом, важчим запальним захворюванням легень та більшою смертністю. Недостатність інсуліну є основним дефектом у цьому типі діабету. Генетично обумовлена функція В-клітин та резистентність до інсуліну, пов'язана з інфекцією та запаленням, також можуть сприяти розвитку ДПМ. Помірні порушення толерантності до глюкози зустрічаються навіть частіше і трапляються у більш ранньому віці, ніж ДПМ. На сьогодні не встановлено, чи слід лікувати осіб із порушенням толерантності до глюкози за допомогою інсуліну. Хоча скринінг на цукровий діабет у віці до 10 років може виявити ризик прогресування до ДПМ у тих, хто має порушену толерантність до глюкози, жодного корисного впливу на зріст, вагу, ІМТ або функцію легень не встановлено. Пероральний тест на толерантність до глюкози (ОТТГ) - рекомендований скринінговий тест; однак останні публікації свідчать про те, що поріг граничного значення HbA1C у 5,5% (5,8% у другому дослідженні) виявив би понад 90% випадків та зменшив навантаження при скринінгу пацієнтів (103,104). Проводяться постійні дослідження для підтвердження цього підходу. Незалежно від віку, втрата маси тіла або збій очікуваного збільшення маси тіла є ризиком для ДПМ, тому таких пацієнтів слід негайно обстежити (103,104). Реєстр пацієнтів Фонду муковісцидозу (105) оцінив 3553 хворих на муковісцидоз та поставив 445 (13%) діагнози ДПМ. Рання діагностика та лікування ДПМ була пов'язана із збереженням функції легень. Реєстр пацієнтів Європейського товариства муковісцидозу повідомив про збільшення ДПМ з віком (збільшення на 10% за десятиліття), генотипом, зниженням функції легень та жіночою статтю (106,107). Постійний моніторинг глюкози або НОМА тест для b-клітин (108) може бути більш чутливим, ніж ОТТГ, для виявлення ризику прогресування до ДПМ; однак доказів, що пов'язують ці результати з довгостроковими результатами, бракує, і ці тести не рекомендуються для скринінгу поза межами досліджень (109).

Смертність від ДПМ з часом суттєво зменшилася, і розрив у смертності між хворими на муковісцидоз із діабетом та без нього також значно зменшився (110). Дані клінічних випробувань щодо терапії ДПМ обмежені. У найбільшому дослідженні порівнювали три схеми: попередній прийом інсуліну аспарт, репаглілід або пероральне плацебо у хворих на

муковісцидоз із цукровим діабетом або порушенням толерантності до глюкози. Усі учасники мали втрату маси тіла за рік, що передувало лікуванню; однак у групі, яка отримувала інсулін, ця картина була зворотною, і пацієнти отримали 0,39 (\pm 0,21) одиниць ІМТ ($P = 0,02$). Група, яка отримувала репаглілід, мала початковий приріст маси тіла, але це не відбулося протягом подальших 6 місяців. Група плацебо продовжувала худнути (110). Інсулін залишається найбільш широко застосовуваною терапією при ДПМ (111). Основним обґрунтуванням використання інсуліну у пацієнтів з ДПМ є індукція анаболічного стану, який одночасно сприяє збереженню макроелементів та збільшенню маси тіла.

Додаткові ресурси для клінічного ведення ДПМ можна знайти в позиції «Керівні принципи клінічної допомоги при діабеті, пов'язаному з муковісцидозом: Заява про позицію Американської діабетичної асоціації та рекомендації щодо клінічної практики Фонду муковісцидозу, схвалені Педіатричним ендокринним товариством» (112) та в Міжнародному товаристві з педіатрії - Керівні принципи консенсусу клінічної практики по діабету 2014 року (102).

ПОСТТРАНСПЛАНТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

Рекомендації

2.19 Пацієнтів слід обстежувати після трансплантації органів на предмет гіперглікемії, при цьому офіційний діагноз посттрансплантаційного цукрового діабету найкраще ставити, коли пацієнт стабільний на фоні імуносупресивного режиму лікування та за відсутності гострої інфекції. **В**

2.20 Пероральний тест на толерантність до глюкози є найкращим тестом для діагностики посттрансплантаційного цукрового діабету. **В**

2.21 Слід застосовувати імуносупресивні схеми, які, як показано, забезпечують найкращі результати для виживання пацієнта та трансплантата, незалежно від ризику цукрового діабету після трансплантації. **Е**

У літературі використовується кілька термінів для опису наявності діабету після трансплантації органів (113). «Новий діабет після трансплантації» (NODAT) - це одне з таких визначень, яке описує осіб, у яких новий діабет розвивається після трансплантації. NODAT виключає пацієнтів з недіагностованим передтрансплантаційним діабетом, а також посттрансплантаційною гіперглікемією, яка зникає до моменту виписки (114). Інший термін, «Посттрансплантаційний цукровий діабет» (PTDM) (114,115), описує наявність діабету уже після трансплантації, незалежно від часу його виникнення.

Гіперглікемія є дуже поширеним явищем протягом раннього періоду після трансплантації, коли $\sim 90\%$ реципієнтів алотрансплантатів нирок виявляли гіперглікемію в перші кілька тижнів після трансплантації (114-117). У більшості випадків така гіперглікемія, спричинена стресом або стероїдами, зникає до моменту виписки (117,118). Незважаючи на те, що застосування імуносупресивних методів є основним фактором, що сприяє розвитку PTDM, ризику відторгнення трансплантата переважають ризику PTDM, і роль надавача послуг з діабету полягає в тому, щоб належним чином лікувати гіперглікемію незалежно від типу імуносупресії (114). Фактори ризику розвитку PTDM включають, як загальні ризику діабету (такі як вік, сімейний анамнез діабету, тощо), так і специфічні для трансплантації фактори, такі як використання імуносупресорів (119). Оскільки посттрансплантаційна гіперглікемія є важливим фактором ризику подальшого PTDM, офіційний діагноз PTDM ставиться, коли пацієнт стабільно отримує підтримуючу імуносупресивну терапію та за відсутності гострої інфекції (117-120). У недавньому дослідженні із 152 реципієнтів трансплантації серця 38% мали PTDM через 1 рік. Факторами ризику розвитку PTDM були підвищений ІМТ, виписка з лікарні на інсуліні та значення глюкози за 24 години до виписки з лікарні (121). В іранській когорті 19% мали PTDM після трансплантації серця та легень (122). ПТТГ вважається золотим стандартним тестом для діагностики PTDM (1 рік після трансплантації) (114,115,112,124). Однак, скринінг пацієнтів, які використовують глюкозу натще та/або А1С, може визначити

пацієнтів з високим ризиком, що потребують подальшої оцінки, і може зменшити загальну кількість необхідних ПТТГ.

Кілька рандомізованих контрольованих досліджень повідомляли про короткочасне та довготривале застосування антигіперглікемічних засобів у випадках PTDM (119,125,126). Більшість досліджень повідомляють, що пацієнти з трансплантацією та гіперглікемією та PTDM після трансплантації мають вищі показники відторгнення, зараження та повторної госпіталізації (117,119,127). Терапія інсуліном є головним засобом для лікування гіперглікемії, PTDM та існуючого предіабету та діабету в лікарні. Після виписки пацієнти з діабетом, який був діагностований раніше, могли повернутися до свого режиму лікування перед трансплантацією, якщо вони мали хороший контроль глікемії. Тим, у кого раніше не було керованого контролю або мають стійку гіперглікемію, слід продовжувати інсулін із частим самоконтролем рівня глюкози вдома, щоб визначити, коли може бути необхідним зниження дози інсуліну та коли може бути доцільним перейти на пероральні лікарські засоби.

На сьогодні жодні дослідження не встановили, які пероральні антигіперглікемічні лікарські засоби є найбезпечнішими та найефективнішими при PTDM. Вибір лікарського засобу, зазвичай, здійснюється на основі профілю побічних ефектів ліків та можливої взаємодії з режимом імуносупресивної терапії пацієнта (119). Може знадобитися коригування дози препарату через зменшення швидкості клубочкової фільтрації, що є відносно частим ускладненням у пацієнтів з трансплантацією. Невелике короткострокове пілотне дослідження повідомляло, що метформін безпечно застосовувати реципієнтам ниркової трансплантації (128), проте його безпека не була визначена при інших видах трансплантації органів. Тіазолідиндіони успішно застосовуються у пацієнтів з трансплантацією печінки та нирок, але побічні ефекти включають затримку рідини, серцеву недостатність та остеопенію (129,130). Інгібітори 4-дипептидилпептидази не взаємодіють з імунодепресантами та продемонстрували безпеку у невеликих клінічних дослідженнях (131,132). Потрібні добре розроблені інтервенційні випробування, що вивчають ефективність та безпеку цих та інших антигіперглікемічних засобів у пацієнтів із PTDM.

МОНОГЕННІ СИНДРОМИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Рекомендації

2.22 Усі діти, яким діагностували діабет на перших 6 місяцях життя, повинні негайно пройти генетичне обстеження на діабет новонароджених. **A**

2.23 Діти та ті, у кого діагностовано цукровий діабет у ранньому дорослому віці, у яких діабет не характерний для діабету 1 або 2 типу, що зустрічається у наступних поколіннях (що свідчить про аутосомно-домінантний характер успадкування), повинні пройти генетичне тестування на зрілість діабету молодих людей. **A**

2.24 В обох випадках рекомендується консультація у медичному центрі, що спеціалізується на генетиці діабету, щоб зрозуміти значення цих мутацій та як найкраще підійти до подальшої оцінки, лікування та генетичного консультування. **E**

Моногенні дефекти, що спричиняють дисфункцію В-клітин, такі як неонатальний діабет та MODY, становлять невелику частку пацієнтів з діабетом (<5%). У таблиці 2.6 описані найпоширеніші причини моногенного діабету. Вичерпний перелік причин див. У розділі Генетична діагностика ендокринних розладів (133).

Таблиця 2.6. Найпоширеніші причини цукрового діабету із моногенним типом успадкування [33]

	Ген	Тип успадкування	Клінічні особливості/фенотип
Діабет дорослих у молодих (MODY-діабет)	GCK	AD	GCK-MODY: стабільний, непрогресуючий, підвищений рівень глюкози в крові натще; як правило, не потребує лікування; мікросудинні ускладнення рідко; невеликий приріст рівня глюкози в крові через 2 год після перорального навантаження глюкозою (< 54 мг/дл [3 ммоль/л])
	HNF1A	AD	HNF1A-MODY: прогресуючий, секреторний дефект інсуліну з проявом у підлітковому або ранньому дорослому віці; знижений нирковий поріг для глюкозурії; великий приріст рівня глюкози в крові через 2 год після перорального навантаження глюкозою (> 90 мг/дл [5 ммоль/л]); чутливий до препаратів сульфонілсечовини
	HNF4A	AD	HNF4A-MODY: прогресуючий, секреторний дефект інсуліну з виявом у підлітковому або ранньому дорослому віці; асоційований зі збільшенням маси тіла при народженні, а також може бути причиною неонатальної гіпоглікемії; чутливий до препаратів сульфонілсечовини
	HNF1B	AD	HNF1B-MODY: захворювання нирок (зазвичай, кістозне); аномалії сечостатевої системи; атрофія підшлункової залози; гіперурикемія; подагра
Неонатальний цукровий діабет	KCNJ11	AD	Постійний або транзиторний: IUGR; можливі затримки розвитку та судоми; чутливий до препаратів сульфонілсечовини
	INS	AD	Постійний: IUGR; потребує введення інсуліну
	ABCC8	AD	Постійний або транзиторний: IUGR; рідко затримка розвитку; чутливий до препаратів сульфонілсечовини
	6q24 (PLAGL1, HYMA1)	AD батьківське дублювання	Транзиторний: IUGR; макроглюсія; пупкова гернія; механізми включають UPD6, дублювання батьківських генів або дефект метилювання материнської ДНК; може лікуватися іншими препаратами, окрім інсуліну
	GATA6	AD	Постійний: гіпоплазія підшлункової залози; вади серця; екзокринна недостатність підшлункової залози; потребує введення інсуліну
	EIF2AK3	AR	Постійний: синдром Волкотта-Раллісона: епіфізарна дисплазія; екзокринна недостатність підшлункової залози; потребує введення інсуліну
	EIF2B1	AD	Постійний діабет: може бути пов'язаний із порушенням функції печінки [138]
	FOXP3	Пов'язаний з X-хромосою	Постійний: синдром імунної дисрегуляції, поліендокринопатії, ентеропатії, пов'язаний з X-хромосою (IPEX): аутоімунний діабет, аутоімунні захворювання щитоподібної залози, ексфолиативний дерматит; потребує введення інсуліну
AD, аутосомно-домінантний; AR, аутосомно-рецесивний; IUGR, внутрішньоутробне обмеження росту; UPD6, однобатьківська дисомія 6-ї хромосоми.			

Діабет новонароджених

Діабет, що зустрічається у віці до 6 місяців, є «цукровим діабетом новонароджених» або «вродженим» діабетом, і приблизно у 80-85% випадків може бути виявлено основну моногенну причину (134-137). Діабет новонароджених виникає набагато рідше після 6 місячного віку, тоді як аутоімунний діабет 1 типу рідко виникає до 6-місячного віку. Діабет новонароджених може бути тимчасовим або постійним. Тимчасовий діабет найчастіше обумовлений надмірною експресією генів у хромосомі 6q24, повторюється приблизно в половині випадків і може лікуватися іншими препаратами, крім інсуліну. Постійний діабет новонароджених найчастіше обумовлений аутосомно-домінантними мутаціями в генах, що кодують субодиницю Kir6.2 (KCNJ11) та субодиницю SUR1 (ABCC8) В-клітинного каналу КАТР. Нещодавній звіт детально описує мутацію EIF2B1 *de novo*, що впливає на передачу сигналів eIF2, пов'язану з перманентним діабетом новонароджених та порушенням функції печінки, подібно до синдрому Волкотта-Раллісона, але з невеликою кількістю важких супутніх захворювань (138). Правильний діагноз має важливе значення, оскільки більшість пацієнтів з цукровим діабетом новонароджених, пов'язаним з КАТР, будуть мати кращий контроль глікемії при лікуванні високими дозами пероральних препаратів сульфонілсечовини замість інсуліну. Мутації гену інсуліну (INS) є другою найбільш частою причиною постійного діабету у новонароджених, і, хоча інтенсивне лікування інсуліном в даний час є найкращою стратегією лікування, є важливі міркування щодо генетичного консультування, оскільки більшість мутацій, що викликають діабет, переважно успадковуються.

Діабет зрілого віку у молоді

MODY часто характеризується початком гіперглікемії в ранньому віці (класично до 25 років, хоча діагноз може бути поставлений і у старшому віці). MODY характеризується порушенням секреції інсуліну з мінімальними або відсутніми дефектами дії інсуліну (за відсутності одночасного ожиріння). Він успадковується за аутосомно-домінантним типом з аномаліями щонайменше 13 генів у різних хромосомах, ідентифікованих на сьогоднішній день. Найчастіше повідомляються форми GCK-MODY (MODY2), HNF1A-MODY (MODY3) та HNF4A-MODY (MODY1).

Для осіб із MODY наслідки лікування позитивні та вимагають генетичного тестування (139,140). Клінічно для пацієнтів з GCK-MODY характерний легкий перебіг із стабільною гіперглікемією натще і вони не потребують антигіперглікемічної терапії, крім випадків під час вагітності. Пацієнти з HNF1A- або HNF4A-MODY зазвичай добре реагують на низькі дози сульфонілсечовини, які вважаються терапією першої лінії. Мутації або делеції HNF1B асоційовані з нирковими кістами та вадами розвитку матки [RCAD]. Повідомлялося, що інші надзвичайно рідкісні форми MODY включають інші гени фактора транскрипції, включаючи PDX1 (IPF1) та NEUROD1.

Діагностика моногенного діабету

Діагностика однієї з трьох найпоширеніших форм MODY, включаючи GCKMODY, HNF1A-MODY та HNF4A-MODY, дозволяє отримати більш економічну терапію (відсутня терапія для GCK-MODY; сульфонілсечовини як терапія першої лінії для HNF1A-MODY та HNF4A-MODY). Крім того, діагностика може призвести до виявлення інших постраждалих членів сім'ї. Генетичний скринінг стає дедалі доступнішим та ефективнішим (138,140).

Діагноз MODY слід розглядати у осіб, які страждають атипичним діабетом та мають декілька членів сім'ї з цукровим діабетом, нехарактерним для діабету 1 або 2 типу, хоча, за загальним визнанням, «атиповий діабет» стає все важче точно визначити за відсутності дефінітивного набору тестів для будь-якого типу діабету (135-137, 139-145). У більшості випадків наявність аутоантитіл, характерних для діабету 1 типу, виключають подальше тестування на моногенний діабет, але повідомляється про наявність аутоантитіл у пацієнтів з моногенним діабетом (146). Осіб, у яких є підозра на моногенний діабет, слід направити до спеціаліста для подальшої оцінки, якщо це доступно, включаючи консультації у кількох

центрах. Легко доступне комерційне генетичне тестування, яке відповідає переліченим нижче критеріям, тепер забезпечує економічно ефективну (147) генетичну діагностику, яка все більше підтримується медичним страхуванням. Шлях скринінгу біомаркерів, такий як поєднання співвідношення С-пептиду/ креатиніну у сечі та скринінг антитіл, може допомогти визначити, хто повинен проходити генетичне тестування на MODY (148). Дуже важливо правильно діагностувати одну з моногенних форм діабету, оскільки цим пацієнтам може бути неправильно поставлений діагноз із діабетом типу 1 або 2, що призведе до неоптимальних, навіть потенційно шкідливих схем лікування та затримок у діагностиці інших членів сім'ї (149). Правильний діагноз особливо важливий для пацієнтів із GCK-MODY мутацією, коли численні дослідження показали відсутність ускладнень при відсутності антигіперглікемічної терапії (150). Рекомендується генетичне консультування, щоб переконатись, що постраждалі особи розуміють схеми успадкування та важливість правильного діагнозу.

Діагноз моногенного цукрового діабету слід розглядати у дітей та дорослих з діагнозом цукровий діабет у ранньому дорослому віці з наступними даними:

- ЦД, діагностований протягом перших 6 місяців життя (окремі випадки спостерігаються пізніше, в основному мутації INS та ABCC8) (134,151)
- ЦД без типових особливостей цукрового діабету 1 або 2 типу (негативні діабетасоційовані аутоантитіла, відсутність ожиріння, відсутність інших метаболічних ускладнень, особливо при обтяженому сімейному анамнезі діабету)
- Стабільна, помірна гіперглікемія натще (100-150 мг/дл [5,5-8,5 ммоль/л]), стабільний рівень А1С від 5,6% до 7,6% (від 38 до 60 ммоль/моль), особливо якщо не страждають на ожиріння.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ЗУМОВЛЕНИЙ ЗАХВОРЮВАННЯМ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ АБО ДІАБЕТ У КОНТЕКСТІ ЗАХВОРЮВАННЯ ЕКЗОКРИННОЇ ЧАСТИНИ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

ЦД підшлункової залози включає як структурну, так і функціональну втрату глюкозонормалізуючої секреції інсуліну в контексті екзокринної дисфункції підшлункової залози і, зазвичай, неправильно діагностується, як ЦД 2 типу. Гіперглікемія внаслідок загальної дисфункції підшлункової залози називається «діабетом 3с типу», а нещодавно діабетом у контексті захворювання екзокринної частини підшлункової залози називають панкреатогенний діабет (1). Різноманітний набір причин включає панкреатит (гострий та хронічний), травму або панкреатектомію, неоплазію, муковісцидоз (розглядається в інших розділах цієї настанови), гемохроматоз, бронхальну панкреатопатію, рідкісні генетичні розлади (152) та ідіопатичні форми (1), бажаною є термінологія. Відмінною рисою є паралельна екзокринна недостатність підшлункової залози (згідно з тестом моноклональної фекальної еластази 1 або тести прямої функції), патологічна візуалізація підшлункової залози (ендоскопічне ультразвукове дослідження, МРТ, комп'ютерна томографія) та відсутність аутоімунітету, пов'язаного з ЦД 1 типу (153-157). При цьому існує втрата секреції, як інсуліну, так і глюкагону, і часто більша за очікувану потреба в інсуліні. Ризик розвитку мікросудинних ускладнень подібний до інших форм діабету. В контексті панкреатектомії може бути проведена аутотрансплантація острівців для збереження секреції інсуліну (158,159). У деяких випадках аутотрансплантація може призвести до незалежності від інсуліну. В інших випадках це може зменшити потребу в інсуліні (160).

ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ (ГЦД)

Рекомендації

2.25 Тест на недіагностований предіабет та діабет під час першого пренатального відвідування пацієнтів з факторами ризику за допомогою стандартних діагностичних критеріїв. **В**

2.26 Тест на гестаційний цукровий діабет на 24-28 тижнях вагітності у вагітних, у яких раніше не було виявлено цукрового діабету. **А**

2.27 Тест у жінок із гестаційним цукровим діабетом на предіабет або діабет на 4-12 тижнях після пологів, використовуючи 75-грамовий тест на толерантність до глюкози та відповідні клінічні діагностичні критерії невагітності. **В**

2.28 Жінки з гестаційним цукровим діабетом в анамнезі повинні протягом усього життя проходити скринінг на розвиток діабету або предіабету принаймні кожні 3 роки. **В**

2.29 Жінки з гестаційним цукровим діабетом в анамнезі, у яких виявлено предіабет, повинні отримувати інтенсивні втручання щодо способу життя та/або метформін для профілактики діабету. **А**

Визначення

Протягом багатьох років ГЦД визначали як будь-який ступінь непереносимості глюкози, який був вперше визначений під час вагітності (60), незалежно від ступеня гіперглікемії. Це визначення сприяло єдиній стратегії виявлення та класифікації ГЦД, але це визначення має серйозні обмеження (161). По-перше, велика кількість даних демонструє, що, можливо, частина випадків ГЦД являють собою вже існуючу гіперглікемію, яка виявляється за допомогою планового скринінгу під час вагітності, оскільки рутинний скринінг широко не проводиться у невагітних жінок репродуктивного віку. Тяжкість гіперглікемії є клінічно важливою, як щодо короточасних, так і довгострокових ризиків для матері та плоду. Універсальний скринінг перед зачаттям та/або скринінг першого триместру ускладнюється відсутністю даних та консенсусу щодо відповідних порогових значень та результатів та економічної ефективності (162,163). Вагомим аргументом для подальшої роботи у цій галузі є той факт, що гіперглікемія, яка була б діагностичним критерієм діабету поза вагітністю і є на момент зачаття, асоційована з підвищеним ризиком вроджених вад розвитку, яких не спостерігається при зниженні рівня глюкози (164,165).

Тривала епідемія ожиріння та діабету призвела до збільшення рівня ЦД 2 у жінок репродуктивного віку із збільшенням кількості вагітних із недиагностованим ЦД 2 на ранніх термінах вагітності (166-169). Через кількість вагітних жінок з недиагностованим ЦД 2 доцільно тестувати жінок з факторами ризику ЦД 2 (170) (таблиця 2.3) під час їх первинного пренатального візиту, використовуючи стандартні діагностичні критерії (таблиця 2.2). Жінок, у яких діагностований ЦД за стандартними діагностичними критеріями, що застосовуються поза вагітністю, слід класифікувати як таких, що мають ускладнену вагітність (найчастіше ЦД 2, рідко ЦД 1 або моногенний діабет), і призначати відповідне лікування. Жінкам, які відповідають нижчим глікемічним критеріям ГЦД, слід діагностувати цей стан та проводити відповідне лікування. Інші жінки повинні пройти повторний скринінг на ГЦД у період з 24 по 28 тижнів вагітності (див. Розділ 14 «Лікування діабету під час вагітності», <https://doi.org/10.2337/dc21S014>). Діагностичні критерії ГЦД Міжнародної асоціації дослідницьких груп з діабету та вагітності (IADPSG) для 75-г орального ГТТ, а також скринінгові та діагностичні критерії ГЦД, що використовуються у двоступеневому підході, не були отримані з даних у першій половині вагітності, тому діагноз ГЦД на початку вагітності за значеннями FPG або орального ГТТ не має доказової бази (171), і необхідна подальша робота в цьому напрямленні.

ГЦД часто вказує на основну дисфункцію В-клітин (172), що призводить до помітного підвищеного ризику подальшого розвитку діабету, як правило, але не завжди діабету 2 типу, у матері після пологів (173 174). Оскільки на сьогоднішній день доступні ефективні профілактичні заходи (175 176), жінкам, яким діагностовано ГЦД, слід протягом усього життя проходити скринінг на переддіабет, щоб своєчасно розпочати заходи для зменшення ризику розвитку діабету, при діабеті 2 типу - почати лікування якомога раніше (177).

Діагностика

ГТТ несе ризик для матері, плоду та новонародженого. Дослідження гіперглікемії та несприятливих наслідків вагітності (НАРО) (178), великомасштабне багатонаціональне

когортне дослідження, проведене більш ніж 23000 вагітними жінками, продемонструвало, що ризик несприятливих наслідків для матері, плода та новонароджених постійно зростає при порушенні глікемії у матері на 24-28 тижнів вагітності, навіть у межах, які раніше вважалися нормальними для вагітності. Для більшості ускладнень не було порогу ризику. Ці результати призвели до ретельного перегляду діагностичних критеріїв для ГЦД.

Діагностика ГЦД (таблиця 2.7) може бути виконана за допомогою будь-якої з двох стратегій:

1. «Стратегія в один крок» 75-г ПТТГ, виведений із критеріїв IADPSG, або

2. Старіша «Стратегія в два кроки» із 50-г (неповним) тестом, за яким слідує 100-г ПТТГ для тих, хто продемонстрував позитивний результат, базується на роботі Карпентера-Кустана щодо інтерпретації старих критеріїв О'Саллівана (179).

Різні діагностичні критерії дозволяють ідентифікувати різний ступінь гіперглікемії матері та матері/плоду, що змушує деяких експертів дискутувати і не погоджуватися щодо оптимальних стратегій діагностики ГЦД.

Таблиця 2.7. Скринінг та діагностика гестаційного цукрового діабету (ГЦД)

Однокрокова стратегія

Виконайте 75-грамовий тест на толерантність до глюкози (75-г ПТТГ) із вимірюванням рівня глюкози у плазмі крові натще та через 1 та 2 год, у жінок на 24-28 тижні вагітності, яким раніше не було діагностовано цукровий діабет.

ПТТГ слід проводити вранці після нічного голодування щонайменше 8 год.

Діагноз ГЦД встановлюється, якщо будь-яке з наступних значень глюкози в плазмі досягнуто або перевищено:

Натще: 92 мг/дл (5,1 ммоль/л)

1 год: 180 мг/дл (10,0 ммоль/л)

2 год: 153 мг/дл (8,5 ммоль/л)

Двокрокова стратегія

Крок 1: Виконайте тест з навантаженням глюкозою 50 г (не натще) з вимірюванням рівня глюкози в плазмі крові через 1 год, у жінок на 24-28 тижні вагітності, яким раніше не було діагностовано цукровий діабет.

Якщо рівень глюкози в плазмі крові, виміряний через 1 год після навантаження, становить ≥ 130 , 135 або 140 мг/дл (відповідно 7,2, 7,5 або 7,8 ммоль/л), виконайте 100-грамовий тест на толерантність до глюкози (100-г ПТТГ).

Крок 2: 100-г ПТТГ слід виконувати натще.

Діагноз ГЦД встановлюється, якщо принаймні два* з наступних чотирьох рівнів глюкози в плазмі крові (виміряні натщесерце і 1, 2, 3 год під час ПТТГ) є або перевищують показник (критерії Карпентера-Кустана [193]):

Натще: 95 мг/дл (5,3 ммоль/л)

1 год: 180 мг/дл (10,0 ммоль/л)

2 год: 155 мг/дл (8,6 ммоль/л)

3 год: 140 мг/дл (7,8 ммоль/л)

*Американський коледж акушерів та гінекологів зазначає, що одне підвищене значення можна використати для діагностики (189).

Стратегія в один крок

IADPSG визначив точки зрізу діагностики для ГЦД, як середні значення глюкози натще, через 1 та 2 год. під час 75-грамового перорального тесту на толерантність до глюкози у жінок на 24-28 тижнях вагітності, які брали участь у дослідженні НАРО, в якому шанси на несприятливі результати були в 1,75 разів вищі, ніж передбачалося, для цих результатів при середньому рівні глюкози натще, через 1 та 2 год. у досліджуваній популяції. Очікувалось, що ця одноступенева стратегія значно збільшить рівень захворюваності на ГЦД(з 5-6% до 15-

20%), насамперед тому, що для постановки діагнозу було достатньо лише одного значення відмінного від норми, а не двох (180). Багато регіональних досліджень досліджували вплив прийняття критеріїв IADPSG на розповсюдженість ГЦД і спостерігали зростання його виявлення вдвічі (181). Очікуване збільшення рівня захворюваності на ГЦД може мати значний вплив на витрати та потреби в медичній інфраструктурі та може мати потенціал для «медикаментозної» вагітності, яку раніше класифікували, як норму. Нещодавнє подальше дослідження жінок, які брали участь у сліпому дослідженні ПТТГs для вагітних, показало, що через 11 років після вагітності жінки, яким діагностували ГЦД за допомогою одномоментного підходу, порівняно з тими, кому дослідження не проводилось, мали в 3,4 рази більш високий ризик розвитку предіабету та ЦД 2, а також дітей з більшим ризиком ожиріння та збільшенням жирової тканини в організмі. На основі отриманих даних можна припустити, що велика кількість жінок отримала б користь від збільшення скринінгу на ЦД та предіабет за допомогою одномоментного підходу, що визначало би історію ГЦД (182,183). ADA рекомендує діагностичні критерії IADPSG з метою оптимізації результатів вагітності, оскільки ці критерії є єдиними, що базуються на результатах вагітності, а не на кінцевих точках, таких як прогнозування подальшого діабету у матері. Очікувані вигоди від використання IADPSG для нащадків виводяться з інтервенційних досліджень, які були зосереджені на жінках із нижчим рівнем гіперглікемії, ніж виявлені за допомогою старих діагностичних критеріїв ГЦД. Ці випробування виявили помірні переваги, включаючи зниження частоти народжень великого терміну гестаційного періоду та преєклампсії (184,185). Важливо зазначити, що для 80-90% жінок, які отримували лікування легкої форми ГЦД у цих двох рандомізованих контрольованих дослідженнях, достатнім було застосування «терапії способом життя». Порогові показники глюкози ОГТТ у цих двох дослідженнях збігались з порогоми, рекомендованими IADPSG, і в одному дослідженні (185) поріг 2-годинного ПГ (140 мг/дл [7,8 ммоль/л]) був нижчим, ніж рекомендований за IADPSG (153 мг/дл [8,5 ммоль/л]). На сьогоднішній день жодних рандомізованих контрольованих досліджень лікування та нелікування ГЦД, діагностованих за критеріями IADPSG, але не за критеріями Карпентера-Кустана, на сьогоднішній день не публікувалось. Також бракує даних про те, як лікування нижчих рівнів гіперглікемії впливає на майбутній ризик розвитку ЦД 2 типу у матері та ризик розвитку для потомства ожиріння, діабету та інших метаболічних розладів. Потрібні додаткові добре розроблені клінічні дослідження, щоб визначити оптимальну інтенсивність моніторингу та лікування жінок із ГЦД, діагностованим за одноетапною стратегією (186,187).

Стратегія у два кроки

У 2013 році НІН скликав конференцію з розробки консенсусу щодо діагностичних критеріїв діагностики ГЦД (188). Колегія, що складалася з 15 осіб, мала представників акушерства та гінекології, медицини матері та плоду, педіатрії, досліджень діабету, біостатистики та інших пов'язаних з ними областей. Було рекомендовано двоступеневий скринінг, який складався з 1-годинного тесту навантаження глюкозою 50 г (GLT), а потім 3-годинного 100-г ОГТТ для тих, хто отримав позитивний результат. Американський коледж акушерів-гінекологів (ACOG) рекомендує будь-який із часто використовуваних порогів 130, 135 або 140 мг/дл для 1-годинного 50-г GLT (189). Систематичний огляд робочої групи з питань превентивних служб США порівнював граничні показники глюкози натще 130 мг/дл (7,2 ммоль/л) та 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) (190). Більш висока гранична межа давала чутливість 70-88% та специфічність 69-89%, тоді, як нижня гранична межа становила чутливість 88-99% та специфічність 66-77%. Дані щодо рівня 135 мг/дл обмежені. Що стосується інших скринінгових тестів, вибір межі заснований на компромісі між чутливістю та специфічністю. Використання А1С на 24-28 тижнях гестації як скринінгового тесту на ГЦД працює не так ефективно, як GLT (191).

Ключовими факторами, на які посилювалася група експертів у процесі прийняття рішень, була відсутність даних клінічних випробувань, що демонструють переваги одноетапної стратегії, та потенційні негативні наслідки виявлення великої групи жінок із ГЦД, включаючи

медикалізацію вагітності із збільшенням використання медичної допомоги та витрат. Більше того, скринінг за допомогою 50-г GLT не вимагає голодування, а тому його простіше зробити для багатьох жінок. Лікування гіперглікемії матері, що визначається двоступеневим підходом, знижує частоту новонароджених макросомій, народжень на пізньому гестаційному терміні (192) та дистопії плечей, не збільшуючи народження на малому терміні. На даний момент ACOG підтримує двоступеневий підхід, але зазначає, що одне підвищене значення, на відміну від двох, може використовуватися для діагностики ГЦД (189). Якщо такий підхід буде застосовано, частота ГЦД за допомогою двоступеневої стратегії, ймовірно, помітно зросте. ACOG рекомендує будь-який із двох діагностичних порогових значень для 3-годинного 100-грамового ОГТТ Carpenter-Coustan або Національної групи даних щодо діабету (193,194). Кожна з них базується на різних математичних моделях оригінальних рекомендованих порогів О'Саллівана (179), який використовував цільну кров та неферментативні методи для визначення глюкози. Вторинний аналіз даних рандомізованого клінічного випробування при виявленні та лікуванні легкого ГЦД (195) продемонстрував, що лікування було таким же корисним у пацієнтів, які відповідали нижчим порогам за Карпентером-Кустаном (193), як і у тих, хто відповідав лише вищим порогам Національної групи даних щодо діабету (194). Якщо застосовується двоступеневий підхід, більш доцільно буде використовувати нижчі діагностичні порогові Карпентера-Кустана, як показано на «крок 2» у таблиці 2.7.

Майбутні міркування

Конфліктні рекомендації експертних груп підкреслюють той факт, що існують дані на підтримку кожної стратегії. Оцінка економічної вигоди, що порівнює дві стратегії, прийшла до висновку, що одноетапний підхід є економічно ефективним лише у тому випадку, якщо пацієнти з ГЦД отримують консультації та допоміжну допомогу для попередження ЦД 2 (196). Тому рішення, яку стратегію застосовувати, повинно прийматися на основі відносних значень, що визначаються факторами, які ще слід виміряти (наприклад, бажання змінити практику на основі кореляційних досліджень, а не результатів інтервенційного випробування, наявної інфраструктури та важливості міркувань щодо витрат).

Оскільки критерії IADPSG («стратегія в один крок») були прийняті на міжнародному рівні, з'явилися додаткові докази, що підтверджують покращення результатів вагітності із заощадженням коштів (197), і IADPSG може бути кращим підходом. Дані, що порівнюють результати серед загальної популяції із одноетапним та двоступеневим підходами, до сьогодні були суперечливими (198,199). Крім того, вагітності, ускладнені ГЦД за критеріями IADPSG, але не визнані як такі, мають результати, порівнянні з вагітністю з діагностованою ГЦД за більш жорсткими двоступеневими критеріями (200,201). Залишається стабільним консенсус щодо того, що встановлення єдиного підходу до діагностики ГЦД принесе користь пацієнтам, надавачам догляду та політикам. В даний час проводяться дослідження довгострокових результатів.

Список літератури

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl. 1):S81–S90
2. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2014;133:e938–e945
3. Humphreys A, Bravis V, Kaur A, et al. Individual and diabetes presentation characteristics associated with partial remission status in children and adults evaluated up to 12 months following diagnosis of type 1 diabetes: an ADDRESS-2 (After Diagnosis Diabetes Research Support System-2) study analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155: 107789
4. Thomas NJ, Lynam AL, Hill AV, et al. Type 1 diabetes defined by severe insulin deficiency occurs after 30 years of age and is commonly treated as type 2 diabetes. *Diabetologia* 2019; 62:1167–1172
5. Hope SV, Wienand-Barnett S, Shepherd M, et al. Practical classification guidelines for diabetes in patients treated with insulin: a cross-sectional study of the accuracy of diabetes diagnosis. *Br J Gen Pract* 2016;66:e315–e322
6. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2018;41:1870–1877

7. Newton CA, Raskin P. Diabetic ketoacidosis in type 1 and type 2 diabetes mellitus: clinical and biochemical differences. *Arch Intern Med* 2004; 164:1925–1931
8. Skyler JS, Bakris GL, Bonifacio E, et al. Differentiation of diabetes by pathophysiology, natural history, and prognosis. *Diabetes* 2017; 66:241–255
9. Lynam AL, Dennis JM, Owen KR, et al. Logistic regression has similar performance to optimised machine learning algorithms in a clinical setting: application to the discrimination between type 1 and type 2 diabetes in young adults. *Diagn Progn Res* 2020; 4:6
10. Insel RA, Dunne JL, Atkinson MA, et al. Staging presymptomatic type 1 diabetes: a scientific statement of the JDRF, the Endocrine Society, and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38:1964–1974
11. Zhu Y, Qian L, Liu Q, et al. Glutamic acid decarboxylase autoantibody detection by electrochemiluminescence assay identifies latent autoimmune diabetes in adults with poor islet function. *Diabetes Metab J* 2020; 44:260–266
12. Lynam A, McDonald T, Hill A, et al. Development and validation of multivariable clinical diagnostic model to identify type 1 diabetes requiring rapid insulin therapy in adults aged 18–50 years. *BMJ Open* 2019; 9:e031586
13. Chung WK, Erion K, Florez JC, et al. Precision medicine in diabetes: a consensus report from the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020; 43:1617–1635
14. Gale EA. Declassifying diabetes. *Diabetologia* 2006; 49:1989–1995
15. Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, Grant SFA, Gavin JR 3rd, Aguilar RB. The time is right for a new classification system for diabetes: rationale and implications of the b-cell-centric classification schema. *Diabetes Care* 2016; 39:179–186
16. International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:1327–1334
17. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393–403
18. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343–1350
19. Chadha C, Pittas AG, Lary CW, et al.; D2d Research Group. Reproducibility of a prediabetes classification in a contemporary population. *Metab Open* 2020; 6:100031
20. Meijnikman AS, De Block CEM, Dirinck E, et al. Not performing an HbA1c results in significant underdiagnosis of (pre)diabetes in a high risk adult Caucasian population. *Int J Obes* 2017; 41:1615–1620
21. Gonzalez A, Deng Y, Lane AN, et al. Impact of mismatches in HbA1c vs glucose values on the diagnostic classification of diabetes and prediabetes. *Diabet Med* 2020; 37:689–696
22. Cowie CC, Rust KF, Byrd-Holt DD, et al. Prevalence of diabetes and high risk for diabetes using A1C criteria in the U.S. population in 1988–2006. *Diabetes Care* 2010; 33:562–568
23. Eckhardt BJ, Holzman RS, Kwan CK, Baghdadi J, Aberg JA. Glycated hemoglobin A1c screening for diabetes mellitus in HIV-infected individuals. *AIDS Patient Care STDS* 2012; 26:197–201
24. Kim PS, Woods C, Georgoff P, et al. A1C underestimates glycemia in HIV infection. *Diabetes Care* 2009; 32:1591–1593
25. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018; 41:2648–2668
26. Lacy ME, Wellenius GA, Sumner AE, et al. Association of sickle cell trait with hemoglobin A1c in African Americans. *JAMA* 2017; 317:507–515
27. Wheeler E, Leong A, Liu C-T, et al.; EPIC-CVD Consortium; EPIC-InterAct Consortium; Lifelines Cohort Study. Impact of common genetic determinants of hemoglobin A1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: a transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med* 2017; 14:e1002383
28. Ziemer DC, Kolm P, Weintraub WS, et al. Glucose-independent, black-white differences in hemoglobin A1c levels: a cross-sectional analysis of 2 studies. *Ann Intern Med* 2010; 152:770–777
29. Kumar PR, Bhansali A, Ravikiran M, et al. Utility of glycated hemoglobin in diagnosing type 2 diabetes mellitus: a community-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:2832–2835
30. Herman WH. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? Yes, to not consider candogreatharm! *Diabetes Care* 2016; 39: 1458–1461
31. Herman WH, Ma Y, Uwaifo G, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Differences in A1C by race and ethnicity among patients with impaired glucose tolerance in the Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2007; 30: 2453–2457
32. Selvin E, Steffes MW, Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Coresh J, Brancati FL. Racial differences in glycemic markers: a cross-sectional analysis of community-based data. *Ann Intern Med* 2011; 154:303–309

33. Herman WH, Dungan KM, Wolffenbutter BHR, et al. Racial and ethnic differences in mean plasma glucose, hemoglobin A1c, and 1,5-anhydroglucitol in over 2000 patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1689–1694
34. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, et al.; T1D Exchange Racial Differences Study Group. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin A1c levels. *Ann Intern Med* 2017;167:95–102
35. Selvin E, Rawlings AM, Bergenstal RM, Coresh J, Brancati FL. No racial differences in the association of glycosylated hemoglobin with kidney disease and cardiovascular outcomes. *Diabetes Care* 2013;36:2995–3001
36. Selvin E. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. *Diabetes Care* 2016;39:1462–1467
37. Paterson AD. HbA1c for type 2 diabetes diagnosis in Africans and African Americans: personalized medicine NOW! *PLoS Med* 2017; 14:e1002384
38. Cappellini MD, Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008;371:64–74
39. Picón MJ, Murri M, Muñoz A, Fernández García JC, Gomez-Huelgas R, Tinahones FJ. Hemoglobin A1c versus oral glucose tolerance test in postpartum diabetes screening. *Diabetes Care* 2012;35:1648–1653
40. Göbl CS, Bozkurt L, Yarragudi R, Tura A, Pacini G, Kautzky-Willer A. Is early postpartum HbA1c an appropriate risk predictor after pregnancy with gestational diabetes mellitus? *Acta Diabetol* 2014;51:715–722
41. Megia A, Naf S, Herranz L, et al. The usefulness of HbA1c in postpartum reclassification of gestational diabetes. *BJOG* 2012;119: 891–894
42. Welsh KJ, Kirkman MS, Sacks DB. Role of glycosylated proteins in the diagnosis and management of diabetes: research gaps and future directions. *Diabetes Care* 2016;39:1299–1306
43. Kim C, Bullard KM, Herman WH, Beckles GL. Association between iron deficiency and A1C Levels among adults without diabetes in the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2006. *Diabetes Care* 2010;33:780–785
44. Selvin E, Wang D, Matsushita K, Grams ME, Coresh J. Prognostic implications of single-sample confirmatory testing for undiagnosed diabetes: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2018;169:156–164
45. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–2479
46. Ziegler A-G, Bonifacio E; BABYDIAB-BABYDIET Study Group. Age-related islet autoantibody incidence in offspring of patients with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2012;55:1937–1943
47. Parikka V, Nant'o-Salonen K, Saarinen M, et al. Early seroconversion and rapidly increasing autoantibody concentrations predict prepubertal manifestation of type 1 diabetes in children at genetic risk. *Diabetologia* 2012;55:1926–1936
48. Steck AK, Vehik K, Bonifacio E, et al.; TEDDY Study Group. Predictors of progression from the appearance of islet autoantibodies to early childhood diabetes: The Environmental Determinants of Diabetes in the Young (TEDDY). *Diabetes Care* 2015;38:808–813
49. McKeigue PM, Spiliopoulou A, McGurnaghan S, et al. Persistent C-peptide secretion in type 1 diabetes and its relationship to the genetic architecture of diabetes. *BMC Med*. 2019; 17:165
50. Bogun MM, Bundy BN, Golland RS, Greenbaum CJ. C-Peptide levels in subjects followed longitudinally before and after type 1 diabetes diagnosis in TrialNet. *Diabetes Care* 2020;43:1836–1842
51. Mishra R, Hodge KM, Cousminer DL, Leslie RD, Grant SFA. A global perspective of latent autoimmune diabetes in adults. *Trends Endocrinol Metab* 2018;29:638–650
52. Buzzetti R, Zampetti S, Maddaloni E. Adult-onset autoimmune diabetes: current knowledge and implications for management. *Nat Rev Endocrinol* 2017;13:674–686
53. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014; 311:1778–1786
54. Sosenko JM, Skyler JS, Palmer JP, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. The prediction of type 1 diabetes by multiple autoantibody levels and their incorporation into an autoantibody risk score in relatives of type 1 diabetic patients. *Diabetes Care* 2013; 36:2615–2620
55. Orban T, Sosenko JM, Cuthbertson D, et al.; Diabetes Prevention Trial-Type 1 Study Group. Pancreatic islet autoantibodies as predictors of type 1 diabetes in the Diabetes Prevention Trial Type 1. *Diabetes Care* 2009;32:2269–2274
56. Jacobsen LM, Larsson HE, Tamura RN, et al.; TEDDY Study Group. Predicting progression to type 1 diabetes from ages 3 to 6 in islet autoantibody positive TEDDY children. *Pediatr Diabetes* 2019;20:263–270
57. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2011;34(Suppl. 1):S62–S69
58. Genuth S, Alberti KGMM, Bennett P, et al.; Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160–3167
59. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183–1197

60. Zhang X, Gregg EW, Williamson DF, et al. A1C level and future risk of diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2010;33:1665–1673
61. Selvin E, Steffes MW, Zhu H, et al. Glycated hemoglobin, diabetes, and cardiovascular risk in nondiabetic adults. *N Engl J Med* 2010;362:800–811
62. Ackermann RT, Cheng YJ, Williamson DF, Gregg EW. Identifying adults at high risk for diabetes and cardiovascular disease using hemoglobin A1c National Health and Nutrition Examination Survey 2005–2006. *Am J Prev Med* 2011;40:11–17
63. Diabetes Prevention Program Research Group. HbA1c as a predictor of diabetes and as an outcome in the diabetes prevention program: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2015;38:51–58
64. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:222–232
65. Fadini GP, Bonora BM, Avogaro A. SGLT2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: data from the FDA Adverse Event Reporting System. *Diabetologia* 2017;60:1385–1389
66. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391:541–551
67. Taheri S, Zaghoul H, Chagoury O, et al. Effect of intensive lifestyle intervention on body weight and glycaemia in early type 2 diabetes (DIADEMI): an open-label, parallel-group, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020; 8:477–489
68. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al. Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344–355
69. Roth AE, Thornley CJ, Blackstone RP. Outcomes in bariatric and metabolic surgery: an updated 5-year review. *Curr Obes Rep* 2020;9: 380–389
70. Conte C, Lapeyre-Mestre M, Hanaire H, Ritz P. Diabetes remission and relapse after bariatric surgery: a nationwide population-based study. *Obes Surg*. 31 August 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s11695-020-04924-3
71. Yoshino M, Kayser BD, Yoshino J, et al. Effects of diet versus gastric bypass on metabolic function in diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:721–732
72. Cresci B, Cosentino C, Monami M, Mannucci E. Metabolic surgery for the treatment of type 2 diabetes: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22: 1378–1387
73. Palladino R, Tabak AG, Khunti K, et al. Association between pre-diabetes and microvascular and macrovascular disease in newly diagnosed type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001061
74. Perreault L, Pan Q, Aroda VR, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Exploring residual risk for diabetes and microvascular disease in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study (DPPOS). *Diabet Med* 2017;34:1747–1755
75. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, et al.; DPP Research Group. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia* 2019;62: 1319–1328
76. Wei Y, Xu Q, Yang H, et al. Preconception diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes in over 6.4 million women: a population-based cohort study in China. *PLoS Med* 2019; 16:e1002926
77. Peterson C, Grosse SD, Li R, et al. Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:74.e1–74.e9
78. Griffin SJ, Borch-Johnsen K, Davies MJ, et al. Effect of early intensive multifactorial therapy on 5-year cardiovascular outcomes in individuals with type 2 diabetes detected by screening (ADDITION-Europe): a cluster-randomised trial. *Lancet* 2011;378:156–167
79. Herman WH, Ye W, Griffin SJ, et al. Early detection and treatment of type 2 diabetes reduce cardiovascular morbidity and mortality: a simulation of the results of the Anglo-Danish/Dutch Study of Intensive Treatment in People With Screen-Detected Diabetes in Primary Care (ADDITION-Europe). *Diabetes Care* 2015;38:1449–1455
80. Kahn R, Alperin P, Eddy D, et al. Age at initiation and frequency of screening to detect type 2 diabetes: a cost-effectiveness analysis. *Lancet* 2010;375:1365–1374
81. Zhou X, Siegel KR, Ng BP, et al. Cost-effectiveness of diabetes prevention interventions targeting high-risk individuals and whole populations: a systematic review. *Diabetes Care* 2020;43:1593–1616
82. Chatterjee R, Narayan KMV, Lipscomb J, et al. Screening for diabetes and prediabetes should be cost-saving in patients at high risk. *Diabetes Care* 2013;36:1981–1987
83. Araneta MRG, Kanaya AM, Hsu WC, et al. Optimum BMI cut points to screen Asian Americans for type 2 diabetes. *Diabetes* 2015;38:814–820
84. Hsu WC, Araneta MRG, Kanaya AM, Chiang JL, Fujimoto W. BMI cut points to identify at-risk Asian Americans for type 2 diabetes screening. *Diabetes Care* 2015;38:150–158
85. Expert Consultation WHO; WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–163

86. Menke A, Casagrande S, Geiss L, Cowie CC. Prevalence of and trends in diabetes among adults in the United States, 1988-2012. *JAMA* 2015;314:1021–1029
87. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2020. Accessed 28 October 2020. Available from <https://www.cdc.gov/diabetes/data/statistics/statistics-report.html>
88. Chiu M, Austin PC, Manuel DG, Shah BR, Tu JV. Deriving ethnic-specific BMI cutoff points for assessing diabetes risk. *Diabetes Care* 2011;34: 1741–1748
89. Schambelan M, Benson CA, Carr A, et al.; International AIDS Society-USA. Management of metabolic complications associated with antiretroviral therapy for HIV-1 infection: recommendations of an International AIDS Society-USA panel. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31: 257–275
90. Monroe AK, Glesby MJ, Brown TT. Diagnosing and managing diabetes in HIV-infected patients: current concepts. *Clin Infect Dis* 2015;60: 453–462
91. Wohl DA, McComsey G, Tebas P, et al. Current concepts in the diagnosis and management of metabolic complications of HIV infection and its therapy. *Clin Infect Dis* 2006; 43:645–653
92. Johnson SL, Tabaei BP, Herman WH. The efficacy and cost of alternative strategies for systematic screening for type 2 diabetes in the U.S. population 45–74 years of age. *Diabetes Care* 2005;28:307–311
93. Tabaei BP, Burke R, Constance A, et al. Community-based screening for diabetes in Michigan. *Diabetes Care* 2003;26:668–670
94. Lalla E, Kunzel C, Burkett S, Cheng B, Lamster IB. Identification of unrecognized diabetes and pre-diabetes in a dental setting. *J Dent Res* 2011; 90:855–860
95. Lalla E, Cheng B, Kunzel C, Burkett S, Lamster IB. Dental findings and identification of undiagnosed hyperglycemia. *J Dent Res* 2013;92:888–892
96. Herman WH, Taylor GW, Jacobson JJ, Burke R, Brown MB. Screening for prediabetes and type 2 diabetes in dental offices. *J Public Health Dent* 2015;75:175–182
97. Jadhav AN, Tarte PR, Puri SK. Dental clinic: potential source of high-risk screening for prediabetes and type 2 diabetes. *Indian J Dent Res* 2019;30:851–854
98. Buse JB, Kaufman FR, Linder B, Hirst K, El Ghormli L, Willi S; HEALTHY Study Group. Diabetes screening with hemoglobin A1c versus fasting plasma glucose in a multiethnic middle-school cohort. *Diabetes Care* 2013;36: 429–435
99. Kapadia C, Zeitler P; Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Hemoglobin A1c measurement for the diagnosis of type 2 diabetes in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012;2012:31
100. Kester LM, Hey H, Hannon TS. Using hemoglobin A1c for prediabetes and diabetes diagnosis in adolescents: can adult recommendations be upheld for pediatric use? *J Adolesc Health* 2012;50:321–323
101. Wu E-L, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr* 2013;167:32–39
102. Moran A, Pillay K, Becker D, Granados A, Hameed S, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: management of cystic fibrosis-related diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl. 27):64–74
103. Gilmour JA. Response to the Letter to the Editor From Dr. Boudreau et al, “Validation of a Stepwise Approach Using Glycated Hemoglobin Levels to Reduce the Number of Required Oral Glucose Tolerance Tests to Screen for Cystic Fibrosis-Related Diabetes in Adults”. *Can J Diabetes* 2019;43:163
104. Gilmour JA, Sykes J, Etchells E, Tullis E. Cystic fibrosis-related diabetes screening in adults: a gap analysis and evaluation of accuracy of glycated hemoglobin levels. *Can J Diabetes* 2019;43:13–18
105. Franck Thompson E, Watson D, Benoit CM, Landvik S, McNamara J. The association of pediatric cystic fibrosis-related diabetes screening on clinical outcomes by center: a CF Patient Registry study. *J Cyst Fibros* 2020;19:316–320
106. Olesen HV, Drevinek P, Gulmans VA, et al.; ECFSPR Steering Group. Cystic fibrosis related diabetes in Europe: prevalence, risk factors and outcome. *J Cyst Fibros* 2020;19:321–327
107. Prentice BJ, Chelliah A, Ooi CY, et al. Peak PTTG glucose is associated with lower lung function in young children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2020;19:305–309
108. Mainguy C, Bellon G, Delaup V, et al. Sensitivity and specificity of different methods for cystic fibrosis-related diabetes screening: is the oral glucose tolerance test still the standard? *J Pediatr Endocrinol Metab* 2017;30:27–35
109. Ode KL, Moran A. New insights into cystic fibrosis-related diabetes in children. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013;1:52–58
110. Moran A, Dunitz J, Nathan B, Saeed A, Holme B, Thomas W. Cystic fibrosis-related diabetes: current trends in prevalence, incidence, and mortality. *Diabetes Care* 2009;32:1626–1631
111. Onady GM, Stolfi A. Insulin and oral agents for managing cystic fibrosis-related diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;4:CD004730

112. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, et al.; CFRD Guidelines Committee. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. *Diabetes Care* 2010;33:2697–2708
113. Shivaswamy V, Boerner B, Larsen J. Posttransplant diabetes mellitus: causes, treatment, and impact on outcomes. *Endocr Rev* 2016;37: 37–61
114. Sharif A, Hecking M, de Vries APJ, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. *Am J Transplant* 2014;14:1992–2000
115. Hecking M, Werzowa J, Haidinger M, et al.; European-New-Onset Diabetes After Transplantation Working Group. Nove views on new-onset diabetes after transplantation: development, prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:550–566
116. Ramirez SC, Maaske J, Kim Y, et al. The association between glycaemic control and clinical outcomes after kidney transplantation. *Endocr Pract* 2014;20:894–900
117. Thomas MC, Moran J, Mathew TH, Russ GR, Rao MM. Early peri-operative hyperglycaemia and renal allograft rejection in patients without diabetes. *BMC Nephrol* 2000;1:1
118. Chakkeri HA, Weil EJ, Castro J, et al. Hyperglycemia during the immediate period after kidney transplantation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:853–859
119. Wallia A, Illuri V, Molitch ME. Diabetes care after transplant: definitions, risk factors, and clinical management. *Med Clin North Am* 2016;100:535–550
120. Gulsoy Kirnap N, Bozkus Y, Haberal M. Analysis of risk factors for posttransplant diabetes mellitus after kidney transplantation: single-center experience. *Exp Clin Transplant* 2020;18(Suppl. 1):36–40
121. Munshi VN, Saghaian S, Cook CB, Eric Steidley D, Hardaway B, Chakkeri HA. Incidence, risk factors, and trends for postheart transplantation diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2020;125: 436–440
122. Kgosidialwa O, Blake K, O’Connell O, Egan J, O’Neill J, Hatunic M. Post-transplant diabetes mellitus associated with heart and lung transplant. *Ir J Med Sci* 2020;189:185–189
123. Sharif A, Moore RH, Baboolal K. The use of oral glucose tolerance tests to risk stratify for new-onset diabetes after transplantation: an underdiagnosed phenomenon. *Transplantation* 2006;82:1667–1672
124. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care* 2013;36:2763–2771
125. Galindo RJ, Fried M, Breen T, Tamler R. Hyperglycemia management in patients with posttransplantation diabetes. *Endocr Pract* 2016;22:454–465
126. Jenssen T, Hartmann A. Emerging treatments for post-transplantation diabetes mellitus. *Nat Rev Nephrol* 2015;11:465–477
127. Thomas MC, Mathew TH, Russ GR, Rao MM, Moran J. Early peri-operative glycaemic control and allograft rejection in patients with diabetes mellitus: a pilot study. *Transplantation* 2001;72:1321–1324
128. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract* 2008;14:979–984
129. Budde K, Neumayer H-H, Fritsche L, Sulowicz W, Stomp or T, Eckland D. The pharmacokinetics of pioglitazone in patients with impaired renal function. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55:368–374
130. Luther P, Baldwin D Jr. Pioglitazone in the management of diabetes mellitus after transplantation. *Am J Transplant* 2004;4:2135–2138
131. Strøm Halden TA, Asberg A, Vik K, Hartmann A, Jenssen T. Short-term efficacy and safety of sitagliptin treatment in long-term stable renal recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:926–933
132. Lane JT, Odegaard DE, Haire CE, Collier DS, Wrenshall LE, Stevens RB. Sitagliptin therapy in kidney transplant recipients with new-onset diabetes after transplantation. *Transplantation* 2011;92:e56–e57
133. Carmody D, Støy J, Greeley SA, Bell GI, Philipson LH. A clinical guide to monogenic diabetes. In *Genetic Diagnosis of Endocrine Disorders*. 2nd ed. Weiss RE, Refetoff S, Eds. Philadelphia, PA, Elsevier, 2016
134. De Franco E, Flanagan SE, Houghton JAL, et al. The effect of early, comprehensive genomic testing on clinical care in neonatal diabetes: an international cohort study. *Lancet* 2015;386: 957–963
135. Sanyour A M, Letourneau L, Knight Johnson AE, et al. GCK-MODY in the US Monogenic Diabetes Registry: description of 27 unpublished variants. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;151:231–236
136. Carmody D, Naylor RN, Bell CD, et al. GCKMODY in the US National Monogenic Diabetes Registry: frequently misdiagnosed and unnecessarily treated. *Acta Diabetol* 2016;53:703–708
137. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanne-Chantelot C. Searching for maturity onset diabetes of the young (MODY): when and what for? *Can J Diabetes* 2016;40:455–461
138. De Franco E, Caswell R, Johnson MB, et al. De novo mutations in EIF2B1 affecting eIF2 signaling cause neonatal/early-onset diabetes and transient hepatic dysfunction. *Diabetes* 2020;69:477–483

139. Shields BM, Hicks S, Shepherd MH, Colclough K, Hattersley AT, Ellard S. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): how many cases are we missing? *Diabetologia* 2010;53:2504–2508
140. Awa WL, Schober E, Wiegand S, et al. Reclassification of diabetes type in pediatric patients initially classified as type 2 diabetes mellitus: 15 years follow-up using routine data from the German/Austrian DPV database. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;94:463–467
141. Shepherd M, Shields B, Hattersley S, et al.; UNITED Team. Systematic population screening, using biomarkers and genetic testing, identifies 2.5% of the U.K. pediatric diabetes population with monogenic diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:1879–1888
142. SEARCH Study Group. SEARCH for Diabetes in Youth: a multicenter study of the prevalence, incidence and classification of diabetes mellitus in youth. *Control Clin Trials* 2004;25:458–471
143. Pihoker C, Gilliam LK, Ellard S, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence, characteristics and clinical diagnosis of maturity onset diabetes of the young due to mutations in HNF1A, HNF4A, and glucokinase: results from the SEARCH for Diabetes in Youth. *J Clin Endocrinol Metab* 2013;98:4055–4062
144. Draznin B (Ed.). *Atypical Diabetes: Pathophysiology, Clinical Presentations, and Treatment Options*. Arlington, American Diabetes Association, 2018
145. DiabetesGenes. MODY Probability Calculator. Accessed 28 October 2020. Available from <https://www.diabetesgenes.org/mody-probabilitycalculator/>
146. Urbanov'a J, Ryp' a'ckov'a B, Proch'azkov'a Z, et al. Positivity for islet cell autoantibodies in patients with monogenic diabetes is associated with later diabetes onset and higher HbA1c level. *Diabet Med* 2014;31:466–471
147. Naylor RN, John PM, Winn AN, et al. Cost effectiveness of MODY genetic testing: translating genomic advances into practical health applications. *Diabetes Care* 2014;37:202–209
148. Shields BM, Shepherd M, Hudson M, et al.; UNITED study team. Population-based assessment of a biomarker-based screening pathway to aid diagnosis of monogenic diabetes in young onset patients. *Diabetes Care* 2017;40:1017–1025
149. Hattersley A, Bruining J, Shield J, Njolstad P, Donaghue KC. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2009;10(Suppl. 12):33–42
150. Rubio-Cabezas O, Hattersley AT, Njolstad PR, et al.; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. The diagnosis and management of monogenic diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):47–64
151. Greeley SAW, Naylor RN, Philipson LH, Bell GI. Neonatal diabetes: an expanding list of genes allows for improved diagnosis and treatment. *Curr Diab Rep* 2011;11:519–532
152. Le Bodic L, Bignon JD, Ragu'enes O, et al. The hereditary pancreatitis gene map: a long arm of chromosome 7. *Hum Mol Genet* 1996; 5:549–554
153. Hardt PD, Brendel MD, Kloer HU, Bretzel RG. Is pancreatic diabetes (type 3c diabetes) underdiagnosed and misdiagnosed? *Diabetes Care* 2008;31(Suppl. 2):S165–S169
154. Woodmansey C, McGovern AP, McCullough KA, et al. Incidence, demographics, and clinical characteristics of diabetes of the exocrine pancreas (type 3c): a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2017;40:1486–1493
155. Duggan SN, Ewald N, Kelleher L, Griffin O, Gibney J, Conlon KC. The nutritional management of type 3c (pancreatogenic) diabetes in chronic pancreatitis. *Eur J Clin Nutr* 2017;71: 3–8
156. Makuc J. Management of pancreatogenic diabetes: challenges and solutions. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2016;9:311–315
157. Andersen DK, Korc M, Petersen GM, et al. Diabetes, pancreatogenic diabetes, and pancreatic cancer. *Diabetes* 2017;66:1103–1110
158. Bellin MD, Gelrud A, Arreaza-Rubin G, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation: summary of an NIDDK workshop. *Ann Surg* 2015;261:21–29
159. Anazawa T, Okajima H, Masui T, Uemoto S. Current state and future evolution of pancreatic islet transplantation. *Ann Gastroenterol Surg* 2018;3:34–42
160. Quartuccio M, Hall E, Singh V, et al. Glycemic predictors of insulin independence after total pancreatectomy with islet autotransplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:801–809
161. Huvinen E, Koivusalo SB, Meinil'a J, et al. Effects of a lifestyle intervention during pregnancy and first postpartum year: findings from the RADIEL study. *J Clin Endocrinol Metab* 2018; 103:1669–1677
162. Yefet E, Jeda E, Tzur A, Nachum Z. Markers for undiagnosed type 2 diabetes mellitus during pregnancy: a population-based retrospective cohort study. *J Diabetes* 2020;12:205–214
163. Kattini R, Hummelen R, Kelly L. Early gestational diabetes mellitus screening with glycated hemoglobin: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can.* 5 April 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1016/j.jogc.2019.12.015
164. Rosenn B, Miodovnik M, Combs CA, Khoury J, Siddiqi TA. Glycemic thresholds for spontaneous abortion and congenital malformations in insulin-dependent diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 1994;84:515–520

165. Schaefer UM, Songster G, Xiang A, Berkowitz K, Buchanan TA, Kjos SL. Congenital malformations in offspring of women with hyperglycemia first detected during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1997;177:1165–1171
166. Poltavskiy E, Kim DJ, Bang H. Comparison of screening scores for diabetes and prediabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;118:146–153
167. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996–2010. *Diabetes Care* 2014;37:1590–1596
168. Peng TY, Ehrlich SF, Crites Y, et al. Trends and racial and ethnic disparities in the prevalence of pregestational type 1 and type 2 diabetes in Northern California: 1996–2014. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:177.e1–177.e8
169. Jovanovič L, Liang Y, Weng W, Hamilton M, Chen L, Wintfeld N. Trends in the incidence of diabetes, its clinical sequelae, and associated costs in pregnancy. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:707–716
170. Mission JF, Catov J, Deihl TE, Feghali M, Scifres C. Early pregnancy diabetes screening and diagnosis: prevalence, rates of abnormal test results, and associated factors. *Obstet Gynecol* 2017;130:1136–1142
171. McIntyre HD, Sacks DA, Barbour LA, et al. Issues with the diagnosis and classification of hyperglycemia in early pregnancy. *Diabetes Care* 2016;39:53–54
172. Buchanan TA, Xiang A, Kjos SL, Watanabe R. What is gestational diabetes? *Diabetes Care* 2007;30(Suppl. 2):S105–S111
173. Noctor E, Crowe C, Carmody LA, et al.; ATLANTIC-DIP investigators. Abnormal glucose tolerance post-gestational diabetes mellitus as defined by the International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Eur J Endocrinol* 2016;175:287–297
174. Kim C, Newton KM, Knopp RH. Gestational diabetes and the incidence of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2002;25: 1862–1868
175. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774–4779
176. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1646–1653
177. Wang C, Wei Y, Zhang X, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:340–351
178. Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002
179. O’Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes* 1964;13:278–285
180. Sacks DA, Hadden DR, Maresh M, et al.; HAPO Study Cooperative Research Group. Frequency of gestational diabetes mellitus at collaborating centers based on IADPSG consensus panel-recommended criteria: the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study. *Diabetes Care* 2012;35:526–528
181. Brown FM, Wyckoff J. Application of one-step IADPSG versus two-step diagnostic criteria for gestational diabetes in the real world: impact on health services, clinical care, and outcomes. *Curr Diab Rep* 2017;17:85
182. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Lowe LP, et al.; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Association of gestational diabetes with maternal disorders of glucose metabolism and childhood adiposity. *JAMA* 2018;320: 1005–1016
183. Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, et al.; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPOFUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019;42:372–380
184. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:1339–1348
185. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS; Australian Carbohydrate Intolerance Study in Pregnant Women (ACHOIS) Trial Group. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2005;352:2477–2486
186. Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, et al. In utero exposure to maternal hyperglycemia increases childhood cardiometabolic risk in offspring. *Diabetes Care* 2017;40:679–686
187. Landon MB, Rice MM, Varner MW, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Mild gestational diabetes mellitus and long-term child health. *Diabetes Care* 2015;38:445–452
188. Vandorsten JP, Dodson WC, Espeland MA, et al. NIH consensus development conference: diagnosing gestational diabetes mellitus. *NIH Consens State Sci Statements* 2013;29: 1–31

189. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131: e49–e64
190. Donovan L, Hartling L, Muise M, Guthrie A, Vandermeer B, Dryden DM. Screening tests for gestational diabetes: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2013;159:115–122
191. Khalafallah A, Phuah E, Al-Barazan AM, et al. Glycosylated haemoglobin for screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus. *BMJ Open* 2016;6:e011059
192. Horvath K, Koch K, Jeitler K, et al. Effects of treatment in women with gestational diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;340:c1395
193. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 1982;144:768–773
194. National Diabetes Data Group. Classification and diagnosis of diabetes mellitus and other categories of glucose intolerance. *Diabetes* 1979; 28:1039–1057
195. Harper LM, Mele L, Landon MB, et al.; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network. Carpenter-Coustan compared with National Diabetes Data Group criteria for diagnosing gestational diabetes. *Obstet Gynecol* 2016;127: 893–898
196. Werner EF, Pettker CM, Zuckerman L, et al. Screening for gestational diabetes mellitus: are the criteria proposed by the international association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups cost-effective? *Diabetes Care* 2012;35: 529–535
197. Duran A, Sáenz S, Torrejón MJ, et al. Introduction of IADPSG criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes mellitus results in improved pregnancy outcomes at a lower cost in a large cohort of pregnant women: the St. Carlos Gestational Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014;37:2442–2450
198. Wei Y, Yang H, Zhu W, et al. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group criteria is suitable for gestational diabetes mellitus diagnosis: further evidence from China. *Chin Med J (Engl)* 2014;127:3553–3556
199. Feldman RK, Tieu RS, Yasumura L. Gestational diabetes screening: the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups compared with Carpenter-Coustan screening. *Obstet Gynecol* 2016;127:10–17
200. Ethridge JK Jr, Catalano PM, Waters TP. Perinatal outcomes associated with the diagnosis of gestational diabetes made by the International Association of the Diabetes and Pregnancy Study Groups criteria. *Obstet Gynecol* 2014;124:571–578
201. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. The impact of adoption of the international association of diabetes in pregnancy study group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:224.e1–224.e9
202. Hutchins J, Barajas RA, Hale D, Escanave E, Lynch J. Type 2 diabetes in a 5-year-old and single center experience of type 2 diabetes in youth under 10. *Pediatr Diabetes* 2017;18:674–677

S 3. Профілактика або відтермінування діабету 2 типу: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2023 (оновлено)

Рекомендація

3.1 Пропонується щонайменше щорічний моніторинг розвитку ЦД 2 типу у хворих на предіабет. E

Рекомендується проводити скринінг на предіабет та ризик діабету 2 типу за допомогою неформальної оцінки факторів ризику (таблиця 2.3) або за допомогою інструменту оцінки, такого як тест ризику Американської діабетичної асоціації (рис. 2.1), щоб рекомендувати надавачам медичних послуг, чи потрібно проводити діагностичний тест для предіабету (таблиця 2.5) та раніше не діагностованого діабету 2 типу (таблиця 2.2) (див. розділ 2 «Класифікація та діагностика діабету», <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>). Тестування пацієнтів з високим ризиком на предіабет є необхідним, оскільки лабораторна оцінка є безпечною та обґрунтованою за вартістю, існує значний час до розвитку діабету 2 типу та його ускладнень, під час яких можна втрутитися, і існує ефективний засіб профілактики діабету 2 типу у тих, у кого встановлено наявність предіабету за рівнем А1С 5,7–6,4% (39–47 ммоль/моль), порушенням толерантності до глюкози або порушенням рівня глюкози натще. Використання А1С для скринінгу на предіабет може бути проблематичним за наявності певних гемоглобінопатій або станів, що впливають на обмін еритроцитів. Див. Розділ 2 «Класифікація та діагностика діабету» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S002>) та розділ 6

«Глікемічні цілі» (<https://care.diabetesjournals.org/lookup/doi/10.2337/dc21-S006>) для отримання додаткової інформації щодо відповідного використання тесту А1С.

ЗМІНА СПОСОБУ ЖИТТЯ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Рекомендації

3.2 Направляйте пацієнтів з предіабетом на інтенсивну програму щодо зміни поведінки, побудовану за Програмою профілактики діабету, щоб досягти і підтримати 7% втрати початкової маси тіла та збільшити фізичну активність до середньої інтенсивності (наприклад, швидку ходьбу) щонайменше до 150 хв на тиждень. **A**

3.3 Для запобігання діабету у осіб з предіабетом можна розглянути різноманітні режими харчування. **B**

3.4 З огляду на економічну ефективність, впроваджуйте програми щодо модифікації поведінки та способу життя для профілактики діабету **A**, такі програми профілактики діабету повинні покриватися сторонніми платниками.

3.5 Виходячи з переваг пацієнта, сертифікована технологічна програма профілактики діабету може бути ефективною для профілактики ЦД 2 типу, і її слід розглянути. **B**

Програма профілактики діабету

Кілька основних рандомізованих контрольованих досліджень, включаючи Програму профілактики діабету (DPP) (1), Фінське дослідження профілактики діабету (DPS) (2), та дослідження профілактики діабету Da Qing (дослідження Da Qing) (3) демонструють, що спосіб життя/поведінкова терапія, що включає індивідуальний низькокалорійний план харчування є високоефективними у профілактиці ЦД 2 типу та покращенні інших кардіометаболічних маркерів (таких як артеріальний тиск, ліпіди та хронічне запалення) (4). Найбільш вагомими доказами ефективності профілактики діабету в США є дослідження DPP (1). DPP продемонструвало, що активне втручання у спосіб життя може зменшити ризик розвитку діабету 2 типу на 58% протягом 3 років. Продовження трьох великих досліджень щодо зміни способу життя з метою профілактики діабету показало стійке зниження ризику переходу в ЦД 2 типу: 39% зниження через 30 років за результатами дослідження Da Qing (5), 43% скорочення протягом 7 років у фінському ДПС (2) та 34% зниження через 10 років (6) та 27% зниження через 15 років (7) у дослідженні результатів Програми профілактики діабету США (DPPOS).

Дві основні цілі інтенсивного втручання DPP полягали в тому, щоб досягти та підтримувати мінімум 7% втрату маси тіла та мати 150 хв фізичної активності на тиждень, подібних за інтенсивністю до швидкої ходьби. Втручання DPP у спосіб життя було цілеспрямованим: усі учасники отримували однакові цілі щодо зниження маси тіла та фізичної активності, але індивідуалізація була дозволена у конкретних методах, що використовуються для досягнення цілей (8). Хоча втрата маси тіла була найважливішим фактором зменшення ризику, також, було виявлено, що досягнення цільової поведінкової мети - принаймні 150 хв фізичної активності на тиждень, навіть без втрати маси тіла, зменшує частоту ЦД 2 типу на 44% (9).

Ціль зниження маси тіла на 7% була обрана, оскільки це було можливо досягти та підтримувати, а також могло зменшити ризик розвитку діабету. Учасникам пропонувалося досягти 7% втрати маси тіла протягом перших 6 місяців програми. Однак довгострокові дані (4 роки) показують максимальну профілактику діабету, яка спостерігається при приблизно 7-10% втраті маси тіла (9). Рекомендований темп схуднення становив 1-2 фунтів/тиждень. Калорії розраховувались шляхом оцінки добових калорій, необхідних для підтримання початкової маси тіла учасника, і віднімання 500–1000 калорій на день (залежно від початкової маси тіла). Спочатку акцент був зроблений на зменшенні загальних жирів у харчуванні. Через кілька тижнів було введено поняття калорійного балансу та необхідності обмежувати калорії, а також жири (8).

Метою фізичної активності було обрано приблизну витрату щонайменше 700 ккал на фізичну активність. Для зручності перекладу цю мету описали, як мінімум 150 хв фізичної активності середньої інтенсивності на тиждень, подібної за інтенсивністю до швидкої ходьби. Учасникам пропонувалось розподілити свою діяльність протягом тижня з мінімальною частотою три рази на тиждень та не менше 10 хв на сеанс. До загальної мети фізичної активності 150 хв на тиждень можна застосовувати максимум 75 хвилин силових тренувань (8).

Для реалізації цілей щодо зниження маси тіла та фізичної активності DPP використовував індивідуальну модель лікування, а не груповий підхід. Цей вибір базувався на бажанні втрутитися до того, як учасники мали можливість захворіти на ЦД або втратити інтерес до програми. Індивідуальний підхід також дозволив адаптувати інтервенції, щоб відобразити різноманітність населення (8).

Втручання DPP здійснювалось, як структурована основна навчальна програма, за якою слідувала більш пластична програма обслуговування окремих занять, групових занять, мотиваційних кампаній та можливостей для перезапуску. Основна навчальна програма з 16 сесій була завершена протягом перших 24 тижнів програми і включала розділи про зниження калорійності харчування, збільшення фізичної активності, навчання самоконтролю, підтримку здорового способу життя та вирішення психологічних, соціальних та мотиваційних проблем. Детальніша інформація доступна щодо основних навчальних програм (8).

Харчування

Рекомендації щодо дієти для зниження маси тіла при проведенні DPP включало зменшення загального вмісту жиру та калорій для запобігання діабету, оскільки ожиріння викликає розвиток ЦД 2 типу (1,8,9). Однак, дані свідчать про те, що не існує ідеального відсотка калорій вуглеводів, білків і жирів для усіх людей для запобігання діабету; (8) тому розподіл макроелементів повинен базуватися на індивідуальній оцінці сучасних режимів харчування, уподобань та метаболічних цілей (10). На підставі інших досліджень зі зміною способу життя, різноманітні режими харчування, що характеризуються загальною кількістю споживаної їжі та напоїв (10,11), також можуть бути доречними для пацієнтів з предіабетом (10), включаючи плани харчування в середземноморському стилі та низьковуглеводні дієти (12-15).

Спостережні дослідження також показали, що вегетаріанські, рослинні (можуть включати деякі продукти тваринного походження) та дієтичні підходи до запобігання гіпертонії (DASH) асоціюються зі зменшенням ризику розвитку діабету 2 типу (16-19). Факти свідчать про те, що загальна якість споживаної їжі (яка вимірюється за індексом здорового харчування, альтернативним індексом здорового харчування та оцінкою DASH), з акцентом на цільнозернові, бобові, горіхи, фрукти та овочі та мінімально перероблену та оброблену їжу, також асоціюється з зменшенням ризику діабету 2 типу (18,20-23). Як і у хворих на цукровий діабет, індивідуальної терапії лікувальним харчуванням (див. розділ 5 «Сприяння зміні поведінки та самопочуття для покращення результатів здоров'я», <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>, для отримання більш детальної інформації) ефективно знижує рівень А1С у осіб з діагнозом предіабет (24).

***Коментар робочої групи:** Зниження маси тіла забезпечує позитивний ефект щодо глікемічного контролю, ліпідів та АТ, особливо у ранній період захворювання. Досягнення зниження маси тіла найефективніше при одночасному застосуванні фізичних навантажень та навчальних програм. Різкі, нефізіологічні обмеження у харчуванні та голодування протипоказані.*

Фізична активність

Подібно до того, як 150 хв на тиждень фізичної активності середньої інтенсивності, наприклад швидкої ходьби, показали корисні ефекти у тих, хто страждає від діабету (1), було

показано, що фізична активність середньої інтенсивності покращує чутливість до інсуліну та зменшує жир на животі у дітей та молодих людей (25,26). На основі цих висновків пацієнтам пропонується просувати програму в стилі DPP, включаючи акцент на фізичну активність, для всіх осіб, для яких встановлено, що вони мають підвищений ризик розвитку діабету 2 типу. На додаток до аеробіки, режим фізичного навантаження, призначений для профілактики діабету, може включати силові тренування (8,27,28). Також потрібно заохочувати зменшення неактивного часу, оскільки це пов'язано з помірно нижчим рівнем глюкози після їжі (29,30). Профілактичні наслідки фізичних вправ поширюються на профілактику гестаційного цукрового діабету (ГЦД) (31).

***Коментар робочої групи:** У пацієнтів з ЦД 2, які отримують інсулін, ПССП, що стимулюють секрецію інсуліну (і вкрай рідко – інші цукрознижувальні засоби), фізична активність може спричинити гіпоглікемію. Протипоказання та запобіжні заходи визначаються наявністю ускладнень ЦД та супутніх захворювань. Наявність ІХС вимагає обов'язкового проведення ЕКГ (за показаннями – навантажувальних проб, тощо) перед початком програми фізичної активності.*

Передача та поширення програм зі зміни способу життя / зміна поведінки для профілактики цукрового діабету

Оскільки інтенсивне втручання у спосіб життя в ДПП було ефективним у профілактиці діабету 2 типу для осіб із високим ризиком захворювання, і програми змін способу життя для профілактики діабету виявилися економічно ефективними, розпочалися більш широкі зусилля щодо розповсюдження масштабних програм зміни поведінки у способі профілактики діабету з охопленням сторонніми платниками (32-36). Групова доставка вмісту DPP у місцях спільноти або первинної медичної допомоги продемонструвала потенціал зменшення загальних витрат на програму, водночас знижуючи вагу та знижуючи ризик діабету (37-41).

Центри з контролю та профілактики захворювань (CDC) розробили Національну програму профілактики діабету (National DPP), ресурс, призначений для представлення таких громадських програм зміни способу життя для запобігання діабету 2 типу серед громад (www.cdc.gov/diabetes/prevention/index.htm). Цей інтернет-ресурс включає розміщення програм зі зміни способу життя для профілактики діабету, визнаних CDC (доступні за посиланням https://nccd.cdc.gov/DDT_DPRP/Programs.aspx). Щоб отримати право на участь у цій програмі, пацієнти повинні мати ІМТ у діапазоні надмірної маси тіла та ризик діабету на основі лабораторних досліджень або позитивного тесту на ризик (доступний за адресою www.Cdc.gov/prediabetes/takethetest/). Результати національної програми захисту прав людини CDC протягом перших 4 років впровадження є багатообіцяючими та демонструють економічну ефективність (42). CDC також розробив Набір інструментів впливу на запобігання діабету (доступний за посиланням <https://nccd.cdc.gov/toolkit/diabetesimpact>), щоб допомогти організаціям оцінити економіку забезпечення або охоплення національної програми зміни способу життя DPP (43). Намагаючись розширити профілактичні послуги з використанням економічно ефективної моделі, яка розпочалась у квітні 2018 року, Центри Medicare та Medicaid Services розширили охоплення Medicare відшкодуванням витрат на національне втручання у спосіб життя DPP для організацій визнаних CDC, які стають постачальником Medicare для цієї послуги (в Інтернеті за посиланням <https://innovation.cms.gov/innovationmodels/medicare-diabetes-preventionprogram>). Місцезнаходження DPP для Medicare доступні в Інтернеті за адресою <https://novac.cms.gov/novation-models/medicarediabetes-prevention-program/mdpp-map>. Щоб отримати право на охоплення Medicare, пацієнти повинні мати ІМТ у діапазоні надмірної маси тіла та лабораторні тести, що відповідають предіабету протягом останнього року. Покриття Medicaid втручанням у стиль життя DPP також розширюється залежно від штату.

Хоча визнані CDC програми зміни стилю життя та послуги DPP Medicare мають переваги у тому, що вони відповідають мінімальним стандартам якості та отримують відшкодування

різними платниками, у таких програмах спостерігається нижчий рівень утримання для молодих дорослих та населення расових / етнічних меншин. Між тим, інші програми та способи зміни способу життя для досягнення цілей профілактики діабету також можуть бути доцільними та ефективними на основі уподобань пацієнта та доступності. Показано, що використання медичних працівників громади для підтримки зусиль DPP забезпечує економію коштів (45,46) (див. Розділ 1 «Покращення догляду та сприяння охороні здоров'я населення», <https://doi.org/10.2337/dc21-S001>, для більше інформації). Використання громадських медичних працівників може полегшити прийняття змін у способі поведінки для профілактики діабету, одночасно подолавши бар'єри, пов'язані із соціальними детермінантами здоров'я, хоча покриття сторонніми платниками іноді залишається проблематичним. Зареєстровані дієтологи-нутриціологи (RDN) можуть допомогти особам, які страждають на діабет, досягти своїх цілей щодо поліпшення звичок харчування, збільшення фізичної активності середньої інтенсивності та досягнення 7-10% втрати початкової маси тіла (10,47-49). Індивідуалізована лікувальна дієтотерапія (див. Розділ 5 «Сприяння зміні поведінки та самопочуття для покращення результатів здоров'я», <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>, для отримання більш детальної інформації) також ефективна для покращення глікемії у осіб з предіабетом (24,47). Крім того, ці випробування, що включали лікувальну дієтичну терапію для пацієнтів з предіабетом, виявили значне зменшення маси тіла, обсягу талії та глікемії. Осіб у яких виявили предіабет, може бути корисно направляти до RDN для індивідуальної лікувальної дієтичної терапії після встановлення діагнозу та через рівні проміжки часу протягом усього режиму лікування (49,50). Інші суміжні медичні працівники, такі як фармацевти та спеціалісти з догляду та лікування діабету, також мають можливість проводити програми зміни поведінки та способу життя і можуть бути задіяні для запобігання діабету (51,52).

Програми, що підтримуються технологіями, можуть ефективно забезпечити програму життя DPP, зменшуючи вагу і, отже, ризик діабету (53-58). Такі програми, що підтримують технології, можуть доставляти інформацію через смартфони, веб-додатки та за допомогою телемедицини, і можуть бути прийнятним та ефективним варіантом подолання бар'єрів, особливо для пацієнтів із низьким рівнем доходу та сільських жителів; однак не усі програми ефективно допомагають людям досягти цілей у профілактиці діабету (53,59-61). Програма розпізнавання діабету CDC (Diabetes Prevention Recognition Program DPRP) (www.cdc.gov/diabetes/prevention/requirements-prepoznavanje.htm) сертифікує технологічні допоміжні умови, ефективні транспортні засоби для програм на базі DPP; такі програми повинні використовувати затверджену навчальну програму, включати взаємодію з тренером та досягти результатів участі в DPRP, звітування про фізичну активність та втрату маси тіла. Тому провайдери повинні розглянути можливість направлення пацієнтів з предіабетом на сертифіковану технологію - програми DPP, що допомагають, на основі уподобань/потреб пацієнта.

ФАРМАКОЛОГІЧНІ ІНТЕРВЕНЦІЇ

Рекомендації

3.6 Терапію метформіном для профілактики ЦД 2 типу слід розглядати у пацієнтів з предіабетом, особливо для тих, хто має ІМТ ≥ 35 кг/м², у віці <60 років та у жінок, які страждали на ЦД вагітних. **A**

3.7 Тривале використання метформіну може бути пов'язане з біохімічним дефіцитом вітаміну B12; розглянути можливість періодичного вимірювання рівня вітаміну B12 у пацієнтів, які отримували метформін, особливо у пацієнтів з анемією або периферичною нейропатією. **B**

Оскільки втрата маси тіла лише завдяки зміні харчової поведінки та фізичним вправам може важко підтримуватись тривалий час (6), людям, які отримують терапію для схуднення, може бути корисною підтримка та додаткові фармакотерапевтичні можливості, якщо це необхідно. Різні фармакологічні засоби, що застосовуються для лікування діабету, були

оцінені для профілактики діабету. Показано, що метформін, інгібітори α -глюкозидази, ліраглутид, тіазолідиндіони та інсулін знижують ризик діабету у хворих на предіабет (62-67); тоді як профілактика діабету не спостерігалася при застосуванні натеглініду (68). Крім того, кілька препаратів для схуднення, таких як орлістат та фентермін-топірамаат були показані в дослідженнях, що вони зменшують частоту виникнення діабету у пацієнтів із предіабетом (69,70). Дослідження інших фармакологічних препаратів показали деяку ефективність у профілактиці діабету валсартаном, але не ефективність рамприлу, протизапальних препаратів або вітаміну D для профілактики діабету (71-75). Однак жоден фармакологічний засіб не був затверджений Управлінням з контролю за продуктами та ліками США спеціально для профілактики діабету. Слід зважити ризик і користь кожного препарату. Метформін має найсильнішу доказову базу (1) і продемонстрував довгострокову безпеку, як фармакологічна терапія для профілактики діабету (76). Щодо інших препаратів, варто враховувати вартість, побічні ефекти та тривалу ефективність.

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою натеглінід в Україні не зареєстрований.

В цілому метформін був менш ефективним, ніж модифікація способу життя в DPP, хоча групові відмінності з часом зменшувались у DPPOS (7), а метформін міг би заощаджувати витрати протягом 10-річного періоду (34). Під час первинного спостереження DPP метформін був таким же ефективним, як і модифікація способу життя учасників з ВМІ ≥ 35 кг/м² та у молодих учасників у віці 25-44 років (1). У DPP для жінок з анамнезом ГЦД метформін та інтенсивна модифікація способу життя призвели до еквівалентного зниження ризику діабету на 50% (77), і обидва втручання залишалися високоефективними протягом 10 років наступного періоду (78). До моменту 15-річного спостереження (DPPOS) дослідницькі аналізи продемонстрували, що учасники з більш високим вихідним рівнем глюкози натще (110 мг/дл проти 95-109 мг/дл) та жінки з історією ГЦД (у порівнянні з жінки без анамнезу ГЦД) зазнали більш високого профілактичного впливу метформіну (порівняно з групою плацебо) (79). В Індійській програмі профілактики діабету (IDPP-1) метформін та втручання у спосіб життя зменшували ризик діабету аналогічно через 30 місяців; слід зазначити, що втручання у спосіб життя в IDPP-1 було менш інтенсивним, ніж у DPP (80). На основі висновків DPP, метформін слід рекомендувати, як варіант для осіб з високим ризиком (наприклад, тих, у кого в анамнезі є ГЦД, або тих, хто має ІМТ ≥ 35 кг/м²) розвитку ЦД. Подумайте про моніторинг рівня вітаміну B12 у тих, хто тривало приймає метформін, щоб перевірити можливий дефіцит (81,82) (див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії», <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>, для більш детальної інформації).

ПРОФІЛАКТИКА СУДИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ І СМЕРТНОСТІ

Рекомендація

3.8 Предіабет асоціюється з підвищеним серцево-судинним ризиком; тому пропонується скринінг та лікування модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань. **В**

3.9 Терапія статинами може збільшити ризик діабету 2 типу у людей із високим ризиком розвитку діабету 2 типу. У таких осіб слід регулярно контролювати рівень глюкози та посилити підходи до профілактики діабету. Не рекомендується припиняти прийом статинів. **Б**

3.10 У людей з інсультом в анамнезі та ознаками резистентності до інсуліну та переддіабетом можна вважати, що піоглітазон знижує ризик інсульту чи інфаркту міокарда. Однак цю перевагу потрібно збалансувати з підвищеним ризиком збільшення ваги, набряку та переломів. **А** Менші дози можуть зменшити ризик побічних ефектів. **С**

Люди з предіабетом часто мають інші фактори ризику серцево-судинної патології, включаючи гіпертонію та дисліпідемію (83), і вони мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань (84,85). Оцінка вживання тютюну та направлення на відмову від

тютюну, якщо вони вказані, повинні бути частиною повсякденного догляду за тими, хто ризикує захворіти на діабет. Варто зазначити, що роки відразу після припинення куріння, можуть представляти собою час підвищеного ризику діабету (86-88), час, коли пацієнти повинні дотримуватися контролю на предмет розвитку діабету та паралельно змінювати спосіб життя на основі фактичних даних для профілактики діабету, описану в цьому розділі. Див. Розділ 5 «Сприяння зміні поведінки та самопочуття для покращення результатів здоров'я» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S005>) для отримання більш детальної інформації. Втручання у спосіб життя з метою зниження маси тіла у досліджуваних популяціях, які перебувають у групі ризику діабету 2 типу, показали зменшення серцево-судинних факторів ризику та необхідності в ліках, що використовуються для лікування цих серцево-судинних факторів ризику (89,90). При більш тривалому спостереженні втручання у спосіб життя для профілактики діабету також запобігало розвитку мікрovasкулярних ускладнень серед жінок, які були зараховані до DPPOS, та серед досліджуваної групи, яка брала участь у дослідженні результатів профілактики діабету в Китаї (7,91). Втручання у спосіб життя в останньому дослідженні також було ефективним у профілактиці серцево-судинних захворювань та смертності на 23 та 30 роках спостереження (3,5). Цілі лікування та терапія гіпертонії та дисліпидемії у первинній профілактиці серцево-судинних захворювань для людей із предіабетом повинні базуватися на рівні їх серцево-судинного ризику, а для виявлення та лікування цих та інших факторів серцево-судинного ризику необхідна підвищена пильність (92).

Цілі догляду, орієнтованого на особистість

Рекомендації

3.11 У дорослих із надмірною вагою/ожирінням із високим ризиком розвитку діабету 2 типу цілі лікування мають включати втрату ваги або запобігання набору ваги, мінімізацію прогресування гіперглікемії та увагу до серцево-судинного ризику та супутніх захворювань. **В**

3.12 Фармакотерапія (наприклад, для контролю ваги, мінімізації прогресування гіперглікемії, зниження ризику серцево-судинних захворювань) може розглядатися як підтримка цілей лікування, орієнтованого на людину. **В**

3.13 Слід розглянути більш інтенсивні профілактичні підходи до осіб, які мають особливо високий ризик прогресування діабету, включаючи осіб з ІМТ ≥ 35 кг/м², тих, хто має вищий рівень глюкози (наприклад, глюкоза в плазмі натщесерце 110–125 мг/дл, Глюкоза через 2 години після зараження 173–199 мг/дл, А1С $\geq 6,0\%$), а також особи з гестаційним цукровим діабетом в анамнезі. **А**

Слід враховувати індивідуальне співвідношення ризик/користь під час скринінгу, втручання та моніторингу, щоб запобігти або відстрочити діабет 2 типу та пов'язані з ним супутні захворювання. Багато факторів, включаючи вік, ІМТ та інші супутні захворювання, можуть впливати на ризик прогресування діабету та ризик ускладнень протягом життя. У дослідженні DPP, до якого були включені особи високого ризику з порушенням толерантності до глюкози, підвищеним рівнем глюкози натщесерце та підвищеним ІМТ, загальна частота діабету в групі плацебо становила 11,0 випадків на 100 людино-років із сукупною частотою діабету протягом 3 років. 28,9%. Характеристики осіб у DPP/DPPOS, які мали особливо високий ризик прогресування діабету (загальна частота діабету 14–22 випадки/100 людино-років), включали ІМТ ≥ 35 кг/м², особи з вищим рівнем глюкози (наприклад, глюкоза в плазмі натще 110–125 мг/дл, глюкоза через 2 години після зараження 173–199 мг/дл і А1С $\geq 6,0\%$), а також особи з гестаційним діабетом в анамнезі. Навпаки, у спільнотному дослідженні ризику атеросклерозу в громадах (ARIC) спостережене спостереження за літніми людьми (середній вік 75 років) з лабораторними доказами переддіабету (на основі А1С 5,7–6,4% та/або рівня глюкози натщесерце 100–125 мг/дл), але не відповідає конкретним критеріям ІМТ, виявили

набагато меншу прогресію до діабету протягом 6 років: 9% пацієнтів з переддіабетом, визначеним за А1С, 8% з порушенням рівня глюкози натще.

Таким чином, важливо індивідуалізувати ризик/користь від втручання та враховувати особистісно орієнтовані цілі. Моделі ризику досліджували користь, засновану на ризику, загалом виявляючи більшу користь від втручання у тих, хто має найвищий ризик (9). Профілактика діабету та спостережні дослідження підкреслюють ключові принципи, які можуть керувати особистісно орієнтованими цілями. У дослідженні DPP, яке охоплювало популяцію високого ризику, яка відповідала критеріям надмірної ваги/ожиріння, втрата ваги була важливим посередником профілактики діабету або його затримки, причому більша метаболічна користь зазвичай спостерігається при більшій втраті ваги. У DPP/DPPOS прогресування діабету, тривалість діабету та середній рівень глікемії були важливими детермінантами розвитку мікросудинних ускладнень. Крім того, здатність досягти нормальної регуляції глюкози, навіть один раз, під час DPP була пов'язана з меншим ризиком діабету та меншим ризиком мікросудинних ускладнень. Спостереження за результатами дослідження Da Qing також показало, що регресія від порушення толерантності до глюкози до нормальної толерантності до глюкози або збереження порушення толерантності до глюкози, а не прогресування до діабету 2 типу наприкінці 6-річного інтервенційного дослідження призвело до значно нижчого ризику серцево-судинної та мікросудинної захворювання старше 30 років. Переддіабет пов'язаний із збільшенням серцево-судинних захворювань і смертності, що підкреслює важливість уваги до серцево-судинного ризику в цій популяції.

Фармакотерапія для контролю ваги (додаткову інформацію див. у Розділі 8 « Ожиріння та контроль ваги для профілактики та лікування діабету 2 типу »), мінімізації прогресування гіперглікемії (докладніше у Розділі 9 « Фармакологічні підходи до лікування глікемії » деталі) та зниження ризику серцево-судинних захворювань (додаткову інформацію див. у розділі 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками ») є важливими інструментами, які можна розглядати як підтримку індивідуальних цілей, орієнтованих на людину, з більш інтенсивними профілактичними підходами, які розглядаються для осіб із високим ризиком прогресування.

Фармакологічні втручання при цукровому діабеті 1 типу

Рекомендація

3.14 Інфузію теплізумабу-mzwv для відстрочення розвитку симптоматичного діабету 1 типу слід розглянути в окремих осіб віком ≥ 8 років із 2 стадією діабету 1 типу. Управління має здійснюватися в спеціалізованому середовищі з відповідним чином підготовленим персоналом. **В**

Теплізумаб було схвалено для відстрочення розвитку діабету 1 типу 3 у дорослих і дітей віком від 8 років із діабетом 1 типу 2 частково на основі результатів ефективності одного дослідження за участю родичів із ризиком діабету 1 типу. У цьому дослідженні 44 особи були рандомізовані на 14-денний курс теплізумабу та 32 на плацебо. На основі моделі пропорційних ризиків Кокса, стратифікованої за віком і статусом перорального тесту на толерантність до глюкози під час рандомізації, середній час до встановлення діагнозу цукрового діабету 1 типу 3 становив 50 місяців у групі теплізумабу та 25 місяців у групі плацебо з різницею у 25 місяців. при середньому періоді спостереження 51 місяць. У попередньо визначених аналізах наявність HLA-DR4 і відсутність HLA-DR3 асоціювалися з більш стійкими відповідями на теплізумаб (коефіцієнт ризику 0,20 [95% ДІ 0,09–0,45] і 0,18 [95% ДІ 0,07–0,45] відповідно. найчастішими побічними реакціями були лімфопенія (73%), а потім висип (36%).

Численні клінічні дослідження проводяться для перевірки методів запобігання або відстрочення початку 3 стадії діабету 1 типу в тих, у кого є ознаки аутоімунітету без

симптомів, або відстрочки втрати секреторної здатності інсуліну після настання 3 стадії, деякі з багатообіцяючими результатами.

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарський засіб теплізумаб в Україні не зареєстровано.

Список літератури

1. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403
2. Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al.; Finnish Diabetes Prevention Study Group. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet* 2006;368:1673–1679
3. Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:474–480
4. Nathan DM, Bennett PH, Crandall JP, et al.; Research Group. Does diabetes prevention translate into reduced long-term vascular complications of diabetes? *Diabetologia* 2019;62: 1319–1328
5. Gong Q, Zhang P, Wang J, et al.; Da Qing Diabetes Prevention Study Group. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:452–461
6. Knowler WC, Fowler SE, Hamman RF, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. 10-year follow-up of diabetes incidence and weight loss in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet* 2009;374:1677–1686
7. Nathan DM, Barrett-Connor E, Crandall JP, et al. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications: the DPP Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:866–875
8. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care* 2002;25:2165–2171
9. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–2107
10. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019;42:731–754
11. Department of Health and Human Services and Department of Agriculture. Dietary Guidelines for Americans 2015–2020, Eighth Edition. Accessed 5 October 2020. Available from <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines>
12. Salas-Salvadó J, Guasch-Ferré M, Lee C-H, Estruch R, Clish CB, Ros E. Protective effects of the Mediterranean diet on type 2 diabetes and metabolic syndrome. *J Nutr* 2016;146:920S–927S
13. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;165:491–500
14. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas M-I, Corella D, Arós F, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;21:e34
15. Stentz FB, Brewer A, Wan J, et al. Remission of pre-diabetes to normal glucose tolerance in obese adults with high protein versus high carbohydrate diet: randomized control trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2016;4:e000258
16. Chiu THT, Pan W-H, Lin M-N, Lin C-L. Vegetarian diet, change in dietary patterns, and diabetes risk: a prospective study. *Nutr Diabetes* 2018;8:12
17. Lee Y, Park K. Adherence to a vegetarian diet and diabetes risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Nutrients* 2017;9:E603
18. Qian F, Liu G, Hu FB, Bhupathiraju SN, Sun Q. Association between plant-based dietary patterns and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Intern Med* 2019;179:1335–1344
19. Esposito K, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Panagiotakos D, Giugliano D. Which diet for prevention of type 2 diabetes? A meta-analysis of prospective studies. *Endocrine* 2014; 47:107–116
20. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014;383:1999–2007
21. Jacobs S, Harmon BE, Boushey CJ, et al. A priori-defined diet quality indexes and risk of type 2 diabetes: the Multiethnic Cohort. *Diabetologia* 2015;58:98–112
22. Chiuve SE, Fung TT, Rimm EB, et al. Alternative dietary indices both strongly predict risk of chronic disease. *J Nutr* 2012;142:1009–1018
23. Schwingshackl IL, Bogensberger B, Hoffmann G. Diet quality as assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension score, and Health Outcomes: an updated systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:74–100.e11
24. Parker AR, Byham-Gray L, Denmark R, Winkle PJ. The effect of medical nutrition therapy by a registered dietitian nutritionist in patients with prediabetes participating in a randomized controlled clinical research trial. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:1739–1748

25. Fedewa MV, Gist NH, Evans EM, Dishman RK. Exercise and insulin resistance in youth: a metaanalysis. *Pediatrics* 2014;133:e163–e174
26. Davis CL, Pollock NK, Waller JL, et al. Exercise dose and diabetes risk in overweight and obese children: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012;308:1103–1112
27. Sigal RJ, Alberga AS, Goldfield GS, et al. Effects of aerobic training, resistance training, or both on percentage body fat and cardiometabolic risk markers in obese adolescents: the healthy eating aerobic and resistance training in youth randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2014;168:1006–1014
28. Dai X, Zhai L, Chen Q, et al. Two-year supervised resistance training prevented diabetes incidence in people with prediabetes: a randomised control trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2019;35:e3143
29. Thorp AA, Kingwell BA, Sethi P, Hammond L, Owen N, Dunstan DW. Alternating bouts of sitting and standing attenuate postprandial glucose responses. *Med Sci Sports Exerc* 2014;46: 2053–2061
30. Healy GN, Dunstan DW, Salmon J, et al. Breaks in sedentary time: beneficial associations with metabolic risk. *Diabetes Care* 2008;31:661–666
31. Russo LM, Nobles C, Ertel KA, Chasan-Taber L, Whitcomb BW. Physical activity interventions in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2015;125:576–582
32. Herman WH, Hoerger TJ, Brandle M, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The cost-effectiveness of lifestyle modification or metformin in preventing type 2 diabetes in adults with impaired glucose tolerance. *Ann Intern Med* 2005;142:323–332
33. Chen F, Su W, Becker SH, et al. Clinical and economic impact of a digital, remotely-delivered intensive behavioral counseling program on Medicare beneficiaries at risk for diabetes and cardiovascular disease. *PLoS One* 2016;11: e0163627
34. Diabetes Prevention Program Research Group. The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012;35:723–730
35. Alva ML, Hoerger TJ, Jeyaraman R, Amico P, Rojas-Smith L. Impact of the YMCA of the USA Diabetes Prevention Program on Medicare spending and utilization. *Health Aff (Millwood)* 2017;36:417–424
36. Zhou X, Siegel KR, Ng BP, et al. Cost effectiveness of diabetes prevention interventions targeting high-risk individuals and whole populations: a systematic review. *Diabetes Care* 2020;43:1593–1616
37. Ackermann RT, Finch EA, Brizendine E, Zhou H, Marrero DG. Translating the Diabetes Prevention Program into the community. The DEPLOY Pilot Study. *Am J Prev Med* 2008;35: 357–363
38. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 163:437–451
39. Li R, Qu S, Zhang P, et al. Economic evaluation of combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015;163: 452–460
40. Gilmer T, O'Connor PJ, Schiff JS, et al. Cost effectiveness of a community-based Diabetes Prevention Program with participation incentives for Medicaid beneficiaries. *Health Serv Res* 2018;53:4704–4724
41. Ackermann RT, Kang R, Cooper AJ, et al. Effect on health care expenditures during nationwide implementation of the Diabetes Prevention Program as a health insurance benefit. *Diabetes Care* 2019;42:1776–1783
42. Ely EK, Gruss SM, Luman ET, et al. A national effort to prevent type 2 diabetes: participant-level evaluation of CDC's National Diabetes Prevention Program. *Diabetes Care* 2017;40:1331–1341
43. Lanza A, Soler R, Smith B, Hoerger T, Neuwahl S, Zhang P. The Diabetes Prevention Impact Tool Kit: an online tool kit to assess the cost-effectiveness of preventing type 2 diabetes. *J Public Health Manag Pract* 2019;25:E1–E5
44. Cannon MJ, Masalovich S, Ng BP, et al. Retention among participants in the National Diabetes Prevention Program lifestyle change program, 2012–2017. *Diabetes Care* 2020;43: 2042–2049
45. The Community Guide. Diabetes prevention: interventions engaging community health workers, 2016. Accessed 5 October 2020. Available from <https://www.thecommunityguide.org/findings/diabetes-prevention-interventions-engaging-community-health-workers>
46. Jacob V, Chattopadhyay SK, Hopkins DP, et al. Economics of community health workers for chronic disease: findings from community guide systematic reviews. *Am J Prev Med* 2019; 56:e95–e106
47. Raynor HA, Davidson PG, Burns H, et al. Medical nutrition therapy and weight loss questions for the Evidence Analysis Library prevention of type 2 diabetes project: systematic reviews. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1578–1611
48. Sun Y, You W, Almeida F, Estabrooks P, Davy B. The effectiveness and cost of lifestyle interventions including nutrition education for diabetes prevention: a systematic review and meta-analysis. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:404–421.e36
49. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of medical nutrition therapy and registered dietitian nutritionists in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:343–353
50. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: a consensus report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care* 2020;43: 1636–1649

51. Hudspeth BD. Power of prevention: the pharmacist's role in prediabetes management. *Diabetes Spectr* 2018;31:320–323
52. Butcher MK, Vanderwood KK, Hall TO, Gohdes D, Helgerson SD, Harwell TS. Capacity of diabetes education programs to provide both diabetes self-management education and to implement diabetes prevention services. *J Public Health Manag Pract* 2011;17:242–247
53. Grock S, Ku J-H, Kim J, Moin T. A review of technology-assisted interventions for diabetes prevention. *Curr Diab Rep* 2017;17:107
54. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Translating the Diabetes Prevention Program into an online social network: validation against CDC standards. *Diabetes Educ* 2014;40:435–443
55. Bian RR, Piatt GA, Sen A, et al. The effect of technology-mediated diabetes prevention interventions on weight: a meta-analysis. *J Med Internet Res* 2017;19:e76
56. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Long-term outcomes of a Web-based diabetes prevention program: 2-year results of a single-arm longitudinal study. *J Med Internet Res* 2015;17:e92
57. Moin T, Damschroder LJ, AuYoung M, et al. Results from a trial of an online diabetes prevention program intervention. *Am J Prev Med* 2018;55:583–591
58. Michaelides A, Major J, Pienkosz E Jr, Wood M, Kim Y, Toro-Ramos T. Usefulness of a novel mobile diabetes prevention program delivery platform with human coaching: 65-week observational follow-up. *JMIR Mhealth Uhealth* 2018; 6:e93
59. Kim SE, Castro Sweet CM, Cho E, Tsai J, Cousineau MR. Evaluation of a digital diabetes prevention program adapted for low-income patients, 2016–2018. *Prev Chronic Dis* 2019; 27:E155
60. Vadheim LM, Patch K, Brokaw SM, et al. Telehealth delivery of the diabetes prevention program to rural communities. *Transl Behav Med* 2017;7:286–291
61. Fischer HH, Durfee MJ, Raghunath SG, Ritchie ND. Short message service text message support for weight loss in patients with prediabetes: pragmatic trial. *JMIR Diabetes* 2019;4: e12985
62. Chiasson J-L, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072–2077
63. leRoux CW, Astrup A, Fujioka K, et al.; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399–1409
64. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J, et al.; DREAM (Diabetes REduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006;368:1096–1105
65. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, et al.; ACT NOW Study. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2011;364:1104–1115
66. Kawamori R, Tajima N, Iwamoto Y, Kashiwagi A, Shimamoto K, Kaku K; Voglibose Ph-3 Study Group. Voglibose for prevention of type 2 diabetes mellitus: a randomised, double-blind trial in Japanese individuals with impaired glucose tolerance. *Lancet* 2009;373:1607–1614
67. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012;367:319–328
68. Holman RR, Haffner SM, McMurray JJ, et al.; NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1463–1476
69. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjostrom L; XENicalin the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of liraglutide as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–161
70. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al. Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014;37:912–921
71. McMurray JJ, Holman RR, Haffner SM, et al.; NAVIGATOR Study Group. Effect of valsartan on the incidence of diabetes and cardiovascular events. *N Engl J Med* 2010;362:1477–1490
72. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, et al.; DREAM Trial Investigators. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006;355:1551–1562
73. Everett BM, Donath MY, Pradhan AD, Thuren T, Pais P, Nicolau JC, et al. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for the prevention and management of diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2018;29:2392–2401
74. Pittas AG, Dawson-Hughes B, Sheehan P, et al.; D2d Research Group. Vitamin D supplementation and prevention of type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:520–530
75. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618–628
76. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2012;35:731–737

77. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774–4779
78. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1646–1653
79. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of metformin on diabetes prevention: identification of subgroups that benefited most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care* 2019;42:601–608
80. Ramachandran A, Snehalatha C, Mary S, Mukesh B, Bhaskar AD, Vijay V; Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP). The Indian Diabetes Prevention Programme shows that lifestyle modification and metformin prevent type 2 diabetes in Asian Indian subjects with impaired glucose tolerance (IDPP-1). *Diabetologia* 2006; 49:289–297
81. Griffin SJ, Bethel MA, Holman RR, et al. Metformin in non-diabetic hyperglycaemia: the GLINT feasibility RCT. *Health Technol Assess* 2018;22:1–64
82. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1754–1761
83. Ali MK, Bullard KM, Saydah S, Imperatore G, Gregg EW. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988–2014. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:392–403
84. Pan Y, Chen W, Wang Y. Prediabetes and outcome of ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2019;28:683–692
85. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2016;355:i5953
86. Yeh H-C, Duncan BB, Schmidt MI, Wang N-Y, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:10–17
87. Oba S, Noda M, Waki K, et al.; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Smoking cessation increases short-term risk of type 2 diabetes irrespective of weight gain: the Japan Public Health Center-Based Prospective Study [published correction appears in *PLoS One* 2013;8:10.1371/annotation/23aa7c42-9a4d42a7-8f50-9d0ac4b85396]. *PLoS One* 2012;7: e17061
88. Hu Y, Zong G, Liu G, Wang M, Rosner B, Pan A, et al. Smoking cessation, weight change, type 2 diabetes, and mortality. *N Engl J Med*. 2018 16; 379:623–632
89. Orchard TJ, Tempromsa M, Barrett-Connor E, et al.; Diabetes Prevention Program Outcomes Study Research Group. Long-term effects of the Diabetes Prevention Program interventions on cardiovascular risk factors: a report from the DPP Outcomes Study. *Diabet Med* 2013;30:46–55
90. Salas-Salvadó J, Díaz-López A, Ruiz-Canela M, et al.; PREDIMED-Plus investigators. Effect of a lifestyle intervention program with energy-restricted Mediterranean diet and exercise on weight loss and cardiovascular risk factors: one-year results of the PREDIMED-Plus Trial. *Diabetes Care* 2019;42:777–788
91. Gong Q, Gregg EW, Wang J, et al. Long-term effects of a randomised trial of a 6-year lifestyle intervention in impaired glucose tolerance on diabetes-related microvascular complications: the China Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Diabetologia* 2011;54:300–307
92. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646

4. КОМПЛЕКСНА МЕДИЧНА ОЦІНКА ТА ОЦІНКА СУПУТНІХ ЗАХВОРЮВАНЬ: СТАНДАРТИ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ ПРИ ДАБЕТИ 2021

Пацієнт-орієнтована комплексна допомога

Рекомендації

4.1 Стиль спілкування повинен бути орієнтований на пацієнта, із застосуванням індивідуального, переконливого мовного підходу та активного сприйняття, з'ясуванням уподобань та переконань людини, а також оцінкою грамотності, уміння рахувати та встановленням потенційних бар'єрів у наданні допомоги з метою покращення показників здоров'я та якості життя пацієнтів.

4.2 Люди з діабетом можуть отримати переваги від роботи злагодженої мультидисциплінарної команди, із залученням спеціалістів з лікування та навчання діабету, медичних працівників первинної ланки, суміжних фахівців, медсестер, дієтологів, спеціалістів з лікувальної фізкультури, фармацевтів, стоматологів, ортопедів та фахівців в галузі психічного здоров'я. **Е**

Успішне медичне обстеження залежить від ефективної взаємодії між пацієнтом та групою осіб, що забезпечують медичну допомогу. Модель надання допомоги при хронічних захворюваннях (1-3) (див. Розділ 1 «Покращення догляду та зміцнення здоров'я серед населення», <https://doi.org/10.2337/dc21-S001>) - це підхід, орієнтований на пацієнта, який вимагає ретельної роботи над взаємозв'язком між пацієнтом та клініцистами, залученими до лікування. Люди, які страждають на діабет, повинні отримувати медичну допомогу від скоординованої міждисциплінарної групи, до складу якої можуть входити наступні фахівці: спеціалісти з лікування та навчання діабету, медичні сестри, фельдшери, дієтологи, фізіотерапевти, фармацевти, стоматологи, ортопеди та фахівці в галузі психічного здоров'я. Особи, які страждають на діабет, повинні брати активну участь в управлінні захворюванням. Пацієнт, його родина або опікуни, а також лікарі та інші представники охорони здоров'я повинні спільно сформулювати план управління діабетом, який включає модифікацію способу життя (див. Розділ 5 «Сприяння змінам поведінки та покращанню самопочуття для оптимізації показників здоров'я», <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>).

Метою лікування діабету є запобігання або відтермінування виникнення ускладнень та оптимізація якості життя (рис. 4.1). Цілі та плани лікування слід складати разом із пацієнтами на підставі їхніх індивідуальних уподобань, цінностей та прагнень. Індивідуальний план управління діабетом повинен враховувати вік пацієнта, когнітивні здібності, шкільні/робочі графіки та умови, розуміння стану власного здоров'я, систему підтримки, схеми харчування, фізичну активність, соціальну ситуацію, фінансові проблеми, культурні чинники, грамотність (у т.ч. математичну), анамнез діабету (тривалість, ускладнення, поточний прийом лікарських засобів), супутні захворювання, пріоритети здоров'я, інші медичні умови, уподобання щодо догляду та очікувану тривалість життя. Слід застосовувати різні стратегії та методи для підтримки зусиль пацієнтів щодо самоконтролю, включаючи навчання навичкам вирішення проблем стосовно всіх аспектів лікування діабету. При спілкуванні лікарів та інших представників охорони здоров'я із пацієнтами з діабетом та їх родинами варто звертати увагу на те, що на контроль глікемії впливають різні чинники, але також підкреслювати, що спільно розроблені плани лікування та здоровий спосіб життя можуть суттєво покращити результати лікування та, відповідно, самопочуття пацієнта (4-7). Таким чином, метою спілкування пацієнта з особами, що надають медичну допомогу є встановлення взаємозв'язку, а також оцінка та вирішення проблем самоконтролю, без звинувачень пацієнта у «неприхильності до лікування» або «невідповідності», якщо результати самоконтролю не є оптимальними (8). Розхожі терміни «неприхильність» та «невідповідність» позначають пасивну, слухняну поведінку пацієнта з діабетом при «виконанні вказівок лікаря», що суперечить активній ролі людей, хворих на цукровий діабет у керівництві щоденним прийняттям рішень, плануванням, моніторингом, в оцінці та вирішенні проблем, що стосуються самоконтролю діабету. Використання підходу, який не передбачає критики чи засудження пацієнта, може допомогти мінімізувати його небажання здійснювати самоконтроль діабету. Співчуття / емпатія та використання прийомів активного слухання, таких як відкриті запитання, рефлексивні висловлювання та узагальнення сказаного пацієнтом може допомогти полегшити спілкування. Усвідомлення пацієнтами власних здібностей або ефективності самостійного управління діабетом є одним із важливих психосоціальних чинників, пов'язаних із поліпшенням самоконтролю та результатів лікування діабету (9-13), що повинно бути метою постійної оцінки, навчання пацієнтів та планування лікування.

Модель мовної комунікації суттєво впливає на сприйняття та поведінку пацієнта. Спілкування між лікарем і пацієнтом за умови дотримання всіх норм етики та деонтології під час лікування та навчання може допомогти покращити інформованість і підвищити мотивацію осіб з діабетом, у той час як засудження та присоромлення можуть підірвати довіру пацієнта до лікаря і викликати небажання виконувати його вказівки.

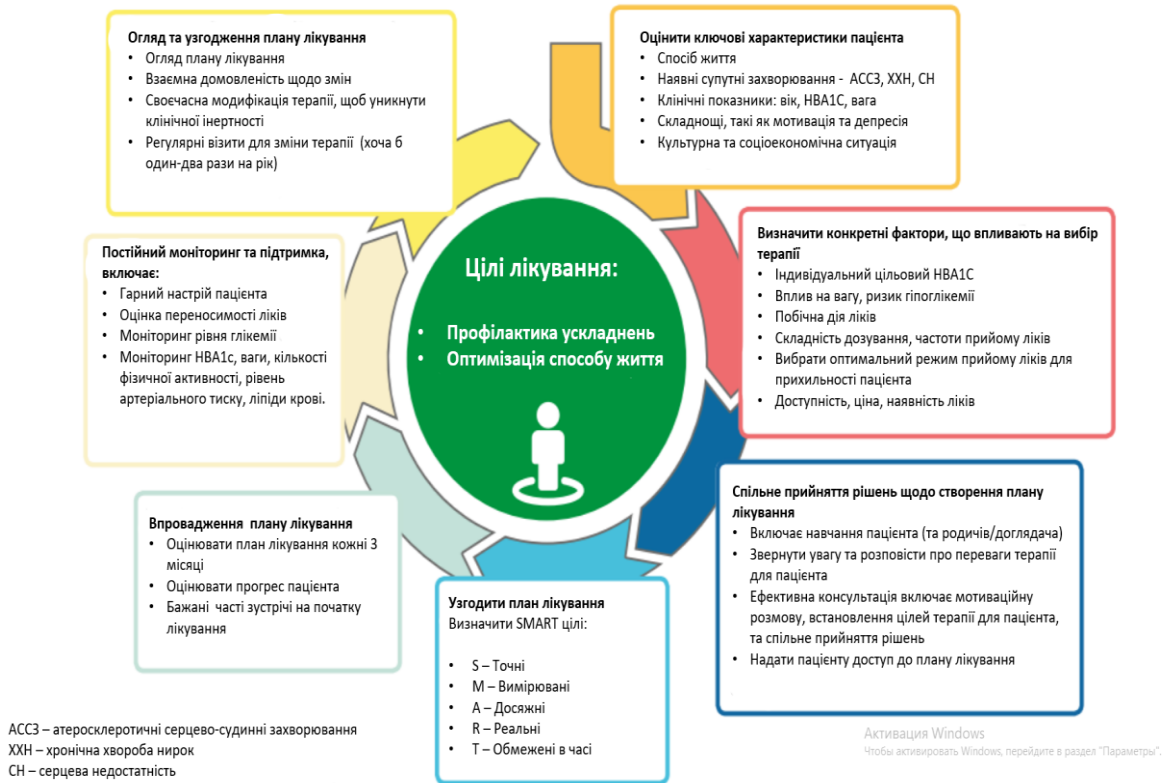


Рисунок 4.1. Або – пацієнт-центричний підхід до лікування пацієнта при цукровому діабеті 2 типу

Американська асоціація діабету (ADA) та Асоціація спеціалістів з догляду та навчання діабету (раніше називалася Американською асоціацією педагогів з діабету) у спільному консенсусі «Використання стилю мовлення у лікуванні та навчанні управлінню діабетом» надає експертну думку авторів щодо застосування мовних підходів медичними працівниками у випадках, коли вони говорять або пишуть про діабет для осіб з діабетом або для професійної аудиторії (14). Хоча для вивчення впливу стилю мовлення на результати управління діабетом необхідні подальші дослідження, Консенсус пропагує п'ять основних рекомендацій щодо даного питання:

- Використовуйте нейтральний стиль мовлення, без засуджень, який базується на фактах, діях або даних фізіології/біології.
- Уникайте мовних клейм.
- Використовуйте стиль мовлення, що базується на переконанні, повазі та вселяє надію.
- Застосовуйте комунікативну модель, що сприяє співпраці між пацієнтами та медичними працівниками.
- Використовуйте стиль мовлення, який орієнтований на людину (наприклад, «особа з цукровим діабетом» замість «діабетик»).

КОМПЛЕКСНЕ МЕДИЧНЕ ОЦІНЮВАННЯ

Рекомендації

4.3 Під час першого відвідування слід провести повне медичне обстеження з метою:

- Підтвердити діагноз та тип ЦД. **A**
- Оцінити наявність ускладнень ЦД та потенційних супутніх захворювань. **A**
- Ознайомитись із попереднім лікуванням та контролем чинників ризику у пацієнтів з ЦД. **A**

- Розпочати залучення пацієнта до розробки плану управління-ЦД. **А**
- Розробити план подальшого лікування. **А**

4.4 Наступний візит повинен охопити більшу частину складових первинного комплексного медичного обстеження (див. таблицю 4.1). **А**

4.5 Постійне управління повинно керуватися оцінкою загального стану здоров'я, ускладнень діабету, серцево-судинного ризику (див. КАЛЬКУЛЯТОР РИЗИКУ, розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками», <https://doi.org/10.2337/dc21-010>), ризику гіпоглікемії та спільним прийняттям рішення щодо постановки терапевтичних цілей. **В**

Комплексне медичне обстеження включає первинне та подальші обстеження, оцінку ускладнень, психосоціальну оцінку, лікування супутніх захворювань із залученням пацієнта протягом усього процесу. Незважаючи на те, що в таблиці 4.1 наведений вичерпний перелік складових медичного обстеження, у клінічній практиці клініцисту може знадобитися визначити пріоритетність з огляду на наявні ресурси та час. Мета – сформулювати завдання перед мультидисциплінарною командою фахівців щодо максимальної підтримки пацієнта з діабетом. На додаток до історії хвороби, фізикального та лабораторного обстежень фахівці повинні оцінити можливості пацієнта щодо самоконтролю діабету, розуміння необхідності модифікації: способу життя, соціальних детермінантів здоров'я та психосоціального здоров'я (див. Розділ 5 «Сприяння змінам поведінки та покращанню самопочуття для оптимізації показників здоров'я», <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>) та надати вказівки щодо рутинних щеплень. Слід враховувати результати оцінки режиму сну та його тривалості; так, за даними метааналізу, погана якість сну, короткий та тривалий сон пов'язані з вищим рівнем HbA1C у людей з діабетом 2 типу (15).

Індивідуально призначені для пацієнта інтервальні контрольні візити повинні відбуватися щонайменше кожні 3-6 місяців, а далі принаймні щороку.

Модифікація способу життя та психосоціальна допомога є наріжними каменями управління діабетом. Пацієнтів слід направляти на навчання та забезпечити підтримку з питань самоконтролю діабету, здійснювати дієтотерапію та психотерапію, якщо це необхідно. Пацієнти повинні отримувати рекомендовані послуги профілактичної допомоги (наприклад, імунізація, онкоскринінг тощо); консультування щодо відмови від куріння; офтальмологічні, стоматологічні та подологічні обстеження.

Оцінка ризику розвитку гострих та хронічних ускладнень діабету та планування лікування є ключовими компонентами первинних та подальших візитів (таблиця 4.2). Ризик атеросклеротичних серцево-судинних захворювань та серцевої недостатності (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками», <https://doi.org/10.2337/dc21S010>), хронічної хвороби нирок (див. Розділ 11 «Мікросудинні ускладнення та догляд за ногами», <https://doi.org/10.2337/dc21-S011>), наявність ретинопатії та ризик гіпоглікемії, пов'язаної з лікуванням (таблиця 4.3), слід використовувати для індивідуалізації глікемічних цілей (див. розділ 6 «Глікемічні цілі», <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>), цільового артеріального тиску та рівня ліпідів, а також для вибору відповідних антидіабетичних препаратів (див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до керування глікемією», <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>), антигіпертензивних засобів та статинотерапії. За необхідності слід організувати додаткові консультації суміжних спеціалістів (таблиця 4.4). Клініцисти повинні забезпечити належне обстеження осіб з цукровим діабетом на наявність ускладнень та супутніх захворювань. Обговорення та впровадження підходів щодо контролю глікемії є тільки одним із завдань, але не єдиною метою зустрічі з пацієнтом.

Таблиця 4.1. Компоненти всебічного медичного спостереження за діабетом під час первинних, послідуєчих та щорічних візитах		Первинний візит	Кожен послідуєчий візит	Щорічно
Попередній анамнез захворювання та сімейний анамнез	Анамнез діабету <ul style="list-style-type: none"> Дані на початку (напр., вік, симптоми) Перегляд попереднього лікування та відповідь на лікування Оцінка частоти/причини/тяжкості стані попередніх госпіталізацій 	✓ ✓ ✓		
	Сімейний анамнез <ul style="list-style-type: none"> Сімейний анамнез діабету у родичів першої лінії Сімейний анамнез аутоімунних розладів 	✓ ✓		
	Анамнез ускладнень та частих супутніх захворювань <ul style="list-style-type: none"> Супутні стани (напр., ожиріння, синдром обструктивного апное сну (СОАС), неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) Гіпертензія або ліпіди не в межах норми Макро- та мікрovasкулярні ускладнення Гіпоглікемія: усвідомлення/частота/причини/тривалість епізодів Наявність гемоглобінопатій або анемії Останній стоматологічний огляд Останній розширений огляд очей Візити до спеціалістів 	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
	Проміжний анамнез <ul style="list-style-type: none"> Зміни в медичному/сімейному анамнезі з часу останнього візиту 		✓	✓
	Поведінкові фактори	<ul style="list-style-type: none"> Режим харчування та анамнез маси тіла Оцінка обізнаності з підрахунком вуглеводів (напр., діабет 1 типу, діабет 2 типу з використанням багаторазових щоденних ін'єкцій для лікування) Фізична активність та режим сну Куріння, вживання алкоголю та інших речовин 	✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓
Медичні препарати і вакцинація	<ul style="list-style-type: none"> Режим лікування на даний час Прихильність до лікування Непереносимість препаратів та побічні реакції Використання компліментарних і альтернативних медичних препаратів Вакцинальний анамнез та потреби 	✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓	✓ ✓ ✓ ✓ ✓
Використання технологій	<ul style="list-style-type: none"> Оцінка використання додатків здоров'я, онлайн навчання, пацієнтських порталів, тощо Моніторинг глюкози (вимірювання/постійний моніторинг глюкози): результати та використання даних Огляд інсулінових помпових налаштувань та використання 	✓ ✓ ✓	✓ ✓	✓ ✓ ✓
	Соціальна мережа			

Оцінка соціального життя	<ul style="list-style-type: none"> • Визначення наявної соціальної підтримки • Визначення сурогатної особи, яка приймає рішення, наявність плану догляду • Визначення соціальних детермінант здоров'я (напр., продовольча безпека, стабільність житла і безпритульність, доступ до транспортування, фінансова безпека, безпека громади) 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ 		<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓
Медичний огляд	<ul style="list-style-type: none"> • Зріст, вага, ІМТ; розвиток/ пубертат у дітей та підлітків • Вимірювання кров'яного тиску • Ортостатичні межі кров'яного тиску (при показаннях) • Фундоскопічний огляд ока (направити до окуліста) • Пальпація щитовидної залози • Огляд шкіри (напр., цілісність шкірних покривів, місця введення інсуліну, ліподистрофія) • Всебічний огляд ніг <ul style="list-style-type: none"> - візуальний огляд (напр., цілісність шкірних покривів, мозолисте утворення, деформація стопи або виразка, нігті на ногах)** - скринінг периферичних артеріальних захворювань (пульс на стопах якщо є зниження кісточково-плечового індексу) - вимірювання температури, відчуття вібрації або піпприк тест, обстеження монофіламент 10 г • Скринінг депресії, занепокоєння та розладів харчування • Розглянути оцінку когнітивних порушень* • Розглянути оцінку функціональної продуктивності* 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓
Лабораторна оцінка	<ul style="list-style-type: none"> • А1С, якщо результати обстеження відсутні за останні 3 місяця • Якщо не виконано/не доступно за останній рік <ul style="list-style-type: none"> - Ліпідний профіль, включаючи загальний рівень холестерину, холестерину ЛПНЩ, холестерину ЛПВЩ та тригліцериди[#] - Печінкові проби - Оцінка співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі - Рівень креатиніну та прогнозованої швидкості клубочкової фільтрації⁺ - Тиреотропний гормон у пацієнтів з діабетом 1 типу[#] - Вітамін В₁₂ якщо отримує метформін (якщо зазначено) - Сироватковий калій у пацієнтів, які приймають інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину та діуретики[†] 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ 	<ul style="list-style-type: none"> ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓ ✓

*у віці 65 років або старше.

[†]може знадобитися збільшити частоту у пацієнтів з хронічним захворюванням нирок або з зміною препаратів, які впливають на функцію нирок або сироватковий калій (див. таблиця 11.1).

може також потребувати перевірки після призначення або зміни дози препаратів, які впливають на показники (напр., діабетичні препарати, гіпертензивні препарати, препарати для зниження холестерину або тиреоїдні гормони).

^у людей без дисліпідемії, або які не отримують препарати для зниження холестерину, тестування може бути не так часто.

**повинно бути здійснено під час кожного візиту пацієнтам зі зниженням чутливості, виразками в анамнезі, або ампутацією.

Таблиця 4.2. Оцінка та планування лікування*

Оцінка ризику ускладнень цукрового діабету

- з АСССЗ та анамнез серцевої недостатності
- Фактори ризику ASCVD та 10-річна оцінка ризику АСССЗ
- Стадії хронічного захворювання нирок (див. таблицю 11.1)
- Ризик гіпоглікемії (див. таблицю 4.3)

Постановка цілей

- Встановіть цільовий показник А1С/глюкози в крові
- Якщо є гіпертонія, встановіть цільовий артеріальний тиск
- Цілі самостійного контролю діабету

- Терапевтичні плани лікування
- Управління способом життя
- Фармакологічна терапія: зниження рівня глюкози
- Фармакологічна терапія: фактори ризику серцево-судинних захворювань та нирок
- Використання приладів для моніторингу рівня глюкози та введення інсуліну
- Звернення до освітніх закладів з діабету та медичних спеціалістів (за потреби)

АСССЗ, атеросклеротичні серцево-судинні захворювання. *Оцінка та планування лікування є основними компонентами початкового та всіх наступних відвідувань.

Таблиця 4.3. Оцінка ризику гіпоглікемії

Фактори, які підвищують ризик гіпоглікемії, пов'язані з лікуванням

- Використання інсуліну або секретогігів інсуліну (тобто, сульфонілсечовини, меглітиніди)
- Порушення функції нирок або печінки
- Більш тривала тривалість діабету
- Слабкість і старший вік
- Когнітивні порушення
- Порушення контррегуляторної реакції, несвідомість гіпоглікемії
- Фізична або інтелектуальна недостатність, яка може погіршити поведінкову реакцію на гіпоглікемію
- Вживання алкоголю
- Поліпрагмазія (особливо інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, неселективні b-блокатори)

На додаток до індивідуальних факторів ризику, розгляньте можливість використання комплексних моделей прогнозування ризику (102).

Див. посилання 103-107.

Таблиця 4.4. Направлення для надання первинної медичної допомоги

- Офтальмолог для щорічного огляду ока (розширення зіниць)
- Планування сім'ї для жінок репродуктивного віку
- Зареєстрований нутриціолог-дієтолог для призначення лікувального харчування
- Навчання та підтримка щодо самостійного лікування діабету
- Стоматолог для комплексного стоматологічного та пародонтологічного огляду
- Фахівець з психічного здоров'я, якщо є показання
- Аудіологія, якщо є показання

ІМУНІЗАЦІЯ

Рекомендація

4.6 Забезпечити проведення рекомендованих щеплень дітям та дорослим з ЦД відповідно до календаря профілактичних щеплень (див. таблицю 4.5 щодо щеплень, що настійно рекомендуються дорослим з ЦД). **A**

Питання важливості планових щеплень для людей, які страждають на діабет набуло особливої актуальності через пандемію коронавірусу 2019 (COVID-19). Попередження інфекцій у такий спосіб не тільки безпосередньо запобігає захворюваності, але також зменшує кількість госпіталізацій, що може додатково знизити ризик зараження такими інфекціями, як COVID-19. Діти та дорослі, які страждають на діабет, повинні отримувати щеплення відповідно до вікових рекомендацій (16,17). Центр з контролю та профілактики захворювань (CDC) надає графіки вакцинації, особливо для дітей, підлітків та дорослих із діабетом (див. <https://www.cdc.gov/vaccines/>). Консультативний комітет CDC з практики імунізації (ACIP) створює рекомендації на основі власного аналізу та рейтингу доказів, наведених у таблиці 4.5 для обраних щеплень. Дані рекомендації були переглянуті після прийняття Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) у 2010 році, а потім у 2018 році The Evidence to Decision or Evidence to Recommendation (EtR) (18). Тут ми обговоримо особливу важливість конкретних вакцин.

Грип

Грип – це поширене інфекційне захворювання, якому можна запобігти шляхом вакцинації, пов'язане із високою захворюваністю та смертністю серед вразливих верств населення, включаючи молодь та дорослих людей з хронічними захворюваннями. Встановлено, що вакцинація проти грипу осіб з діабетом суттєво зменшує ризик захворювання на грип та госпіталізацію пацієнтів (19). Враховуючи переваги щорічної вакцинації проти грипу, її проведення рекомендується усім особам у віці старше 6 місяців, які не мають протипоказань. Вакцинація проти грипу є надзвичайно важливою в наступному році, оскільки очікується значне поширення небезпечного SARS-CoV-2 та вірусів грипу у 2020-2021 рр. (20). Жива атенуйована вакцина проти грипу (LAIV) з трансназальним шляхом введення є найкращим вибором для пацієнтів від 2 до 49 років, зокрема для дорослого населення та невагітних, але потрібно утримуватись від застосування LAIV у пацієнтів із хронічними захворюваннями, такими як діабет; натомість рекомендується використовувати неактивну або рекомбінантну вакцинацію проти грипу. Для осіб віком ≥ 65 років може бути додаткова користь від високої дози чотиривалентної інактивованої вакцини проти грипу (20).

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарський засіб Жива атенуйована вакцина проти грипу (LAIV) з трансназальним шляхом введення в Україні не зареєстрований.

Пневмококова пневмонія

Як і грип, пневмококова пневмонія є поширеним захворюванням, якому можна запобігти шляхом проведення вакцинації. Люди з діабетом мають підвищений ризик бактеріємічної форми пневмококової інфекції і, як повідомляється, мають високий ризик внутрішньолікарняної бактеріємії із смертністю до 50 % (20). Існує два типи вакцинації: 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина (PPSV23) та 13-валентна пневмококова кон'югована вакцина (PCV13) з чіткими графіками проведення вакцинації для дітей та дорослих. Усім дітям рекомендується отримувати чотиридозову серію PCV13 у 15-місячному віці. Для дітей з діабетом, яким проведені неповні серії у віці 2-5 років, CDC рекомендує наздоганяти графік, щоб забезпечити введення чотирьох доз. Дітям з діабетом у віці 6-18 років також рекомендується введення однієї дози PPSV23, бажано після отримання PCV13. Для дорослих з діабетом рекомендована одна доза PPSV23 у віці від 19 до 64 років, наступна доза - у віці > 65 років. PCV13 більше не рекомендована для пацієнтів старше 65 років через

зниження темпів пневмонії, викликаной цими штамми (22). Пацієнти старшого віку повинні обговорити питання та прийняти рішення спільно зі своїм лікарем, щоб визначити індивідуальні ризики та переваги. PCV13 рекомендується пацієнтам із імуносупресивними станами, такими як аспленія, термінальна стадія хронічної хвороби нирок, за наявності кохлеарних імплантатів або лікворореї (23). Деяким пацієнтам похилого віку, які проживають у спеціалізованих геріатричних закладах, також можна розглянути доцільність вакцинації PCV13. Якщо існує необхідність проведення вакцинації PCV13, її слід здійснити до наступної дози PPSV23.

***Коментар робочої групи:** Станом на 01.02.2024 лікарський засіб 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина (PPSV23) в Україні не зареєстрований.*

Гепатит В

Порівняно із загальною популяцією, у людей із ЦД 1 або 2 типу частота гепатиту В є вищою, що може бути пов'язано із контактом з інфікованою кров'ю або неправильним використанням обладнання (прилади для контролю глюкози або інфіковані голки). Через більшу ймовірність інфікування, вакцина проти гепатиту В рекомендована для дорослих із діабетом віком < 60 років. Для дорослих у віці ≥ 60 років вакцина проти гепатиту В може вводитися на розсуд лікуючого лікаря залежно від вірогідності пацієнта заразитися гепатитом В.

COVID-19 (оновлення 2023)

Станом на вересень 2022 року вакцини проти COVID-19 рекомендовані всім дорослим і деяким дітям, включаючи людей з діабетом, згідно з дозволом Управління з контролю за продуктами й ліками США (FDA) (24) . Бівалентний бустер, що захищає від варіанту та оригінального штаму омікрон, тепер для багатьох замінив моновалентний бустер.

Для людей віком від 6 місяців до 17 років більшість може отримати 1 і 2 дози моновалентної вакцини Moderna з інтервалом принаймні 4–8 тижнів. Для тих, хто має помірний або серйозний імунodefіцит, дози 1 і 2 і дози 2 і 3 повинні бути принаймні 4 тижні.

Для моновалентної вакцини Pfizer-BioNTech для більшості людей віком від 6 місяців до 4 років інтервал між дозами 1 і 2 має бути принаймні 3–8 тижнів, а дози 2 і 3 — принаймні 8 тижнів. Для дітей віком від 6 місяців до 4 років, які мають помірний або серйозний ураження, дози 1 і 2 повинні бути принаймні 4 тижні, а дози 2 і 3 — принаймні 4 тижні. Для більшості людей віком 5–11 років між дозами 1 і 2 має бути принаймні 3–8 тижнів, а між дозами 2 і 3 — принаймні 5 місяців. Для тих, хто має помірний або серйозний імунodefіцит, дози 1 і 2 повинні бути принаймні 3 тижні, а дози 2 і 3 повинні бути принаймні 8 тижнів. Для більшості людей віком 12–17 років між дозами 1 і 2 має бути принаймні 3–8 тижнів. Для тих, хто має помірний або важкий імунodefіцит, дози 1 і 2 повинні бути принаймні 3 тижні, а дози 2 і 3 повинні бути принаймні 4 тижні.

Для вакцини Novavax для більшості людей старше 12 років між дозами 1 і 2 має бути принаймні 3–8 тижнів. Для тих, хто має помірний або важкий імунodefіцит, дози 1 і 2 повинні бути принаймні 3 тижні. Для більшості людей віком ≥ 18 років, які отримують вакцину Moderna, між дозами 1 і 2 має бути принаймні 4–8 тижнів. Для тих, хто має помірний або серйозний ураження, дози 1 і 2 повинні бути принаймні 4 тижні, а дози 2 і 3 принаймні 4 тижні. Для більшості людей, які отримують вакцину Pfizer-BioNTech, між дозами 1 і 2 має бути принаймні 3–8 тижнів. Для тих, хто має помірний або серйозний ураження, дози 1 і 2 повинні бути принаймні 3 тижні, а дози 2 і 3 принаймні 4 тижні.

Для більшості людей віком ≥ 18 років, які отримують вакцину Novavax, дози 1 і 2 повинні бути принаймні через 3–8 тижнів. Для тих, хто страждає від помірного або серйозного ураження, дози 1 і 2 повинні бути принаймні через 3 тижні. Моновалентна вакцина Janssen наразі дозволена для використання в певних обмежених ситуаціях з міркувань безпеки.

Для більшості людей віком 12–17 років, які отримали вакцину Moderna, бівалентну бустерну вакцину Pfizer-BioNTech можна вводити щонайменше через 8 тижнів після доз 2 і 3. Для тих, хто має помірний або серйозний ураження, дози 3 і 4 мають становити щонайменше 8 тижнів з різницею в тижні.

Для більшості людей віком 12–17 років, які отримали вакцину Pfizer-BioNTech, бівалентну бустерну вакцину Pfizer-BioNTech можна вводити щонайменше протягом 8 тижнів після доз 2 і 3. Для тих, хто має помірний або важкий ураження, дози 3 і 4 мають бути щонайменше 8 тижнів.

Для більшості людей віком ≥ 12 років, які отримують вакцину Novavax, бівалентну бустерну вакцину Pfizer-BioNTech можна вводити у вигляді доз 2 і 3 з інтервалом принаймні 8 тижнів. Людям із помірним або важким імунodefіцитом дози 2 і 3 слід вводити з інтервалом не менше 8 тижнів.

Особи віком ≥ 18 років, які отримують вакцину Moderna, можуть отримати двовалентну бустерну вакцину Moderna через 8 тижнів після останньої дози. Особи віком ≥ 18 років, які отримують вакцину Pfizer-BioNTech, можуть отримати двовалентну бустерну вакцину Pfizer-BioNTech через 8 тижнів після останньої дози. Ті, хто отримує вакцину Janssen, можуть отримати двовалентний бустер Moderna або Pfizer-BioNTech через 8 тижнів після останньої дози. Ті, хто отримує вакцину Novavax у віці ≥ 12 років, можуть отримати двовалентну бустерну вакцину Moderna або Pfizer-BioNTech через 8 тижнів після останньої дози.

ОЦІНКА СУПУТНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ

Окрім оцінки ускладнень, пов'язаних з діабетом, клініцисти та їх пацієнти повинні знати про загальні супутні захворювання, які впливають на осіб із ЦД та можуть ускладнити їх ведення (24-28). Супутні захворювання в осіб з ЦД - це хвороби, на які дана категорія пацієнтів страждає частіше, ніж люди відповідного віку без діабету. Цей розділ обговорює багато загальних супутніх захворювань, що спостерігаються у хворих на діабет, але не обов'язково включає всі нозології, про які повідомлялося.

Аутоімунні захворювання

Рекомендації

4.7 Пацієнтів з ЦД 1 типу слід обстежувати на наявність аутоімунного захворювання щитоподібної залози незабаром після встановлення діагнозу та періодично після цього. **В**

4.8 Дорослі пацієнти з ЦД 1 типу повинні проходити обстеження на целиакію, за наявності шлунково-кишкових симптомів, ознак або лабораторних проявів, що свідчать про целиакію. **В**

Люди з ЦД 1 типу мають підвищений ризик розвитку інших аутоімунних захворювань, серед яких найбільш поширеними є захворювання щитоподібної залози, целиакія та перніціозна анемія (дефіцит вітаміну В12) (29). Інші супутні захворювання включають аутоімунний гепатит, первинну недостатність надниркових залоз (хвороба Аддісона), дерматоміозит та міастенія (30-33). ЦД 1 типу може також виникати паралельно з іншими аутоімунними захворюваннями в контексті певних генетичних розладів або полігландулярних аутоімунних синдромів (34).

Таблиця 4.5. Настійно рекомендовані щеплення для дорослих пацієнтів з цукровим діабетом (Консультативний комітет з питань імунізації, Центри контролю та профілактики захворювань)

Щеплення	Рекомендовані вікові групи	Кратність	Тип доказу GRADE*	Посилання
Гепатит В	< 60 років; ≥ 60 - річний вік обговорюйте з лікарем	Дво- або тридозовий ряд	2	Центри контролю та профілактики захворювань (CDC). Використання вакцинації проти гепатиту В для дорослих із цукровим діабетом: рекомендації Консультативного комітету з практики імунізації (ACIP). MMWR 2011; 60: 1709–1711
Вірус папіломи людини (ВПЛ)	≤ 26 років; 27-45 років також можуть бути вакциновані проти ВПЛ після обговорення зі своїм лікарем	Три дози протягом 6 місяців	2 для жінок 3 для чоловіків	Meites E, Szilagyi PG, Chesson HW, Unger ER, Romero JR, Markowitz LE Вакцинація дорослих від вірусу папіломи людини: оновлені рекомендації Консультативного комітету з питань імунізації. MMWR 2019; 68: 698–702
Грип	Усі пацієнти; не рекомендується отримувати живу ослаблену вакцину проти грипу	Щорічно	-	Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, Rivetti A. Вакцини для профілактики грипу у літніх людей. Cochrane Database Syst Rev 2018; 2: CD004876
Пневмонія (PPSV23 [Pneumovax])	19-64 рік, вакцинувати Пневмоваксом ≥ 65 років, отримати другу дозу Пневмоваксу, щонайменше через 5 років після попередньої вакцини Пневмовакс	Одна доза Одна доза; якщо було введено PCV13, то PPSV23 ≥ 1 рік після PCV13 і ≥ 5 років після будь-якого PPSV23 у віці < 65 років	2 2	CDC. Оновлені рекомендації щодо профілактики інвазивної пневмококової інфекції серед дорослих, які використовують 23-валентну пневмококову полісахаридну вакцину (PPSV23). MMWR 2010; 59: 1102–1106 Falkenhorst G, Renschmidt C, Harder T, Hummers-Pradier E, Wichmann O, Bogdan C. Ефективність 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини (PPV23) проти пневмококової хвороби у літніх людей: систематичний огляд та мета-аналіз. PLOS ONE 2017; 12: e0169368

Пневмонія (PCV13 [Pnevnar])	19-64 роки, без рекомендацій ≥65 років, без імунодефіцитних станів (наприклад, хронічної ниркової недостатності), кохлеарного імплантату, витоку спинномозкової рідини, спільне обговорення з лікарем щодо прийняття рішень	Не проводиться Одна доза	3	Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Використання 13-валентної пневмококової кон'югованої вакцини та 23-валентної пневмококової полісахаридної вакцини серед дорослих у віці 65 років: оновлені рекомендації Консультативного комітету з практики імунізації. MMWR 2019; 68: 1069–1075
Правець, дифтерія, коклюш	Усі дорослі; вагітним жінкам слід отримати додаткову дозу	Бустер кожні 10 років	2 за ефективність, 3 за безпеку	Havers FP, Moro PL, Hunter P, Hariri S, Bernstein H. Використання правцевого анатоксину, редукованого дифтерійного анатоксину та безклітинної кашлюкової вакцини: оновлені рекомендації Консультативного комітету з практики імунізації в США, 2019. MMWR 2020; 69: 77–83
Герпес зостер	≥50 років	Дві дози Shingrix, навіть якщо були раніше вакциновані	1	Dooling KL, Guo A, Patel M, et al. Рекомендації Консультативного комітету з питань імунізації щодо застосування вакцин проти герпесу. MMWR 2018; 67: 103–108
GRADE, Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation – Оцінювання оцінки, розробка та відслідковування рекомендацій; PCV13, 13-валентна пневмококова кон'югована вакцина; PPSV23, 23-валентна пневмококова полісахаридна вакцина. *Тип доказів: 1 - рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) або переважні докази спостережних досліджень; 2 - РКД з важливими обмеженнями, або винятково переконливими доказами спостережних досліджень; 3 - обсерваційних досліджень або РКД із значними обмеженнями; і 4 - клінічний досвід і спостереження, обсерваційні дослідження з важливими обмеженнями або РКД з кількома основними обмеженнями. Щоб отримати вичерпний список, зверніться до Центрів контролю та профілактики захворювань за адресою https://www.cdc.gov/vaccines/ .				

Враховуючи високу поширеність, неспецифічні симптоми та латентний початок первинного гіпотиреозу, рекомендується плановий скринінг на дисфункцію щитоподібної залози для усіх пацієнтів з ЦД 1 типу. Скринінг на целиакію слід розглядати у дорослих пацієнтів із сугестивними симптомами (наприклад, діареєю, мальабсорбцією, болями в животі) або певними ознаками (наприклад, остеопороз, дефіцит вітамінів, залізодефіцитна анемія) (35,36). Вимірювання рівня вітаміну В12 слід розглядати у пацієнтів із ЦД 1 типу та периферичною нейропатією або анемією невідомого походження.

Рак

Цукровий діабет асоціюється з підвищеним ризиком розвитку раку печінки, підшлункової залози, ендометрія, товстої/прямої кишки, молочної залози та сечового міхура (37). Така асоціація може бути наслідком спільних чинників ризику для діабету 2 типу та онкологічних захворювань (старший вік, ожиріння та фізична неактивність), але також може бути обумовлена факторами, пов'язаними з діабетом (38), такими як фізіологія основного захворювання або терапією діабету, хоча даних про цей взаємозв'язок наразі мало. Пацієнтам з діабетом слід наполегливо рекомендувати проходити рекомендовані вікові та статеві скринінгові обстеження на рак та знижувати його модифіковані фактори ризику (ожиріння, гіподинамія та куріння). Нові випадки атипового діабету (худорлява тілобудова, відповідний обтяжений сімейний анамнез) у пацієнтів середнього та старшого віку можуть вказувати на аденокарциному підшлункової залози (39). Однак за відсутності інших симптомів (наприклад, втрата маси тіла, біль у животі), плановий скринінг усіх таких пацієнтів наразі не рекомендується.

Когнітивні розлади / Деменція

Рекомендація

4.9 За наявності когнітивних порушень схеми лікування діабету повинні бути максимально спрощені та адаптовані для мінімізації ризику гіпоглікемії. **В**

Цукровий діабет асоціюється із суттєво підвищеними ризиком розвитку та швидкістю зниження когнітивних функцій та підвищеним ризиком деменції (40,41). Нещодавній метааналіз результатів проспективних обсерваційних досліджень осіб із діабетом показав підвищений ризик усіх типів деменції на 73%, зокрема на 56% - деменції альцгеймерівського типу та на 127% - судинної деменції порівняно з особами без діабету (42). Також встановлено, що люди із хворобою Альцгеймера мають більше шансів на розвиток діабету, ніж особи без цього захворювання. У 15-річному проспективному дослідженні із залученням осіб віком > 60 років, наявність попереднього діабету суттєво збільшила захворюваність на деменцію з усіх причин, деменцію альцгеймерівського типу та судинну деменцію порівняно з особами з нормальною толерантністю до глюкози залежно від віку та статі (43). Див. Розділ 12 «Люди похилого віку» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S012>) для більш детального обговорення питання скринінгу когнітивних порушень.

Гіперглікемія

У пацієнтів хворих на ЦД 2 типу ступінь та тривалість гіперглікемії пов'язані з деменцією. Швидша втрата когнітивних функцій пов'язана як із зростанням рівня HbA1C, так й з більшою тривалістю діабету (42). Дослідження ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) показало, що кожен 1% підвищення рівня HbA1C пов'язаний із зниженням когнітивних функцій у осіб з ЦД 2 типу (44). Водночас, це випробування не виявило різниці в когнітивних результатах учасників, рандомно поділених на групи інтенсивного та стандартного глікемічного контролю, підтверджуючи рекомендацію, що не слід застосовувати інтенсивний контроль глікемії для поліпшення когнітивних функцій у осіб із ЦД 2 типу (45).

Гіпоглікемія

При ЦД 2 типу важка гіпоглікемія пов'язана зі зниженням когнітивних функцій і навпаки. У довгостроковому дослідженні літніх пацієнтів з ЦД 2 типу в осіб з одним або кількома зареєстрованими епізодами важкої гіпоглікемії поступово збільшувався ризик розвитку деменції (46). Дослідження ACCORD також показало, що із зниженням когнітивних функцій зростає ризик виникнення важкої гіпоглікемії (47). Індивідуальна корекція антигіперглікемічної терапії може дозволити запобігти виникненню гіпоглікемії у осіб з когнітивними дисфункціями. Див. Розділ 12 «Люди похилого віку» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S012>) для більш детального обговорення гіпоглікемії у літніх пацієнтів із ЦД 1 та 2 типу.

Харчування

У одному з досліджень дотримання середземноморської дієти асоціювалось з поліпшенням когнітивних функцій (48). Однак, нещодавній Кокранівський огляд не виявив достатньо доказів, щоб рекомендувати будь-які конкретні дієти-для профілактики та лікування когнітивної дисфункції (49).

Статини

Систематичний огляд повідомляє, що докази несприятливого впливу статинів на когнітивні функції наразі відсутні (50). Бази даних постмаркетингового нагляду Американської адміністрації з питань харчових продуктів і медикаментів також виявили низький рівень доказовості повідомлень про когнітивні побічні явища, включаючи когнітивну дисфункцію або деменцію; у випадку застосування статинів дані були подібні до показників, які реєструвались при використанні стандартних антигіпертензивних препаратів (50). Отже, побоювання щодо можливого зниження когнітивних функцій не повинно бути перешкодою для призначення статинів пацієнтам з ЦД та високим ризиком серцево-судинних захворювань.

Неалкогольна жирова хвороба печінки

Рекомендація

4.10 Пацієнти з ЦД 2 типу або предіабетом та підвищеними рівнями печінкових трансаміназ (АЛТ) або стеатогепатозом повинні пройти УЗД-обстеження на наявність неалкогольного стеатогепатиту та фіброзу печінки. **С**

Діабет асоційований з розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки, включаючи її більш важкі прояви неалкогольного стеатогепатиту, фіброзу печінки, цирозу та гепатоцелюлярної карциноми (51). Підвищення концентрації печінкових трансаміназ пов'язане із більшими ІМТ, об'ємом талії, рівнями тригліцеридів та зниженням рівня ЛПВЩ. Для оцінки ризику розвитку фіброзу можуть використовуватися неінвазивні тести, такі як еластографія або біомаркери фіброзу, але для підтвердження діагнозу може знадобитися консультація гепатолога та проведення біопсії печінки (52). Заходи, спрямовані на покращення метаболічних порушень у пацієнтів хворих на ЦД (втрата маси тіла, контроль глікемії та лікування специфічними антигіперглікемічними та гіполіпідемічними препаратами) також ефективні для лікування неалкогольної жирової хвороби печінки (53,54). Було доведено, що лікування піоглітазоном, вітаміном Е та ліраглутидом неалкогольного стеатогепатиту, підтвердженого за допомогою біопсії, покращує гістологію печінки, але вплив на більш віддалені клінічні результати невідомий (55-57). Лікування іншими агоністами рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 та інгібіторами натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу показало перспективу в попередніх дослідженнях, хоча користь може бути опосередкована, принаймні частково, втратою маси тіла (57-59).

Вірусний гепатит С

Інфікування вірусом гепатиту С (ВГС) асоціюється з більшою поширеністю ЦД 2 типу, який спостерігається приблизно у третини осіб з хронічною ВГС-інфекцією. ВГС може погіршити метаболізм глюкози за кількома механізмами, включаючи безпосередньо вірусні білки та опосередковано, змінюючи рівень прозапальних цитокінів (60). Застосування сучасних противірусних препаратів прямої дії викликає стійку вірусологічну реакцію (із одужанням майже в усіх випадках) і, як повідомляється, покращує метаболізм глюкози у осіб з ЦД (61). Метааналіз спостережних досліджень виявив зниження рівня НbA1C на 0,45 % (95% ДІ від 20,60 до 20,30) та зменшення потреби в антигіперглікемічних препаратах після успішної елімінації ВГС-інфекції (62).

Панкреатит

ЦД пов'язаний із захворюваннями екзокринної частини підшлункової залози, такими як панкреатит, що може порушити структуру та/або функцію підшлункової залози, часто призводячи як до екзокринної, так і до ендокринної дисфункції. Близько половини пацієнтів з ЦД можуть мати певний ступінь порушень функції екзокринної частини підшлункової залози (63). Люди з ЦД мають приблизно в два рази вищий ризик розвитку гострого панкреатиту (64).

І навпаки, виявлено, що предіабет та/або цукровий діабет розвиваються приблизно у третини пацієнтів після епізоду гострого панкреатиту (65); таким чином, взаємозв'язок вочевидь двобічний. Маніфестація діабету після епізоду гострого панкреатиту може бути, як захворюванням, що виникло вперше, так і вчасно не діагностованим ЦД (66). Дослідження пацієнтів, які отримували антидіабетичну терапію інкретинмодуляторами також продемонстрували, що панкреатит може частіше виникати при використанні даних препаратів, однак результати були неоднозначними і причинність не встановлена (67-69).

Слід розглянути питання про ауто трансплантацію острівців для пацієнтів, які потребують повної панкреатектомії для лікування медикаментозно резистентного хронічного панкреатиту задля профілактики післяопераційного діабету. Приблизно одна третина пацієнтів, яким проводиться тотальна панкреатектомія з ауто трансплантацією острівців, виявилися інсуліно-незалежними через 1 рік після операції, а спостереження різних центрів продемонстрували, що у деяких пацієнтів ауто трансплантат острівців зберігає свою функцію до декількох десятиліть після операції (70-74). При встановленні показань та визначенні термінів проведення цієї операції слід ретельно враховувати, як стан пацієнта, так і чинники ризику захворювання. Оперативні втручання слід здійснювати у спеціалізованих закладах, які мають досвід у проведенні ауто трансплантації острівців.

Переломи

Віковий ризик виникнення переломів кульшового суглоба суттєво зростає, як серед осіб з ЦД 1 типу (відносний ризик 6,3), так і серед пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу (відносний ризик 1,7) незалежно від статі (75). Хоча ЦД 1 типу асоціюється з остеопорозом, при ЦД 2 типу спостерігається більший ризик виникнення переломів стегна, незважаючи на вищу мінеральну щільність кісткової тканини (BMD) (76). У трьох великих спостережних дослідженнях серед літніх людей показник за T-score оцінкою BMD шийки стегнової кістки та дані за шкалою ризику переломів Всесвітньої організації охорони здоров'я (FRAX) були пов'язані з переломами в ділянці кульшового суглоба та нехребетними переломами. Ризик переломів був вищим у досліджуваних осіб з ЦД порівняно з тими, хто не страждав на діабет за даними T-score у віковому аспекті або за даними балів FRAX (77). Медичні фахівці повинні оцінити анамнез переломів та фактори ризику у пацієнтів старшого віку з ЦД та рекомендувати проведення денситометрії з урахуванням віку та статі пацієнта. Стратегії запобігання переломам для людей, які страждають на ЦД такі самі, як для загальної популяції, і можуть включати призначення вітаміну D. Пацієнтам з ЦД 2 типу та наявністю факторів ризику виникнення переломів слід з обережністю застосовувати тіазолідиндіони (78) та інгібітори натрій-залежного ко транспортера глюкози 2 типу (79).

Сенсорні порушення

Порушення слуху як, у високочастотному, так і в низько- та середньочастотному діапазонах частіше зустрічається у людей, що страждають на ЦД, ніж у тих, хто його не має, з більш сильними асоціаціями, виявленими в дослідженнях серед молодих людей (80). Запропоновані патофізіологічні механізми включають сукупну роль гіперглікемії та оксидативного стресу у розвитку кохлеарної мікроангіопатії та слухової нейропатії (81). В ході аналізу NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), порушення слуху виявлялись приблизно вдвічі частіше у людей з ЦД порівняно з особами без порушень вуглеводного обміну з урахуванням віку та інших факторів ризику, пов'язаних із порушенням слуху (82). Повідомляється, що низький рівень холестерину ліпопротеїдів високої щільності, наявність ішемічної хвороби серця, периферичної нейропатії та погане самопочуття в

загальному є факторами ризику погіршення слуху для хворих на ЦД, проте асоціації втрати слуху з рівнем глюкози в крові не встановлено (83). У когортах досліджень DCCT / EDIC (The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) / Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) середній показник HbA1C асоціювався з підвищеним ризиком погіршення слуху при тестуванні після тривалого (>20 років) спостереження (84). Про погіршення нюху, проте не смаку, також повідомлялося у пацієнтів хворих на цукровий діабет (85).

Низький рівень тестостерону у чоловіків

Рекомендація

4.11 У чоловіків із ЦД, у яких є симптоми або ознаки гіпогонадізму, такі як зниження статевого потягу (лібідо), зменшення статевої активності або еректильна дисфункція, рекомендується розглянути можливість проведення скринінгу з визначенням ранкового рівня тестостерону в сироватці крові. **B**

Середні рівні тестостерону нижчі у чоловіків із цукровим діабетом порівняно з чоловіками без ЦД, але основною причиною цього є ожиріння (86,87). Замісна терапія препаратами тестостерону у чоловіків із симптоматичним гіпогонадізмом може мати переваги, включаючи покращення статевої функції, самопочуття, збільшення м'язової маси і сили, а також щільності кісток (88). У чоловіків із ЦД які мають симптоми або ознаки низького рівня тестостерону (гіпогонадізм), рівень загального тестостерону слід вимірювати за допомогою точного та надійного аналізу (89). У чоловіків, у яких рівень загального тестостерону близький до нижньої межі, доречно визначати концентрації вільного тестостерону безпосередньо за допомогою рівноважного діалізу або шляхом розрахунків із використанням рівня загального тестостерону, глобуліну, що зв'язує статеві гормони, та альбуміну (89). Детальні рекомендації представлені у Керівництві з клінічної практики Ендокринного товариства (Endocrine Society Clinical Practice Guideline) (89). Для визначення наявності у пацієнта гіпогонадізму можуть знадобитися подальші тести (такі як рівень лютеїнізуючого гормону та фолікулостимулюючого гормону). Замісна терапія препаратами тестостерону у літніх чоловіків з гіпогонадізмом пов'язана зі збільшенням розміру бляшок коронарних артерій, але переконливих доказів щодо впливу даної терапії на підвищення серцево-судинного ризику немає (89).

***Коментар робочої групи:** ЦД 2 та гіпогонадізм нерідко співіснують і взаємно обтяжують один одного. При рівні HbA1 більше 8% слід спочатку досягти покращення вуглеводного обміну, а далі провести повторну діагностику гіпогонадізму (за винятком випадків гіпергонадотропного гіпогонадізму).*

Обструктивне апное сну

З урахуванням віку показники обструктивного апное сну, чинника ризику серцево-судинних захворювань, значно вищі (у 4-10 разів) при ожирінні, особливо при центральному типі ожиріння (90). Частота обструктивного апное сну серед населення із ЦД 2 типу може досягати 23%, а поширеність будь-якого іншого порушення дихання уві сні може становити 58% (91,92). У пацієнтів з ожирінням, які брали участь у дослідженні The Action for Health in Diabetes (LookAHEAD), даний показник перевищив 80% (93). У пацієнтів із симптомами, що вказують на обструктивне апное сну (наприклад, надмірна денна сонливість, хрипіння, виражене апное), слід розглянути необхідність проведення скринінгу (94). Лікування апное під час сну (модифікація способу життя, постійний позитивний тиск у дихальних шляхах, порожнині рота та хірургічне втручання) суттєво покращує якість життя та контроль артеріального тиску. Докази щодо ефективності впливу лікування даного стану на глікемічний контроль неоднозначні (95).

Захворювання пародонту

Захворювання пародонту трапляються частіше і перебігають важче у осіб з цукровим діабетом, ніж у тих, хто не має даного захворювання, і пов'язані з підвищеним рівнем HbA1C (96-98). Поздовжні дослідження показують, що в осіб із захворюваннями пародонту спостерігається вищий ризик розвитку ЦД. Сучасні дані свідчать про те, що захворювання пародонту негативно впливає на перебіг ЦД, хоча це питання залишається суперечливим (28,99). У рандомізованому клінічному дослідженні інтенсивне лікування пародонту асоціювалося з кращим глікемічним контролем (HbA1C 8,3% проти 7,8% у суб'єктів неконтрольованого лікування та групи інтенсивної терапії відповідно) та зменшенням запальних маркерів після 12 місяців спостереження (100).

Діабет і Covid-19 (нове 2023)

Рекомендації

4.20 Медичні працівники повинні допомагати людям із діабетом досягти індивідуального цільового глікемічного контролю, щоб зменшити ризик макро- та мікросудинного ризику, а також знизити ризик COVID-19 та його ускладнень. **В**

4.21 Коли ми переходимо до фази відновлення, служби охорони здоров'я з діабету та лікарі повинні звернути увагу на вплив пандемії на групи підвищеного ризику, включаючи етнічні меншини, малозабезпечені та старше населення. **В**

4.22 Люди, які були інфіковані SARS-CoV-2, повинні перебувати під наглядом у довгостроковій перспективі, щоб оцінити наявність ускладнень і симптомів тривалого COVID. **Е**

4.23 Людям із вперше виниклим діабетом необхідно регулярно спостерігати у звичайній клінічній практиці, щоб визначити, чи діабет є тимчасовим. **В**

4.24 Під час пандемії COVID-19 медичні працівники повинні ретельно спостерігати за людьми з діабетом на наявність діабетичного кетоацидозу. **С**

4.25 За людьми з діабетом та їхніми сім'ями/опікунами слід спостерігати за психологічним благополуччям і за потреби пропонувати підтримку або направлення, включаючи психіатричну/поведінкову допомогу, освіту та підтримку самоконтролю, а також ресурси для усунення пов'язаних факторів ризику. **Е**

4.26 Системи охорони здоров'я повинні гарантувати, що вразливі верстви населення не будуть у невідповідному становищі через використання технологічних методів консультацій. **Е**

4.27 Немає чітких показань для зміни призначення цукрознижувальної терапії людям з діабетом, інфікованим вірусом SARS-CoV-2. **В**

4.28 Людям з цукровим діабетом слід віддати перевагу та пропонувати вакцини проти SARS-CoV-2. **В**

SARS-CoV-2, вірус, який викликає клінічне захворювання COVID-19, вперше було зареєстровано в грудні 2019 року в Китаї, і він непропорційно вразив певні групи, включаючи чоловіків, людей похилого віку, етнічні меншини та людей з певними хронічними захворюваннями, зокрема діабет, серцево-судинні захворювання, захворювання нирок і деякі респіраторні захворювання. Зараз COVID-19 визнано комплексним мультисистемним захворюванням, включаючи широко поширену інсулінорезистентність, ендотеліальну дисфункцію, гематологічні розлади та гіперімунні реакції (194). Зараз є докази не лише прямого, але й непрямого несприятливого впливу COVID-19 на людей з діабетом. Багато людей із кількома тривалими захворюваннями мають діабет, який також був пов'язаний із гіршими результатами у людей із COVID-19 (195). Зв'язок між ІМТ і смертністю від COVID-19 є U-подібним як при діабеті 1, так і 2 типу (196).

COVID-19 непропорційно вразив певні групи, наприклад людей похилого віку та представників деяких етнічних груп, які, як відомо, мають високу поширеність хронічних захворювань, таких як діабет, серцево-судинні захворювання, захворювання нирок та деякі

респіраторні захворювання (197) . Люди з хронічними захворюваннями зазнали найгірших результатів COVID-19, включаючи госпіталізацію та смертність (198). У людей з діабетом вищий рівень глюкози в крові як до, так і під час госпіталізації з COVID-19 був пов'язаний із поганими результатами, включаючи смертність (199). Діабет 1 типу асоціюється з вищим ризиком смертності від COVID-19, ніж діабет 2 типу (200). В одному дослідженні на рівні всього населення понад 61 мільйон людей в Англії під час першої хвилі пандемії повідомили, що після поправки на вік, стать, етнічну приналежність, депривацію та географічний регіон співвідношення шансів для внутрішньолікарняного захворювання на COVID-19 смертність становила 3,51 (95% ДІ 3,16–3,90) у людей з діабетом 1 типу та 2,03 (1,97–2,09) у людей з діабетом 2 типу порівняно із загальною популяцією (201) . Також спостерігалось перевищення смертності під час першої хвилі на 59,1% у людей з діабетом 1 типу та на 64,3% у людей з діабетом 2 типу порівняно з рівнем смертності за той самий період за попередні 3 роки (196) . Найбільше дослідження людей з діабетом на сьогоднішній день, використовуючи дані про всю популяцію з Англії з понад 3 мільйонами людей, повідомило про більш високий зв'язок між смертністю людей з діабетом 1 типу, ніж діабетом 2 типу (196) . Чоловіча стать, старший вік, ниркова недостатність, небіла етнічна приналежність, соціально-економічна депривація та попередні інсульти та серцева недостатність були пов'язані з підвищеною смертністю, пов'язаною з COVID-19, як при діабеті 1, так і 2 типу (196) .

Значна частина доказів для рекомендацій отримана з нещодавнього систематичного огляду, який було проведено на замовлення Всесвітньої організації охорони здоров'я щодо останніх доказів дослідження впливу COVID-19 на людей з діабетом (200) . Дані були узагальнені зі 112 систематичних оглядів, які були узагальнені в описовому вигляді. В огляді повідомляється, що немає відповідних даних, щоб визначити, чи є діабет фактором ризику зараження SARS-CoV-2. Діабет є фактором ризику важких захворювань і смерті від COVID-19.

Причини вищого рівня захворюваності на COVID-19 і тяжкості захворювання в етнічних меншин є складними і можуть бути пов'язані з більшою поширеністю супутніх захворювань (наприклад, діабет), різницею в ризику впливу (наприклад, перенаселені умови проживання, основні робочі місця) та доступ до лікування (наприклад, статус медичного страхування, спеціалізовані послуги та ліки), які пов'язані з довгостроковою структурною нерівністю, яка залежить від етнічної приналежності (202) .

Зараз є переконливі докази того, що приблизно у 30–40% людей, інфікованих COVID-19, через 4 тижні після інфікування виникають стійкі, іноді рецидивуючі та ремітуючі симптоми, які називаються постгострими наслідками COVID-19, постCOVID-19 стан, постгострий синдром COVID-19 або тривалий COVID (203 , 204). Наразі немає даних про тривалий COVID саме у людей з діабетом, і люди, які були інфіковані SARS-CoV-2, повинні спостерігатися в довгостроковій перспективі.

Також нещодавно надходили повідомлення про новий діабет у людей, які перенесли COVID-19. Існують суперечливі повідомлення про вперше виниклий цукровий діабет з публікаціями з низки країн. Точні механізми виникнення нового діабету у людей з COVID-19 невідомі, але можуть включати раніше не діагностований діабет, що проявляється на ранніх або пізніх етапах розвитку хвороби, стресову гіперглікемію, гіперглікемію, спричинену стероїдами, і, можливо, прямі чи непрямі наслідки SARS-CoV-2 на β -клітині (205). Невідомо, чи вперше виник діабет, імовірно, залишиться постійним чи буде більш агресивним, і для медичних працівників буде важливо спостерігати за цими людьми в довгостроковій перспективі. Одне велике ретроспективне дослідження в США за участю понад 27 мільйонів людей повідомило, що COVID-19 був пов'язаний зі значно підвищеним ризиком появи нового діабету 1 типу та непропорційно вищим ризиком у представників етнічних меншин (206) . В

іншому нещодавньому міжпопуляційному канадському дослідженні спостерігалося дещо вище, але незначне збільшення захворюваності на цукровий діабет у дітей під час пандемії, припускаючи, що це було результатом затримки діагностики на початку пандемії з ефектом наздоганяння (207). Невідомо, чи призводить COVID-19 до нового діабету.

Було кілька публікацій про ризик діабетичного кетоацидозу (ДКА) під час пандемії. Проспективне дослідження діабету в Німеччині з використанням даних реєстру дітей і підлітків виявило збільшення діабету 1 типу в перші 3 місяці першої хвилі, а частота ДКА була значно вищою, ніж у 2019 році (44,7% проти 24,5%, скоригований коефіцієнт ризику 1,84) і 2018 (порівняно з 24,1%, скоригований коефіцієнт ризику 1,85), а також частку з важким ДКА (208). Більш масштабне дослідження з використанням національних даних в Англії протягом перших двох хвиль виявило, що показники ДКА були вищими, ніж у попередні роки, протягом усіх досліджуваних періодів пандемії (209). Дослідження показало нижчу кількість госпіталізацій ДКА у людей з діабетом 1 типу, але вищі показники ДКА у людей з діабетом 1 типу та тих, у кого вперше діагностовано діабет.

Також є докази несприятливого впливу COVID-19 на психічне здоров'я (210) і здоровий спосіб життя під час пандемії. Деякі невеликі дослідження за участю людей з діабетом повідомили про довготривалий психологічний вплив інфекції SARS-CoV-2 на людей з діабетом, включаючи втому та ризик самогубства (211). Лонгітудне спостереження за результатами дослідження Look AHEAD серед людей похилого віку з діабетом 2 типу повідомило про вищу поширеність депресивних симптомів у 1,6 раза та про самотність у 1,8 раза під час пандемії порівняно з рівнями до пандемії (212). Крім того, люди з діабетом все ще бояться відвідувати особистий контакт через можливу загрозу від мутантних штамів коронавірусу (213). Негативні емоції через пандемію, включаючи карантини, були пов'язані зі зниженою мотивацією, фізичною бездіяльністю та сидячою поведінкою (214). Більш високі рівні дистресу, пов'язаного з пандемією, були пов'язані з вищим A1C (215). Значніші життєві порушення, пов'язані з пандемією, були пов'язані з вищим дистресом у батьків молоді з діабетом, що могло вплинути на сім'ї з расових та етнічних меншин більшою мірою, ніж на неіспаномовні білі сім'ї (216). З іншого боку, для деяких молодих людей з діабетом 1 типу збільшення часу, проведеного вдома на ранніх стадіях пандемії COVID-19, надало можливості для посиленої підтримки сім'ї для самостійного лікування діабету та зменшення дистресу, пов'язаного з діабетом (217).

Постійні карантинні заходи та інші заходи громадської охорони здоров'я через пандемію обмежили доступ до звичайного лікування діабету та вплинули на самоконтроль, поведінку звернень за допомогою та доступ до ліків (218). Це призвело до порушення звичайного догляду та контролю факторів ризику (219, 220). Під час пандемії було зменшено діагностику діабету 2 типу та кількість нових рецептів метформіну (221). Через безробіття або втрату доходу під час пандемії люди, які живуть з діабетом, зазнали фінансових труднощів, які могли знизити їхню доступність ліків у країнах, де кошти на ліки не з кишени (219). Багато людей із діабетом уникали або відклали звернення за медичною допомогою через звичайні проблеми, не пов'язані з COVID-19, через страх інфікування та/або щоб зменшити навантаження на служби охорони здоров'я (222). Збої в наданні допомоги та завершенні процесів догляду пов'язують із підвищеним ризиком смертей, не пов'язаних з COVID-19, у людей з діабетом (223).

Безпосередній контакт все одно буде необхідний, якщо потрібні аналізи крові або фізичне обстеження. Однак буде важливо забезпечити, щоб розбіжності не збільшувалися для вразливих груп, таких як люди похилого віку та люди з соціально-економічними труднощами та групи етнічних меншин через доступ до грамотності.

Коли ми оговтуємося від пандемії, важливо, щоб ми віддавали перевагу групам найвищого ризику для їх рутинного огляду та оцінки, а також управління їхнім психічним/поведінковим здоров'ям і факторами ризику. Професійні організації з діабету в деяких країнах опублікували вказівки щодо стратифікації ризику та того, кому слід віддати пріоритет для огляду діабету (224 , 225). Фактори, які слід враховувати для встановлення пріоритетів, повинні включати демографічні дані, соціально-економічний статус, рівень освіти, наявні ускладнення, супутні захворювання та фактори ризику, які можна змінити, які пов'язані з високим ризиком прогресування ускладнень, пов'язаних із діабетом.

У багатьох країнах медичні працівники скоротили особисті контакти та адаптували технологічні методи надання звичайної допомоги при діабеті. Одне невелике РКД у дорослих з діабетом 2 типу з подальшим спостереженням протягом 16 тижнів показало, що дистанційні консультації під час пандемії зменшили поширеність емоційного стресу, пов'язаного з психічним здоров'ям і діабетом (226) . Кількість особистих зустрічей зараз зростає, і гібридні моделі як з віртуальними, так і з особистими консультаціями, ймовірно, залишаться (227). Технологічні втручання, такі як телемедицина для людей з діабетом, можуть бути рішенням для покращення догляду та клінічних результатів (228). Однак такі технологічні втручання можуть ще більше збільшити диспропорції серед уразливих груп населення, таких як люди похилого віку, групи етнічних меншин, слабкі верстви населення та вихідці з незахищених громад (229).

Кілька фармакоепідеміологічних досліджень вивчали зв'язок між цукрознижувальними препаратами та ризиком COVID-19 і повідомили про суперечливі результати, хоча більшість досліджень показали нижчий ризик смертності при застосуванні метформіну та вищий ризик у людей, які приймають інсулін. Однак абсолютні відмінності в ризиках були невеликими, і ці висновки могли бути пов'язані з плутаниною за показаннями (230). Золотим стандартом для оцінки ефектів терапії є РКД, і лише одне РКД, дапагліфлозин у пацієнтів із кардіометаболічними факторами ризику, госпіталізованих із COVID-19 (DARE-19), подвійне сліпе, плацебо-контрольоване РКД для людей із та без діабету 2 типу з принаймні одним серцево-судинним фактором ризику (231). У цьому дослідженні дапагліфлозин добре переносився та призводив до меншої кількості випадків органної дисфункції, але результати не були статистично значущими для подвійного первинного результату профілактики (час до нової або погіршення органної дисфункції або смерті) та ієрархічного сукупного результату одужання до 30 років. днів.

У всьому світі було досягнуто значного прогресу в розробці вакцин проти SARS-CoV-2, а дані РКД і реальні дані показують, що вакцини призвели до зниження кількості інфекцій, передачі, госпіталізації та смертності. Тому важливо, щоб люди з діабетом отримували регулярні вакцини проти SARS-CoV-2 (див. ІМУНІЗАЦІЮ вище, щоб отримати детальну інформацію про вакцини проти COVID-19).

Наразі незрозуміло, як часто люди з діабетом потребуватимуть ревакцинації. Хоча доступні обмежені дані щодо ставлення до вакцинації проти COVID-19 у людей з діабетом у США (232), медичні працівники з діабету можуть відповідати на запитання та занепокоєння людей із діабетом і заохочувати до вакцинації.

Список літератури

1. Stelfox M, Dipnarine K, Stopka C. The chronic care model and diabetes management in US primary care settings: a systematic review. *Prev Chronic Dis* 2013;10:E26
2. Coleman K, Austin BT, Brach C, Wagner EH. Evidence on the Chronic Care Model in the new millennium. *HealthAff(Millwood)*2009;28:75–85

3. Gabbay RA, Bailit MH, Mauger DT, Wagner EH, Siminerio L. Multipayer patient-centered medical home implementation guided by the chronic care model. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2011;37:265–273
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
5. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986
6. Lachin JM, Genuth S, Nathan DM, Zinman B, Rutledge BN; DCCT/EDIC Research Group. Effect of glycemic exposure on the risk of microvascular complications in the Diabetes Control and Complications Trial revisited. *Diabetes* 2008;57:995–1001
7. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804–812
8. Anderson RM, Funnell MM. Compliance and adherence are dysfunctional concepts in diabetes care. *Diabetes Educ* 2000;26:597–604
9. Sarkar U, Fisher L, Schillinger D. Is self-efficacy associated with diabetes self-management across race/ethnicity and health literacy? *Diabetes Care* 2006;29:823–829
10. King DK, Glasgow RE, Toobert DJ, et al. Self-efficacy, problem solving, and social-environmental support are associated with diabetes self-management behaviors. *Diabetes Care* 2010;33: 751–753
11. Nouwen A, Urquhart Law G, Hussain S, McGovern S, Napier H. Comparison of the role of self-efficacy and illness representations in relation to dietary self-care and diabetes distress in adolescents with type 1 diabetes. *Psychol Health* 2009;24:1071–1084
12. Beckerle CM, Lavin MA. Association of self-efficacy and self-care with glycemic control in diabetes. *Diabetes Spectr* 2013;26:172–178
13. Iannotti RJ, Schneider S, Nansel TR, et al. Self-efficacy, outcome expectations, and diabetes self-management in adolescents with type 1 diabetes. *J Dev Behav Pediatr* 2006;27:98–105
14. Dickinson JK, Guzman SJ, Maryniuk MD, et al. The use of language in diabetes care and education. *Diabetes Care* 2017;40:1790–1799
15. Lee SWH, Ng KY, Chin WK. The impact of sleep amount and sleep quality on glycemic control in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017;31:91–101
16. Robinson CL, Bernstein H, Poehling K, Romero JR, Szilagyi P. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020; 69:130–132
17. Freedman MS, Hunter P, Ault K, Kroger A. Advisory Committee on Immunization Practices recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older - United States, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:133–135
18. Lee G, Carr W; ACIP Evidence-Based Recommendations Work Group; ACIP Evidence Based Recommendations Work Group. Updated framework for development of evidence-based recommendations by the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2018;67:1271–1272
19. Goeijenbier M, van Sloten TT, Slobbe L, et al. Benefits of flu vaccination for persons with diabetes mellitus: a review. *Vaccine* 2017;35: 5095–5101
20. Grohskopf LA, Alyanak E, Broder KR, Blanton LH, Fry AM, Jernigan DB, et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020; 69:1–24
21. Smith SA, Poland GA. Use of influenza and pneumococcal vaccines in people with diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:95–108
22. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine among adults aged ≥65 years: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2019;68: 1069–1075
23. Ahmed SS, Pondo T, Xing W, et al. Early impact of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine use on invasive pneumococcal disease among adults with and without underlying medical conditions - United States. *Clin Infect Dis* 2020;70:2484–2492
24. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *Diabetes Care* 2006;29:2415–2419

25. Grant RW, Ashburner JM, Hong CS, Chang Y, Barry MJ, Atlas SJ. Defining patient complexity from the primary care physician's perspective: a cohort study [published correction appears in *Ann Intern Med* 2012;157:152]. *Ann Intern Med* 2011;155:797–804
26. Tinetti ME, Fried TR, Boyd CM. Designing health care for the most common chronic condition: multimorbidity. *JAMA* 2012;307:2493–2494
27. Sudore RL, Karter AJ, Huang ES, et al. Symptom burden of adults with type 2 diabetes across the disease course: Diabetes & Aging Study. *J Gen Intern Med* 2012;27:1674–1681
28. Borgnakke WS, Ylostalo PV, Taylor GW, Genco RJ. Effect of periodontal disease on diabetes: systematic review of epidemiologic observational evidence. *J Periodontol* 2013; 84(Suppl.):S135–S152
29. Nederstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and metaanalysis. *Eur J Endocrinol* 2019;180:135–144
30. De Block CE, DeLeeuw IH, Van Gaal LF. High prevalence of manifestations of gastric autoimmunity in parietal cell antibody-positive type 1 (insulin-dependent) diabetic patients. The Belgian Diabetes Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4062–4067
31. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011;34:1211–1213
32. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB; T1D Exchange Clinic Network. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4931–4937
33. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15:644–648
34. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350:2068–2079
35. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656–676; quiz 677
36. Husby S, Murray JA, Katzka DA. AGA clinical practice update on diagnosis and monitoring of celiac disease—changing utility of serology and histologic measures: expert review. *Gastroenterology* 2019;156:885–889
37. Suh S, Kim K-W. Diabetes and cancer: is diabetes causally related to cancer? *Diabetes Metab J* 2011;35:193–198
38. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010;60:207–221
39. Aggarwal G, Kamada P, Chari ST. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. *Pancreas* 2013;42: 198–201
40. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes—systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460–2469
41. Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *Lancet Neurol* 2006;5:64–74
42. Gudala K, Bansal D, Schifano F, Bhansali A. Diabetes mellitus and risk of dementia: a metaanalysis of prospective observational studies. *J Diabetes Investig* 2013;4:640–650
43. Ohara T, Doi Y, Ninomiya T, et al. Glucose tolerance status and risk of dementia in the community: the Hisayama study. *Neurology* 2011;77:1126–1134
44. Cukierman-Yaffe T, Gerstein HC, Williamson JD, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD-MIND) Investigators. Relationship between baseline glycemic control and cognitive function in individuals with type 2 diabetes and other cardiovascular risk factors: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes-Memory in Diabetes (ACCORD MIND) trial. *Diabetes Care* 2009;32:221–226
45. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al.; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969–977
46. Whitmer RA, Karter AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565–1572
47. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: posthoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787–793
48. Scarmeas N, Stern Y, Mayeux R, Manly JJ, Schupf N, Luchsinger JA. Mediterranean diet and mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2009;66: 216–225
49. Ooi CP, Loke SC, Yassin Z, Hamid T-A. Carbohydrates for improving the cognitive performance of independent-living older adults with normal cognition or mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;4:CD007220
50. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688–697
51. El-Serag HB, Tran T, Everhart JE. Diabetes increases the risk of chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 2004; 126:460–468

52. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2018;67:328–357
53. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association medical position statement: nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123:1702–1704
54. Cusi K, Orsak B, Bril F, et al. Long-term pioglitazone treatment for patients with nonalcoholic steatohepatitis and prediabetes or type 2 diabetes mellitus: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2016;165:305–315
55. Belfort R, Harrison SA, Brown K, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297–2307
56. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al.; NASHCRN. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1675–1685
57. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al.; LEAN trial team. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016; 387:679–690
58. Shimizu M, Suzuki K, Kato K, et al. Evaluation of the effects of dapagliflozin, a sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, on hepatic steatosis and fibrosis using transient elastography in patients with type 2 diabetes and non-alcoholic fatty liver disease. *Diabetes Obes Metab* 2019; 21:285–292
59. Kuchay MS, Krishan S, Mishra SK, et al. Effect of dulaglutide on liver fat in patients with type 2 diabetes and NAFLD: randomised controlled trial (D-LIFT trial). *Diabetologia* 2020;63:2434–2445
60. Lecube A, Hernández C, Genescà J, Simó R. Proinflammatory cytokines, insulin resistance, and insulin secretion in chronic hepatitis C patients: a case-control study. *Diabetes Care* 2006;29:1096–1101
61. Hum J, Jou JH, Green PK, et al. Improvement in glycemic control of type 2 diabetes after successful treatment of hepatitis C virus. *Diabetes Care* 2017;40:1173–1180
62. Carnovale C, Pozzi M, Dassano A, et al. The impact of a successful treatment of hepatitis C virus on glyco-metabolic control in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol* 2019;56:341–354
63. Piciocchi M, Capurso G, Archibugi L, Delle Fave MM, Capasso M, Delle Fave G. Exocrine pancreatic insufficiency in diabetic patients: prevalence, mechanisms, and treatment. *Int J Endocrinol* 2015;2015:595649
64. Lee Y-K, Huang M-Y, Hsu C-Y, Su Y-C. Bidirectional relationship between diabetes and acute pancreatitis: a population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)* 2016;95: e2448
65. Das SLM, Singh PP, Phillips ARJ, Murphy R, Windsor JA, Petrov MS. Newly diagnosed diabetes mellitus after acute pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. *Gut* 2014;63: 818–831
66. Petrov MS. Diabetes of the exocrine pancreas: American Diabetes Association-compliant lexicon. *Pancreatol* 2017;17:523–526
67. Thomsen RW, Pedersen L, Møller N, Kahlert J, Beck-Nielsen H, Sørensen HT. Incretin-based therapy and risk of acute pancreatitis: a nationwide population-based case-control study. *Diabetes Care* 2015;38:1089–1098
68. Tkáč I, Raz I. Combined analysis of three large interventional trials with gliptins indicates increased incidence of acute pancreatitis in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:284–286
69. Egan AG, Blind E, Dunder K, et al. Pancreatic safety of incretin-based drugs—FDA and EMA assessment. *N Engl J Med* 2014;370:794–797
70. Bellin MD, Gelrud A, Arreaza-Rubin G, et al. Total pancreatectomy with islet autotransplantation: summary of an NIDDK workshop. *Ann Surg* 2015;261:21–29
71. Sutherland DER, Radosevich DM, Bellin MD, et al. Total pancreatectomy and islet autotransplantation for chronic pancreatitis. *J Am Coll Surg* 2012;214:409–424; discussion 424–426
72. Quartuccio M, Hall E, Singh V, et al. Glycemic predictors of insulin independence after total pancreatectomy with islet autotransplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:801–809
73. Webb MA, Illouz SC, Pollard CA, et al. Islet autotransplantation following total pancreatectomy: a long-term assessment of graft function. *Pancreas* 2008;37:282–287
74. Wu Q, Zhang M, Qin Y, et al. Systematic review and meta-analysis of islet autotransplantation after total pancreatectomy in chronic pancreatitis patients. *Endocr J* 2015;62:227–234
75. Janghorbani M, Van Dam RM, Willett WC, Hu FB. Systematic review of type 1 and type 2 diabetes mellitus and risk of fracture. *Am J Epidemiol* 2007;166:495–505
76. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes—a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007;18:427–444
77. Schwartz AV, Vittinghoff E, Bauer DC, et al.; Study of Osteoporotic Fractures (SOF) Research Group; Osteoporotic Fractures in Men (MrOS) Research Group; Health, Aging, and Body Composition (Health ABC) Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA* 2011; 305:2184–2192
78. Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, et al.; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31:845–851

79. Taylor SI, Blau JE, Rother KI. Possible adverse effects of SGLT2 inhibitors on bone. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:8–10
80. Baiduc RR, Helzner EP. Epidemiology of diabetes and hearing loss. *Semin Hear* 2019;40: 281–291
81. Helzner EP, Contrera KJ. Type 2 diabetes and hearing impairment. *Curr Diab Rep* 2016; 16:3
82. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Diabetes and hearing impairment in the United States: audiometric evidence from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999 to 2004. *Ann Intern Med* 2008;149:1–10
83. Bainbridge KE, Hoffman HJ, Cowie CC. Risk factors for hearing impairment among U.S. adults with diabetes: National Health and Nutrition Examination Survey 1999–2004. *Diabetes Care* 2011;34:1540–1545
84. Schade DS, Lorenzi GM, Braffett BH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Hearing impairment and type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *Diabetes Care* 2018;41:2495–2501
85. Rasmussen VF, Vestergaard ET, Hejlesen O, Andersson CUN, Cichosz SL. Prevalence of taste and smell impairment in adults with diabetes: across-sectional analysis of data from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Prim Care Diabetes* 2018;12:453–459
86. Dhindsa S, Miller MG, McWhirter CL, et al. Testosterone concentrations in diabetic and nondiabetic obese men. *Diabetes Care* 2010;33: 1186–1192
87. Grossmann M. Low testosterone in men with type 2 diabetes: significance and treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2341–2353
88. Bhasin S, Cunningham GR, Hayes FJ, et al.; Task Force, Endocrine Society. Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95: 2536–2559
89. Bhasin S, Brito JP, Cunningham GR, et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1715–1744
90. Li C, Ford ES, Zhao G, Croft JB, Balluz LS, Mokdad AH. Prevalence of self-reported clinically diagnosed sleep apnea according to obesity status in men and women: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005–2006. *Prev Med* 2010;51:18–23
91. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006;61:945–950
92. Resnick HE, Redline S, Shahar E, et al.; Sleep Heart Health Study. Diabetes and sleep disturbances: findings from the Sleep Heart Health Study. *Diabetes Care* 2003;26:702–709
93. Foster GD, Sanders MH, Millman R, et al.; SleepAHEAD Research Group. Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1017–1019
94. Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, et al.; US Preventive Services Task Force. Screening for obstructive sleep apnea in adults: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA* 2017;317:407–414
95. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KGMM, Zimmet PZ; International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81: 2–12
96. Khader YS, Dauod AS, El-Qaderi SS, Alkafajei A, Batayha WQ. Periodontal status of diabetics compared with nondiabetics: a meta-analysis. *J Diabetes Complications* 2006;20:59–68
97. Casanova L, Hughes FJ, Preshaw PM. Diabetes and periodontal disease: a two-way relationship. *Br Dent J* 2014;217:433–437
98. Eke PI, Thornton-Evans GO, Wei L, Borgnakke WS, Dye BA, Genco RJ. Periodontitis in US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey 2009–2014. *J Am Dent Assoc* 2018;149:576–588.e6
99. Simpson TC, Weldon JC, Worthington HV, et al. Treatment of periodontal disease for glycaemic control in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;11: CD004714
100. D’Aiuto F, Gkranias N, Bhowruth D, et al.; TASTE Group. Systemic effects of periodontitis treatment in patients with type 2 diabetes: a 12 month, single-centre, investigator-masked, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:954–965
101. Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701
102. Karter AJ, Warton EM, Lipska KJ, et al. Development and validation of a tool to identify patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycemia-related emergency department or hospital use. *JAMA Intern Med* 2017;177:1461–1470
103. Lipska KJ, Ross JS, Wang Y, et al. National trends in US hospital admissions for hyperglycemia and hypoglycemia among Medicare beneficiaries, 1999 to 2011. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1116–1124
104. Shorr RI, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for serious hypoglycemia in older persons using insulin or sulfonylureas. *Arch Intern Med* 1997;157:1681–1686

105. Abdelhafiz AH, Rodriguez-Mañas L, Morley JE, Sinclair AJ. Hypoglycemia in older people - a less well recognized risk factor for frailty. *Aging Dis* 2015;6:156–167
106. Yun J-S, Ko S-H, Ko S-H, et al. Presence of macroalbuminuria predicts severe hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: a 10-year follow-up study. *Diabetes Care* 2013;36:1283–1289
107. Chelliah A, Burge MR. Hypoglycaemia in elderly patients with diabetes mellitus: causes and strategies for prevention. *Drugs Aging* 2004;21:511–530

5. Сприяння зміні поведінки та покращенню самопочуття для оптимізації показників здоров'я: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Ефективне управління поведінкою та психологічне благополуччя є основою досягнення цілей лікування хворих на цукровий діабет (1,2). Для досягнення цих цілей важливими є навчання та забезпечення самоконтролю діабету (DSMES), лікувальна дієтотерапія (MNT), повсякденна фізична активність, консультування щодо відмови від куріння та психосоціальна допомога. Після первинної всебічної медичної оцінки (див. Розділ 4 «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань», <https://doi.org/10.2337/dc21-S004>) пацієнтам та медперсоналу пропонується налагодження пацієнт-орієнтованої співпраці, (3-6), яка має на меті спільне прийняття рішень при виборі режиму лікування, полегшення отримання необхідних медичних та психосоціальних ресурсів та спільний моніторинг узгодженого режиму та способу життя (7). Рутинний прийом повинен включати не лише оцінку стану здоров'я пацієнта, але і його поведінкових та психічних особливостей, особливо в періоди погіршення стану здоров'я та самопочуття.

НАВЧАННЯ ТА ПІДТРИМКА САМОКОНТРОЛЮ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Рекомендації

5.1 Відповідно до національних стандартів щодо навчання самоконтролю хворих на ЦД, усі пацієнти повинні брати участь у навчанні самоконтролю діабету та отримувати підтримку, необхідну для полегшення навчання, прийняття рішень та оволодіння навичками самоконтролю ЦД. **A**

5.2 Існує чотири критичні моменти для оцінки необхідності у проведенні навчання самоконтролю ЦД для сприяння опануванню пацієнтом навичок дотримання режиму лікування, дієтотерапії та покращання самопочуття: при встановленні діагнозу, щорічно та/або при недосягненні цілей лікування, при виникненні чинників розвитку ускладнень (медичних, фізичних, психосоціальних), а також коли відбуваються зміни у житті та догляді. **E**

5.3 Клінічні результати, стан здоров'я та самопочуття – це ключові цілі навчання та здійснення самоконтролю діабету, які слід розцінювати, як частину рутинної допомоги. **C**

5.4 Навчання самоконтролю діабету повинно бути орієнтоване на пацієнта і може проводитись у групах або індивідуально та/або використовувати допоміжні технології, при цьому пацієнти повинні спілкуватися з іншими учасниками груп навчання. **A**

5.5 Оскільки навчання самоконтролю діабету може покращити результати лікування та зменшити витрати **B**, рекомендується відшкодування збитків сторонніми платниками. **C**

5.6 З боку системи охорони здоров'я, платників, постачальників медичних послуг та на рівні пацієнтів існують бар'єри щодо навчання та забезпечення самоконтролю діабету. Потрібно докласти зусиль для їх виявлення та вирішення. **E**

5.7 Деякі перешкоди для навчання та доступності здійснення самоконтролю діабету можуть бути послаблені за допомогою телемедицини. **B**

Послуги DSMES сприяють отриманню знань, прийняттю рішень та оволодінню навичками, необхідними для оптимального самоконтролю діабету та враховують потреби, цілі та життєвий досвід людини з ЦД. Загальними цілями DSMES є підтримка прийняття обґрунтованих рішень, поведінки в самообслуговуванні, вирішення проблем та активної співпраці з медичною командою для покращення клінічних результатів, стану здоров'я та

самопочуття економічно ефективним способом (2). Рекомендується враховувати складність лікування та рівень довіри / самоефективності пацієнта для управлінської поведінки, а також рівень соціальної та сімейної підтримки при наданні DSMES. Дотримання пацієнтом самоконтролю діабету, включаючи вплив на клінічні результати, стан здоров'я та якість життя, а також психосоціальні фактори, що впливають на здатність людини до самокерування, слід розглядати як частину регулярної клінічної допомоги. Рандомізоване контрольоване дослідження, що тестувало програму освіти та формування навичок для прийняття рішень (8), показало, що досягнення цих цілей покращило стан здоров'я серед населення, яке потребує медичних ресурсів. Крім того, дотримання навчальної програми DSMES покращує якість медичної допомоги (9).

Коментар робочої групи: Частота самоконтролю глікемії при ЦД 2 залежить від ступеня досягнення цільових рівнів глікемічного контролю та виду цукрознижувальної терапії: у дебюті захворювання та при недосягненні цільових рівнів глікемічного контролю – не менше 4 разів на добу (перед їдою, через 2 години після їди, перед сном, періодично вночі); надалі (при досягненні цільових рівнів глікемічного контролю) залежно від виду цукрознижувальної терапії: на інтенсифікованій інсулінотерапії: не менше 4 разів на добу (перед їжею через 2 години після їди, на ніч, періодично вночі); додатково перед фізичними навантаженнями та після них, при підозрі на гіпоглікемію, а також якщо очікуються якісь дії, потенційно небезпечні для пацієнта та оточуючих (наприклад, керування транспортним засобом або керування складними механізмами); на пероральній цукрознижувальній терапії та/або арГПП-1 та/або базальному інсуліні: не менше 1 разу на добу у різний час + 1 глікемічний профіль (не менше 4 разів на добу) на тиждень; можливе зменшення частоти самоконтролю глікемії при використанні препаратів з низьким ризиком гіпоглікемії; на готових сумішах інсуліну: не менше 2 разів на добу в різний час + 1 глікемічний профіль (не менше 4 разів на добу) на тиждень; на дієтотерапії: не менше 1 разу на тиждень у різний час доби.

Крім того, з огляду на нові літературні дані, які пов'язують потенційно осудні слова з посиленням почуття сорому та провини, пропонується спілкуватися з пацієнтом із створенням позитивної взаємодії, заснованої на переконанні та пріоритетності інтересів пацієнта (4,10). Необхідно відстежувати прихильність пацієнтів щодо самоконтролю, а також психосоціальні чинники, які можуть на це вплинути. Будь ласка, див. Розділ 4 «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S004>), щоб дізнатись більше про використання стилю мовлення (2).

DSMES та теперішні національні стандарти, що ним керуються (2,11), ґрунтуються на засадах доказовості переваг. Зокрема, DSMES допомагає людям з діабетом виявляти та впроваджувати ефективні стратегії самоменеджменту та керувати діабетом у чотири критичні періоди (див. нижче) (2). Постійний DSMES допомагає пацієнтам підтримувати ефективне самоуправління захворюванням протягом усього життя з діабетом, коли вони стикаються з новими проблемами та в міру досягнення прогресу в лікуванні (12).

Встановлено чотири критичні періоди, коли лікар та/або мультидисциплінарна команда оцінюють потребу пацієнта у навчанні самоконтролю (2):

1. При встановленні діагнозу.
2. Щорічно та/або при недосягненні терапевтичних цілей.
3. Наявності факторів, що ускладнюють можливість проведення самоконтролю (стан здоров'я, фізичні обмеження, емоційні фактори або основні життєві потреби).
4. Коли відбуваються зміни в житті та догляді.

Навчання самоконтролю діабету зосереджується на розширенні можливостей пацієнтів, надаючи їм інструменти для прийняття обґрунтованих рішень щодо самоконтролю (13). Управління діабетом вимагає підходу, який ставить хворих на цукровий діабет та його сім'ю/систему підтримки в центр моделі співпраці з медичними працівниками. Менеджмент,

орієнтований на пацієнта, поважає пацієнта та враховує його індивідуальні вподобання, потреби та цінності. Це гарантує, що цінності пацієнта є пріоритетом у процесі прийняття рішень (14).

Докази користі

Дослідження показали, що DSMES асоціюється з поліпшенням знань щодо ЦД та здатністю до самоконтролю (14,15), нижчим рівнем А1С (14,16-19), меншою вагою (20,21), покращенням якості життя (17,22), зниженням ризику смертності від усіх причин (23), позитивними навичками щодо подолання проблем (5,24) та зменшенням витрат на охорону здоров'я (25-27). Повідомлялося про кращі результати навчання самоконтролю, які тривали більше 10 годин протягом 6-12 місяців (18), включали постійну підтримку (12,28), відповідали культурній належності (29,30) та віку (31,32), враховували індивідуальні потреби та уподобання, розглядали психосоціальні проблеми та включали стратегії поведінки (13,24,33,34). Індивідуальний та груповий підходи однаково ефективні (21,35,36), з невеликою перевагою при використанні обох цих стратегій (18).

Нові докази демонструють переваги послуг телемедицини послуг або навчання самоконтролю із використанням Інтернету для профілактики та лікування ЦД 2 типу (37-43). Технологічні рішення для самоконтролю діабету покращують А1С найефективніше, коли існує двобічний зв'язок між пацієнтом та медичною командою, індивідуальний зворотний зв'язок, використання даних про стан здоров'я, представлені пацієнтом та освіта (39).

Сучасні дослідження підтримують спеціалістів, що здійснюють навчання самоконтролю пацієнтів з цукровим діабетом, включаючи медсестер, дієтологів та фармацевтів як постачальників необхідних знань, які можуть також адаптувати навчальну програму до потреб пацієнта (44-46). Члени команди повинні мати спеціалізовані клінічні знання щодо діабету та принципів зміни поведінки/способу життя. Сертифікація спеціаліста з догляду та навчання самоконтролю діабету (див. <https://www.cbdce.org/>) та/або сертифікація ради з питань вдосконаленого лікування ЦД ([seewww.diabeteseducator.org / education / certification / bc_admin](http://seewww.diabeteseducator.org/education/certification/bc_admin)) демонструє спеціалізовану підготовку щодо розуміння менеджменту та контролю ЦД (11); також було показано, що взаємодія з кваліфікованими надавачами послуг покращує результати, пов'язані із лікуванням захворювання. Крім того, дедалі більше доказів ролі працівників охорони здоров'я (47,48), а також колег (47-51) та мирянських лідерів (52) у наданні постійної підтримки.

Докази свідчать про те, що люди з ЦД, які пройшли більше 10 годин навчання самоконтролю протягом 6-12 місяців, і ті, хто брав участь на постійній основі, мали значне зменшення смертності (23) та зниження рівня А1С (зменшення на 0,57%) (18) порівняно з тими, хто проводив менше часу з фахівцем з питань догляду та навчання діабету. З огляду на індивідуальні потреби та доступ до ресурсів, різноманітні культурно адаптовані програми навчання самоконтролю повинні пропонуватися в різних умовах. Використання технологій для полегшення доступу до послуг навчання самоконтролю, підтримки прийняття рішень щодо самоуправління та зменшення терапевтичної інерції свідчить про те, що ці підходи потребують більш широкого застосування.

Навчання самоконтролю асоціюється із більш широким використанням первинної медичної допомоги та профілактичних послуг (25,53,54) та рідшим застосуванням невідкладних медичних та стаціонарних лікарняних послуг (20). Пацієнти, які беруть участь у навчанні самоконтролю, частіше дотримуються рекомендацій щодо лікування, особливо серед учасників програми Medicare, і мають нижчі витрати на Medicare та витрати на страхування (26,53). Незважаючи на ці переваги, звіти вказують, що лише 5-7% осіб, які мають право на навчання самоконтролю через Medicare або приватне страхування, насправді отримують його (55,56). Бар'єри для DSMES існують на рівні системи охорони здоров'я, платників, надавачів медичних послуг та пацієнтів. Така низька участь може бути пов'язана з відсутністю рекомендацій або з іншими визначеними бар'єрами, такими як логістичні проблеми (доступність, терміни, витрати) та відсутність сприйнятливої вигоди (56). Система охорони

здоров'я, програмні та фінансові бар'єри включають нестачу адміністративної підтримки керівництва, обмежену кількість надавачів послуг DSMES, які не мають перенаправлення на послуги DSMES, ефективно вбудовані в структуру послуг охорони здоров'я, та обмежені ставки страхового відшкодування (57). Таким чином, на додаток до навчання провайдерів щодо переваг DSMES та критичних моментів для звернення, потрібно докласти зусиль для виявлення та усунення всіх різних потенційних бар'єрів (2). Потрібно вивчити та оцінити альтернативні та інноваційні моделі доставки DSMES, включаючи інтеграцію технологічних служб діабету та кардіометаболічних медичних служб (58,59).

Відшкодування

Medicare відшкодовує DSMES у випадках, коли ця послуга відповідає національним стандартам (2,11) та визнана Американською діабетичною асоціацією (ADA) або Асоціацією спеціалістів з догляду та навчання діабету (ADCES). DSMES також охоплюється більшістю планів медичного страхування. Показано, що підтримка, що триває, має важливе значення для поліпшення результатів, коли вона впроваджується після закінчення навчальних послуг. DSMES часто відшкодовується при особистому виконанні. Однак, незважаючи на те, що допомога щодо самоконтролю також може бути надана у телефонному режимі та за допомогою телемедицини, ці віддалені версії не завжди можуть бути відшкодовані. Зміни в політиці відшкодування витрат, що збільшують доступ та використання DSMES, призведуть до позитивного впливу на клінічні результати бенефіціарів, якість життя, використання медичної допомоги та витрати (60-62). За час пандемії коронавірусу 2019 (COVID19) політика відшкодування змінилася (<https://professional.diabetes.org/content-page/dsmes-andmmt-during-covid-19-national-pandemic>), і ці зміни можуть забезпечити нову парадигму відшкодування для майбутнього надання DSMES через канали телемедицини.

НУТРИТИВНА ТЕРАПІЯ (НТ)/ДІЄТОТЕРАПІЯ

Будь ласка, зверніться до консенсусного звіту ADA «Нутритивна терапія для дорослих із діабетом або предіабетом: звіт про консенсус» для отримання додаткової інформації про нутритивну терапію (46). Для багатьох хворих на цукровий діабет найбільш складною частиною плану лікування є визначення раціону. Не існує єдиного режиму харчування для хворих на цукровий діабет, і формування раціону має бути індивідуальним. Нутритивна терапія відіграє важливу роль у лікуванні діабету, і кожна людина з ЦД повинна брати активну участь у навчанні, самоконтролі та плануванні лікування зі своєю командою охорони здоров'я, включаючи спільну розробку індивідуального плану харчування (46,63). Усі надавачі медичних послуг повинні направляти людей з ЦД на індивідуальну НТ, яку призначає кваліфікований дієтолог, дієтолог-нутриціолог (RD/RDN), який обізнаний щодо специфічної для діабету НТ (64) від моменту маніфестації захворювання та за потреби протягом усього життя, подібно до концепції самонавчання DSMES. Дієтотерапія, що призначається дієтологом / дієтологом-нутриціологом RD/RDN, має на меті зниження рівня А1С на 1,0-1,9 % для людей із ЦД 1 типу (65) та 0,3-2,0 % для осіб із ЦД 2 типу (65). Див. таблицю 5.1 для конкретних рекомендацій щодо харчування. Через прогресуючий характер ЦД 2 типу, з часом лише модифікації способу життя може бути недостатньо для підтримки еуглікемії. Однак після початку прийому ліків НТ/дієтотерапія продовжує бути важливим компонентом лікування, а дієтолог / дієтолог-нутриціолог повинні оцінювати та контролювати зміни у лікуванні для корегування плану харчування (46,63).

Коментар робочої групи: робоча група вважає доцільним надати інформацію щодо рекомендацій Канадійської асоціації боротьби з ожирінням (Medical Nutrition Therapy in Obesity Management 2022):

«Рекомендовано персоналізувати рекомендації щодо харчування для дорослих людей будь-якої маси для відповідності цілям лікування з урахуванням індивідуальних уподобань, які

є доступними з точки зору харчування для тривалого дотримання. Рекомендується наступні варіанти харчування:

a. Харчування з обмеженим вмістом калорій, адекватною кількістю макроелементів (з низьким, помірним або високим вмістом вуглеводів із змінними пропорціями білка та жиру), щоб досягти бажаного зниження маси тіла протягом 6–12 місяців.

b. Середземноморська дієта для покращення контролю глікемії, холестерину ЛПВЩ і тригліцеридів, зменшення серцево-судинних подій, зниження ризику ЦД2;

c. Вегетаріанська схема харчування для покращення глікемічного контролю, встановлених цільових показників ліпідів у крові, включаючи холестерин ЛПНЩ, і зниження маси тіла, ризику ЦД2 та захворюваності та смертності від ІХС;

d. Дієтичні моделі для покращення встановлених цільових показників ліпідів у крові, включаючи ХС-ЛПНЩ, апо-В і не-ХС-ЛПВЩ, АТ (дієта на рослинній основі з акцентом на споживанні продуктів, що знижують рівень холестерину (наприклад, горіхи; рослинний білок із сої та бобових; в'язка клітковина з вівса, ячменю та подорожника; рослинні стероли, а також МНЖК (мононенасичені жирні кислоти) з оливкової олії першого віджиму чи ріпакової олії);

e. Дієти на основі продуктів з низьким глікемічним індексом для зниження маси тіла, контролю глікемії, встановлених цільових показників ліпідів у крові, включаючи холестерин ЛПНЩ, АТ та ризику ЦД2 та ІХС;

f. Дієтичні підходи для запобігання гіпертензії (DASH) – дієта для зменшення маси тіла та окружності талії; покращує АТ, ліпідні показники, включаючи холестерин ЛПНЩ, контроль глікемії та знижує ризик ЦД2, ССЗ, ІХС та інсульту;

g. Скандинавська дієта для зниження маси тіла, покращує АТ і показники ліпідів у крові, включаючи ХС-ЛПНЩ, апо-В, не-ХС-ЛПВЩ, і знижує ризик серцево-судинної смертності та смертності від усіх причин;

h. Часткові заміни їжі (заміна одного-двох прийомів їжі на день порціями з обмеженням калорій) для зменшення маси тіла, окружності талії, АТ та покращення глікемічного контролю».

Цілі дієтотерапії для дорослих з ЦД

1. Пропагувати та підтримувати здоровий режим харчування, роблячи акцент на різноманітній поживній їжі та відповідних розмірах порцій для покращення загального стану здоров'я, а також з метою:

- досягати і підтримувати цілі щодо маси тіла
- досягти індивідуалізованих глікемічних цілей, рівня артеріального тиску та ліпідів
- відтермінувати або запобігти розвитку ускладнень діабету

2. Для задоволення індивідуальних потреб у харчуванні на основі особистих та культурних уподобань, медичної грамотності та мислення, доступу до здорової їжі, готовності та здатності вносити зміни у поведінку та подолання існуючих бар'єрів для змін.

3. Отримувати задоволення від прийому їжі, надаючи неосудливі рекомендації щодо вибору їжі, обмежуючи прийом певних продуктів харчування лише тоді, коли на це вказують наукові докази.

4. Надати людині, яка страждає на ЦД практичні інструменти для формування здорового режиму харчування, а не зосереджуватися на окремих макроелементах, мікроелементах або певних продуктах харчування.

Схеми харчування та планування раціону

Докази свідчать про те, що не існує ідеального відсотка калорій, отриманих з вуглеводами, білками та жирами для людей з ЦД. Отже, розподіл макроелементів повинен базуватися на індивідуальній оцінці поточних режимів харчування, уподобань та метаболічних цілей. Враховуйте особисті уподобання (наприклад, традиції, культуру, релігію,

цілі щодо здоров'я та економічні цілі), а також метаболічні цілі, працюючи з людьми, щоб визначити найкращий режим харчування для них (46,66,67).

Таблиця 5.1. Рекомендації нутритивної терапії/дієтотерапії

Тема	Рекомендація
Ефективність НТ / дієтотерапії	<p>5.8 Індивідуальна програма НТ, необхідна для досягнення цілей лікування, яку надає кваліфікований дієтолог, дієтолог-нутриціолог (RD/RDN), бажано той, хто має загальні знання та досвід у галузі лікування ЦД, для усіх людей, які страждають на цукровий діабет 1 або 2 типу, предіабет та гестаційний цукровий діабет. A</p> <p>5.9 Оскільки НТ при цукровому діабеті може призвести до економії коштів B та покращення результатів (наприклад, зниження А1С, зниження маси тіла, зниження рівня холестерину) A, дієтотерапія повинна бути адекватно відшкодована страховиками та іншими платниками. E</p>
Енергетичний баланс	<p>5.10 Для усіх пацієнтів із зайвою вагою або ожирінням рекомендується модифікація способу життя для досягнення та підтримання мінімальної втрати маси тіла на 5% для усіх пацієнтів з ЦД та предіабетом. A</p>
Схеми харчування та розподіл макроелементів	<p>5.11 Не існує ідеального відсотка калорій, отриманих з вуглеводами, білками та жирами для людей з ЦД; з огляду на це плани харчування повинні бути індивідуальні, враховуючи загальну кількість калорій та метаболізм. E</p> <p>5.12 Для лікування цукрового діабету 2 типу та для профілактики діабету у осіб з предіабетом можна розглянути різноманітні режими харчування. B</p>
Вуглеводи	<p>5.13 При споживанні вуглеводів слід надавати перевагу джерелам вуглеводів з високим вмістом поживних речовин, які містять багато вітамінів та є мінімально обробленими. Плани харчування повинні базуватися на некрохмалистих овочах, мінімально доданому цукрі, фруктах, цільнозернових продуктах, а також на молочних продуктах. B</p> <p>5.14 Зменшення загального споживання вуглеводів для пацієнтів хворих на цукровий діабет продемонструвало найбільше доказів поліпшення глікемії і може застосовуватися у різних режимах харчування, що відповідають індивідуальним потребам та уподобанням. B</p> <p>5.15 Для хворих на цукровий діабет, яким призначена гнучка програма інсулінотерапії, для визначення болюсної дози інсуліну слід навчати підрахунку вуглеводів A та дозуванню вмісту жиру та білка. B</p> <p>5.16 Для дорослих, які використовують фіксовані дози інсуліну, необхідно розробити послідовну схему споживання вуглеводів щодо часу та кількості, враховуючи тривалість дії інсуліну, що може призвести до поліпшення глікемії та зменшення ризику гіпоглікемії. B</p> <p>5.17 Людям із цукровим діабетом та особам, що перебувають у групі ризику, рекомендується максимально замінювати підсолоджені цукром напої (включаючи фруктові соки) водою, щоб контролювати глікемію та вагу та зменшувати ризик серцево-судинних захворювань та стеатогепатозу B; слід мінімізувати споживання продуктів з додаванням цукру, які мають здатність витіснити здоровий вибір продуктів харчування, багатих на поживні речовини. A</p>
Білки	<p>5.18 У осіб з цукровим діабетом 2 типу білок, що потрапляє всередину з їжею, посилює реакцію інсуліну, не збільшуючи концентрації глюкози в</p>

	плазмі крові. Тому слід уникати джерел вуглеводів, що містять високий рівень білка, при спробах лікування або запобігання гіпоглікемії. В
Жири	5.19 Середземноморська дієта, яка включає продукти, багаті на мононенасичені та поліненасичені жири, може бути розглянута для покращення метаболізму глюкози та зниження ризику серцево-судинних захворювань. В
	5.20 Вживання продуктів, багатих на довголанцюгові жирні кислоти n-3, таких як жирні сорти риби (EPA та DHA), горіхи та насіння (ALA), рекомендується для профілактики або лікування серцево-судинних захворювань. В
Мікроелементи та рослинні добавки	5.21 Немає чітких доказів того, що дієтичні добавки з вітамінами, мінералами (такими як хром і вітамін D), травами або спеціями (наприклад, корицею або алое вера) можуть покращити результати лікування у людей з ЦД, які не мають базисного дефіциту, тому вони, як правило, не рекомендуються для контролю глікемії. С
Алкоголь	5.22 Дорослі з ЦД, які вживають алкоголь, повинні робити це в помірних кількостях (не більше одного напою на день для дорослих жінок і не більше двох напоїв на день для дорослих чоловіків). С 5.23 Рекомендується проінформувати людей, які страждають на ЦД, про ознаки, симптоми та особливості самоконтролю уповільненої гіпоглікемії після вживання алкоголю, особливо під час використання інсуліну або секретогогів інсуліну. Слід підкреслити важливість моніторингу глюкози після вживання алкогольних напоїв для зменшення ризику гіпоглікемії. В
Натрій	5.24 Як і для загальної популяції, люди з діабетом та предіабетом повинні обмежити споживання натрію до 2300 мг на добу. В
Цукрозамінники / некалорійні (штучні) підсолоджувачі	5.25 Використання некалорійних підсолоджувачів на заміну калорійних (цукристих) без компенсації за рахунок вживання додаткових калорій з інших джерел їжі може призвести до зменшення загального споживання калорій та вуглеводів. Для тих, хто регулярно вживає замінники цукру, низькокалорійні або непоживні підсолоджувачі це може служити короткостроковою стратегією заміни, але загалом людям рекомендується зменшувати як цукрозамінники, так і некалорійні підсолоджувачі та використовувати інші альтернативні варіанти з акцентом на споживанні води. В

Члени групи охорони здоров'я повинні доповнювати НТ, надаючи рекомендації на основі фактичних даних, які допомагають пацієнтам з ЦД здійснювати здоровий вибір їжі, що відповідає їх індивідуальним потребам та покращенню загального стану здоров'я. Різноманітні режими харчування є прийнятними для лікування діабету (46,66,68,69). Поки не з'являться дані про порівняльну користь від різних режимів харчування у конкретних осіб, потрібно зосередитись на ключових факторах, які є спільними між моделями: 1) уникати крохмалистих овочів, 2) мінімізувати додавання цукру та очищених зерен, 3) надавати перевагу цільним продуктам над високо обробленими, наскільки це можливо (46). Індивідуалізоване харчування також враховує стан здоров'я, навички, ресурси, переваги їжі та цілі для здоров'я. Посилання на RD/RDN є важливим для оцінки загального стану харчування пацієнта та співпраці з ним для створення індивідуального плану прийому їжі, який координує та корегує загальний план лікування, включаючи фізичну активність та використання медикаментів. Середземноморський (67,70-72), низьковуглеводний (73-75) і вегетаріанський або рослинний (71,72,76,77) режими харчування - це приклади здорового харчування, які

показали позитивні результати при дослідженні, водночас індивідуальне планування раціону має зосереджуватися на особистих уподобаннях, потребах та цілях.

Зменшення загального споживання вуглеводів для хворих на цукровий діабет продемонструвало поліпшення глікемії і може застосовуватися в різних режимах харчування, що відповідають індивідуальним потребам та уподобанням (46). Для осіб з ЦД 2 типу, які не досягають глікемічних цілей, або для яких пріоритетом є зниження рівня глікемії, максимальне обмеження вуглеводів у раціоні є можливою опцією (73-75). Оскільки наукові дослідження щодо планів харчування з низьким вмістом вуглеводів, як правило, вказують на проблеми з довгостроковою ефективністю, важливо регулярно переоцінювати та індивідуалізувати рекомендації щодо прийому їжі для тих, хто зацікавлений у цьому підході, визнаючи, що дозування інсуліну та інших антидіабетичних препаратів можливо доведеться скорегувати, щоб запобігти гіпоглікемії, а артеріальний тиск потрібно буде контролювати. Наразі не рекомендується приймати їжу з дуже низьким вмістом вуглеводів жінкам, які вагітні або годують груддю, людям з харчовими розладами або особам із захворюваннями нирок; її також слід обережно застосовувати пацієнтам, які приймають інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу через потенційний ризик розвитку кетоацидозу (78,79). Наразі недостатньо досліджень щодо ЦД 1 типу, щоб надати перевагу одному з режимів харчування.

Рандомізоване контрольоване дослідження показало ефективність двох режимів дієтотерапії для досягнення цільового рівня А1С, особливо для осіб з А1С від 7% до 10% (80). Метод діабетичної тарілки – це загальноживаний візуальний підхід для забезпечення основних вказівок щодо планування раціону. Ця проста схема (на 9-дюймовій тарілці) показує, як розподіляти продукти (1/2 тарілки для некрохмалистих овочів, 1/4 тарілки для білка та 1/4 тарілки для вуглеводів). Підрахунок вуглеводів – це більш вдосконалена навичка, яка допомагає планувати та відстежувати, скільки вуглеводів споживається під час основних прийомів їжі та перекусів. Підходи до планування режиму харчування повинні бути пристосовані до конкретної людини, включаючи рівень їх математичних здібностей (80).

Контроль маси тіла

Контроль маси тіла є важливим елементом лікування людей із ЦД 1 типу, ЦД 2 типу або предіабетом та надмірною вагою. Для підтримки втрати маси тіла та поліпшення А1С, чинників ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) та гарного самопочуття дорослих із надмірною вагою/ожирінням та предіабетом або діабетом, послуги MNT та DSMES повинні включати індивідуальний план харчування у форматі дефіциту калорій у поєднанні з посиленою фізичною активністю (46). Програми модифікації способу життя повинні бути інтенсивними та виконуватись під наглядом, щоб досягти значного зменшення маси тіла та поліпшити клінічні показники. Існують вагомі та послідовні докази того, що помірне стійке зниження маси тіла може затримати перехід від предіабету до діабету 2 типу (66,81,82) (див. Розділ 3 «Профілактика або сповільнення розвитку цукрового діабету 2 типу», <https://doi.org/10.2337/dc20-S003>) і є корисним для лікування цукрового діабету 2 типу (див. Розділ 8 «Управління ожирінням для лікування ЦД 2 типу», <https://doi.org/10.2337/dc20-S008>).

Для профілактики прогресування предіабету до діабету 2 типу рекомендовано зменшення маси тіла на 7-10% (83). У поєднанні з дотриманням здорового способу життя медикаментозна втрата маси тіла може розглядатися для людей із ризиком розвитку ЦД 2 типу, коли це необхідно для досягнення та утримання втрати 7-10% маси тіла (84,85).

Людам із предіабетом із нормальною масою тіла слід також звернути увагу на модифікацію способу життя, включаючи регулярні фізичні навантаження та дієтотерапію, щоб допомогти підібрати звичайні аеробні вправи та вправи на опір (83,86,87), а також встановити схему здорового харчування. Консультативна допомога кваліфікованих дієтологів / дієтологів-нутриціологів виявилася ефективною (64).

Багатьом людям із надмірною масою тіла та ожирінням із ЦД 2 типу для досягнення глікемічного контролю, цільових рівнів ліпідів та артеріального тиску необхідна 5%-ва втрата маси тіла (88). Однак, слід зазначити, що більш інтенсивна втрата маси тіла (15%) має доведені

клінічні переваги та може бути доцільною, якщо в цьому є необхідність, а також у разі, коли це можливо і безпечно для пацієнта (89,90). У окремих осіб з ЦД 2 типу слід здійснювати дієтотерапію із створенням дефіциту калорій у поєднанні з ліками для схуднення та/або баріатричними втручаннями, щоб допомогти досягти цілей щодо зниження маси тіла та її підтримки при досягненні цільових значень, знизити рівень А1С та зменшити кардіоваскулярний ризик (84,91,92). Надмірна маса тіла та ожиріння також дедалі частіше трапляються у людей з ЦД 1 типу та є суттєвою перешкодою при лікуванні діабету і зниженні РКВУ (93,94). Стійке зниження маси тіла може бути складним завданням (88,95), але має довготривалі переваги; підтримка втрати маси тіла протягом 5 років пов'язана із стійким покращенням рівня А1С та ліпідів (96). Наполегливо рекомендується консультування пацієнтів дієтологами / дієтологами-нутриціологами, які мають досвід лікування цукрового діабету та ожиріння протягом усього періоду досягнення цільового рівня маси тіла.

Людей із ЦД та предіабетом слід обстежувати та опитувати на предмет дотримання дієтичних рекомендацій, які повинні бути індивідуалізовані та розроблені з урахуванням особливостей харчової поведінки (46). Порушення останньої може ускладнити дотримання плану харчування, тому таких осіб, за потреб, слід направляти до спеціаліста з психічного здоров'я. Дослідження продемонстрували, що різноманітні плани харчування, що відрізняються складом макроелементів, можуть бути ефективно і безпечно використані в короткий термін (1-2 роки) для досягнення зниження маси тіла у хворих на цукровий діабет. Сюди входить структурований низькокалорійний план харчування із заміною продуктів (89,96,97), середземноморська (98) та низьковуглеводна дієти (99,100). Однак, не було доведено переваг для будь-якого певного дієтичного раціону (46,101-103); потрібно більше даних, щоб визначити та підтвердити ті плани харчування, які є оптимальними щодо довгострокових результатів та прийнятності для пацієнта. Важливість рекомендацій щодо індивідуального плану харчування, яке містить поживні продукти, такі, як овочі, фрукти, бобові, молочні продукти, білкові продукти (включаючи джерела на рослинній основі, а також нежирне м'ясо, рибу та птицю), горіхи, насіння і цільнозернові, не повинна занадто підкреслюватись (102), так само, як і рекомендації щодо досягнення бажаного енергетичного дефіциту (104-107). Будь-який підхід до планування повинен бути індивідуальним з урахуванням стану здоров'я, особистих уподобань та здатності осіб з ЦД дотримуватися рекомендацій плану.

Вуглеводи

Дослідження ідеального вмісту вуглеводів у раціоні хворих на цукровий діабет є безрезультатними, хоча моніторинг споживання вуглеводів та врахування глікемії на спожиті вуглеводи є ключовими для покращення управління постпрандіальною глікемією (108,109). Літературні дані щодо глікемічного індексу та глікемічного навантаження у хворих на цукровий діабет часто різняться, особливо щодо продуктів з низьким та високим глікемічним індексом (110,111). Глікемічний індекс класифікує вуглеводну їжу за приростом глікемії після їди, а глікемічне навантаження враховує як глікемічний індекс продуктів, так і кількість спожитих вуглеводів. Дослідження виявили неоднозначні результати щодо впливу глікемічного індексу та глікемічного навантаження на рівень глюкози натще та А1С, при цьому один систематичний огляд не зазначав суттєвого впливу на рівень А1С (112), тоді як два інших показали зниження А1С на 0,15% (110) до 0,5% (113).

Зменшення загального споживання вуглеводів для пацієнтів з цукровим діабетом продемонструвало покращення глікемії і може застосовуватися в різних режимах харчування, що відповідають індивідуальним потребам та уподобанням (46). Для людей, які страждають на ЦД 2 типу, було встановлено, що особливості споживання їжі з низьким та дуже низьким вмістом вуглеводів знижують рівень А1С та потребу в антигіперглікемічних препаратах (46,67,114,115). Систематичні огляди та метааналізи рандомізованих контрольованих досліджень виявили, що режим харчування з обмеженим вмістом вуглеводів, особливо з дуже низьким вмістом вуглеводів (<26% загальної енергії), був ефективним у зниженні рівня А1С в

короткостроковій перспективі (<6 місяців), з меншою різницею для схем харчування понад 1 рік (73,74,103,115). Частина труднощів, пов'язаних з інтерпретацією досліджень з дотриманням низьковуглеводного раціону була зумовлена значною варіацією планів харчування з низьким вмістом вуглеводів (75,113). Зниження маси тіла також було метою у багатьох дослідженнях з низьким вмістом вуглеводів, що ще більше ускладнює оцінку того чи іншого внеску до режиму харчування (40,99,103,116). Оскільки наукові дослідження низьковуглеводних дієт, як правило, показують проблеми з довготривалою ефективністю (115), важливо регулярно переоцінювати та індивідуалізувати план харчування для тих, хто зацікавлений у цьому підході. Медичні працівники повинні забезпечувати постійний медичний нагляд та усвідомлювати, що дозування інсуліну та інших антигіперглікемічних препаратів можливо доведеться коригувати, щоб запобігти гіпоглікемії та артеріальній гіпотензії. Крім того, в даний час низьковуглеводне харчування не рекомендоване жінкам, які вагітні або годують груддю, дітям та дорослим, які мають ниркові захворювання, або людям, які страждають від порушення харчування або мають ризик виникнення таких порушень; також таку дієту слід застосовувати з обережністю тим, хто приймає інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу, через потенційний ризик виникнення кетоацидозу (78,79). Наразі найкращого режиму дієтотерапії, який був би доведений науковими дослідженнями, не виявлено (117).

Більшість людей із ЦД повідомляють про помірне споживання вуглеводів (44-46% від загальної кількості калорій) (66). Зусилля щодо модифікації звичного режиму харчування часто виявляються безуспішними в довгостроковій перспективі; люди, зазвичай, повертаються до звичного розподілу макроелементів (66). Таким чином, рекомендується індивідуалізація режиму харчування з розподілом макроелементів, який більш відповідає особистим уподобанням та звичному споживанню, щоб збільшити ймовірність тривалого дотримання рекомендацій.

Усім хворим на ЦД, незалежно від віку, рекомендується мінімізувати прийом простих вуглеводів та цукрів, а замість цього зосередитись на вуглеводах у складі овочів, бобових, фруктів, молочних продуктів (молока та йогурту) та цільних зерен. Людям, що страждають на цукровий діабет, та особам, які мають чинники ризику виникнення даного захворювання, рекомендується вживати принаймні ту кількість харчових волокон, що рекомендована для широкої популяції. Дієтичні настанови для американців рекомендують мінімум 14 г волокна/1000 ккал, при цьому щонайменше половину споживаного повинно становити цільне зерно (118). Регулярне вживання достатньої кількості харчових волокон пов'язане з нижчою смертністю у людей, хворих на ЦД (119,120), а проспективні когортні дослідження виявили, що споживання харчових волокон зворотно пов'язане з ризиком виникнення ЦД 2 типу (121,122). Категорично не рекомендується вживання підсолоджувачів та харчових продуктів з високою кількістю переробленого зерна та доданих цукрів (118,123,124).

Особам з цукровим діабетом 1 або 2 типу, яким призначена прандіальна інсулінотерапія рекомендоване інтенсивне та постійне навчання щодо необхідності поєднання інсуліну з прийомом вуглеводів. Для людей з нестабільним режимом харчування або споживання вуглеводів; важливим є регулярне консультування, яке допоможе їм зрозуміти складний взаємозв'язок між споживанням вуглеводів та потребою в інсуліні. Крім того, знання щодо співвідношення інсулін-вуглеводи для планування режиму харчування може допомогти їм ефективно модифікувати дозування інсуліну при кожному прийомі їжі та покращити глікемічний контроль (66,108,125-128). Результати досліджень щодо змішаних прийомів їжі з високим вмістом жиру та високим вмістом білка продовжують підтверджувати попередні висновки про те, що реакція глікемії на змішані прийоми їжі з високим вмістом білка та/або жиру, а також вуглеводів відрізняється у різних людей; тому рекомендується обережний підхід до збільшення доз інсуліну для змішаних страв з високим вмістом жиру та/або з високим вмістом білків для вирішення проблеми затримки наростання гіперглікемії, яка може виникнути через 3 години або більше після їжі (46). Перевірка рівня глюкози через 3 години після їжі може допомогти визначити, чи потрібна додаткові корекційні дози інсуліну (129,130).

Постійний моніторинг глюкози або самоконтроль глікемії повинні визначати необхідність введення корекційної дози інсуліну. Для осіб, які мають фіксований щоденний графік інсулінотерапії, планування прийому їжі повинно базуватись на відносно фіксованому споживанні вуглеводів як щодо часу, так і кількості, враховуючи час дії інсуліну (46).

Білки

Немає жодних доказів того, що коригування добового рівня споживання білка (зазвичай 1-1,5 г/кг маси тіла на день або 15-20% від загальної кількості калорії) покращує стан здоров'я, і дослідження щодо ідеальної кількості білка для оптимізації або управління глікемією або зниження РКВУ є безрезультатними (111,131). Отже, цілі споживання білка повинні бути індивідуалізованими і базуватися на поточних харчових потребах. Деякі дослідження виявили успішне лікування діабету 2 типу за допомогою дієтичного раціону з підвищеним вмістом білка (на 20-30%), що може сприяти кращому насиченню (132).

Історично склалося так, що для осіб з діабетичною хворобою нирок (ДХН) (з альбумінурією та/або зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації) рекомендували режим харчування з низьким вмістом білка; однак нові дані не підтверджують той факт, що людям з ДХН потрібно обмежити споживання білка нижче загальнорекомендованого рівня (46). Зменшувати кількість білка нижче рекомендованої добової норми на 0,8 г/кг не рекомендується, оскільки це не змінює глікемічних показників, показників серцево-судинного ризику або швидкості зниження швидкості клубочкової фільтрації та може збільшити ризик недоїдання (133,134).

У осіб з ЦД 2 типу споживання білка може посилити реакцію інсуліну на спожиті вуглеводи (135). Тому слід уникати використання вуглеводних джерел білка з високим вмістом останнього (таких як молоко та горіхи) для лікування або запобігання виникнення гіпоглікемії через потенційну одночасну продукцію ендогенного інсуліну.

Жири

Відомості щодо ідеальної кількості жирів у раціоні хворих на цукровий діабет доволі суперечливі. Нові дані свідчать про те, що не існує ідеального відсотка калоражу, отриманого з жирів для хворих на ЦД, і що розподіл макроелементів має бути індивідуальним відповідно до режиму харчування, уподобань та метаболічних цілей пацієнта (46). Тип споживаних жирів є більш важливим, ніж загальна кількість жиру, якщо розглядати метаболічні цілі та ризик серцево-судинних захворювань; рекомендується обмежувати відсоток загальної кількості калорій отриманих із насичених жирів (98,118,136-138). Численні рандомізовані контрольовані дослідження, які включали пацієнтів з ЦД 2 типу, продемонстрували, що режим харчування в середземноморському стилі (98,139-144), збагаченого поліненасиченими та мононенасиченими жирами, може покращити рівень глікемії та вміст ліпідів у крові.

Не доведений вплив добавок, що містять n-3 (ейкозапентаснова кислота [ЕРА] та докозагексаєнову кислоту [ДНА]) для усіх людей, які страждають на діабет, для профілактики або лікування серцево-судинних подій (46,145,146). Два систематичні огляди, що вивчали вплив жирних кислот n-3 та n-6 на осіб з ЦД 2 типу дійшли висновку, що дані дієтичні добавки не покращують управління глікемією (111,147). У дослідженні ASCEND (Дослідження серцево-судинних захворювань при цукровому діабеті) у порівнянні з плацебо, доповнення раціону жирними кислотами n-3 у дозі 1 г/добу не показало користі для серцево-судинної системи у людей із цукровим діабетом без встановлених ССЗ (148). Однак, результати зменшення серцево-судинних подій при дослідженні ейкозапентаснової кислоти (REDUCE-IT) виявили, що додавання 4 г/добу чистої ЕРА значно знизило ризик несприятливих серцево-судинних подій. У цьому дослідженні у 8 179 учасників, з яких понад 50% страждали на діабет, було виявлено 5% абсолютне зниження серцево-судинних подій для осіб із встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням, які отримували статини та мали залишкову гіпертригліцеридемію (135-499 мг/дл) (149). Див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S010>) для отримання додаткової інформації. Людям, що страждають на ЦД, слід поради дотримуватися

загальнопопуляційних рекомендацій щодо споживання насичених жирів, холестерину та трансжирів (118). Слід уникати трансжирів. Крім того, оскільки в раціоні поступово зменшується кількість насичених жирів, їх слід замінювати ненасиченими жирами, а не рафінованими вуглеводами (143).

Натрій

Як і для загальної популяції, людям з цукровим діабетом рекомендується обмежити споживання натрію до 2300 мг/день (46). Обмеження нижче 1500 мг, навіть для тих, хто має гіпертензію, як правило не рекомендується (150-152). Рекомендації щодо натрію повинні враховувати смакові уподобання, наявність, доступність та труднощі дотримання рекомендацій щодо раціону з низьким вмістом натрію (153).

Мікроелементи та добавки

Немає чітких доказів користі від дієтичних добавок (тобто вітамінних або мінеральних) для пацієнтів з цукровим діабетом, якщо не доведений їх дефіцит (46). Дані щодо того, що метформін пов'язаний із дефіцитом вітаміну В12, згідно з повідомленням дослідження результатів Програми профілактики діабету (DPPOS), вказує на те, що періодичне визначення рівня вітаміну В12 слід розглядати у пацієнтів, які приймають метформін, особливо у тих, хто страждає на анемію або периферичною нейропатією (154). Звичайні добавки антиоксидантів, таких як вітаміни Е і С та каротин, не рекомендуються через відсутність доказів ефективності та тривалої безпеки. Крім того, є недостатньо доказів, що підтверджують звичайне використання рослинних добавок та мікроелементів, таких як кориця (155), куркумін, вітамін D (156), алое вера або хром для покращення рівня глікемії у хворих на діабет (46,157). Однак для особливих груп населення, включаючи вагітних або годуючих жінок, літніх людей, вегетаріанців та людей, які дотримуються дуже низькокалорійних або низьковуглеводних дієт, може знадобитися додавання полівітамінних комплексів.

Алкоголь

Помірне споживання алкоголю не має значних шкідливих наслідків для тривалого контролю рівня глюкози в крові у людей з цукровим діабетом. Ризики, пов'язані з вживанням алкоголю, включають гіпоглікемію та/або відтерміновану гіпоглікемію (особливо для тих, хто використовує терапію інсуліном або секретагогами інсуліну), збільшення маси тіла та гіперглікемію (для тих, хто споживає надмірну кількість) (46,157). Людей, що страждають на ЦД, слід проінформувати про ці ризики та заохочувати часто контролювати рівень глюкози в крові після вживання алкоголю, щоб мінімізувати такі ризики. Особи з ЦД можуть дотримуватися тих самих вказівок, що й ті, хто не страждає на діабет, якщо вони вирішать вжити алкоголь. Для жінок рекомендується не більше одного напою на день, а для чоловіків – не більше двох (один напій дорівнює 12-унціям пиву, 5-унціям вина або 1,5 унціям дистильованого алкоголю).

Некалорійні підсолоджувачі/цукрозамінники

Управління з контролю за продуктами та ліками США дозволило багато некалорійних підсолоджувачів для широкого споживання, включаючи хворих на ЦД (46,158). Для деяких людей з ЦД, які звикли регулярно вживати підсолоджені цукром продукти, некалорійні підсолоджувачі (містять мало калорій або зовсім не містять калорій) можуть бути альтернативою звичних цукрозамінників (тих, що містять калорії, такі як цукор, мед та сироп агаві) при помірному споживанні (159,160). Вживання низькокалорійних цукрозамінників, схоже, не має суттєвого впливу на управління глікемією (66,66а), однак вони можуть зменшити загальне споживання калорій та вуглеводів (66), поки люди не компенсують додаткових калорій з інших джерел їжі (46). Існують дані систематичних оглядів та метааналізів щодо використання підсолоджувачів, які не містять поживних речовин на управління вагою, з деякими позитивними результатами відносно її втрати (161,162), тоді як інші дослідження вказують на асоціацію із збільшенням маси тіла (163). Додавання низькокалорійних цукрозамінників до раціону не приносить користі щодо схуднення або

зменшення набору маси тіла без обмеження загального калоражу (163а). Низькокалорійні або непоживні підсолоджувачі можуть забезпечити стратегію заміни на короткий термін; однак людей із ЦД слід заохочувати зменшувати як цукрозамінники, так і низькокалорійні підсолоджувачі, з акцентом на споживанні води (160). Крім того, деякі дослідження виявили, що підвищене споживання низькокалорійних підсолоджувачів та цукрозамінників може асоціюватись з розвитком діабету 2 типу, хоча суттєва неоднорідність ускладнює інтерпретацію результатів (164-166).

ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ

Рекомендації

5.26 Діти та підлітки з ЦД 1 або 2 типу або предіабетом повинні займатися аеробною діяльністю помірної або високої інтенсивності 60 хв/день або більше, при цьому виконувати вправи, направлені на зміцнення м'язів та кісток, щонайменше 3 дні на тиждень. **С**

5.27 Більшість дорослих із ЦД 1 типу **С** та 2 типу **В** повинні займатися 150 хвилин на тиждень або більше аеробною активністю з помірною інтенсивністю, розподіляючи її щонайменше на 3 дні на тиждень, не більше 2 днів поспіль без активності. Коротша тривалість (мінімум 75 хв на тиждень) енергійних або інтервальних тренувань може бути достатньою для молодих та фізично підготовлених людей.

5.28 Дорослі з ЦД 1 та 2 типу **В** повинні виконувати 2-3 вправи на опір/силові вправи на тиждень (через день).

5.29 Усім дорослим, і особливо тим, хто страждає на ЦД 2 типу, слід зменшувати кількість часу, що витрачається на щоденне сидяче положення. **В** Тривале сидіння слід переривати кожні 30 хв, щоб досягти покращення глікемії. **С**

5.30 Тренування гнучкості та рівноваги рекомендуються 2-3 рази на тиждень для дорослих з цукровим діабетом. Йога та тай-чи можуть бути включені на основі індивідуальних уподобань для підвищення гнучкості, м'язової сили та рівноваги. **С**

5.31 Рекомендується оцінювати базову фізичну активність та час, проведений у сидячому положенні. Потрібно сприяти збільшенню несидячої активності вище вихідного рівня для гіподинамічних осіб з ЦД 1 типу **Е** та типу 2. **В** Прикладами є ходьба, йога, робота по дому, садівництво, плавання та танці.

Фізична активність – загальний термін, що включає усі рухи, що збільшують енерговитрати і є важливою частиною плану лікування діабету. Вправи – це більш специфічна форма фізичної активності, яка структурована і призначена для поліпшення фізичної витривалості. Важливі, як фізичні навантаження, так і фізичні вправи. Показано, що фізичні вправи покращують контроль рівня глюкози в крові, зменшують фактори серцево-судинного ризику, сприяють втраті маси тіла та покращують самопочуття (167). Фізична активність так само важлива для хворих на цукровий діабет 1 типу, як і для загальної популяції, але її специфічна роль у профілактиці ускладнень діабету та контролю глікемії не є настільки зрозумілою, як для тих, хто страждає на цукровий діабет 2 типу. Нещодавнє дослідження показало, що відсоток людей з ЦД, які досягли рекомендованого рівня фізичної активності на тиждень (150 хв.), різнився залежно від раси. Об'єктивне вимірювання акселерометром показало, що порогового значення досягли 44,2%, 42,6% та 65,1% білих, афроамериканців та латиноамериканців відповідно (168). Командам з ведення діабету важливо розуміти труднощі, з якими багато пацієнтів досягають рекомендованих цілей лікування, та визначення індивідуальних підходів для поліпшення досягнення цілей. Нещодавнє проспективне спостережне дослідження серед дорослих з ЦД 1 типу показало, що більші фізичні навантаження призвели до зниження серцево-судинної смертності через 11,4 років спостереження у пацієнтів із хронічними захворюваннями нирок та без них (170). Крім того, показано, що структуровані вправи з тривалістю щонайменше 8 тижнів знижують рівень А1С в середньому на 0,66% у людей з ЦД 2 типу, навіть без суттєвих змін ІМТ (171). Існують також значущі дані щодо користі для здоров'я (наприклад, покращення серцево-судинної діяльності,

збільшення м'язевої сили, покращення чутливості до інсуліну, тощо) регулярних фізичних вправ для хворих на цукровий діабет 1 типу (172). Нещодавнє дослідження показало, що тренувальні вправи при цукровому діабеті 1 типу можуть також покращити кілька важливих показників, таких як рівень тригліцеридів, ЛПНЩ, окружність талії та ІМТ (173). У дорослих із ЦД 2 типу необхідність вищої інтенсивності фізичних вправ пов'язана із більш суттєвим покращенням рівня А1С та кардіореспіраторної напруженості (174); стійке покращення кардіореспіраторної напруженості та втрати маси тіла також були пов'язані з меншим ризиком виникнення серцевої недостатності (175). Інші переваги включають уповільнення зниження мобільності серед пацієнтів із зайвою вагою при цукровому діабеті (176). У заяві про позицію ADA «Фізична активність/фізичні вправи та діабет» розглядаються докази переваг фізичних вправ у людей із цукровим діабетом 1 та 2 типу та пропонуються конкретні рекомендації (177). Фізичні навантаження та фізичні вправи слід рекомендувати та призначати усім хворим на діабет як частину лікування гіперглікемії та покращення загального стану здоров'я. Конкретні рекомендації та запобіжні заходи будуть залежати від типу ЦД, віку, ступеня активності та наявності ускладнень, пов'язаних із діабетом. Рекомендації повинні бути розроблені з урахуванням конкретних потреб кожної людини (177).

Фізичні вправи та діти

Усіх дітей, включаючи дітей з ЦД або предіабетом, слід заохочувати до регулярних фізичних навантажень. Діти повинні займатися щонайменше 60 хв в режимі помірної та високої аеробної активності щодня, при цьому активізація м'язових та кісткових тканин здійснюється щонайменше 3 дні на тиждень (178). Взагалі молодим людям з ЦД 1 типу слід рекомендувати високу фізичну активність та активний спосіб життя. Молодь із цукровим діабетом 1 типу, яка займається більшою фізичною активністю, може мати кращі показники здоров'я та якості життя (180,181).

Частота та вид фізичної активності

Особи з ЦД, повинні регулярно виконувати аеробні вправи та вправи на опір (177). Аеробна активність в ідеалі повинна тривати щонайменше 10 хв із ціллю 30 хв / день або більше, більшість днів тижня для дорослих з ЦД 2 типу. Щоденні фізичні вправи або принаймні заняття з інтервалом не більше двох днів рекомендуються для зниження інсулінорезистентності незалежно від типу діабету (182,183). Дослідження серед дорослих із діабетом 1 типу виявило зворотний взаємозв'язок інтенсивності навантаження-відповіді між епізодами фізичної активності на тиждень з А1С, ІМТ, гіпертонією, дисліпідемією та ускладненнями, пов'язаними з діабетом, такими як гіпоглікемія, діабетичний кетоацидоз, ретинопатія та мікроальбумінурія (184). З часом фізична діяльність повинна ставати інтенсивнішою, частішою та/або тривалішою - щонайменше до 150 хв на тиждень вправ середньої інтенсивності. Дорослі, здатні бігати зі швидкістю 9 миль/год (9,7 км/год) принаймні 25 хв., можуть отримати переваги від активності коротшої інтенсивності (75 хв на тиждень) (177). Багато дорослих, у тому числі більшість із хворих на цукровий діабет 2 типу, можуть бути не в змозі або не мати бажання брати участь у таких інтенсивних вправах, тому їм слід займатися помірними фізичними вправами рекомендованої тривалості. Дорослі з діабетом повинні мати 2-3 сеанси вправ на опір на тиждень через день (185). Хоча тренування з більшим опором та силовими тренажерами можуть покращити глікемічний контроль та силу (186), рекомендується тренування на опір будь-якої інтенсивності для поліпшення сили, рівноваги та здатності брати участь у повсякденному житті. Медичний та інший персонал повинні допомагати пацієнтам встановлювати поетапні цілі щодо досягнення рекомендованих цільових рівнів фізичного навантаження. Оскільки люди активізують свою програму фізичних вправ, може бути призначений медичний моніторинг для контролю безпеки та оцінки впливу на управління глікемією. (Див. Розділ Фізична діяльність та глікемічний контроль нижче).

Нові дані підтверджують, що усіх людей, у тому числі хворих на діабет, слід заохочувати зменшувати час перебування в сидячому положенні з низькими енергетичними витратами (наприклад, робота за комп'ютером, перегляд телевізора) шляхом зміни сидячої активності

(>30 хв) на стояння, ходьбу, або виконання інших легких фізичних навантажень (187,188). Уникнення тривалих періодів сидячого положення може допомогти у профілактиці діабету 2 типу (189,190), а також контролювати глікемію у хворих на діабет.

За результатами систематичного огляду та метааналізу виявлено, що більша частота регулярних фізичних навантажень у вільний час була більш ефективною для зниження рівня А1С (191). Широкий спектр видів діяльності, включаючи йогу, тай-чи та інші види, може мати суттєвий вплив на А1С, еластичність, м'язову силу та рівновагу (167,192-194). Вправи на гнучкість і рівновагу можуть бути особливо важливими для людей похилого віку, які страждають на ЦД, для підтримки обсягу рухів, сили та рівноваги (177).

Фізична активність та глікемічний контроль

Клінічні випробування виявили вагомий зв'язок між зниженням рівня А1С та силовими тренуваннями у літніх людей з діабетом 2 типу (195), а також додаткову користь від поєднання аеробних вправ та вправ на опір для дорослих із діабетом 2 типу (196). Якщо це не протипоказано, пацієнтам із ЦД 2 типу слід рекомендувати виконувати щонайменше два сеанси силових вправ на опір (вправи з гантелями та силовими тренажерами), при цьому кожен сеанс повинен складатися щонайменше з одного набору (групи послідовних повторюваних рухів (вправ)) із п'яти або більше силових вправ на опір із залученням великих груп м'язів (195).

Що стосується ЦД 1 типу, хоча фізичні вправи в цілому пов'язані з поліпшенням перебігу захворювання, слід дотримуватися обережності при титруванні фізичних вправ щодо управління глікемією. Кожна людина з діабетом 1 типу має змінну глікемічну реакцію на фізичні вправи, що слід враховувати, коли рекомендується тип і тривалість фізичних вправ для даної людини (172).

Жінкам, які вже хворіли на діабет, особливо ЦД 2 типу, і тим, хто має ризик або страждає на гестаційний цукровий діабет, слід рекомендувати регулярні помірні фізичні навантаження до і під час вагітності, якщо це допустимо (177).

Оцінка перед фізичними вправами

Як детально обговорюється у Розділі 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S010>), найкращого протоколу для оцінки безсимптомних хворих на цукровий діабет на наявність ішемічної хвороби наразі немає. У консенсусному звіті ADA «Скринінг на ішемічну хворобу артерій у пацієнтів з діабетом» (197) було зроблено висновок, що рутинне тестування не рекомендується. Однак, медичні працівники повинні проводити ретельний збір анамнезу, оцінювати серцево-судинні фактори ризику та пам'ятати про атипові прояви захворювань коронарних артерій, такі як нещодавно повідомлене пацієнтом або зареєстроване зниження толерантності до фізичних вправ. Безумовно, пацієнтів із високим ризиком слід заохочувати починати з короткотривалих періодів фізичної активності з низькою інтенсивністю та повільно збільшувати інтенсивність та тривалість, якщо це можливо. Медичні фахівці повинні оцінювати пацієнтів на наявність станів, які можуть бути протипоказаннями до певних видів фізичних вправ або спричинити травмування, такі як неконтрольована гіпертензія, нелікована проліферативна ретинопатія, вегетативна нейропатія, периферична нейропатія та виразки стопи в анамнезі або стопа Шарко. Слід враховувати вік пацієнта та попередній рівень фізичної активності, пристосовуючи режим вправ до потреб людини. Ті, хто страждає на ускладнення, можуть мати потребу в оцінці фізичного стану перед початком програми вправ (198).

Гіпоглікемія

У осіб, яким призначено інсулін та/або секретатоги інсуліну, фізична активність може спричинити гіпоглікемію, якщо доза ліків або споживання вуглеводів не коригується перед фізичним навантаженням та після них. Особам, які перебувають на даній терапії, може знадобитися прийом додаткової кількості вуглеводів, якщо рівень глюкози перед фізичними навантаженнями становить < 90 мг/дл (5,0 ммоль/л) залежно від того, чи зможуть вони знизити

дозу інсуліну під час тренування (наприклад, при інсуліновій pompі, або зменшити болюсну дозу інсуліну перед тренуванням), з урахуванням часу фізичної активності, її тривалості та інтенсивності (172,198). У деяких пацієнтів гіпоглікемія після фізичних навантажень може спостерігатися і тривати кілька годин через підвищення чутливості до інсуліну. Гіпоглікемія рідше трапляється у хворих на цукровий діабет, які не лікуються інсуліном або секреторами інсуліну, і в цих випадках, зазвичай, не рекомендуються звичайні профілактичні заходи щодо боротьби з гіпоглікемією. Інтенсивні фізичні навантаження можуть насправді підвищувати рівень глюкози в крові, замість того, щоб знижувати їх, особливо якщо рівень глюкози перед тренуванням підвищений (172). Через різницю в глікемічній реакції на фізичні навантаження пацієнтів потрібно навчити перевіряти рівень глюкози в крові до і після фізичних вправ, а також інформувати щодо потенційних відтермінованих ефектів (залежно від інтенсивності та тривалості) (див. розділ «НАВЧАННЯ ТА ПІДТРИМКА САМОКЕРУВАННЯ ДІАБЕТУ» вище).

Фізичні вправи за наявності мікросудинних ускладнень

Див. Розділ 11 «Мікросудинні ускладнення та догляд за ногами» для отримання додаткової інформації щодо цих хронічних ускладнень.

Ретинопатія

Якщо має місце проліферативна діабетична ретинопатія або важка непроліферативна діабетична ретинопатія, інтенсивна аеробіка або силові вправи на опір можуть бути протипоказані через ризик виникнення крововиливу у склоподібне тіло або відшарування сітківки (199). Консультація офтальмолога перед початком інтенсивного режиму фізичних вправ може бути доречною.

Периферична нейропатія

Зниження больових відчуттів та високий больовий поріг в кінцівках може призвести до підвищеного ризику пошкодження шкіри, інфекції та травм суглоба Шарко при деяких видах фізичних вправ. Тому слід провести ретельну оцінку, щоб переконатися, що нейропатія не змінює кінестетичних або пропріоцептивних відчуттів під час фізичної активності, особливо у тих, хто має більш важку нейропатію. Дослідження показали, що ходьба з помірною інтенсивністю не може призвести до підвищеного ризику розвитку виразок стопи та пошкоджень у пацієнтів з периферичною нейропатією, які використовують відповідне взуття (200). Крім того, повідомлялося, що 150 хв на тиждень помірних фізичних навантажень покращують результати у пацієнтів з предіабетичною нейропатією (201). Усі особи з периферичною нейропатією повинні носити відповідне взуття та оглядати ноги щодня, щоб виявити ураження у найбільш ранні терміни. Кожен, хто має травму стопи або відкриту ранку, повинен обмежити несиллові навантаження.

Вегетативна нейропатія

Вегетативна нейропатія може збільшити ризик травм, спричинених фізичними вправами, або побічних явищ за рахунок зниження серцевої реакції на фізичні навантаження, постуральної гіпотензії, порушення терморегуляції, порушення нічного зору через порушення папілярної реакції та більшої схильності до гіпоглікемії (202). Серцево-судинна вегетативна нейропатія також є незалежним фактором ризику серцево-судинної смерті та тихої ішемії міокарда (203). Тому особам з діабетичною вегетативною нейропатією слід пройти обстеження серця перед тим, як починати фізичну активність, інтенсивнішу за ту, до якої вони звикли.

Діабетична хвороба нирок

Фізична активність може різко збільшити виведення альбуміну з сечею. Однак немає жодних доказів того, що вправи високої інтенсивності прискорюють швидкість прогресування ДХН, і, схоже, немає необхідності в конкретних обмеженнях вправ для людей з ДХН загалом (199).

ВІДМОВА ВІД КУРІННЯ: ТЮТЮН ТА ЕЛЕКТРОННІ СИГАРЕТИ

Рекомендації

5.32 Порадити усім пацієнтам відмовитися від куріння цигарок, інших тютюнових виробів чи електронних сигарет. **А**

5.33 Після виявлення вживання пацієнтом тютюнових виробів або електронних сигарет забезпечте йому консультування з питань відмови від куріння та інші види лікування, як звичайний компонент лікування цукрового діабету. **А**

5.34 Вирішення питань припинення куріння повинно бути частиною навчальних програм для хворих на ЦД. **В**

Результати епідеміологічних досліджень, досліджень контролю над випадками захворювання та когортних досліджень надають переконливі докази, що підтверджують причинно-наслідковий зв'язок між курінням та ризиками для здоров'я (204). Останні дані показують, що вживання тютюну є вищим серед дорослих із хронічними захворюваннями (205), а також серед підлітків та молодих людей з ЦД (206). Люди, які страждають на цукровий діабет, що палять (і люди, які страждають на цукровий діабет та мають вплив пасивного куріння) мають підвищений ризик розвитку ССЗ, передчасної смерті, мікросудинних ускладнень та гірший глікемічний контроль у порівнянні з тими, хто не курить (207-209). Куріння може відігравати певну роль у розвитку ЦД 2 типу (210-213).

Рутинна і ретельна оцінка вживання тютюну є важливою для запобігання куріння або заохочення відмови від куріння. Численні великі рандомізовані клінічні випробування продемонстрували економічну ефективність короткого консультування щодо відмови від тютюнокуріння, включаючи використання гарячих телефонних ліній для припинення куріння та зменшення вживання тютюну. Фармакологічна терапія для допомоги у відмові від куріння у людей, хворих на цукровий діабет, виявилася ефективною (214), а для пацієнта, мотивованого кинути курити, додавання фармакологічної терапії до консультування є ефективнішим, ніж будь-яке лікування окремо (215). Спеціальні міркування повинні включати оцінку рівня ніотинової залежності, яка пов'язана з труднощами у відмові від куріння та рецидивами (216). Хоча деякі пацієнти можуть набирати вагу протягом найближчого часу після відмови від куріння (217), нещодавні дослідження показали, що це збільшення маси тіла не зменшує суттєвої користі для профілактики ССЗ (218). Одне дослідження, проведене серед людей, які курять, що мали вперше діагностований ЦД 2 типу, показало, що відмова від куріння асоціюється із покращенням метаболічних показників та зниженням артеріального тиску та альбумінурії через 1 рік (219).

В останні роки електронні сигарети набули популярності серед громадськості через уявлення про те, що використання електронних сигарет є менш шкідливим, ніж звичайне куріння (220,221). Однак, у світлі нещодавніх доказів Центрів контролю та профілактики захворювань (222) щодо смертей, пов'язаних із вживанням електронних сигарет, жодним особам не слід рекомендувати користуватися електронними сигаретами як способом припинення куріння тютюну, так само як і іншими рекреаційними засобами.

Освітні програми з діабету дають можливість систематично охоплювати та залучати хворих на цукровий діабет до сприяння відмови від куріння. Кластерне рандомізоване дослідження виявило статистично значуще збільшення частоти відмови від куріння та тривалості утримання (>6 місяців), коли заходи з відмови від куріння пропонувались у навчальних клініках з діабету, незалежно від мотивації кинути курити на початковому рівні (223).

ПСИХОСОЦІАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ

Рекомендації

5.35 Психосоціальна допомога повинна бути інтегрована до спільного, орієнтованого на пацієнта підходу та надаватися усім людям, хворим на діабет, з метою оптимізації результатів здоров'я та якості життя, пов'язаної зі здоров'ям. **A**

5.36 Психосоціальний скринінг та подальші спостереження можуть включати, але не обмежуватись цим: ставлення до хвороби, очікування щодо медичного керівництва та результатів, афект або настрій, загальну якість життя та якість, пов'язану з діабетом, наявні ресурси (фінансові, соціальні та емоційні) та психіатричний анамнез. **E**

5.37 Медичні фахівці повинні розглянути можливість оцінки симптомів цукрового діабету, депресії, тривоги, порушення вживання їжі та когнітивних можливостей, використовуючи відповідні стандартизовані та індивідуалізовані інструменти під час першого відвідування, з періодичними інтервалами, а також коли є зміни у перебігу захворювання, лікуванні або обставинах життя. Включення доглядачів та членів сім'ї до цієї оцінки рекомендується. **B**

5.38 Розгляньте можливість обстеження літніх людей (у віці ≥ 65 років), які хворіють на цукровий діабет на предмет когнітивних порушень та депресії. **B**

Будь ласка, зверніться до заяви про позицію ADA «Психосоціальна допомога людям з діабетом», щоб отримати перелік засобів оцінки та додаткові відомості (1).

Складні екологічні, соціальні, поведінкові та емоційні чинники, відомі як психосоціальні фактори, впливають на життя людей з діабетом, як 1, так і 2 типу, та досягнення задовільних медичних результатів та психологічного доброго самопочуття/благополуччя. Таким чином, люди, які страждають на діабет, та їхні сім'ї стикаються зі складними, багатогранними проблемами при інтеграції контролю діабету у щоденне життя (128).

Емоційне благополуччя є важливою складовою догляду та самоконтролю діабету. Психологічні та соціальні проблеми можуть погіршити здатність особи (11,224-228) або сім'ї (227) виконувати рекомендації лікаря і, отже, потенційно загрожувати стану здоров'я. У клініциста є можливості регулярно та своєчасно оцінювати психосоціальний статус для направлення до відповідних служб (229,230). Систематичний огляд та метааналіз показали, що психосоціальні втручання помірно але значуще покращили рівень A1C (стандартизована середня різниця - 0,29%) та результати оцінки психічного здоров'я (231). Однак, існував обмежений взаємозв'язок між впливом на A1C на психічне здоров'я, і жодні тестування не прогнозували переваги для обох результатів.

Скринінг

Ключові можливості для проведення психосоціального скринінгу виникають при первинній діагностиці діабету, під час регулярних планових візитів до лікаря, під час госпіталізацій через виникнення нових випадків ускладнень, змін в отриманні медичної допомоги, наприклад, при переході з-під нагляду дитячих до дорослих фахівців (232) або при проблемах з досягненням цільових рівнів A1C (2). Пацієнти можуть виявляти психологічну вразливість при діагностиці, коли їхній медичний статус змінюється (наприклад, закінчення періоду «медового місяця»), коли очевидна потреба в посиленому лікуванні та виявлені перші ускладнення. Відомо, що суттєві зміни життєвих обставин, які часто називають соціальними детермінантами здоров'я, суттєво впливають на здатність людини самостійно управляти своєю хворобою. Таким чином, скринінг на соціальні детермінанти здоров'я (наприклад, втрата роботи, народження дитини або інші стресові ситуації, що відбуваються в сім'ї) також слід тримати під контролем (233).

Можна розпочати з неформальних словесних запитань, наприклад, запитуючи, чи не відбувалися постійні зміни настрою протягом останніх 2 тижнів або після останнього візиту пацієнта, і чи може людина визначити ініціюючу подію чи змінити обставини. Потрібно також запитати, чи існують нові або різні бар'єри якісь перешкоди для лікування та проведення самоконтролю, такі як почуття пригніченості чи стресу через діабет (див. Розділ Діабетний дистрес нижче), зміни фінансової ситуації чи конкуруючі медичні обставини (наприклад, діагностика супутніх захворювань). За обставин, коли інші особи, крім пацієнта, значною

мірою беруть участь у лікуванні діабету, ці питання слід з'ясувати у надавачів медичної допомоги (232). Стандартизовані та перевірені інструменти для психосоціального моніторингу та оцінки можуть також використовуватися фахівцями (1), позитивні висновки потребують звернення до спеціаліста з психічного здоров'я, що спеціалізується на діабеті, для всебічної оцінки, діагностики та лікування.

Діабетичний дистрес

Рекомендація

5.39 Регулярно обстежувати хворих на цукровий діабет на наявність діабетичного дистресу, особливо, коли цілі лікування не досягнуті та/або при виявленні ускладнень діабету.
В

Діабетичний дистрес є дуже поширеним явищем і відрізняється від інших психологічних розладів (227,234,235). Діабетичний дистрес відноситься до значних негативних психологічних реакцій, пов'язаних з емоційними навантаженнями та занепокоєннями, особливо з урахуванням досвіду індивіда у боротьбі з тяжкою, складною та вимогливою хронічною хворобою, такою як діабет (234-236). Постійні поведінкові потреби (дозування ліків, частота та титрування; контроль рівня глюкози в крові, споживання їжі, дотримання режимів харчування та фізичної активності) самоконтроль діабету та потенційне або актуальне прогресування захворювання безпосередньо пов'язані з повідомленнями про діабетичний дистрес (234). Встановлено, що поширеність діабетичного дистресу становить 18-45% із частотою 38-48% протягом 18 місяців серед осіб із діабетом 2 типу (236). У другому дослідженні «Ставлення до діабету, бажання та потреби» (DAWN2) про значний дистрес при цукровому діабеті повідомляло 45% учасників, але лише 24% зазначили, що їхні лікарі задавали питання, як діабет впливає на їхнє життя (227). Високий рівень діабетичного дистресу суттєво впливає на прихильність пацієнта до лікування і пов'язаний з вищим рівнем А1С, нижчою самоефективністю та погіршенням дотримання дієтичних рекомендацій та режиму фізичних навантажень (5,234,236). Показано, що DSMES зменшує діабет (5). Може бути корисним надати консультації щодо очікуваного, пов'язаного з діабетом, генералізованого психологічного дистресу як при діагностиці, так і при зміні стадії захворювання або лікування (237).

У рандомізованому контрольованому дослідженні перевірено ефекти участі у стандартизованій 8-тижневій усвідомленій програмі самоспівчуття (mindful self-compassion program) порівняно з контрольною групою серед пацієнтів із діабетом 1 та 2 типу. Тренінг усвідомленого самоспівчуття посилював самоспівчуття, зменшував депресію та діабетний дистрес, а також покращував рівень А1С у групі втручання (238).

Діабетичний дистрес слід регулярно контролювати (239), використовуючи індивідуалізовані (які базуються на особистості), специфічні при діабеті заходи (1). Якщо ідентифіковано діабетичний дистрес, людину слід направити на специфічну/спеціальну освіту щодо діабету для вирішення проблем самоконтролю, що спричиняють страждання пацієнта та впливають на клінічне ведення. Людей, чиє самообслуговування не налагоджується після спеціального навчання з діабету, необхідно направляти до медичного провайдера, що займається поведінкою, для оцінки стану та призначення лікування.

Інші психосоціальні проблеми, які, як відомо, впливають на самоконтроль та результати здоров'я, включають ставлення до хвороби, очікування щодо результатів лікування; наявні ресурси (фінансові, соціальні та емоційні) (240) та психіатричний анамнез.

Направлення до фахівця з психічного здоров'я

Показання для звернення до спеціаліста з психічного здоров'я, який має досвід лікування хворих на цукровий діабет, можуть включати позитивний результат скринінгу на загальний стрес, пов'язаний з роботою та повсякденним життям, діабетним дистресом, проблемами в

контролі діабету, депресією, тривожністю, порушенням харчування та когнітивною дисфункцією (див. таблицю 5.2 для повного переліку). Слід включати психосоціальну оцінку та лікування до повсякденного догляду, а не чекати, поки виникне конкретна проблема або погіршення метаболічного чи психологічного статусу (33,227). Потрібно ідентифікувати спеціалістів з поведінкового та психічного здоров'я, найкраще, хто обізнаний щодо лікування діабету та психосоціальних аспектів даного захворювання, до кого вони можуть направляти пацієнтів. ADA надає перелік фахівців в галузі психічного здоров'я, які отримали додаткову освіту щодо діабету в каталозі надавачів психічного здоров'я ADA (professional.diabetes.org/mhp_listing). В ідеалі, надавачі психосоціальної допомоги повинні бути інтегровані у заклади допомоги хворим на діабет. Незважаючи на те, що медичний фахівець може не почуватись кваліфікованим для лікування психологічних проблем (241), оптимізація відносин з пацієнтом, як основи, може збільшити ймовірність прийняття пацієнтом направлення на інші послуги. Втручання в рамках спільної допомоги та колективний підхід продемонстрували ефективність самолікування діабету, наслідків депресії та психосоціального функціонування (5,6).

Таблиця 5.2. Ситуації, що вимагають направлення пацієнтів з цукровим діабетом до психіатричних закладів для оцінки та лікування

• Якщо самообслуговування залишається порушеним у людини, яка страждає на цукровий діабет після спеціального навчання
• Якщо у людини при скринінговому обстеженні встановлена депресія
• За наявності симптомів або підозр на невпорядковану харчову поведінку, розлад харчової поведінки або порушений режим харчування
• Якщо встановлено навмисне пропущення введення інсуліну або прийому пероральних препаратів для зниження маси тіла
• Якщо у людини є позитивний показник тривожності або страху перед гіпоглікемією
• При підозрі на серйозне психічне захворювання
• У молоді та сімей з поведінковими труднощами самообслуговування, повторними госпіталізаціями з приводу діабетичного кетоацидозу або значним дистресом
• Якщо людина визнає наявність когнітивних порушень
• Зниження або порушення здатності до самоконтролю діабету
• Перед проведенням бариатричної операції та після неї, якщо оцінка виявляє постійну потребу в психологічній підтримці

Психосоціальний / емоційний дистрес

Клінічно значущі психопатологічні діагнози значно частіше трапляються у хворих на цукровий діабет, ніж у тих, хто не хворіє на діабет (242,243). Потрібно розглядати симптоми, як клінічні, так і субклінічні, які заважають здатності людини виконувати щоденні завдання самоконтролю діабету. Окрім того, що вони впливають на здатність людини здійснювати самоконтроль, можуть призвести до погіршення короткочасної глікемічної стабільності, симптоми емоційного переживання пов'язані з ризиком смертності (242). Потрібно розглянути можливість оцінки симптомів депресії, тривоги, порушення харчування та когнітивних можливостей, використовуючи відповідні стандартизовані/перевірені інструменти під час першого відвідування, через певні проміжки часу, коли є підозра на страждання пацієнта, а також коли змінюється стан здоров'я, схема лікування або життєві обставини. Рекомендується включити осіб, які доглядають за хворим на цукровий діабет та членів сім'ї до цієї оцінки. Діабетичний дистрес розглядається, як самостійний стан (див. Розділ «ДІАБЕТИЧНИЙ ДИСТРЕС» вище), оскільки він є дуже поширеним і очікуваним, і відрізняється від

психологічних розладів, про які йдеться нижче (1). Перелік вікових скринінгових та оціночних заходів міститься у заяві про позицію ADA «Психосоціальна допомога людям з діабетом» (1).

Тривожні розлади

Рекомендації

5.40 Розгляньте можливість скринінгу на тривожність у людей, які проявляють тривогу або занепокоєння щодо ускладнень діабету, прийому інсуліну та інших лікарських засобів, а також страх перед гіпоглікемією та/або нерозпізнанням гіпоглікемії, що перешкоджає поведінці самоконтролю, а також у тих, хто виражає страх, занепокоєння, або ірраціональні думки та/або проявляють такі симптоми тривоги, як поведінка уникання, надмірна повторювана поведінка або соціальна абстиненція. Зверніться за лікуванням, якщо виявлена тривога. **В**

5.41 Людей з нерозпізнанням гіпоглікемії, яка може відмічатися одночасно зі страхом перед гіпоглікемією, слід лікувати, використовуючи тренінг з вивчення рівня глюкози в крові (або інше доказове втручання), щоб допомогти відновити обізнаність про симптоми гіпоглікемії та зменшити страх перед гіпоглікемією. **А**

Симптоми тривоги та діагностовані тривожні розлади (наприклад, генералізований тривожний розлад, дисморфічний розлад, obsесивно-компульсивний розлад, специфічні фобії та посттравматичний стресовий розлад) часто зустрічаються у людей з діабетом (244). Система спостереження за факторами поведінкового ризику (BRFSS) оцінила загальну поширеність генералізованого тривожного розладу у 19,5% серед людей з діабетом 1 або 2 типу (245). Загальні специфічні проблеми, пов'язані з діабетом, включають страхи, пов'язані з гіпоглікемією (246,247), недотримання цільових показників глюкози в крові (244) та ін'єкціями інсуліну або інфузіями (248). Вперше виявлені ускладнення є ще одним критичним моментом у перебігу захворювання, коли може виникнути тривога (1). Люди з діабетом, які виявляють надмірний самоконтроль, що значно перевищує необхідний для досягнення глікемічних цілей, можуть відчувати симптоми obsесивно-компульсивного розладу (249).

Загальна тривожність є предиктором тривоги, пов'язаної з ін'єкціями, та асоціюється зі страхом перед гіпоглікемією (247,250). Страх перед гіпоглікемією та нерозпізнання гіпоглікемії часто трапляються одночасно. Втручання, спрямоване на лікування одного, часто ефективне щодо обох станів (251). Страх перед гіпоглікемією може пояснити уникнення прийняття рішень з метою зниження рівня глюкози, наприклад збільшення доз інсуліну або частоти моніторингу. Якщо виявлено страх перед гіпоглікемією і людина не має симптомів гіпоглікемії, структурована програма навчання щодо підтримання рівнів глюкози в крові, що проводиться у звичайній клінічній практиці, може покращити рівень A1C, знизити рівень тяжкої гіпоглікемії та відновити рівень обізнаності щодо гіпоглікемії (252,253). Якщо вона не доступна в межах практики, структуровану програму, орієнтовану як на страх перед гіпоглікемією, так і на нерозпізнання, слід шукати та реалізовувати кваліфікованим поведінковим практиком (251,253-255).

Депресія

Рекомендації

5.42 Потрібно розглянути можливість щорічного обстеження усіх пацієнтів з цукровим діабетом, особливо з депресією в анамнезі, на наявність симптомів депресії з відповідними віковими заходами скринінгу депресії, визнаючи, що подальша оцінка буде необхідною для осіб, які мають позитивний показник. **В**

5.43 Під час діагностики ускладнень або при погіршенні перебігу захворювання розгляньте можливість оцінки депресії. **В**

5.44 Для лікування депресії пацієнтів слід направляти до спеціаліста з психічного здоров'я, який має досвід використання когнітивно-поведінкової терапії, міжособистісної

терапії та інших підходів, що базуються на фактичних даних, у поєднанні із спільною допомогою команди, яка займається лікуванням. **A**

Депресія в анамнезі, поточна депресія та вживання антидепресантів в анамнезі є факторами ризику розвитку діабету 2 типу, особливо якщо особа має інші фактори ризику, такі як ожиріння та сімейний анамнез діабету 2 типу (256-258). Посилені симптоми депресії та депресивні розлади впливають на кожного четвертого пацієнта з цукровим діабетом 1 або 2 типу (226). Таким чином, плановий скринінг симптомів депресії показаний у групах ризику, включаючи людей з діабетом 1 або 2 типу, ГЦД та післяпологовим діабетом. Незалежно від типу діабету, рівень депресії у жінок значно вищий, ніж у чоловіків (259).

Постійний моніторинг із застосуванням відповідних перевірених заходів (1) може допомогти визначити, чи є направлення виправданим. Дорослим пацієнтам із симптомами депресії або депресивним розладом в анамнезі необхідний постійний моніторинг рецидивів депресії в контексті рутинної допомоги (256). Інтеграція охорони психічного та фізичного здоров'я може покращити результати. Коли пацієнт перебуває на психологічній терапії (розмова або когнітивна поведінкова терапія), психотерапевт повинен бути включений до групи лікування діабету (260). Як і у випадку з DSMES, підходи для спільної допомоги, орієнтовані на людину, покращують як наслідки депресії, так і медичні результати (261).

Різні рандомізовані контрольовані дослідження показали покращення результатів здоров'я при діабеті та депресії при одночасному лікуванні депресії (261,262). Важливо зазначити, що медичний режим слід також контролювати у відповідь на зменшення симптомів депресії. Люди можуть погодитись або прийняти раніше відкинуті стратегії лікування (поліпшення здатності дотримуватись рекомендованої поведінки в лікуванні), що може включати підвищену фізичну активність та посилення режиму поведінки та моніторингу, що призводить до зміни рівня глюкози.

Розлади харчової поведінки / Порушення режиму харчування

Рекомендації

5.45 Потрібно розглянути можливість перегляду схеми лікування хворих на цукровий діабет, які мають симптоми невідповідної харчової поведінки, розладу харчування чи порушеного режиму харчування. **B**

5.46 Подумайте про те, щоб провести скринінг на розлад чи порушення харчування, використовуючи перевірені скринінгові заходи, коли гіперглікемія та втрата маси тіла незрозумілі при дотриманні належного самоконтролю, пов'язаного з дозуванням ліків, планом прийому їжі та фізичною активністю. Крім того, рекомендується здійснити оцінку та перегляд режиму лікування, щоб виявити потенційні наслідки лікування, пов'язані з відчуттям голоду/споживанням калорій. **B**

Оціночна поширеність порушення харчової поведінки та діагностованих розладів харчування у пацієнтів з цукровим діабетом різниться (263-265). Для людей, хворих на цукровий діабет 1 типу, найбільш часто повідомляється про порушення харчової поведінки (266,267); у людей з діабетом 2 типу найчастіше реєструється переїдання (надмірне споживання їжі з супутнім відчуттям втрати контролю). Для осіб з діабетом 2 типу, які отримують інсулін, також часто повідомляється про навмисне пропускання ін'єкцій (268). Пацієнти з діабетом та діагностованими порушеннями харчування мають високий рівень супутніх психічних розладів (269). Люди, які хворіють на цукровий діабет 1 типу та мають розлади харчової поведінки, страждають на діабетичний дистрес та мають страх гіпоглікемії (270).

При оцінці симптомів невідповідного або порушеного прийому їжі (коли особа виявляє харчову поведінку, яка не є вольовою та неадаптивною) в осіб з діабетом слід враховувати етіологію та мотивацію поведінки (265,271). Змішані результати втручання вказують на необхідність лікування харчових розладів та невідповідної харчової поведінки в контексті. Потрібні більш суворі методи для виявлення основних механізмів дії, що

обумовлюють зміни в харчовій поведінці та порушення лікування, а також пов'язані з цим психічні розлади (272). Додаткові ліки, такі як агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1 (273), можуть допомогти людям не тільки досягти глікемічних цілей, а й, крім того, регулювати голод та споживання їжі, володіючи потенціалом зменшити неконтрольований голод та булімічні симптоми.

Серйозні психічні захворювання

Рекомендації

5.47 Включити активний моніторинг заходів самоконтролю діабету до цілей лікування людей з діабетом та серйозними психічними захворюваннями. **В**

5.48 У людей, яким призначають типові антипсихотичні (психотропні) препарати, проводять скринінг на предіабет та ЦД через 4 місяці після початку прийому ліків та принаймні щорічно після цього. **В**

5.49 Якщо антипсихотичні препарати другого покоління призначаються підліткам або дорослим, хворим на діабет, слід ретельно контролювати зміну маси тіла, рівень глікемії та рівень холестерину та переглядати схему лікування. **С**

Дослідження осіб із серйозними психічними захворюваннями, зокрема шизофренією та іншими розладами мислення, свідчать про суттєве збільшення серед них захворюваності на ЦД 2 типу (274). Людей із шизофренією слід контролювати на предмет діабету 2 типу. Очікується, що розлади мислення та суджень ускладнюють можливість дотримання заходів, які зменшують фактори ризику розвитку діабету 2 типу, наприклад, стримане харчування для контролю маси тіла. Для досягнення цілей лікування діабету рекомендується зкоординоване лікування діабету або предіабету та серйозних захворювань. Крім того, ті, хто приймає антипсихотичні препарати другого покоління (нетипові), такі як оланзапін, потребують посиленого моніторингу через збільшення ризику розвитку діабету 2 типу, пов'язаного з цим препаратом (275-277). Через цей підвищений ризик люди повинні проходити обстеження на наявність предіабету або діабету через 4 місяці після початку прийому ліків і принаймні щорічно після цього. Серйозні психічні захворювання часто пов'язані з неможливістю оцінки та використання інформації щодо варіантів лікування. Коли у людини встановлений діагноз психічного захворювання, який впливає на мислення, повсякденне життя та здатність налагоджувати взаємовідносини з постачальниками медичних послуг, розумно залучити до прийняття рішень стосовно медичного режиму немедичного доглядача. Ця особа може допомогти поліпшити здатність пацієнта дотримуватися узгодженого режиму за допомогою функцій моніторингу та догляду (278).

Список літератури

1. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2126–2140
2. Powers MA, Bardsley JK, Cypress M, et al. Diabetes self-management education and support in adults with type 2 diabetes: a consensus report of the American Diabetes Association, the Association of Diabetes Care & Education Specialists, the Academy of Nutrition and Dietetics, the American Academy of Family Physicians, the American Academy of PAs, the American Association of Nurse Practitioners, and the American Pharmacists Association. *Diabetes Care* 2020;43: 1636–1649
3. Rutten GEHM, Alzaid A. Person-centred type 2 diabetes care: time for a paradigm shift. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:264–266
4. Dickinson JK, Guzman SJ, Maryniuk MD, et al. The use of language in diabetes care and education. *Diabetes Care* 2017;40:1790–1799
5. Fisher L, Hessler D, Glasgow RE, et al. REDEEM: a pragmatic trial to reduce diabetes distress. *Diabetes Care* 2013;36:2551–2558
6. Huang Y, Wei X, Wu T, Chen R, Guo A. Collaborative care for patients with depression and diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry* 2013;13:260

7. Hill-Briggs F. Problem solving in diabetes self-management: a model of chronic illness self-management behavior. *Ann Behav Med* 2003;25: 182–193
8. Fitzpatrick SL, Golden SH, Stewart K, et al. Effect of DECIDE (Decision-making Education for Choices In Diabetes Everyday) program delivery modalities on clinical and behavioral outcomes in urban African Americans with type 2 diabetes: a randomized trial. *Diabetes Care* 2016;39:2149–2157
9. Brunisholz KD, Briot P, Hamilton S, et al. Diabetes self-management education improves quality of care and clinical outcomes determined by a diabetes bundle measure. *J Multidiscip Healthc* 2014;7:533–542
10. Dickinson JK, Maryniuk MD. Building therapeutic relationships: choosing words that put people first. *Clin Diabetes* 2017;35:51–54
11. Beck J, Greenwood DA, Blanton L, et al.; 2017 Standards Revision Task Force. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2017;40: 1409–1419
12. Tang TS, Funnell MM, Brown MB, Kurlander JE. Self-management support in “real-world” settings: an empowerment-based intervention. *Patient Educ Couns* 2010;79:178–184
13. Marrero DG, Ard J, Delamater AM, et al. Twenty-first century behavior in medicine: a context for empowering clinicians and patients with diabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2013; 36:463–470
14. Norris SL, Lau J, Smith SJ, Schmid CH, Engelgau MM. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care* 2002;25:1159–1171
15. Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al.; 2012 Standards Revision Task Force. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care* 2013;37(Suppl. 1): S144–S153
16. Frosch DL, Uy V, Ochoa S, Mangione CM. Evaluation of a behavior support intervention for patients with poorly controlled diabetes. *Arch Intern Med* 2011;171:2011–2017
17. Cooke D, Bond R, Lawton J, et al.; U.K. NIHR DAFNE Study Group. Structured type 1 diabetes education delivered within routine care: impact on glycemic control and diabetes-specific quality of life. *Diabetes Care* 2013;36:270–272
18. Chryvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: a systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Educ Couns* 2016;99:926–943
19. Marincic PZ, Salazar MV, Hardin A, et al. Diabetes self-management education and medical nutrition therapy: a multisite study documenting the efficacy of registered dietitian nutritionist interventions in the management of glycemic control and diabetic dyslipidemia through retrospective chart review. *J Acad Nutr Diet* 2019;119:449–463
20. Steinsbekk A, Rygg LØ, Lisulo M, Rise MB, Fretheim A. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res* 2012;12:213
21. Deakin T, McShane CE, Cade JE, Williams RDRR. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;2: CD003417
22. Cochran J, Conn VS. Meta-analysis of quality of life outcomes following diabetes self-management training. *Diabetes Educ* 2008;34:815–823
23. He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine* 2017;55: 712–731
24. Thorpe CT, Fahey LE, Johnson H, Deshpande M, Thorpe JM, Fisher EB. Facilitating healthy coping in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Educ* 2013;39:33–52
25. Robbins JM, Thatcher GE, Webb DA, Valdmanis VG. Nutritionist visits, diabetes classes, and hospitalization rates and charges: the Urban Diabetes Study. *Diabetes Care* 2008;31: 655–660
26. Duncan I, Ahmed T, Li Q, et al. Assessing the value of the diabetes educator. *Diabetes Educ* 2011;37:638–657
27. Strawbridge LM, Lloyd JT, Meadow A, Riley GF, Howell BL. One-year outcomes of diabetes self-management training among Medicare beneficiaries newly diagnosed with diabetes. *Med Care* 2017;55:391–397
28. Piatt GA, Anderson RM, Brooks MM, et al. 3-year follow-up of clinical and behavioral improvements following a multifaceted diabetes care intervention: results of a randomized controlled trial. *Diabetes Educ* 2010;36:301–309
29. Glazier RH, Bajcar J, Kennie NR, Willson K. A systematic review of interventions to improve diabetes care in socially disadvantaged populations. *Diabetes Care* 2006;29:1675–1688
30. Hawthorne K, Robles Y, Cannings-John R, Edwards AGK. Culturally appropriate health education for type 2 diabetes mellitus in ethnic minority groups. *Cochrane Database Syst Rev* 1996;3:CD006424
31. Chodosh J, Morton SC, Mojica W, et al. Meta-analysis: chronic disease self-management programs for older adults. *Ann Intern Med* 2005;143: 427–438
32. Sarkisian CA, Brown AF, Norris KC, Wintz RL, Mangione CM. A systematic review of diabetes self-care interventions for older, African American, or Latino adults. *Diabetes Educ* 2003;29: 467–479
33. Peyrot M, Rubin RR. Behavioral and psychosocial interventions in diabetes: a conceptual review. *Diabetes Care* 2007;30:2433–2440
34. Naik AD, Palmer N, Petersen NJ, et al. Comparative effectiveness of goal setting in diabetes mellitus group clinics: randomized clinical trial. *Arch Intern Med* 2011;171:453–459

35. Duke S-AS, Colagiuri S, Colagiuri R. Individual patient education for people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1: CD005268
36. Odgers-Jewell K, Ball LE, Kelly JT, Isenring EA, Reidlinger DP, Thomas R. Effectiveness of group-based self-management education for individuals with type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis and meta-regression. *Diabet Med* 2017;34:1027–1039
37. Pereira K, Phillips B, Johnson C, Vorderstrasse A. Internet delivered diabetes self-management education: a review. *Diabetes Technol Ther* 2015; 17:55–63
38. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Long-term outcomes of a web-based diabetes prevention program: 2-year results of a single-arm longitudinal study. *J Med Internet Res* 2015;17:e92
39. Greenwood DA, Gee PM, Fatkin KJ, Peeples M. A systematic review of reviews evaluating technology-enabled diabetes self-management education and support. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:1015–1027
40. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, et al. Long-term effects of a novel continuous remote care intervention including nutritional ketosis for the management of type 2 diabetes: a 2-year non-randomized clinical trial. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019;10:348
41. Kumar S, Moseson H, Uppal J, Juusola JL. A diabetes mobile app within-app coaching from a certified diabetes educator reduces A1C for individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2018;44:226–236
42. Hallberg SJ, McKenzie AL, Williams PT, et al. Effectiveness and safety of a novel care model for the management of type 2 diabetes at 1 year: an open-label, non-randomized, controlled study. *Diabetes Ther* 2018;9:583–612
43. Xu T, Pujara S, Sutton S, Rhee M. Telemedicine in the management of type 1 diabetes. *Prev Chronic Dis* 2018;15:E13
44. van Eikenhorst L, Taxis K, van Dijk L, de Gier H. Pharmacist-led self-management interventions to improve diabetes outcomes. A systematic literature review and meta-analysis. *Front Pharmacol* 2017;8:891
45. Tshiananga JKT, Kocher S, Weber C, Erny Albrecht K, Berndt K, Neeser K. The effect of nurse-led diabetes self-management education on glycosylated hemoglobin and cardiovascular risk factors: a meta-analysis. *Diabetes Educ* 2012; 38:108–123
46. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. *Diabetes Care* 2019;42:731–754
47. Shah M, Kaselitz E, Heisler M. The role of community health workers in diabetes: update on current literature. *Curr Diab Rep* 2013;13: 163–171
48. Spencer MS, Kieffer EC, Sinco B, et al. Outcomes at 18 months from a community health worker and peer leader diabetes self-management program for Latino adults. *Diabetes Care* 2018;41:1414–1422
49. Heisler M, Vijan S, Makki F, Piette JD. Diabetes control with reciprocal peer support versus nurse care management: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2010;153:507–515
50. Long JA, Jahnle EC, Richardson DM, Loewenstein G, Volpp KG. Peer mentoring and financial incentives to improve glucose control in African American veterans: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2012;156:416–424
51. Fisher EB, Boothroyd RI, Elstad EA, et al. Peer support of complex health behaviors in prevention and disease management with special reference to diabetes: systematic reviews. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017;3:4
52. Foster G, Taylor SJC, Eldridge SE, Ramsay J, Griffiths CJ. Self-management education programmes by lay leaders for people with chronic conditions. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;4: CD005108
53. Duncan I, Birkmeyer C, Coughlin S, Li QE, Sherr D, Boren S. Assessing the value of diabetes education. *Diabetes Educ* 2009;35:752–760
54. Johnson TM, Murray MR, Huang Y. Associations between self-management education and comprehensive diabetes clinical care. *Diabetes Spectr* 2010;23:41–46
55. Strawbridge LM, Lloyd JT, Meadow A, Riley GF, Howell BL. Use of Medicare's diabetes self-management training benefit. *Health Educ Behav* 2015;42:530–538
56. Horigan G, Davies M, Findlay-White F, Chaney D, Coates V. Reasons why patients referred to diabetes education programmes choose not to attend: a systematic review. *Diabet Med* 2017;34:14–26
57. Carey ME, Agarwal S, Horne R, Davies M, Slevin M, Coates V. Exploring organizational support for the provision of structured self-management education for people with type 2 diabetes: findings from a qualitative study. *Diabet Med* 2019;36:761–770
58. Greenwood DA, Howell F, Scher L, et al. A framework for optimizing technology-enabled diabetes and cardiometabolic care and education: the role of the diabetes care and education specialist. *Diabetes Educ* 2020;46:315–322
59. Isaacs D, Cox C, Schwab K, et al. Technology integration: the role of the diabetes care and education specialist in practice. *Diabetes Educ* 2020;46:323–334
60. Center for Health Law and Policy Innovation. Reconsidering cost-sharing for diabetes self-management education: recommendations for policy reform. Accessed 25 October 2020. Available from https://www.chlpi.org/health_library/reconsidering-cost-sharing-diabetes-self-management-education-recommendations-policy-reform/
61. Turner RM, Ma Q, Lorig K, Greenberg J, DeVries AR. Evaluation of a diabetes self-management program: claims analysis on comorbid illnesses, health care utilization, and cost. *J Med Internet Res* 2018;20:e207

62. Centers for Medicare & Medicaid Services. COVID-19FrequentlyAskedQuestions(FAQs)on Medicare Fee-for-Service (FFS) Billing. Accessed 25 October 2020. Available from <https://www.cms.gov/files/document/03092020-covid-19faqs-508.pdf>
63. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701
64. Briggs Early K, Stanley K. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: the role of medical nutrition therapy and registered dietitians in the prevention and treatment of prediabetes and type 2 diabetes. *J Acad Nutr Diet* 2018;118:343–353
65. Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: systematic review of evidence for medical nutrition therapy effectiveness and recommendations for integration into the nutrition care process. *J Acad Nutr Diet* 2017;117:1659–1679
66. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition practice guideline for type 1 and type 2 diabetes in adults: nutrition intervention evidence reviews and recommendations. *J Acad Nutr Diet* 2017;117: 1637–1658
- 66a. Grotz VL, Pi-Sunyer X, Porte D, Roberts A, Richard Trout J. A 12-week randomized clinical trial investigating the potential for sucralose to affect glucose homeostasis. *Regul Toxicol Pharmacol* 2017;88:22–33
67. Schwingshackl L, Chaimani A, Hoffmann G, Schwedhelm C, Boeing H. A network meta-analysis on the comparative efficacy of different dietary approaches on glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *Eur J Epidemiol* 2018;33:157–170
68. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Hoffmann G, et al. Food groups and risk of all-cause mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2017;105:1462–1473
69. Benson G, Hayes J. An update on the Mediterranean, vegetarian, and DASH eating patterns in people with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2020;33:125–132
70. Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for anti-hyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;151:306–314
71. de Carvalho GB, Dias-Vasconcelos NL, Santos RKF, Brandão-Lima PN, da Silva DG, Pires LV. Effect of different dietary patterns on glycemic control in individuals with type 2 diabetes mellitus: a systematic review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2020;60:1999–2010
72. Papamichou D, Panagiotakos DB, Itsiopoulos C. Dietary patterns and management of type 2 diabetes: a systematic review of randomised clinical trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2019;29:531–543
73. Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, Gill T, Colagiuri S, Gibson AA. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:239–252
74. van Zuuren EJ, Fedorowicz Z, Kuijpers T, Pijl H. Effects of low-carbohydrate- compared with low-fat-diet interventions on metabolic control in people with type 2 diabetes: a systematic review including GRADE assessments. *Am J Clin Nutr* 2018;108:300–331
75. Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, Astrup A. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000354
76. Rinaldi S, Campbell EE, Fournier J, O'Connor C, Madill J. A comprehensive review of the literature supporting recommendations from the Canadian Diabetes Association for the use of a plant-based diet for management of type 2 diabetes. *Can J Diabetes* 2016;40:471–477
77. Pawlak R. Vegetarian diets in the prevention and management of diabetes and its complications. *Diabetes Spectr* 2017;30:82–88
78. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. Accessed 25 October 2020. Available from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm>
79. Blau JE, Tella SH, Taylor SI, Rother KI. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev* 2017;33
80. Bowen ME, Cavanaugh KL, Wolff K, et al. The diabetes nutrition education study randomized controlled trial: a comparative effectiveness study of approaches to nutrition in diabetes self-management education. *Patient Educ Couns* 2016;99:1368–1376
81. Mudaliar U, Zabetian A, Goodman M, et al. Cardiometabolic risk factor changes observed in diabetes prevention programs in US settings: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2016;13:e1002095
82. Balk EM, Earley A, Raman G, Avendano EA, Pittas AG, Remington PL. Combined diet and physical activity promotion programs to prevent type 2 diabetes among persons at increased risk: a systematic review for the Community Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2015; 163:437–451

83. Hamman RF, Wing RR, Edelstein SL, et al. Effect of weight loss with lifestyle intervention on risk of diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2102–2107
84. Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJV, et al. Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014;37:3309–3316
85. Kahan S, Fujioka K. Obesity pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2017;30:250–257
86. Jeon CY, Lokken RP, Hu FB, van Dam RM. Physical activity of moderate intensity and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *Diabetes Care* 2007;30:744–752
87. Duncan GE, Perri MG, Theriaque DW, Hutson AD, Eckel RH, Stacpoole PW. Exercise training, without weight loss, increases insulin sensitivity and postheparin plasma lipase activity in previously sedentary adults. *Diabetes Care* 2003;26:557–562
88. Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, Van Wormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447–1463
89. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster randomised trial. *Lancet* 2018;391:541–551
90. Wing RR, Lang W, Wadden TA, et al.; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481–1486
91. Sjöstrom L, Peltonen M, Jacobson P, et al. Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297–2304
92. Cefalu WT, Leiter LA, de Bruin TWA, Gause Nilsson I, Sugg J, Parikh SJ. Dapagliflozin's effects on glycemia and cardiovascular risk factors in high-risk patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study with a 28-week extension. *Diabetes Care* 2015;38:1218–1227
93. Prinz N, Schwandt A, Becker M, et al. Trajectories of body mass index from childhood to young adulthood among patients with type 1 diabetes: a longitudinal group-based modeling approach based on the DPV Registry. *J Pediatr* 2018;201:78–85.e4
94. Lipman TH, Levitt Katz LE, Ratcliffe SJ, et al. Increasing incidence of type 1 diabetes in youth: twenty years of the Philadelphia Pediatric Diabetes Registry. *Diabetes Care* 2013;36:1597–1603
95. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med* 2011;365:1597–1604
96. Hamdy O, Mottalib A, Morsi A, et al. Long-term effect of intensive lifestyle intervention on cardiovascular risk factors in patients with diabetes in real-world clinical practice: a 5-year longitudinal study. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000259
97. Mottalib A, Salsberg V, Mohd-Yusof B-N, et al. Effects of nutrition therapy on HbA1c and cardiovascular disease risk factors in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Nutr J* 2018;17:42
98. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al.; PREDIMED Study Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *N Engl J Med* 2018;378:e34
99. Saslow LR, Daubenmier JJ, Moskowitz JT, et al. Twelve-month outcomes of a randomized trial of a moderate-carbohydrate versus very low-carbohydrate diet in overweight adults with type 2 diabetes mellitus or prediabetes. *Nutr Diabetes* 2017;7:304
100. Yancy WS Jr, Crowley MJ, Dar MS, et al. Comparison of group medical visits combined with intensive weight management vs group medical visits alone for glycemia in patients with type 2 diabetes: a noninferiority randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2019;180:70–79
101. Emadian A, Andrews RC, England CY, Wallace V, Thompson JL. The effect of macronutrients on glycaemic control: a systematic review of dietary randomised controlled trials in overweight and obese adults with type 2 diabetes in which there was no difference in weight loss between treatment groups. *Br J Nutr* 2015;114:1656–1666
102. Gardner CD, Trepanowski JF, DelGobbo LC, et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: the DIETFITS randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:667–679
103. Korsmo-Haugen H-K, Brurberg KG, Mann J, Aas A-M. Carbohydrate quantity in the dietary management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:15–27
104. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859–873
105. de Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, et al. Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDSLOST trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:614–625
106. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al. Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923–933

107. Fox CS, Golden SH, Anderson C, et al.; American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, Council on Quality of Care and Outcomes Research; American Diabetes Association. Update on prevention of cardiovascular disease in adults with type 2 diabetes mellitus in light of recent evidence: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015; 38:1777–1803
108. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ* 2002;325:746
109. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr* 2009;89:518–524
110. Zafar MI, Mills KE, Zheng J, et al. Low glycemic index diets as an intervention for diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2019;110:891–902
111. Wheeler ML, Dunbar SA, Jaacks LM, et al. Macronutrients, food groups, and eating patterns in the management of diabetes: a systematic review of the literature, 2010. *Diabetes Care* 2012;35:434–445
112. Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the glycemic index and glycemic load for body weight, diabetes, and cardiovascular disease. *Nutrients* 2018;10:E1361
113. Thomas D, Elliott EJ. Low glycaemic index, or low glycaemic load, diets for diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;1:CD006296
114. Meng Y, Bai H, Wang S, Li Z, Wang Q, Chen L. Efficacy of low carbohydrate diet for type 2 diabetes mellitus management: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:124–131
115. Kirkpatrick CF, Bolick JP, Kris-Etherton PM, et al. Review of current evidence and clinical recommendations on the effects of low-carbohydrate and very-low-carbohydrate (including ketogenic) diets for the management of body weight and other cardiometabolic risk factors: a scientific statement from the National Lipid Association Nutrition and Lifestyle Task Force. *J Clin Lipidol* 2019;13:689–711.e1
116. Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2015;102:780–790
117. Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: a systematic review. *PLoS One* 2018;13:e0194987
118. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services. *Dietary guidelines for Americans 2015–2020, Eighth Edition*, 2015. Accessed 25 October 2020. Available from <https://health.gov/dietaryguidelines/2015/guidelines/>
119. He M, van Dam RM, Rimm E, Hu FB, Qi L. Whole-grain, cereal fiber, bran, and germ intake and the risks of all-cause and cardiovascular disease-specific mortality among women with type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2010;121:2162–2168
120. Burger KNJ, Beulens JWJ, van der Schouw YT, et al. Dietary fiber, carbohydrate quality and quantity, and mortality risk of individuals with diabetes mellitus. *PLoS One* 2012;7:e43127
121. Partula V, Deschasaux M, Druetne-Pecollo N, et al.; The Milieu Intérieur Consortium. Associations between consumption of dietary fibers and the risk of cardiovascular diseases, cancers, type 2 diabetes, and mortality in the prospective NutriNet-Santé cohort. *Am J Clin Nutr* 2020;112:195–207
122. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet* 2019;393:434–445
123. Nansel TR, Lipsky LM, Liu A. Greater diet quality is associated with more optimal glycemic control in a longitudinal study of youth with type 1 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2016;104:81–87
124. Katz ML, Mehta S, Nansel T, Quinn H, Lipsky LM, Laffel LMB. Associations of nutrient intake with glycemic control in youth with type 1 diabetes: differences by insulin regimen. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:512–518
125. Rossi MCE, Nicolucci A, Di Bartolo P, et al. Diabetes Interactive Diary: a new telemedicine system enabling flexible diet and insulin therapy while improving quality of life: an open-label, international, multicenter, randomized study. *Diabetes Care* 2010;33:109–115
126. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, et al. Effects of carbohydrate counting on glucose control and quality of life over 24 weeks in adult patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion: a randomized, prospective clinical trial (GIOCAR). *Diabetes Care* 2011;34:823–827
127. S'ammann A, M'uhlhauser I, Bender R, Kloos Ch, M'uller UA. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia* 2005;48:1965–1970
128. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:133–140

129. Bell KJ, Toschi E, Steil GM, Wolpert HA. Optimized mealtime insulin dosing for fat and protein in type 1 diabetes: application of a model-based approach to derive insulin doses for open-loop diabetes management. *Diabetes Care* 2016; 39:1631–1634
130. Campbell MD, Walker M, King D, et al. Carbohydrate counting at meal time followed by a small secondary postprandial bolus injection at 3 hours prevents late hyperglycemia, without hypoglycemia, after a high-carbohydrate, high-fat meal in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016; 39:e141–e142
131. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014; 37: 2864–2883
132. Ley SH, Hamdy O, Mohan V, Hu FB. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet* 2014; 383:1999–2007
133. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2008; 88: 660–666
134. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD002181
135. Layman DK, Clifton P, Gannon MC, Krauss RM, Nuttall FQ. Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1571S–1575S
136. Ros E. Dietary cis-monounsaturated fatty acids and metabolic control in type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2003; 78(Suppl.):617S–625S
137. Forouhi NG, Imamura F, Sharp SJ, et al. Association of plasma phospholipid n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids with type 2 diabetes: the EPIC-InterAct case-cohort study. *PLoS Med* 2016; 13:e1002094
138. Wang DD, Li Y, Chiuve SE, et al. Association of specific dietary fats with total and cause-specific mortality. *JAMA Intern Med* 2016; 176: 1134–1145
139. Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, et al. One year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32:215–220
140. Shai I, Schwarzfuchs D, Henkin Y, et al.; Dietary Intervention Randomized Controlled Trial (DIRECT) Group. Weight loss with a low-carbohydrate, Mediterranean, or low-fat diet. *N Engl J Med* 2008; 359:229–241
141. Brunerova L, Smejkalova V, Potockova J, Andel M. A comparison of the influence of a high fat diet enriched in monounsaturated fatty acids and conventional diet on weight loss and metabolic parameters in obese non-diabetic and type 2 diabetic patients. *Diabet Med* 2007; 24: 533–540
142. Bloomfield HE, Koeller E, Greer N, MacDonald R, Kane R, Wilt TJ. Effects on health outcomes of a Mediterranean Diet with no restriction on fat intake: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 165: 491–500
143. Sacks FM, Lichtenstein AH, Wu JHY, et al.; American Heart Association. Dietary fats and cardiovascular disease: a presidential advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 136:e1–e23
144. Jacobson TA, Maki KC, Orringer CE, et al.; NLA Expert Panel. National Lipid Association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 2. *J Clin Lipidol* 2015; 9: S1–S122.e1
145. Holman RR, Paul S, Farmer A, Tucker L, Stratton IM, Neil HA; Atorvastatin in Factorial with Omega-3 EE90 Risk Reduction in Diabetes Study Group. Atorvastatin in Factorial with Omega-3 EE90 Risk Reduction in Diabetes (AFORRD): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52:50–59
146. Bosch J, Gerstein HC, Dagenais GR, et al.; ORIGIN Trial Investigators. n-3 fatty acids and cardiovascular outcomes in patients with dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367:309–318
147. Brown TJ, Brainard J, Song F, Wang X, Abdelhamid A, Hooper L; PUFAH Group. Omega-3, omega-6, and total dietary polyunsaturated fat for prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2019; 366:l4697
148. ASCEND Study Collaborative Group; Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, et al. Effects of n-3 fatty acid supplements in diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018; 379:1540–1550
149. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapentethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019; 380:11–22
150. Thomas MC, Moran J, Forsblom C, et al.; FinnDiane Study Group. The association between dietary sodium intake, ESRD, and all-cause mortality in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:861–866
151. Ekinci EI, Clarke S, Thomas MC, et al. Dietary salt intake and mortality in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34:703–709
152. Lennon SL, Della Valle DM, Rodder SG, et al. 2015 Evidence Analysis Library evidence-based nutrition practice guideline for the management of hypertension in adults. *J Acad Nutr Diet* 2017; 117:1445–1458.e17
153. Maillot M, Drewnowski A. A conflict between nutritionally adequate diets and meeting the 2010 dietary guidelines for sodium. *Am J Prev Med* 2012; 42:174–179
154. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016; 101:1754–1761

155. Allen RW, Schwartzman E, Baker WL, Coleman CI, Phung OJ. Cinnamon use in type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann Fam Med* 2013;11:452–459
156. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2014;43:205–232
157. Mozaffarian D. Dietary and policy priorities for cardiovascular disease, diabetes, and obesity: a comprehensive review. *Circulation* 2016;133:187–225
158. National Agricultural Library, U.S. Department of Agriculture. Nutritive and Nonnutritive Sweetener Resources. Accessed 20 September 2020. Available from <https://www.nal.usda.gov/fnic/nutritive-and-nonnutritive-sweetener-resources>
159. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646
160. Johnson RK, Lichtenstein AH, Anderson CAM, et al.; American Heart Association Nutrition Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Quality of Care and Outcomes Research; Stroke Council. Low-calorie sweetened beverages and cardiometabolic health: a science advisory from the American Heart Association. *Circulation* 2018;138:e126–e140
161. Miller PE, Perez V. Low-calorie sweeteners and body weight and composition: a meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *Am J Clin Nutr* 2014;100:765–777
162. Rogers PJ, Hogenkamp PS, de Graaf C, et al. Does low-energy sweetener consumption affect energy intake and body weight? A systematic review, including meta-analyses, of the evidence from human and animal studies. *Int J Obes* 2016;40:381–394
163. Azad MB, Abou-Setta AM, Chauhan BF, et al. Nonnutritive sweeteners and cardiometabolic health: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and prospective cohort studies. *CMAJ* 2017;189:E929–E939
- 163a. Mattes RD, Popkin BM. Nonnutritive sweetener consumption in humans: effects on appetite and food intake and their putative mechanisms. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1–14
164. Hirahatake KM, Jacobs DR, Shikany JM, et al. Cumulative intake of artificially sweetened and sugar-sweetened beverages and risk of incident type 2 diabetes in young adults: the Coronary Artery Risk Development In Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr* 2019;110:733–741
165. Lofvenborg JE, Andersson T, Carlsson P-O, et al. Sweetened beverage intake and risk of latent autoimmune diabetes in adults (LADA) and type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol* 2016;175:605–614
166. Daher MI, Matta JM, AbdelNour AM. Nonnutritive sweeteners and type 2 diabetes: should we ring the bell? *Diabetes Res Clin Pract* 2019;155:107786
167. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee Scientific Report. Washington, DC, U.S. Department of Health and Human Services, 2018
168. Bazargan-Hejazi S, Arroyo JS, Hsia S, Brojeni NR, Pan D. A racial comparison of differences between self-reported and objectively measured physical activity among US adults with diabetes. *Ethn Dis* 2017;27:403–410
169. Sluik D, Buijsse B, Muckelbauer R, et al. Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2012;172:1285–1295
170. Tikkanen-Dolenc H, Wadén J, Forsblom C, et al.; FinnDiane Study Group. Physical activity reduces risk of premature mortality in patients with type 1 diabetes with and without kidney disease. *Diabetes Care* 2017;40:1727–1732
171. Boulé NG, Haddad E, Kenny GP, Wells GA, Sigal RJ. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. *JAMA* 2001;286:1218–1227
172. Peters AL, Laffel L (Eds.). American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013
173. Ostman C, Jewiss D, King N, Smart NA. Clinical outcomes to exercise training in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:380–391
174. Boulé NG, Kenny GP, Haddad E, Wells GA, Sigal RJ. Meta-analysis of the effect of structured exercise training on cardiorespiratory fitness in type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2003;46:1071–1081
175. Pandey A, Patel KV, Bahnson JL, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of intensive lifestyle intervention, fitness, and body mass index with risk of heart failure in overweight or obese adults with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the Look AHEAD trial. *Circulation* 2020;141:1295–1306
176. Rejeski WJ, Ip EH, Bertoni AG, et al.; Look AHEAD Research Group. Lifestyle change and mobility in obese adults with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1209–1217
177. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065–2079
178. Janssen I, Leblanc AG. Systematic review of the health benefits of physical activity and fitness in school-aged children and youth. *Int J Behav Nutr Phys Act* 2010;7:40

179. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:377–390
180. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, et al. Factors associated with diabetes-specific health-related quality of life in youth with type 1 diabetes: the Global TEENs study. *Diabetes Care* 2017;40:1002–1009
181. Adolfsson P, Riddell MC, Taplin CE, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19(Suppl. 27):205–226
182. Jolleyman C, Yates T, O'Donovan G, et al. The effects of high-intensity interval training on glucose regulation and insulin resistance: a meta-analysis. *Obes Rev* 2015;16:942–961
183. Little JP, Gillen JB, Percival ME, et al. Low volume high-intensity interval training reduces hyperglycemia and increases muscle mitochondrial capacity in patients with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* (1985) 2011;111: 1554–1560
184. Bohn B, Herbst A, Pfeifer M, et al.; DPV Initiative. Impact of physical activity on glycemic control and prevalence of cardiovascular risk factors in adults with type 1 diabetes: a cross-sectional multicenter study of 18,028 patients. *Diabetes Care* 2015;38:1536–1543
185. U.S. Department of Health and Human Services. Physical Activity Guidelines for Americans, 2nd ed. Accessed 25 October 2020. Available from https://health.gov/sites/default/files/2019-09/Physical_Activity_Guidelines_2nd_edition.pdf
186. Willey KA, Singh MAF. Battling insulin resistance in elderly obese people with type 2 diabetes: bring on the heavy weights. *Diabetes Care* 2003;26:1580–1588
187. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, Bouchard C. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:998–1005
188. Dempsey PC, Larsen RN, Sethi P, et al. Benefits for type 2 diabetes of interrupting prolonged sitting with brief bouts of light walking or simple resistance activities. *Diabetes Care* 2016;39:964–972
189. Wang Y, Lee D-C, Brellenthin AG, et al. Leisure-time running reduces the risk of incident type 2 diabetes. *Am J Med* 2019;132: 1225–1232
190. Schellenberg ES, Dryden DM, Vandermeer B, Ha C, Korownyk C. Lifestyle interventions for patients with and at risk for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2013;159:543–551
191. Pai L-W, Li T-C, Hwu Y-J, Chang S-C, Chen L-L, Chang P-Y. The effectiveness of regular leisure time physical activities on long-term glycemic control in people with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2016;113:77–85
192. Cui J, Yan J-H, Yan L-M, Pan L, Le J-J, Guo Y-Z. Effects of yoga in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *J Diabetes Investig* 2017;8:201–209
193. Lee MS, Jun JH, Lim H-J, Lim H-S. A systematic review and meta-analysis of tai chi for treating type 2 diabetes. *Maturitas* 2015;80:14–23
194. Rees JL, Johnson ST, Boulé NG. Aquatic exercise for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis. *Acta Diabetol* 2017;54:895–904
195. Colberg SR, Sigal RJ, Fernhall B, et al.; American College of Sports Medicine; American Diabetes Association. Exercise and type 2 diabetes: the American College of Sports Medicine and the American Diabetes Association: joint position statement executive summary. *Diabetes Care* 2010;33:2692–2696
196. Church TS, Blair SN, Cocreham S, et al. Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:2253–2262
197. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO, Barrett EJ. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729–2736
198. Peters A, Laffel L, Colberg SR, Riddell MC. Physical activity: regulation of glucose metabolism, clinical management strategies, and weight control. In *American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013
199. Colberg SR. *Exercise and Diabetes: A Clinician's Guide to Prescribing Physical Activity*. 1st ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013
200. Lemaster JW, Reiber GE, Smith DG, Heagerty PJ, Wallace C. Daily weight-bearing activity does not increase the risk of diabetic foot ulcers. *Med Sci Sports Exerc* 2003;35:1093–1099
201. Smith AG, Russell J, Feldman EL, et al. Lifestyle intervention for pre-diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 2006;29:1294–1299
202. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al.; Toronto Consensus Panel on Diabetic Neuropathy. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; 27:639–653
203. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–1584

204. Suarez L, Barrett-Connor E. Interaction between cigarette smoking and diabetes mellitus in the prediction of death attributed to cardiovascular disease. *Am J Epidemiol* 1984;120:670–675
205. Stanton CA, Keith DR, Gaalema DE, et al. Trends in tobacco use among US adults with chronic health conditions: National Survey on Drug Use and Health 2005–2013. *Prev Med* 2016; 92:160–168
206. Bae J. Differences in cigarette use behaviors by age at the time of diagnosis with diabetes from young adulthood to adulthood: results from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *J Prev Med Public Health* 2013;46: 249–260
207. Śliwińska-Mossoń M, Milnerowicz H. The impact of smoking on the development of diabetes and its complications. *Diab Vasc Dis Res* 2017;14:265–276
208. Kar D, Gillies C, Zaccardi F, et al. Relationship of cardiometabolic parameters in non-smokers, current smokers, and quitters in diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* 2016;15:158
209. Pan A, Wang Y, Talaei M, Hu FB. Relation of smoking with total mortality and cardiovascular events among patients with diabetes mellitus: a meta-analysis and systematic review. *Circulation* 2015;132:1795–1804
210. Jankowich M, Choudhary G, Taveira TH, Wu W-C. Age-, race-, and gender-specific prevalence of diabetes among smokers. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:e101–e105
211. Akter S, Goto A, Mizoue T. Smoking and the risk of type 2 diabetes in Japan: a systematic review and meta-analysis. *J Epidemiol* 2017;27: 553–561
212. Liu X, Bragg F, Yang L, et al.; China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Smoking and smoking cessation in relation to risk of diabetes in Chinese men and women: a 9-year prospective study of 0.5 million people. *Lancet Public Health* 2018;3:e167–e176
213. Yeh H-C, Duncan BB, Schmidt MI, Wang N-Y, Brancati FL. Smoking, smoking cessation, and risk for type 2 diabetes mellitus: a cohort study. *Ann Intern Med* 2010;152:10–17
214. Tonstad S, Lawrence D. Varenicline in smokers with diabetes: a pooled analysis of 15 randomized, placebo-controlled studies of varenicline. *J Diabetes Investig* 2017;8:93–100
215. West R. Tobacco smoking: health impact, prevalence, correlates and interventions. *Psychol Health* 2017;32:1018–1036
216. Ranney L, Melvin C, Lux L, McClain E, Lohr KN. Systematic review: smoking cessation intervention strategies for adults and adults in special populations. *Ann Intern Med* 2006;145:845–856
217. Tian J, Venn A, Otahal P, Gall S. The association between quitting smoking and weight gain: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Obes Rev* 2015;16:883–901
218. Clair C, Rigotti NA, Porneala B, et al. Association of smoking cessation and weight change with cardiovascular disease among adults with and without diabetes. *JAMA* 2013;309:1014–1021
219. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism* 2011;60:1456–1464
220. Huerta TR, Walker DM, Mullen D, Johnson TJ, Ford EW. Trends in e-cigarette awareness and perceived harmfulness in the U.S. *Am J Prev Med* 2017;52:339–346
221. Pericot-Valverde I, Gaalema DE, Priest JS, Higgins ST. E-cigarette awareness, perceived harmfulness, and ever use among U.S. adults. *Prev Med* 2017;104:92–99
222. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of lung injury associated with e-cigarette use, or vaping, products. Accessed 27 October 2020. Available from https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severe-lung-disease.html
223. Reid RD, Malcolm J, Wooding E, et al. Prospective, cluster-randomized trial to implement the Ottawa Model for Smoking Cessation in diabetes education programs in Ontario, Canada. *Diabetes Care* 2018;41:406–412
224. Anderson RJ, Grigsby AB, Freedland KE, et al. Anxiety and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Int J Psychiatry Med* 2002;32:235–247
225. Delahanty LM, Grant RW, Wittenberg E, et al. Association of diabetes-related emotional distress with diabetes treatment in primary care patients with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2007; 24:48–54
226. Anderson RJ, Freedland KE, Clouse RE, Lustman PJ. The prevalence of comorbid depression in adults with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2001;24:1069–1078
227. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, et al.; DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2): cross-national benchmarking of diabetes-related psychosocial outcomes for people with diabetes. *Diabet Med* 2013;30:767–777
228. Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. The mental health comorbidities of diabetes. *JAMA* 2014;312:691–692
229. Gonzalvo JD, Hamm J, Eaves S, et al. A practical approach to mental health for the diabetes educator. *AADE Pract* 2019;7:29–44
230. Robinson DJ, Coons M, Haensel H, Vallis M, Yale J-F; Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee. Diabetes and mental health. *Can J Diabetes* 2018;42(Suppl. 1):S130–S141

231. Harkness E, Macdonald W, Valderas J, Coventry P, Gask L, Bower P. Identifying psychosocial interventions that improve both physical and mental health in patients with diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2010;33:926–930
232. Weissberg-Benchell J, Shapiro JB. A review of interventions aimed at facilitating successful transition planning and transfer to adult care among youth with chronic illness. *Pediatr Ann* 2017;46:e182–e187
233. O’Gurek DT, Henke C. A practical approach to screening for social determinants of health. *Fam Pract Manag* 2018;25:7–12
234. Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the Diabetes Distress Scale. *Diabetes Care* 2012;35:259–264
235. Fisher L, Glasgow RE, Strycker LA. The relationship between diabetes distress and clinical depression with glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1034–1036
236. Aikens JE. Prospective associations between emotional distress and poor outcomes in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:2472–2478
237. Fisher L, Skaff MM, Mullan JT, et al. Clinical depression versus distress among patients with type 2 diabetes: not just a question of semantics. *Diabetes Care* 2007;30:542–548
238. Friis AM, Johnson MH, Cutfield RG, Considine NS. Kindness matters: a randomized controlled trial of a mindful self-compassion intervention improves depression, distress, and HbA1c among patients with diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:1963–1971
239. Snoek FJ, Bremner MA, Hermanns N. Constructs of depression and distress in diabetes: time for an appraisal. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:450–460
240. Gary TL, Safford MM, Gerzoff RB, et al. Perception of neighborhood problems, health behaviors, and diabetes outcomes among adults with diabetes in managed care: the Translating Research Into Action for Diabetes (TRIAD) study. *Diabetes Care* 2008;31:273–278
241. Beverly EA, Hultgren BA, Brooks KM, Ritholz MD, Abrahamson MJ, Weinger K. Understanding physicians’ challenges when treating type 2 diabetic patients’ social and emotional difficulties: a qualitative study. *Diabetes Care* 2011;34:1086–1088
242. Naicker K, Johnson JA, Skogen JC, et al. Type 2 diabetes and comorbid symptoms of depression and anxiety: longitudinal associations with mortality risk. *Diabetes Care* 2017;40:352–358
243. de Groot M, Golden SH, Wagner J. Psychological conditions in adults with diabetes. *Am Psychol* 2016;71:552–562
244. Smith KJ, B´eland M, Clyde M, et al. Association of diabetes with anxiety: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res* 2013; 74:89–99
245. Li C, Barker L, Ford ES, Zhang X, Strine TW, Mokdad AH. Diabetes and anxiety in US adults: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabet Med* 2008;25:878–881
246. Cox DJ, Irvine A, Gonder-Frederick L, Nowacek G, Butterfield J. Fear of hypoglycemia: quantification, validation, and utilization. *Diabetes Care* 1987;10:617–621
247. Wild D, von Maltzahn R, Brohan E, Christensen T, Clauson P, Gonder-Frederick L. A critical review of the literature on fear of hypoglycemia in diabetes: implications for diabetes management and patient education. *Patient Educ Couns* 2007;68:10–15
248. Zambanini A, Newson RB, Maisey M, Feher MD. Injection related anxiety in insulin-treated diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;46:239–246
249. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013
250. Mitsonis C, Dimopoulos N, Psarra V. P01138 Clinical implications of anxiety in diabetes: a critical review of the evidence base. *Eur Psychiatry* 2009;24:S526
251. Yeoh E, Choudhary P, Nwokolo M, Ayis S, Amiel SA. Interventions that restore awareness of hypoglycemia in adults with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2015;38:1592–1609
252. Cox DJ, Gonder-Frederick L, Polonsky W, Schlundt D, Kovatchev B, Clarke W. Blood glucose awareness training (BGAT-2): long-term benefits. *Diabetes Care* 2001;24:637–642
253. Gonder-Frederick LA, Schmidt KM, Vajda KA, et al. Psychometric properties of the Hypoglycemia Fear Survey-II for adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:801–806
254. Cox DJ, Kovatchev B, Koev D, et al. Hypoglycemia anticipation, awareness and treatment training (HAATT) reduces occurrence of severe hypoglycemia among adults with type 1 diabetes mellitus. *Int J Behav Med* 2004;11:212–218
255. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, et al.; HAT Brazil study group. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 2018;10:83
256. Lustman PJ, Griffith LS, Clouse RE. Depression in adults with diabetes. Results of 5-yr follow-up study. *Diabetes Care* 1988;11:605–612

257. de Groot M, Crick KA, Long M, Saha C, Shubrook JH. Lifetime duration of depressive disorders in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:2174–2181
258. Rubin RR, Ma Y, Marrero DG, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Elevated depression symptoms, antidepressant medicine use, and risk of developing diabetes during the diabetes prevention program. *Diabetes Care* 2008;31:420–426
259. Clouse RE, Lustman PJ, Freedland KE, Griffith LS, McGill JB, Carney RM. Depression and coronary heart disease in women with diabetes. *Psychosom Med* 2003;65:376–383
260. Katon WJ, Lin EHB, Von Korff M, et al. Collaborative care for patients with depression and chronic illnesses. *N Engl J Med* 2010;363: 2611–2620
261. Katon WJ, Von Korff M, Lin EHB, et al. The Pathways Study: a randomized trial of collaborative care in patients with diabetes and depression. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:1042–1049
262. Atlantis E, Fahey P, Foster J. Collaborative care for comorbid depression and diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2014;4:e004706
263. Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: challenges in diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015;6:517–526
264. Papelbaum M, Appolinário JC, Moreira RdeO, Ellinger VCM, Kupfer R, Coutinho WF. Prevalence of eating disorders and psychiatric comorbidity in a clinical sample of type 2 diabetes mellitus patients. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27: 135–138
265. Young-Hyman DL, Davis CL. Disordered eating behavior in individuals with diabetes: importance of context, evaluation, and classification. *Diabetes Care* 2010;33:683–689
266. Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Greenfield Y, et al. Detecting intentional insulin omission for weight loss in girls with type 1 diabetes mellitus. *Int J Eat Disord* 2013;46:819–825
267. Goebel-Fabbri AE, Fikkan J, Franko DL, Pearson K, Anderson BJ, Weinger K. Insulin restriction and associated morbidity and mortality in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:415–419
268. Weinger K, Beverly EA. Barriers to achieving glycemic targets: who omits insulin and why? *Diabetes Care* 2010;33:450–452
269. Hudson JI, Hiripi E, Pope HG Jr, Kessler RC. The prevalence and correlates of eating disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Biol Psychiatry* 2007;61:348–358
270. Martyn-Nemeth P, Quinn L, Hacker E, Park H, Kujath AS. Diabetes distress may adversely affect the eating styles of women with type 1 diabetes. *Acta Diabetol* 2014;51:683–686
271. Peterson CM, Fischer S, Young-Hyman D. Topical review: a comprehensive risk model for disordered eating in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr Psychol* 2015;40:385–390
272. Banting R, Randle-Phillips C. A systematic review of psychological interventions for comorbid type 1 diabetes mellitus and eating disorders. *Diabetes Manag (Lond)* 2018;8:1–18
273. Garber AJ. Novel GLP-1 receptor agonists for diabetes. *Expert Opin Investig Drugs* 2012;21: 45–57
274. Suvisaari J, Perälä J, Saarni SI, et al. Type 2 diabetes among persons with schizophrenia and other psychotic disorders in a general population survey. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2008;258:129–136
275. Koro CE, Fedder DO, L'Italiani GJ, et al. Assessment of independent effect of olanzapine and risperidone on risk of diabetes among patients with schizophrenia: population based nested case-control study. *BMJ* 2002;325:243
276. American Diabetes Association; American Psychiatric Association; American Association of Clinical Endocrinologists; North American Association for the Study of Obesity. Consensus development conference on antipsychotic drugs and obesity and diabetes. *Diabetes Care* 2004;27: 596–601
277. Holt RIG. Association between antipsychotic medication use and diabetes. *Curr Diab Rep* 2019;19:96–96
278. Kruse J, Schmitz N, Thefeld W; German National Health Interview and Examination Survey. On the association between diabetes and mental disorders in a community sample: results from the German National Health Interview and Examination Survey. *Diabetes Care* 2003;26: 1841–1846

6. Цільові значення глікемії: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

ОЦІНКА ГЛІКЕМІЧНОГО КОНТРОЛЮ

Контроль глікемії оцінюється шляхом вимірювання HbA1C, постійного моніторингу рівня глюкози крові (БМРГК) та самоконтролю рівня глюкози в крові (СКГК). HbA1C – це показник, який використовується у клінічних випробуваннях, демонструючи переваги кращого глікемічного контролю. СКГК може використовуватися для самостійної зміни лікування, особливо у тих, хто знаходиться на інсулінотерапії. БМРГК відіграє важливу роль в оцінці ефективності та безпеки лікування у багатьох пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу,

особливо для профілактики гіпоглікемії, та в окремих хворих на цукровий діабет 2 типу, а саме в тих, які перебувають на інтенсивному режимі інсулінотерапії, або знаходиться на схемах лікування, пов'язаних з високим ризиком гіпоглікемії.

Оцінка глікемії

Рекомендації

6.1 Оцінюйте глікемічний статус (HbA1c або інші вимірювання глікемії) принаймні два рази на рік у пацієнтів, які досягли цільових рівнів глікемії (або у тих, хто має стабільний глікемічний контроль). **Е**

6.2 Оцінюйте глікемічний статус хоча б щоквартально у пацієнтів, терапія яких нещодавно змінилася та/або які не досягли цільових рівнів глікемії. **Е**

HbA1c відображає середній рівень глікемії приблизно за останні 3 місяці. Результати тестування на визначення HbA1c із використанням реагентів, сертифікованих National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP), в загальному є відмінними (see www.ngsp.org). Рівень HbA1c має сильну прогностичну цінність для оцінки глікемічного контролю та ризику ускладнень цукрового діабету (1-3). Таким чином, визначення HbA1c слід проводити регулярно в усіх пацієнтів з діабетом - при первинній оцінці та при постійному лікуванні. Вимірювання приблизно кожні 3 місяці допомагає визначити, чи були досягнуті та підтримані цільові рівні глікемії у пацієнтів. Частота визначення HbA1c повинна залежати від клінічної ситуації, режиму лікування та висновку лікаря. Визначення HbA1c на місці надання медичної допомоги може надати можливість більш своєчасних змін у лікуванні під час візитів пацієнта. Пацієнти з цукровим діабетом 2 типу зі стабільним рівнем глікемії, що знаходиться в межах цільових рівнів, можуть визначати HbA1c два рази на рік. Нестабільні пацієнти або пацієнти, які знаходяться на інтенсивних схемах лікування потребують частішого визначення HbA1c (кожні 3 місяці).

Обмеження визначення рівня HbA1c

Визначення HbA1c є непрямим показником середнього рівня глікемії і, таким чином, має свої обмеження. Як і у будь-якому лабораторному тесті, вимірювання HbA1c є варіабельним. Незважаючи на те, що варіабельність HbA1c в одного пацієнта менша, ніж варіабельність вимірювання глюкози в крові, клініцисти повинні бути обережні, використовуючи HbA1c як єдиний показник для оцінки глікемічного контролю, особливо якщо результат близький до порогового значення, яке вимагає зміни медикаментозної терапії. Клінічні ситуації, які впливають на циркуляцію еритроцитів (гемолітичні та інші анемії, дефіцит глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, недавнє переливання крові, вживання препаратів, що стимулюють еритропоез, термінальна стадія хвороби нирок та вагітність), можуть призвести до розбіжностей між результатом HbA1c і справжнім середнім значенням глікемії у пацієнта. Необхідно бути настороженим щодо рівня HbA1c, особливо коли рівень HbA1c не корелює з рівнями глюкози, виміряної за допомогою БМРГК або СКГК. Однак більшість реагентів, що використовуються в США, є точними для визначення HbA1c у осіб, гетерозиготних щодо найбільш поширених захворювань, що впливають на циркуляцію еритроцитів (див. www.ngsp.org/interf.asp). Доступні й інші показники, що відображають середній рівень глікемії, такі як фруктозамін та 1,5-ангідроглюцит, але їх відображення середнього рівня глюкози та прогностичне значення не є настільки чітким, як для HbA1c та БМРГК. Хоча існує варіабельність взаємозв'язку між середнім рівнем глюкози та рівнем HbA1c між різними особами, як правило, зв'язок в однієї людини корелює з часом (5).

HbA1c не забезпечує вимірювання мінливості глікемії і не відображає епізодів гіпоглікемії. Для пацієнтів із нестабільним рівнем глікемії, особливо при цукровому діабеті 1 типу або інсулінозалежному цукровому діабеті 2 типу, найкраще оцінювати контроль глікемії за допомогою поєднання результатів СКГК або БМРГК та HbA1c. HbA1c може також контролювати точність БМРГК або вимірювального приладу (глюкометра) пацієнта (або результати СКГК, які повідомляє пацієнт) та адекватність моніторингу СКГК.

Співвідношення між СКГК та HbA1C

У таблиці 6.1 наведено співвідношення між рівнем HbA1C та середнім рівнем глюкози на основі міжнародного дослідження HbA1c-Derived Average Glucose (ADAG), яке оцінювало кореляцію між рівнем HbA1c та частим СКГК та БМРГК у 507 дорослих (83% білих не латиноамериканського походження) із цукровим діабетом 1 типу, 2 типу та у людей без цукрового діабету (6), а також емпіричне дослідження середнього рівня глюкози в крові до прийому їжі, після їжі та перед сном, пов'язаних з вказаними рівнями HbA1c за даними дослідження ADAG (7). Американська діабетологічна асоціація (ADA) та Американська асоціація клінічної хімії встановили, що кореляція ($r = 0,92$) у дослідженні ADAG є досить сильною, щоб виправдати співвідношення між результатом HbA1c та середнім рівнем глюкози (eAG). Клініцисти повинні звертати увагу на те, що середні показники рівня глюкози в плазмі, наведені в таблиці 6.1, базуються на дослідженні HbA1C у ~ 2700 пацієнтів у дослідженні ADAG. У нещодавньому дослідженні середнє значення глюкози, виміряне за допомогою БМРГК, в порівнянні з показниками HbA1C у 387 учасників трьох рандомізованих досліджень продемонструвало, що рівень HbA1C може занижувати або завищувати середній рівень глюкози (5). Таким чином, запропоновано, що профіль СКГК або БМРГК пацієнта має значний потенціал для оптимізації його глікемічного контролю (5).

Таблиця 6.1. Розрахована середня глюкоза		
HbA1C	Мг\дл	Ммоль\л
5	97 (76-120)	5,4 (4,2-6,7)
6	126 (100-152)	7,0 (5,5-8,5)
7	154 (123-185)	8,6 (6,8-10,3)
8	183 (147-217)	10,2 (8,1-12,1)
9	212 (170-249)	11,8 (9,4-13,9)
10	240 (193-282)	13,4 (10-15,7)
11	269 (217-314)	14,9 (12,0-17,5)
12	298 (240-347)	16,5 (13,3-19,3)

Дані в дужках – 95% ДІ. Калькулятор для перетворення результатів HbA1C в мг/дл або ммоль/л доступний на сайті professional.diabetes.org/eAG. *Ці оцінки ґрунтуються на даних ADAG з 2700 вимірювань глюкози протягом 3 місяців за кожне вимірювання HbA1C у 507 дорослих з діабетом 1, 2 типу або без нього. Кореляція між HbA1C і середнім рівнем глюкози склала 0,92.

HbA1C Відмінності в етнічних групах та у дітей

У дослідженні ADAG не було суттєвих відмінностей у рівнях HbA1C та середнім рівнем глюкози у різних расових та етнічних групах у кривих регресії, хоча дослідження не було достатньо потужним, щоб виявити цю різницю; спостерігалася тенденція до різниці між когортами африканського / афроамериканського походження та білих осіб латиноамериканського походження: значення HbA1c при певній заданій середній концентрації глюкози в крові були вищими в осіб африканського/афроамериканського походження порівняно з білими латиноамериканцями.

Доступні реагенти для визначення HbA1C не демонструють статистично значущої різниці в показниках у осіб з різними генетичними варіантами гемоглобіну. Інші реагенти мають статистично значущий вплив, але різниця не є клінічно значимою. Використання реагентів із статистично значущою різницею може пояснити висновки деяких досліджень про те, що афроамериканці, гетерозиготні за загальним варіантом гемоглобіну HbS, мали нижчий рівень HbA1C приблизно на 0,3% відносно рівня середньої глікемії в плазмі крові у порівнянні з тими, хто не мав вищезгаданої ознаки (10,11). Інший генетичний варіант, X-зчеплена глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа G202A, що наявна в 11% афроамериканців, була пов'язана зі зменшенням рівня HbA1C приблизно на 0,8% у гомозиготних чоловіків і на 0,7% у гомозиготних жінок порівняно з особами без цієї ознаки (12).

Невелике дослідження, що порівнювало дані HbA1C з БМРГК у дітей із цукровим діабетом 1 типу, виявило високу статистично значущу кореляцію між HbA1C та середнім рівнем глюкози в крові, хоча кореляція ($r = 0,7$) була значно нижчою, ніж у дослідженні ADAG (13). Існування клінічно значущих відмінностей у співвідношенні рівня HbA1C до середнього рівня глюкози у дітей чи представників різних етнічних груп потребує подальших досліджень (8,14,15). Допоки не існує додаткових доказів, встановлювати цілі HbA1C у цих групах потрібно з урахуванням індивідуальних результатів БМРГК, СКГК та HbA1C. Це обмеження не є перешкодою для використання БМРГК з метою корекції дози інсуліну.

Оцінка рівня глюкози шляхом безперервного моніторингу рівня глюкози крові (БМРГК)

Рекомендації

6.3 Стандартизовані односторінкові звіти про рівень глікемії із приладів БМРГК із візуальними даними, такими як амбулаторний профіль глюкози (АГП), слід розглядати як стандартний звіт для всіх приладів БМРГК. **Е**

6.4 Час у діапазоні (TIR), пов'язаний з ризиком розвитку мікросудинних ускладнень, повинен бути прийнятною кінцевою точкою для майбутніх клінічних досліджень і може бути використаний для оцінки контролю глікемії. Крім того, час нижче цільового значення (< 70 та < 54 мг/дл [3,9 та 3,0 ммоль/л]) та час, що перевищує цільовий показник (> 180 мг/дл [10,0 ммоль/л]) є інформативними параметрами для оцінки схеми лікування. **С**

БМРГК значно покращує ведення пацієнтів із цукровим діабетом. Як зазначено в рекомендаціях, час у діапазоні (TIR) є ефективним параметром контролю рівня глікемії та добре корелював з HbA1C у більшості досліджень (16-21). Нові дані підтверджують, що вихід за межі TIR корелює з ризиком ускладнень. Дослідження, що підтверджують цей висновок, більш детально розглянуті в Розділі 7 «Діабетичні технології» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S007>); вони включають перехресні дані та когортні дослідження (22-24), що демонструють TIR як прийнятну кінцеву точку для подальших клінічних досліджень і що її можна використовувати для оцінки контролю глікемії. Крім того, час, проведений нижче цільового значення (< 70 та < 54 мг/дл [3,9 та 3,0 ммоль/л]), та час, проведений у діапазоні, що перевищує цільовий показник (> 180 мг/дл [10,0 ммоль/л]), є ефективними параметрами для оцінки схеми лікування.

Для багатьох хворих на цукровий діабет моніторинг глюкози є ключовим для досягнення цільових показників глікемії. Основні клінічні випробування за участі пацієнтів, які отримували терапію інсуліном, включали СКГК як частину багатофакторного лікування, щоб продемонструвати переваги інтенсивного контролю глікемії для профілактики ускладнень діабету (25). Таким чином, СКГК є невід'ємною складовою ефективною терапією пацієнтів, які отримують ін'єкції інсуліну. В останні роки БМРГК став додатковим методом для оцінки рівнів глюкози. Обидва підходи до моніторингу глюкози дозволяють пацієнтам оцінити індивідуальну реакцію на терапію та безпечність досягнення глікемічних цілей. Міжнародний консенсус щодо TIR містить вказівки про стандартизовані показники БМРГК (див. таблицю 6.2) та припущення щодо їх клінічної інтерпретації (26). Щоб зробити ці показники більш ефективними, рекомендуються проводити стандартизовані звіти, такі як амбулаторний профіль глюкози (див. Рис. 6.1) (26), які можуть допомогти пацієнтові та лікарю краще інтерпретувати дані для прийняття рішень щодо лікування (16,19). СКГК та БМРГК можуть бути корисними для коригування дієтотерапії та фізичної активності, запобігання гіпоглікемії та зміни схеми лікування. Хоча в даний час HbA1C є основним показником для оцінки глікемії та маркером ризику розвитку ускладнень діабету, показник управління глюкозою (GMI) разом з іншими показниками БМРГК забезпечує більш персоналізований план лікування діабету. Включення цих показників у клінічну практику знаходиться в розробці, а оптимізація та покращення термінології БМРГК розвиватиметься відповідно до потреб пацієнта та медичного персоналу. Особливі потреби пацієнта та глікемічні цілі повинні визначати

частоту, час та потребу у використанні БМРГК. Будь ласка, зверніться до Розділу 7 «Діабетичні технології» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S007>) для більш повної інформації щодо використання СРГК та БМРГК.

З появою нових технологій точність та можливості БМРГК швидко розвиваються. Таким чином, новітні технології стають доступними для багатьох пацієнтів та лікарів і допомагають контролювати рівні глікемії. На основі БМРГК можуть створюватися звіти, які дозволяють медичному персоналу визначати TIR та оцінити епізоди гіпо-, гіперглікемії та варіабельність глікемії. Висновки з нещодавнього консенсусу продемонстровані на рис. 6.1 (26). Опубліковані дані свідчать про сильну кореляцію між TIR та HbA1C, а у двох проспективних дослідженнях цільовий показник TIR 70% відповідав рівню HbA1C ~ 7% (18,27).

Таблиця 6.2. Стандартизовані показники БМРГК для клінічної допомоги

1. Кількість днів носіння пристрою БМРГК (рекомендовано 14 днів)	
2. Відсоток часу, протягом якого пристрій БМРГК був активним (рекомендовано 70% даних за 14 днів)	
3. Середній рівень глюкози	
4. Показник контролю рівня глюкози	
5. Цільова варіабельність (%КВ) глікемії $\leq 36\%$ *	
6. (TAR): % показань і часу > 250 мг/дл ($> 13,9$ ммоль/л)	2 рівень гіперглікемії
7. (TAR): % показань і часу 181-250 мг/дл (10,1-13,9 ммоль/л)	1 рівень гіперглікемії
8. (TIR): % показань і часу 70-180 мг/дл (3,9-10,0 ммоль/л)	Цільовий показник
9. (TBR): % показань і часу 54-69 мг/дл (3,0-3,8 ммоль/л)	1 рівень гіпоглікемії
10. (TBR): % показань і часу < 54 мг/дл ($< 3,0$ ммоль/л)	2 рівень гіпоглікемії
БМРГК безперервний моніторинг рівня глюкози крові; КВ коефіцієнт варіації; (TAR) час вище рівня; (TBR, час нижче рівня; (TIR) час в цільовому діапазоні. *Деякі дослідження показують, що нижчі цільові показники КВ (33%) забезпечують додатковий захист від гіпоглікемії для тих, хто отримує інсулін або препарати сульфонілсечовини.	

Статистика та цільові показники глюкози		Час у цільовому діапазоні
14 днів % сенсорного часу		Цукровий діабет 1 та 2 типу
Рівні глюкози	Цілі (% показань (час/день))	<p>Ціль</p> <p>>250 мг/дл (13.9 ммоль/л) <5%</p> <p>>180 мг/дл (10.0 ммоль/л) <25%</p> <p>Цільовий показник: 70-180 мг/дл (3.9-10.0 ммоль/л) >70%</p> <p><70 мг/дл (3.9 ммоль/л) <4%</p> <p><54 мг/дл (3.0 ммоль/л) <1%</p>
Цільовий діапазон 70-180 мг/дл	Більше ніж 70% (16 год 48 хв)	
Нижче 70мг/дл	Менше ніж 4% (58 хвилин)	
Нижче 54 мг/дл	Менше ніж 1% (14 хвилин)	
Вище 180 мг/дл	Менше ніж 25% (6 годин)	
Вище 250 мг/дл	Менше ніж 5%(1 год 12 хвилин)	
Кожні 5% збільшення часу в цільовому діапазоні (70-180 мг/дл) мають клінічну користь		
Середній рівень глюкози		
Індикатор контролю рівня глюкози		
Варіабельність глюкози		
Визначається як відсоток коефіцієнтів варіабельності (%КВ); ціль $\leq 36\%$		
Рисунок 6.1. Ключові моменти, включені в стандартний звіт про амбулаторний профіль глюкози.		

ЦІЛЬОВІ ЗНАЧЕННЯ HbA1c

Цільові значення глікемії для людей похилого віку знаходяться в Розділі 12 «Люди похилого віку» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S012>). Глікемічні цілі для дітей знаходяться у Розділі 13 «Діти та підлітки» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S013>). Цільові значення глікемії для вагітних знаходяться у розділі 14 «Лікування діабету під час вагітності» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S014>). В загальному, незалежно від категорії пацієнтів, потрібно досягати цільових рівнів глікемії. Наприклад, у маленьких дітей безпека та простота можуть переважати потребу в ідеальному контролі глікемії в короткостроковій перспективі. Спрощення схем лікування може зменшити тривогу у батьків та створити довіру та впевненість, що покращить досягнення глікемічних цілей та самоконтроль. У людей похилого віку немає потреби послаблювати глікемічний контроль. Однак медичному працівникові потрібно співпрацювати з окремим пацієнтом та розглянути можливість коригування цілей або спрощення режиму, якщо ця зміна потрібна для підвищення безпеки та дотримання режиму лікування.

Рекомендації

6.5a Цільовий показник HbA1C для більшості дорослих (невагітних жінок) складає $< 7\%$ (53 ммоль/моль), якщо не супроводжується клінічно значимою гіпоглікемією. **A**

6.5b При використанні амбулаторного профілю глюкози/глікемічного профілю для контролю глікемії паралельною метою є TIR $>70\%$, з часом нижче діапазону $< 4\%$ (рис. 6.1). **B**

6.6 Для окремих пацієнтів можуть розглядатися більш жорсткі цільові значення HbA1c ($<7\%$), якщо вони можуть бути досягнуті без клінічно значимої гіпоглікемії чи інших побічних ефектів. **C**

6.7 Менш жорсткі цілі HbA1C (наприклад $< 8\%$ [64 ммоль/моль]), можуть бути встановлені для пацієнтів з короткою очікуваною тривалістю життя або для тих, де шкода від лікування перевищує користь. **B**

6.8 Періодично переоцінюйте цільові рівні глікемії на основі критеріїв на рис. 6.2 та у літніх людей (таблиця 12.1). **E**

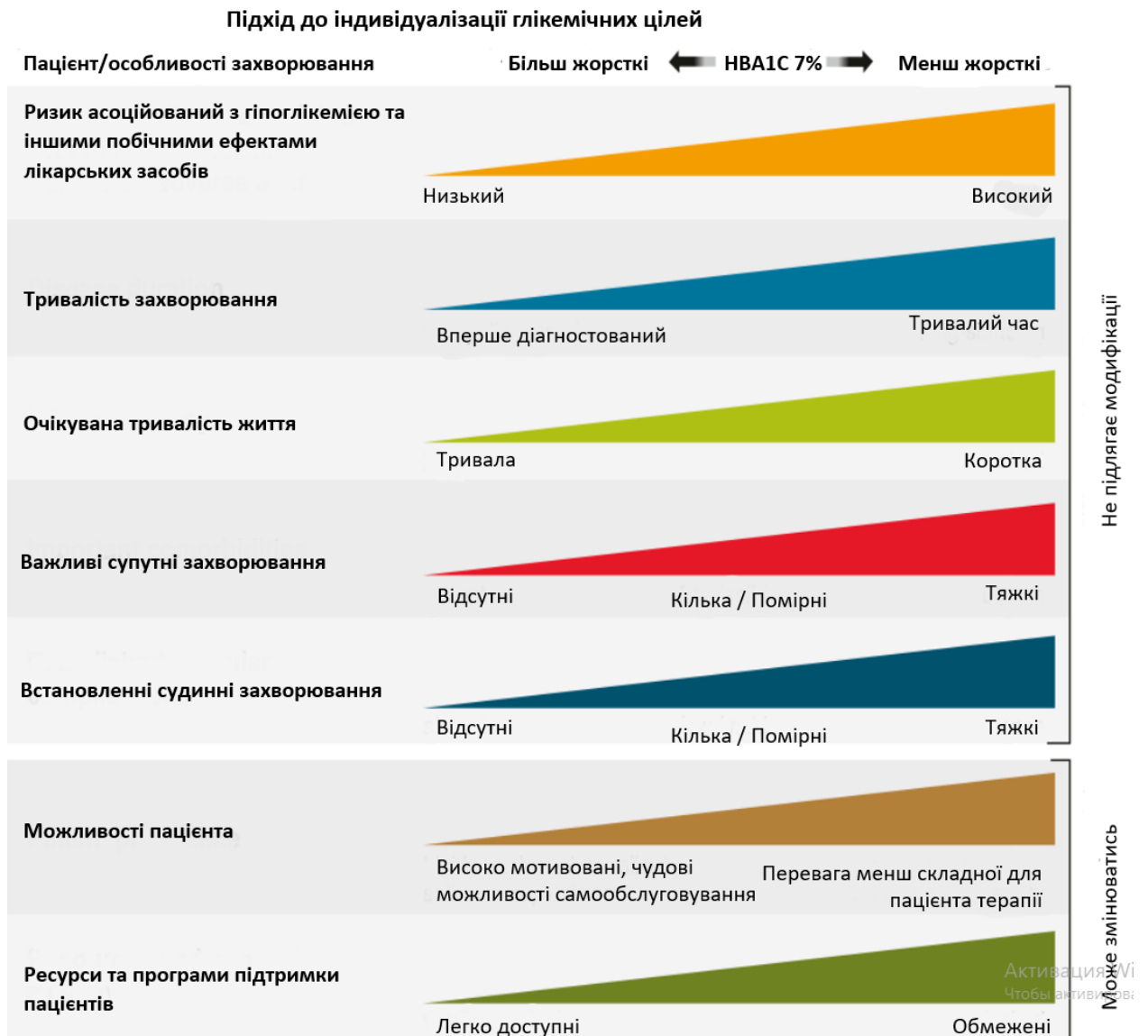


Рисунок 6.2. Фактори пацієнта та захворювання, що використовуються для визначення оптимальних цільових показників глікемії.

Характеристики та складнощі зліва виправдовують більш суворі зусилля щодо зниження HbA1C; ті, що знаходяться праворуч, пропонують менш суворі зусилля. HbA1C 7% = 53 ммоль/моль.

HbA1C та мікросудинні ускладнення

Гіперглікемія є основним критерієм цукрового діабету, а контроль її рівня має основне значення для лікування діабету. Дослідження Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) (25) - проспективне рандомізоване контрольоване дослідження, яке порівнювало інтенсивний глікемічний контроль (середнє значення HbA1C приблизно 7% [53 ммоль/моль]) із стандартним (середнє HbA1C приблизно 9% [75 ммоль/моль]) у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу, остаточно продемонструвало, що інтенсивний глікемічний контроль пов'язаний із 50-76% зниженням темпів розвитку та прогресування мікросудинних (ретинопатія, нейропатія та діабетична хвороба нирок) ускладнень. Подальше спостереження за когортами DCCT у дослідженні EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) (28,29) продемонструвало стійкість цих переваг протягом двох десятиліть,

незважаючи на те, що глікемічний розподіл між групами зменшувався та зникав під час подальшого спостереження.

The Kumamoto Study (30) та UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) (31,32) підтвердили, що інтенсивний глікемічний контроль суттєво знижує частоту мікросудинних ускладнень у пацієнтів з коротким анамнезом цукрового діабету 2 типу. Довготривале подальше спостереження за когортами UKPDS показало стійкі ефекти раннього контролю глікемії на більшість мікроваскулярних ускладнень (33). Отже, досягнення цільового показника HbA1C $\leq 7\%$ (53 ммоль/моль) зменшує мікросудинні ускладнення цукрового діабету 1 та 2 типу, якщо вони встановлюються на початку захворювання (1,34). Епідеміологічний аналіз DCCT (25) та UKPDS (35) демонструє криволінійний зв'язок між HbA1C та мікросудинними ускладненнями. Такі результати свідчать про те, що на популяційному рівні найбільшій кількості ускладнень вдається запобігти шляхом хорошого глікемічного контролю. Ці результати також дозволяють припустити, що подальше зниження рівня HbA1C з 7% до 6% [53 ммоль/моль до 42 ммоль/моль] пов'язане з подальшим зниженням ризику мікросудинних ускладнень, хоча абсолютне зниження ризику стає значно меншим. Отже, немає необхідності знижувати інтенсивність терапії в осіб з HbA1C від 6% до 7% та низьким ризиком гіпоглікемії. На сьогодні існують препарати, які не викликають гіпоглікемію, що дозволяє контролювати рівень глюкози без ризику її виникнення (див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії», <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>).

З огляду на суттєво підвищений ризик розвитку гіпоглікемії в дослідженнях з цукровим діабетом 1 типу та одночасного призначення пацієнтові декількох лікарських засобів при цукровому діабеті 2 типу, ризик зниження глікемічних цілей переважає потенційні переваги на мікросудинні ускладнення. Були проведені три важливі дослідження (Action to Control Risk in Diabetes [ACCORD], Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax та Diamicon MR Controlled Evaluation [ADVANCE] та Veterans Affairs Diabetes Trial [VADT]) для перевірки наслідків досягнення нормалізації рівня глюкози в крові на серцево-судинні події у осіб з довготривалим цукровим діабетом 2 типу та встановленими серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) або високим серцево-судинним ризиком. Ці дослідження показали, що нижчі рівні HbA1C були пов'язані із пізнішим початком або прогресуванням деяких мікросудинних ускладнень (36-38).

Висновки щодо смертності та потреб для досягнення еуглікемії в дослідженні ACCORD (39), яке розглянуто нижче, слід враховувати при встановленні глікемічних цілей для осіб з довготривалим цукровим діабетом. Результати цих досліджень свідчать про необхідність настороженості при агресивному лікуванні цукрового діабету та досягнення майже нормальних цілей HbA1C у людей з довготривалим цукровим діабетом 2 типу, які страждають на ССЗ або мають високий серцево-судинний ризик. Ці дослідження слід розглядати з важливим уточненням: на момент їх проведення не були затверджені агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1) та інгібітори натрій-залежного котранспортера глюкози 2 типу (НЗКТГ2). Таким чином, ці препарати із встановленими серцево-судинними та нирковими перевагами є безпечними для групи пацієнтів високим серцево-судинним ризиком. Клінічні випробування, що вивчали ці препарати для забезпечення серцево-судинної безпеки, не досліджувалися у пацієнтів з високим HbA1c; тому, окрім ретроспективного аналізу цих досліджень, ми не маємо доказів того, що саме зниження рівня глюкози за допомогою цих препаратів має серцево-судинні та ниркові переваги (40). Таким чином, при встановленні більш жорстких цільових рівнів глікемії потрібно враховувати думку лікаря та пацієнта, особливо у тих хворих, хто має незначну супутню патологію та очікувану довгу тривалість життя, якщо ці цілі можна безпечно досягти без ризику гіпоглікемії.

HbA1C та наслідки для серцево-судинних захворювань

Серцево-судинні захворювання та цукровий діабет 1 типу

Серцево-судинні захворювання (ССЗ) є більш поширеною причиною смерті у пацієнтів із цукровим діабетом, ніж мікросудинні ускладнення. Є дані про позитивний вплив

інтенсивного контролю глікемії на серцево-судинну систему у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу. У DCCT спостерігалася тенденція до зниження ризику розвитку ССЗ при інтенсивному контролі. Під час подальшого 9-річного за когортою EDIC після дослідження DCCT, у групі з інтенсивним контролем значно зменшилися ризики розвитку інфаркту міокарда (ІМ), інсульту або серцево-судинної смерті на 57% порівняно з тими, хто був рандомізований до групи із стандартним глікемічним контролем (41). Показано, що переваги інтенсивного глікемічного контролю зберігаються протягом декількох десятиліть (42) і пов'язаний із незначним зниженням смертності від усіх причин (43).

Серцево-судинні захворювання та цукровий діабет 2 типу

Існують докази того, що при цукровому діабеті 2 типу більш інтенсивне лікування глікемії у вперше діагностованих пацієнтів може зменшити частоту довгострокових ССЗ. Крім того, дані Swedish National diabetes Registry та Joint Asian Diabetes Evaluation (JADE) демонструють, що у людей, у яких цукровий діабет діагностували у віці <40 років, збільшений ризик серцево-судинних захворювань та менша тривалість життя (45-48). Таким чином, для профілактики як мікроеваскулярних, так і макроеваскулярних ускладнень цукрового діабету, потрібно подолати терапевтичну інерцію та визначити індивідуальні цільові рівні глікемії (47,49). Під час дослідження UKPDS спостерігалася зниження випадків ССЗ на 16% (комбінований фатальний або нефатальний ІМ та раптова смерть) в групі інтенсивного контролю глікемії, проте це не було статистично значущим ($P = 0,052$), і не було жодних доказів переваги інтенсивного контролю для інших ССЗ (наприклад, інсульту). Проте після 10 років спостережень за пацієнтами, які спочатку були рандомізовані до групи з інтенсивним глікемічним контролем, було виявлено значне зменшення випадків ІМ (15% із початковою терапією препаратами сульфонілсечовини або інсуліном, 33% - із метформіном як початковою фармакотерапією) та смертності від усіх причин (13% та 27% відповідно) (33).

Результати досліджень ACCORD, ADVANCE і VADT не вказували істотного зменшення випадків ССЗ при інтенсивному глікемічному контролі в учасників, що спостерігалися протягом коротшого періоду (3,5-5,6 років) і у яких цукровий діабет 2 типу був на пізніх стадіях, ніж в учасників із дослідження UKPDS. Усі три випробування проводились у порівняно дорослих учасників з довготривалим цукровим діабетом (середня тривалість 8-11 років) та множинними серцево-судинними факторами ризику. Цільовий рівень HbA1C в групі інтенсивного контролю був < 6% (42 ммоль/моль) у дослідженні ACCORD, <6,5 % (48 ммоль/моль) у ADVANCE та зниження HbA1C на 1,5 % порівняно з групою контролю в дослідженні VADT, при досягненні рівня HbA1C 6,4 % проти 7, % (46 ммоль/моль проти 58 ммоль/моль) у дослідженні ACCORD, 6,5% проти 7,3% (48 ммоль/моль проти 56 ммоль/моль) у дослідженні ADVANCE та 6,9% проти 8,4% (52 ммоль/моль проти 68 ммоль/моль) у дослідженні VADT. Деталі цих досліджень детально розглядалися у спільній заяві ADA «Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE та VA Diabetes Trial» (50).

Порівняння глікемічного контролю в ACCORD було достроково зупинено через збільшення смертності в групі з інтенсивним контролем у порівнянні із контрольною групою лікування (1,41% проти 1,14% на рік; співвідношення ризику 1,22 [95% ДІ 1,01-1,46]), з аналогічним збільшення кількості серцево-судинних смертей. Аналіз даних ACCORD не надав чіткого пояснення надмірної смертності в групі інтенсивного лікування (39).

Більш тривале спостереження не показало жодних переваг та шкоди для серцево-судинної системи у дослідженні ADVANCE (51). Кількість випадків термінальної стадії захворювання нирок була нижчою в групі інтенсивного лікування під час спостереження. Однак 10-річне спостереження за когортою VADT (52) показало зниження ризику серцево-судинних подій (52,7 [контрольна група] проти 44,1 [досліджування група] випадків на 1000 людино-років) без жодного позитивного впливу на серцево-судинну та загальну смертність. В ході досліджень відзначалася гетерогенність впливу на смертність, що може

відображати різницю в глікемічних цілях, терапевтичних підходах і, що важливо, характеристиках популяції (53).

Виявлення смертності у дослідженні ACCORD (39) та аналіз підгруп VADT (54) дозволяють припустити, що потенційні ризики інтенсивного контролю глікемії можуть перевищувати його переваги у пацієнтів з високим серцево-судинним ризиком. Насамперед, в учасників з інтенсивним глікемічним контролем підвищувався ризик тяжкої гіпоглікемії. Пацієнтам похилого віку, із довготривалим діабетом, відомими гіпоглікеміями в анамнезі, прогресуючим атеросклерозом мають встановлюватися менш агресивні цільові рівні глікемії (55,56).

Нижче обговорюється, що важка гіпоглікемія є важливим маркером високого ризику серцево-судинних подій та смертності (57). Медичні працівники мають бути насторожені щодо гіпоглікемії та не повинні агресивно намагатися досягти нормального або майже нормального рівня HbA1C у пацієнтів, в яких це неможливо досягти безпечно та обґрунтовано. Як обговорювалося в Розділі 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S009>), інгібітори НЗКТГ2 або агоністи рецепторів GLP-1, які продемонстрували перевагу при ССЗ, рекомендується застосовувати у пацієнтів із встановленими ССЗ, хронічними захворюваннями нирок та серцевою недостатністю. Як вказано в розділі 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії» (<https://doi.org/10.2337/dc21S009>) та розділі 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S010>), інгібітори НЗКТГ2 або агоністи рецепторів GLP-1 потрібно додавати до схеми лікування незалежно від рівня HbA1C; тому ініціювати терапію цими препаратами можна у людей із цукровим діабетом 2 типу та ССЗ незалежно від поточного рівня HbA1C, цілі HbA1C або терапії метформіном. На основі цих досліджень пропонуються наступні дві стратегії (58):

1. Якщо пацієнт вже перебуває на подвійній або комбінованій терапії цукрознижувальними препаратами, але не приймає інгібітори НЗКТГ2 або агоністи рецепторів GLP-1, потрібно розглянути можливість переходу на один із цих препаратів із доведеними серцево-судинними перевагами.

2. Призначте інгібітори НЗКТГ-2 або агоністи рецепторів GLP-1 пацієнтам із встановленими ССЗ для досягнення цільового рівня A1c, незалежно від вихідного чи цільового рівня HbA1C.

Встановлення та зміна цілей HbA1C

При встановленні цільових рівнів глікемії необхідно враховувати численні фактори. ADA пропонує узагальнені цільові рівні, які підходять для більшості пацієнтів, але підкреслює важливість індивідуального підходу. Глікемічні цілі повинні бути індивідуалізовані, щоб відповідати потребам та уподобанням кожного пацієнта, індивідуальним особливостям організму, що впливає на ефективність терапії та оптимізує взаємодію із пацієнтом.

Фактори, які слід враховувати при індивідуалізації цілей, зображені на рис. 6.2. Ці показники можна використовувати як загальну інструкцію при прийнятті клінічних рішень (59). Більш жорсткий глікемічний контроль рекомендований пацієнтам із довгою очікуваною тривалістю життя. Проте, якщо у пацієнтів очікування тривалість життя коротка, а ризиків більше ніж переваг, рекомендуються менш інтенсивні цілі глікемії (HbA1C до 8% [64 ммоль/моль]). Тяжка або часта гіпоглікемія є абсолютним показом для модифікації схем лікування, включаючи встановлення вищих цілей глікемії.

Цукровий діабет – це хронічне захворювання, яке прогресує протягом життя. Таким чином, мета лікування, встановлена на початку захворювання, може згодом змінюватися. Пацієнти із недавно встановленим діагнозом цукрового діабету або ж ті, у кого відсутні важкі супутні захворювання, отримують переваги від інтенсивного глікемічного контролю, зокрема, це запобігає розвитку мікросудинних ускладнень. У дослідженнях DCCT/EDIC та UKPDS було продемонстровано існування метаболічної пам'яті, або ефекту успадкування, коли інтенсивний глікемічний контроль на початку захворювання давав переваги, які тривали

десятиліттями після його закінчення. Таким чином, інтенсивний глікемічний контроль із досягненням майже нормального HbA1C може принести довготривалі переваги, навіть якщо контроль згодом послаблюється. З часом можуть виникнути супутні захворювання, що зменшують тривалість життя і, таким чином, зменшують користь, отриману від інтенсивного контролю. Крім того, при довшій тривалості захворювання стає важче контролювати діабет, збільшуються ризики, а терапія - ускладнюється. Таким чином, цільові рівні HbA1C слід переоцінювати, щоб збалансувати ризики та переваги для пацієнта.

Рекомендовані показники глікемії для більшості невагітних дорослих наведені в таблиці 6.3. Серед цих показників є рівень глюкози в крові, який корелює з рівнем HbA1C < 7% (53 ммоль/моль). Рекомендації для вагітних більш докладно викладено в Розділі 14 «Лікування діабету під час вагітності» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S014>).

Таблиця 6.3. Глікемічні цілі для більшості дорослих (невагітних) з цукровим діабетом	
HbA1C	<7,0% (53 ммоль/моль)*#
Глюкоза плазми перед їжею	80-130 мг/дл* (4,4–7,2 ммоль/л)
Пік глюкози в плазмі після їжі [†]	<180 мг/дл* (10,0 ммоль/л)
*Більш-менш суворі цілі глікемії можуть бути прийнятними для окремих пацієнтів. #БМРГК можна використовувати для оцінки цільового рівня глікемії, як зазначено в рекомендаціях 6.5b і на рис. 6.1. Цілі повинні бути індивідуалізовані на основі тривалості діабету, віку/очікуваної тривалості життя, супутніх захворювань, відомих ССЗ або поширених мікросудинних ускладнень, неусвідомлення про гіпоглікемії та індивідуальних міркувань пацієнта (як на рис. 6.2). [†] Глюкоза після їжі може бути цільовою, якщо цілі HbA1C не досягаються, незважаючи на досягнення цілей глюкози до їжі. Вимірювання рівня глюкози після їжі слід проводити через 1-2 години після початку прийому їжі, як правило, пікового рівня у пацієнтів з цукровим діабетом.	

Встановлення оптимальних пре- та постпрандіальних рівнів глікемії є складним (60). Підвищені показники глюкози після навантаження (2-годинний пероральний тест для визначення толерантності до глюкози) у деяких епідеміологічних дослідженнях були пов'язані із збільшенням серцево-судинного ризику, незалежно від рівня глюкози в плазмі натще, тоді як інтервенційні дослідження не показали, що постпрандіальний рівень глюкози є фактором серцево-судинного ризику, незалежним від HbA1C. У людей, які страждають на цукровий діабет, постпрандіальна гіперглікемія негативно впливає на такі сурогатні показники судинної патології, наприклад, як дисфункція ендотелію. Зрозуміло, що постпрандіальна гіперглікемія, подібно до препрандіальної, сприяє підвищенню рівня HbA1C, причому її відносний внесок більший при рівнях HbA1C, ближчих до 7% (53 ммоль/моль). Однак результати досліджень чітко показали, що HbA1C є основним предиктором ускладнень, і такі дослідження, як DCCT та UKPDS, переважно базувалися на визначенні препрандіального СРГК. Крім того, рандомізоване контрольоване дослідження пацієнтів із відомими серцево-судинними захворюваннями не виявило переваг для ССЗ при використанні схем інсулінотерапії, спрямованих на нормалізацію постпрандіальної глікемії, порівняно з тими, які націлені на препрандіальний рівень глюкози (61). Тому доцільно рекомендувати визначати постпрандіальну глікемію пацієнтам, у яких показники рівня глюкози перед їжею перебувають у межах цільового показника, але рівень HbA1C перевищує цільове значення. Крім того, при інтенсифікації інсулінотерапії вимірювання глюкози в плазмі після їжі та використання препаратів, спрямованих на зниження показників глюкози в плазмі до їжі нижче <180 мг/дл (10,0 ммоль/л), може допомогти знизити рівень HbA1C.

Аналіз даних 470 учасників дослідження ADAG (237 з цукровим діабетом 1 типу та 147 з цукровим діабетом 2 типу) виявив, що фактичні середні рівні глюкози, виділені в таблиці 6.1, є достатніми для досягнення глікемічних цілей та зниження частоти гіпоглікемії (7,62). Ці висновки підтверджують, що цільові рівні глюкози перед їжею можуть бути знижені, при цьому рівень HbA1C значно не змінюється. Ці дані спричинили перегляд рекомендованих

цільових рівнів препрандіальної глікемії до 80-130 мг/дл (4,4-7,2 ммоль/л), але не вплинули на важливість діагностики гіпоглікемії.

ГІПОГЛІКЕМІЯ

Рекомендації

6.9 Окремі епізоди та ризик розвитку гіпоглікемії слід оцінювати на кожному візиті пацієнта за схемою, як зазначено нижче. **С**

6.10 Глюкоза (приблизно 15-20 г) є бажаною для лікування гіпоглікемії у пацієнтів при свідомості з рівнем глюкози в крові ≤ 70 мг/дл (3,9 ммоль/л), однак можна використовувати будь-які вуглеводи, що містять глюкозу. Через п'ятнадцять хвилин після допомоги, якщо СКГК демонструє тривалу гіпоглікемію, лікування слід повторити. Після нормалізації рівня глюкози в крові, визначеної шляхом СКГК, людина повинна вжити їжу або перекусити, щоб запобігти повторному розвитку гіпоглікемії. **В**

6.11 Глюкагон слід призначати усім особам із підвищеним ризиком гіпоглікемії 2-го або 3-го рівня, щоб він був доступним у разі потреби. Опікуни, шкільний персонал або члени сім'ї цих осіб повинні знати, де він знаходиться, коли і як його застосовувати. Введення глюкагону не обмежується медичними працівниками. **Е**

6.12 Якщо особа не відчуває симптомів гіпоглікемії або має більше 1 епізоду тяжкої гіпоглікемії в анамнезі, потрібно ініціювати навчання щодо профілактики гіпоглікемії та переоцінку схеми лікування. **Е**

6.13 Пацієнтам, які отримують лікування інсуліном і не мають ранніх тривожних симптомів гіпоглікемії або епізодів гіпоглікемії 3 рівня, слід порадити підвищити цільові рівні глікемії для профілактики гіпоглікемії протягом принаймні декількох тижнів, і для того щоб навчитися розпізнавати симптоми гіпоглікемії та зменшити ризик її виникнення в майбутньому. **А**

6.14 Рекомендується постійна оцінка когнітивних функцій з підвищеною пильністю щодо гіпоглікемії зі сторони лікаря, пацієнта та опікунів. **В**

Гіпоглікемія є основним обмежувальним фактором при лікуванні пацієнтів з цукровим діабетом 1 та 2 типу. Рекомендації щодо класифікації гіпоглікемії викладені в таблиці 6.4 (63-68). Гіпоглікемія 1 рівня визначається, як концентрація глюкози < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л), але ≥ 54 мг/дл (3,0 ммоль/л). Концентрація глюкози в крові 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) є порогом нейроендокринної реакції на зниження глюкози у людей без діабету. Оскільки багато людей з цукровим діабетом мають порушення контррегуляторної реакції на гіпоглікемію та/або не розпізнають гіпоглікемію, вимірний рівень глюкози < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) вважається клінічно важливим (незалежно від тяжкості гострих симптомів гіпоглікемії). Гіпоглікемія 2 рівня (що визначається як концентрація глюкози в крові < 54 мг/дл [3,0 ммоль/л]) - це поріг, при якому починають виникати нейроглікопенічні симптоми, і вимагає негайних дій для її усунення. Якщо у пацієнта спостерігається 2 рівень гіпоглікемії без адренергічних або нейроглікопенічних симптомів, у них, швидше за все, спостерігається нечутливість до гіпоглікемії (обговорюється далі). Цей клінічний стан вимагає додаткового обстеження та перегляду схеми лікування. 3 рівень гіпоглікемії визначається як важкий стан, що характеризується зміною психічного та/або фізичного функціонування та вимагає надання допомоги сторонніми особами.

Таблиця 6.4. Класифікація гіпоглікемії

	Глікемічні критерії/опис
Рівень 1	Глюкоза , < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) і ≥ 54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
Рівень 2	Глюкоза , < 54 мг/дл (3,0 ммоль/л)
Рівень 3	Тяжка подія, що характеризується зміною психічного та/або фізичного стану, що потребує допомоги для лікування гіпоглікемії

Reprinted from Agiostratidou et al. (63).

Симптоми гіпоглікемії включають тремор, дратівливість, сплутаність свідомості, тахікардію та відчуття голоду. Гіпоглікемія може викликати труднощі або лякати пацієнтів з цукровим діабетом. Гіпоглікемія 3 рівня може бути розпізнана або нерозпізнана пацієнтом і прогресувати до втрати свідомості, судом, коми або смерті. Гіпоглікемія 3 рівня усувається шляхом введення глюкози або глюкагону. Гіпоглікемія може завдати гострої шкоди хворому на цукровий діабет або іншим людям, особливо якщо вона спричиняє падіння, аварії на транспортних засобах або інші травми. Повторна гіпоглікемія 2 рівня та/або гіпоглікемія 3 рівня є актуальною медичною проблемою і вимагає медичного втручання зі зміною схеми лікування, впливом на поведінку та, в деяких випадках, використання сучасних технологій для допомоги у профілактиці та вчасному виявленні (64,69-72). Велике когортне дослідження показало, що серед людей похилого віку з цукровим діабетом 2 типу наявність в анамнезі гіпоглікемії 3 рівня створює високий ризик розвитку деменції (73). І навпаки, під час дослідження ACCORD початкові когнітивні порушення або їх зниження протягом дослідження були пов'язані з частими епізодами гіпоглікемії 3 рівня (74). Висновки з досліджень DCCT/EDIC, в яких брали участь підлітки та дорослі особи молодшого віку з цукровим діабетом 1 типу, не виявили зв'язків між частотою гіпоглікемії 3 рівня та когнітивним спадом (75).

Дослідження частоти гіпоглікемії 3 рівня, що спираються на дані реєстру про госпіталізацію, виклики швидкої допомоги та надання амбулаторної допомоги, вказують на істотне недооцінювання частоти гіпоглікемії 3 рівня (76), проте виявляють значний негативний вплив гіпоглікемії на дорослих старше 60 років (77). Інші фактори розвитку тяжкої гіпоглікемії включають: застосування інсуліну, незадовільний глікемічний контроль, альбумінурія та знижена когнітивна функція (77). Гіпоглікемія 3 рівня була пов'язана зі смертністю учасників як у групі зі стандартними цілями глікемії, так і у групі з інтенсивним контролем глікемії в дослідженні ACCORD, але взаємозв'язок між гіпоглікемією, досягнутим рівнем HbA1C та інтенсивністю лікування не був однозначним. У дослідженні ADVANCE також виявлено зв'язок гіпоглікемії 3 рівня зі смертністю (79). У клінічній практиці також повідомляється про зв'язок між гіпоглікемією 3 рівня та 5-річною смертністю (80).

Діти молодшого віку з цукровим діабетом 1 типу та люди похилого віку з цукровим діабетом 1 та 2 типу (73,81), відзначаються як особливо вразливі до гіпоглікемії через їх знижену здатність розпізнавати гіпоглікемічні симптоми та ефективно повідомляти про свої потреби. Індивідуалізовані цільові значення глюкози, навчання пацієнтів, дієта (наприклад, перекус перед сном для запобігання гіпоглікемії протягом ночі, коли це особливо потрібно для лікування низького рівня глюкози в крові), фізична активність, коригування дози лікарських засобів, моніторинг глюкози та регулярне клінічне спостереження можуть поліпшити результати лікування пацієнтів (82). Показано, що БМРГК з режимом автоматизованого сповіщення про низький вміст глюкози ефективно знижує частоту гіпоглікемії при цукровому діабеті 1 типу (83). Для пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу з гіпоглікемією 3 рівня та відсутністю насторожувальних симптомів, яка часто повторюється, незважаючи на медикаментозне лікування, трансплантація острівцевих клітин може бути методом лікування, але цей підхід залишається експериментальним (84,85).

У 2015 році ADA змінила препрандіальні цільові значення глікемії з 70-130 мг/дл (3,9-7,2 ммоль/л) до 80-130 мг/дл (4,4-7,2 ммоль/л). Це відбулося через результати дослідження ADAG, яке продемонструвало, що вищі цільові значення глікемії відповідали цільовому HbA1C (7). Додатковою метою підвищення нижньої межі було запобігання передозуванню інсуліну та забезпечення безпечного діапазону для пацієнтів.

Лікування гіпоглікемії

Медичні працівники повинні постійно консультувати пацієнтів щодо лікування гіпоглікемії легкозасвоюваними вуглеводами при показниках глікемії 70 мг/дл (3,9 ммоль/л)

або менше. Це слід робити під час кожного візиту пацієнта. Лікування гіпоглікемії полягає у споживанні їжі, що містить глюкозу або вуглеводи (86-88). Продукти, які містять глюкозу, швидше усувають гіпоглікемію ніж ті, які мають у своєму складі вуглеводи. Чиста глюкоза - найкраще лікування, але будь-яка форма вуглеводів, що містить глюкозу, підвищує її рівень в крові. Додатковий жир у продуктах може затримати, а потім подовжити відповідь на лікування гіпоглікемії. При цукровому діабеті 2 типу вживання білка може посилити вивільнення інсуліну без збільшення концентрації глюкози в плазмі (89). Тому вуглеводи з високим вмістом білка не слід використовувати для лікування або запобігання гіпоглікемії. Вивільнення інсуліну або секретогогі можуть призвести до повторної гіпоглікемії, якщо після відновлення не буде спожито ще більше їжі. Як тільки глюкоза нормалізується, пацієнтові слід парадити поїсти або перекусити, щоб запобігти повторній гіпоглікемії.

Глюкагон

Застосування глюкагону показано для лікування гіпоглікемії у людей, які не можуть або не бажають споживати вуглеводи. Близьке оточення, яке знаходиться біля пацієнта, схильного до гіпоглікемії (члени сім'ї, сусіди по кімнаті, шкільний персонал, опікуни, співробітники виправних установ або колеги) повинні бути проінструктовані щодо використання глюкагону, в тому числі про його місцезнаходження, у яких випадках та як його вводити. Особі не потрібно бути медичним працівником, щоб безпечно вводити глюкагон. Додатково до традиційного порошку для ін'єкцій доступні інтраназальний глюкагон та розчин для підшкірних ін'єкцій. Слід подбати про те, щоб препарати глюкагону не втратили термін придатності.

Профілактика гіпоглікемії

Профілактика гіпоглікемії є важливим компонентом лікування діабету. СКГК та, для деяких пацієнтів, БМРГК є важливими інструментами для оцінки терапії та виявлення ранніх симптомів гіпоглікемії. Пацієнти повинні знати ситуації, що підвищують ризик розвитку гіпоглікемії, наприклад, голодування перед обстеженнями чи процедурами, при затримці прийому їжі, під час та після вживання алкоголю, інтенсивних фізичних навантажень та під час сну. Гіпоглікемія може збільшити ризик заподіяння шкоди собі чи іншим, наприклад, за кермом автомобіля. Навчання людей з діабетом техніки введення інсуліну, споживання вуглеводів та виконання фізичних вправ є дуже важливим, але цих стратегій не завжди достатньо для профілактики гіпоглікемії.

При цукровому діабеті 1 типу та інсулінозалежному діабеті 2 типу необізнаність про ризики гіпоглікемії (або пов'язана з гіпоглікемією вегетативна недостатність) може серйозно вплинути на контроль діабету та якість життя. Цей синдром характеризується недостатнім вивільненням контрінсулярних гормонів, особливо у літніх людей, та зменшенням вегетативної відповіді, яка може бути як фактором ризику гіпоглікемії, так і її наслідком. Через це «замкнене коло» потрібно декілька тижнів уникнення гіпоглікемії для покращення контррегуляції і підвищення чутливості до гіпоглікемії у багатьох пацієнтів (90). Отже, пацієнтам з одним або кількома епізодами клінічно значущої гіпоглікемії рекомендовано короткочасно послаблювати глікемічні цілі та мати в наявності глюкагон (91).

Використання технології БМРГК для профілактики гіпоглікемії

Поява СКГК та СКГК-інсулінової помпи мала би покращити попередження розвитку гіпоглікемії за допомогою сигналів тривоги (92,93). На сьогодні було проведено ряд випробувань у дорослих із цукровим діабетом 1 типу та РКД у дорослих та дітей із цукровим діабетом 1 типу із застосуванням БМРГК у режимі реального часу (див. Розділ 7 «Діабетологічні технології», <https://doi.org/10.2337/dc21-S007>). У цих дослідженнях учасники мали різні початкові рівні HbA1C та первинні кінцеві точки, тому їх слід ретельно інтерпретувати. Дослідження БМРГК у реальному часі можна розділити на 2 частини: пацієнти з підвищеним рівнем HbA1C з первинною кінцевою точкою - зниження HbA1C та учасники дослідження з наближеним до цільового рівня HbA1C з первинною кінцевою точкою

- зниження епізодів гіпоглікемії (93-109). У людей з цукровим діабетом 1 і 2 типу з НbA1C вище цільового показника БМРГК покращив рівень НbA1C у межах 0,3 і 0,6%. Для досліджень, спрямованих на профілактику гіпоглікемії, було продемонстровано значне зменшення часу, проведеного між рівнями глюкози 54 і 70 мг/дл. Недавній звіт щодо пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу у віці старше 60 років виявив невелике, але статистично значуще, зниження рівня гіпоглікемії (110). Жодне дослідження на сьогоднішній день не повідомило про зниження ризику розвитку гіпоглікемії 3 рівня. В одному дослідженні, що використовувало дані з приладів БМРГК із періодичним скануванням, дорослі з цукровим діабетом 1 типу з наближеним до цільового рівня НbA1C та порушенням усвідомлення гіпоглікемії не продемонстрували жодних змін рівня НbA1C та знизили частоту епізодів гіпоглікемії до 2 рівня (100). Для людей з цукровим діабетом 2 типу дослідження, що вивчають вплив БМРГК на виникнення епізодів гіпоглікемії, обмежені; нещодавній метааналіз не відображає істотного впливу даних з БМРГК на методи лікування гіпоглікемії при цукровому діабеті 2 типу (111), тоді як покращення рівня НbA1C спостерігалось у більшості досліджень (111-117). Загалом, БМРГК у реальному часі є ефективним інструментом для зменшення часу, проведеного в діапазоні гіпоглікемії у людей, які не відчувають симптомів гіпоглікемії. Для пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які знаходяться на інсулінотерапії, існують інші методи, які допомагають дозувати інсулін та можуть покращити рівень НbA1C при мінімальній гіпоглікемії (118).

СУПУТНІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Для отримання додаткової інформації щодо ведення пацієнтів з гіперглікемією в лікарні, див. Розділ 15 «Догляд за пацієнтом з діабетом у лікарні» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S015>).

Стресові події (наприклад, хвороби, травми, хірургічні операції тощо) можуть погіршити глікемічний контроль і спричинити діабетичний кетоацидоз або гіперосмолярний стан - небезпечні для життя стани, що вимагають негайної медичної допомоги для запобігання розвитку ускладнень та смерті. Будь-який стан, що призводить до погіршення рівня глікемічного контролю, вимагає частішого контролю рівня глюкози в крові; пацієнти, схильні до кетозу, також потребують моніторингу рівня кетонів у сечі або крові. Якщо гіперглікемія супроводжується кетозом, блюванням або зміною рівня свідомості, необхідна тимчасова корекція схеми лікування та взаємодії з бригадою фахівців із лікування цукрового діабету. Пацієнт, який знаходиться лише на дієтотерапії або цукрознижувальних препаратах, може потребувати інсулінотерапії. У цьому випадку потрібно забезпечити пацієнта достатньою кількістю рідини та калорій. Пацієнти із діабетом, які страждають від інфекційного захворювання або зневоднення, частіше вимагають госпіталізації, ніж особи без діабету.

Госпіталізованого пацієнта повинен лікувати лікар, який має досвід ведення діабету. Для отримання додаткової інформації щодо лікування діабетичного кетоацидозу гіперосмолярного стану, будь ласка, зверніться до консенсусного звіту ADA «Гіперглікемічні кризи у дорослих пацієнтів з діабетом» (119).

Список літератури

1. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The legacy effect in type 2 diabetes: impact of early glycemic control on future complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care* 2019;42: 416–426
2. Stratton IM, Adler AI, Neil HAW, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405–412
3. Little RR, Rohlfing CL, Sacks DB; National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) Steering Committee. Status of hemoglobin HbA1c measurement and goals for improvement: from chaos to order for improving diabetes care. *Clin Chem* 2011;57:205–214
4. Jovanovic L, Savas H, Mehta M, Trujillo A, Pettitt DJ. Frequent monitoring of HbA1C during pregnancy as a treatment tool to guide therapy. *Diabetes Care* 2011;34:53–54
5. Beck RW, Connor CG, Mullen DM, Wesley DM, Bergenstal RM. The fallacy of average: how using HbA1c alone to assess glycemic control can be misleading. *Diabetes Care* 2017;40:994–999

6. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; HbA1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the HbA1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473–1478
7. Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1c goals. *Diabetes Care* 2014;37:1048–1051
8. Selvin E. Are there clinical implications of racial differences in HbA1c? A difference, to be a difference, must make a difference. *Diabetes Care* 2016;39:1462–1467
9. Bergenstal RM, Gal RL, Connor CG, et al.; T1D Exchange Racial Differences Study Group. Racial differences in the relationship of glucose concentrations and hemoglobin HbA1C levels. *Ann Intern Med* 2017;167:95–102
10. Lacy ME, Wellenius GA, Sumner AE, et al. Association of sickle cell trait with hemoglobin HbA1C in African Americans. *JAMA* 2017;317: 507–515
11. Rohlfing C, Hanson S, Little RR. Measurement of hemoglobin HbA1c in patients with sickle cell trait. *JAMA* 2017;317:2237–2238
12. Wheeler E, Leong A, Liu C-T, et al.; EPIC-CVD Consortium; EPIC-InterAct Consortium; Lifelines Cohort Study. Impact of common genetic determinants of hemoglobin HbA1c on type 2 diabetes risk and diagnosis in ancestrally diverse populations: a transethnic genome-wide meta-analysis. *PLoS Med* 2017;14:e1002383
13. Wilson DM, Kollman; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Relationship of HbA1C to glucose concentrations in children with type 1 diabetes: assessments by high-frequency glucose determinations by sensors. *Diabetes Care* 2008;31:381–385
14. Buse JB, Kaufman FR, Linder B, Hirst K, El Ghormli L, Willi S; HEALTHY Study Group. Diabetes screening with hemoglobin HbA1c versus fasting plasma glucose in a multiethnic middle-school cohort. *Diabetes Care* 2013;36: 429–435
15. Kamps JL, Hempe JM, Chalew SA. Racial disparity in HbA1C independent of mean blood glucose in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1025–1027
16. Advani A. Positioning time in range in diabetes management. *Diabetologia* 2020;63:242–252
17. Avari P, Uduku C, George D, Herrero P, Reddy M, Oliver N. Differences for percentage times in glycemic range between continuous glucose monitoring and capillary blood glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: analysis of the REPLACE-BG dataset. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:222–227
18. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin HbA1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21: 81–85
19. Kroger J, Reichel A, Siegmund T, Ziegler R. Clinical recommendations for the use of the ambulatory glucose profile in diabetes care. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:586–594
20. Livingstone R, Boyle JG, Petrie JR. How tightly controlled do fluctuations in blood glucose levels need to be to reduce the risk of developing complications in people with type 1 diabetes? *Diabet Med* 2020;37:513–521
21. Messer LH, Berget C, Vigers T, et al. Real world hybrid closed-loop discontinuation: predictors and perceptions of youth discontinuing the 670G system in the first 6 months. *Pediatr Diabetes* 2020;21:319–327
22. Mayeda L, Katz R, Ahmad I, et al. Glucose time in range and peripheral neuropathy in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e000991
23. Yoo JH, Choi MS, Ahn J, et al. Association between continuous glucose monitoring-derived time in range, other core metrics, and albuminuria in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:768–776
24. Lu J, Ma X, Shen Y, et al. Time in range associated with carotid intima-media thickness in type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020; 22:72–78
25. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986
26. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603
27. Beck RW, Bergenstal RM, Cheng P, et al. The relationships between time in range, hyperglycemia metrics, and HbA1c. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:614–626
28. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group; Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, Sun W, Cleary PA, et al. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2015;64:631–642
29. Lachin JM, Genuth S, Cleary P, Davis MD, Nathan DM; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. *N Engl J Med* 2000;342:381–389
30. Ohkubo Y, Kizchikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract* 1995;28:103–117

31. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854–865
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
33. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589
34. Lind M, Pivodic A, Svensson A-M, Olafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019;366: 14894
35. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:412–419
36. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139
37. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2560–2572
38. Pimmi-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial. *Lancet* 2010;376:419–430
39. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2545–2559
40. Buse JB, Bain SC, Mann JFE, et al.; LEADER Trial Investigators. Cardiovascular risk reduction with liraglutide: an exploratory mediation analysis of the LEADER trial. *Diabetes Care* 2020;43: 1546–1552
41. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653
42. Nathan DM, Zinman B, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Modern-day clinical course of type 1 diabetes mellitus after 30 years' duration: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications and Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications experience (1983-2005). *Arch Intern Med* 2009;169:1307– 1316
43. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al.; Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45–53
44. Di Angelantonio E, Kaptoge S, Wormser D, et al.; Emerging Risk Factors Collaboration. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA* 2015;314:52–60
45. Yeung RO, Zhang Y, Luk A, et al. Metabolic profiles and treatment gaps in young-onset type 2 diabetes in Asia (the JADE programme): a cross-sectional study of a prospective cohort. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:935–943
46. Sattar N, Rawshani A, Franzen S, et al. Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation* 2019;139:2228–2237
47. Zabala A, Darsalia V, Holzmann MJ, et al. Risk of first stroke in people with type 2 diabetes and its relation to glycaemic control: a nationwide observational study. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22:182–190
48. Zoungas S, Woodward M, Li Q, et al.; ADVANCE Collaborative group. Impact of age, age at diagnosis and duration of diabetes on the risk of macrovascular and microvascular complications and death in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2014; 57:2465–2474
49. Gabbay RA, Beebe C, Cuddeback J, et al. Addressing therapeutic inertia in 2020 and beyond: a 3-year initiative of the American Diabetes Association. *Clinical Diabetes* 2020;38:371–381
50. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO, et al.; American Diabetes Association; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association. Intensive glycaemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009;32:187–192
51. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371: 1392–1406
52. Hayward RA, Reaven PD, Wiitala WL, et al.; VADT Investigators. Follow-up of glycaemic control and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:2197–2206
53. CONTROL Group; Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009;52:2288–2298

54. Duckworth WC, Abraira C, Moritz TE, et al.; Investigators of the VADT. The duration of diabetes affects the response to intensive glucose control in type 2 subjects: the VA Diabetes Trial. *J Diabetes Complications* 2011;25:355–361
55. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015;175:356–362
56. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' needs and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2014;174: 1227–1234
57. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The association of severe hypoglycemia with incident cardiovascular events and mortality in adults with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41: 104–111
58. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701
59. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38: 140–149
60. American Diabetes Association. Postprandial blood glucose. *Diabetes Care* 2001;24:775–778
61. Raz I, Wilson PWF, Strojek K, et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial. *Diabetes Care* 2009;32:381–386
62. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–1096
63. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017;40:1622–1630
64. Lamounier RN, Geloneze B, Leite SO, et al.; HAT Brazil study group. Hypoglycemia incidence and awareness among insulin-treated patients with diabetes: the HAT study in Brazil. *Diabetol Metab Syndr* 2018;10:83
65. Li P, Geng Z, Ladage VP, Wu J, Lorincz I, Doshi JA. Early hypoglycaemia and adherence after basal insulin initiation in a nationally representative sample of Medicare beneficiaries with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21: 2486–2495
66. Shivaprasad C, Anuwarya Y, Kejal S, et al. Comparison of BMP7K-derived measures of glycemic variability between pancreatic diabetes and type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol*. 7 July 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/1932296819860133
67. Hendrieckx C, Ivory N, Singh H, Frier BM, Speight J. Impact of severe hypoglycaemia on psychological outcomes in adults with type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med* 2019; 36:1082–1091
68. Yang W, Ma J, Yuan G, et al. Determining the optimal fasting glucose target for patients with type 2 diabetes: results of the multicentre, openlabel, randomized-controlled FPG GOAL trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1973–1977
69. Amiel SA, Choudhary P, Jacob P, et al. Hypoglycaemia Awareness Restoration Programme for People with Type 1 Diabetes and Problematic Hypoglycaemia Persisting Despite Optimised Self-care (HARPdoc): protocol for a group randomised controlled trial of a novel intervention addressing cognitions. *BMJ Open* 2019;9: e030356
70. Harriss SM, Joyce H, Miller A, Connor C, Amiel SA, Mulnier H. The attitude of healthcare professionals plays an important role in the uptake of diabetes self-management education: analysis of the Barriers to Uptake of Type 1 Diabetes Education (BUDIE) study survey. *Diabet Med* 2018;35: 1189–1196
71. Choudhary P, Amiel SA. Hypoglycaemia in type 1 diabetes: technological treatments, their limitations and the place of psychology. *Diabetologia* 2018;61:761–769
72. Hopkins D, Lawrence I, Mansell P, et al. Improved biomedical and psychological outcomes 1 year after structured education in flexible insulin therapy for people with type 1 diabetes: the U.K. DAFNE experience. *Diabetes Care* 2012;35:1638–1642
73. Whitmer RA, Karpur AJ, Yaffe K, Quesenberry CP Jr, Selby JV. Hypoglycemic episodes and risk of dementia in older patients with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2009;301:1565–1572
74. Punthakee Z, Miller ME, Launer LJ, et al.; ACCORD Group of Investigators; ACCORD-MIND Investigators. Poor cognitive function and risk of severe hypoglycemia in type 2 diabetes: post hoc epidemiologic analysis of the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2012;35:787–793
75. Jacobson AM, Musen G, Ryan CM, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function. *N Engl J Med* 2007;356:1842–1852

76. Карчер AJ, Moffet HH, Liu JY, Lipska KJ. Surveillance of hypoglycemia-limitations of emergency department and hospital utilization data. *JAMA Intern Med* 2018;178:987–988
77. Lee AK, Lee CJ, Huang ES, Sharrett AR, Coresh J, Selvin E. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: the Atherosclerotic Risk in Communities (ARIC) Study. *Diabetes Care* 2017;40:1661–1667
78. Карчер AJ, Lipska KJ, O'Connor PJ, et al.; SUPREME-DM Study Group. High rates of severe hypoglycemia among African American patients with diabetes: the Surveillance, Prevention, and Management of Diabetes Mellitus (SUPREMEDM) network. *J Diabetes Complications* 2017;31: 869–873
79. Zoungas S, Patel A, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N Engl J Med* 2010;363:1410–1418
80. McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2012;35: 1897–1901
81. DuBose SN, Weinstock RS, Beck RW, et al. Hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016;18:765–771
82. Seaquest ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: a report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36: 1384–1395
83. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–232
84. Hering BJ, Clarke WR, Bridges ND, et al.; Clinical Islet Transplantation Consortium. Phase 3 trial of transplantation of human islets in type 1 diabetes complicated by severe hypoglycemia. *Diabetes Care* 2016;39:1230–1240
85. Harlan DM. Islet transplantation for hypoglycemia unawareness/severe hypoglycemia: caveat emptor. *Diabetes Care* 2016;39:1072–1074
86. McTavrich L, Wiltshire E. Effective treatment of hypoglycemia in children with type 1 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Pediatr Diabetes* 2011;12:381–387
87. McTavrich L, Corley B, Weatherall M, Wiltshire E, Krebs JD. Weight-based carbohydrate treatment of hypoglycaemia in people with type 1 diabetes using insulin pump therapy: a randomized crossover clinical trial. *Diabet Med* 2018;35:339–346
88. Georgakopoulos K, Katsilambros N, Fragaki M, et al. Recovery from insulin-induced hypoglycemia after saccharose or glucose administration. *Clin Physiol Biochem* 1990;8:267–272
89. Layman DK, Clifton P, Gannon MC, Krauss RM, Nuttall FQ. Protein in optimal health: heart disease and type 2 diabetes. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1571S–1575S
90. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:2272–2279
91. Mitchell BD, He X, Sturdy IM, Cagle AP, Settles JA. Glucagon prescription patterns in patients with either type 1 or 2 diabetes with newly prescribed insulin. *Endocr Pract* 2016;22:123–135
92. Hermanns N, Heinemann L, Freckmann G, Waldenmaier D, Ehrmann D. Impact of БМПК on the management of hypoglycemia problems: overview and secondary analysis of the HypoDE study. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:636–644
93. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1367–1377
94. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 317:371–378
95. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:379–387
96. Sequeira PA, Montoya L, Ruelas V, et al. Continuous glucose monitoring pilot in low-income type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:855–858
97. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:61–68
98. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kroger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254–2263
99. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, Haak T. The impact of continuous glucose monitoring on low interstitial glucose values and low blood glucose values assessed by point-of-care blood glucose meters: results of a crossover trial. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:516–522

100. Reddy M, Jugneer N, El Laboudi A, Spanudaknc E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2018;35:483–490
101. Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. *Diabetes Ther* 2017;8:947–951
102. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomized, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:893–902
103. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155–3162
104. Debes D, Bolinder J, Riveline J-P, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730–2732
105. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464–1476
106. O'Connell MA, Donath S, O'Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetologia* 2009;52: 1250–1257
107. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378–1383
108. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800
109. Ludvigsson J, Hanas R. Continuous subcutaneous glucose monitoring improved metabolic control in pediatric patients with type 1 diabetes: a controlled crossover study. *Pediatrics* 2003; 111:933–938
110. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al.; Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WIICDM) Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323: 2397–2406
111. Dicembrini I, Mannucci E, Monami M, Pala L. Impact of technology on glycemic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized trials on continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:2619–2625
112. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167:365–374
113. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:668–675
114. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline J-P, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8:55–73
115. Yoo HJ, An HG, Park SY, et al. Use of a real-time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008; 82:73–79
116. Garg S, Zicsler H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44–50
117. New JP, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADPIC). *Diabet Med* 2015;32:609–617
118. Bergenstal RM, Johnson M, Passi R, et al. Automated insulin dosing guidance to optimize insulin management in patients with type 2 diabetes: a multicenter, randomized controlled trial. *Lancet* 2019;393:1138–1148
119. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32: 1335–1343

7. Діабетичні технології: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2023 (оновлення)

Діабетичні технології – це термін, що використовується для опису обладнання, пристроїв та програмного забезпечення, які пацієнти із цукровим діабетом використовують для контролю власного стану - від способу життя до коригування терапії. Історично діабетичні технології поділялися на дві основні категорії: введення інсуліну шприцом, ручкою або помпою (також називається безперервною підшкірною інфузією інсуліну) та моніторинг рівня глюкози в крові, який оцінювали за допомогою глюкометра або безперервного моніторингу.

Зовсім нещодавно діабетичні технології розширилися, включивши гібридні пристрої, які одночасно контролюють глюкозу та доставляють інсулін, а також програмне забезпечення, яке забезпечує підтримку самоконтролю цукрового діабету. Діабетичні технології в поєднанні з освітою, спостереженням та підтримкою з боку медичного персоналу можуть покращити життя та здоров'я людей із цукровим діабетом; однак складність і швидка зміна їх кількості може бути перешкодою для їх застосування пацієнтом та медичними працівниками.

Загальні принципи пристрою

Рекомендація

7.1 Використання технологій повинно бути індивідуалізованим залежно від потреб та побажань пацієнта, рівня його навичок. В умовах людини, чийм діабетом частково або повністю керує хтось інший (наприклад, маленька дитина або особа з когнітивними порушеннями або спритністю, психосоціальними та / або фізичними обмеженнями), навички та переваги вихователя є невід'ємною частиною процесу прийняття рішень. **Е**

7.2 При призначенні пристрою переконайтеся, що люди з діабетом/особи, які доглядають за хворими, отримують початкову та постійну освіту та навчання, особисто або дистанційно, а також постійну оцінку техніки, результатів та їх здатності використовувати дані, включаючи завантаження/обмін даними (якщо застосовно), для моніторингу та коригування терапії. **С**

7.3 Люди з діабетом, які використовували безперервний моніторинг глюкози, безперервну підшкірну інфузію інсуліну та/або автоматизовану доставку інсуліну для лікування діабету, повинні мати постійний доступ до сторонніх платників, незалежно від віку або рівня А1С. **Е**

7.4 Учні повинні отримувати підтримку в школі у використанні технологій діабету, таких як системи безперервного моніторингу глюкози, безперервна підшкірна інфузія інсуліну, підключені ручки інсуліну та автоматизовані системи доставки інсуліну, як це передбачено їхньою медичною командою. **Е**

7.5 Початок безперервного моніторингу рівня глюкози, безперервної підшкірної інфузії інсуліну та/або автоматизованої доставки інсуліну на ранніх стадіях лікування діабету може бути корисним залежно від потреб та уподобань особи/опікуна. **С**

Технології швидко змінюються, проте не існує єдиного підходу до їх використання у людей, які страждають на цукровий діабет. Медичне страхування інколи відстає від доступності пристроїв, зацікавленості пацієнтів та готовності до змін, а медичні працівники можуть мати проблеми із відслідковуванням доступних новітніх технологій. Ресурс Американської діабетичної асоціації, доступ до якого можна отримати за адресою consumerguide.diabetes.org, може допомогти медичним працівникам та людям з діабетом приймати рішення щодо початкового вибору пристроїв. Інші джерела інформації, включаючи працівників медичної сфери та виробників обладнання, можуть допомогти особам із цукровим діабетом вирішити їхні проблеми із використанням технологій.

Освіта та навчання

Загалом, жоден пристрій, що використовується в лікуванні діабету, не працює оптимально без освіти, навчання та постійної підтримки. Існує безліч ресурсів для онлайн-підручників та навчальних відео, а також письмових матеріалів про використання пристроїв. Люди з діабетом розрізняються за рівнем комфорту з технологіями, а деякі віддають перевагу особистому навчанню та підтримці. Ті, хто більш навчений щодо використання пристроїв, мають кращі результати (1,2); тому потреба в додатковій освіті повинна періодично оцінюватися, особливо якщо результати не досягаються.

Використання в школах

Інструкції з використання пристрою повинні бути викладені в плані медичного лікування діабету людини, що навчається (DMMP). План резервного копіювання повинен бути включений в DMMP на випадок потенційної відмови пристроїв (наприклад, глюкометра, БМРГК та/або пристроїв доставки інсуліну). Шкільні медсестри та призначені особи повинні пройти навчання, щоб бути в курсі технологій діабету, призначених для використання в шкільних умовах. Оновлені ресурси для підтримки лікування діабету в школі, включаючи навчальні матеріали та шаблон DMMP, можна знайти в Інтернеті за адресою diabetes.org/safeatschool.

Початок використання пристрою

Використання пристроїв БМРГК слід розглядати з самого початку діагностики цукрового діабету, що вимагає лікування інсуліном (3,4). Це дозволяє ретельно відстежувати рівень глюкози з коригуванням дози інсуліну та модифікацією способу життя та знімає тягар частого вимірювання глюкози глюкометром. Крім того, було показано, що раннє встановлення БМРГК після діагностики цукрового діабету 1 типу у молоді знижує рівень А1С і пов'язане з високим рівнем задоволеності батьків і приємності в даній технології для лікування діабету (5,6). У відповідних осіб може бути розглянуто раннє використання систем АІД або інсулінових помп. Переривання доступу до БМРГК пов'язане з погіршенням результатів (7,8); тому для осіб, які перебувають на БМРГК, важливо мати постійний доступ до пристроїв.

МОНІТОРИНГ РІВНЯ ГЛЮКОЗИ

Рекомендації

7.6 Пацієнти з діабетом повинні бути забезпечені пристроями контролю рівня глюкози в крові, на що вказують їхні обставини, переваги та лікування. Люди, які використовують пристрої безперервного моніторингу глюкози, також повинні мати доступ до моніторингу рівня глюкози в крові в будь-який час. **A**

7.7 Пацієнтів, які приймають інсулін за допомогою моніторингу рівня глюкози в крові, слід заохочувати перевіряти рівень глюкози, коли це доречно, на основі їх інсулінотерапії. Це може включати перевірку натще, до прийому їжі та перекусами, після їжі, перед сном, перед фізичними вправами, коли підозрюється гіпоглікемія, після лікування гіпоглікемії, поки вони не стануть нормоглікемічними, коли підозрюється гіперглікемія, а також до та під час виконання критичних завдань, таких як водіння. **B**

7.8 Медичні працівники повинні знати про різницю точності вимірювання глікемії глюкометрами, застосовувати слід лише затверджені FDA (або аналогічними регулюючими органами для інших географічних місць) глюкометри з перевіреною точністю, не слід використовувати прострочені смужки, а лише придбані в аптеці або у ліцензованого дистриб'ютора. **E**

7.9 Хоча не всі дослідження СКГК у пацієнтів, які не застосовують інсулін, продемонстрували клінічно значуще зниження рівня HbA1C, воно може бути корисним при зміні дієти, фізичної активності та/або схеми лікування (особливо при призначенні препаратів, які можуть спричинити гіпоглікемію) разом із програмою корекції лікування. **E**

7.10 Медичні працівники повинні знати про препарати та інші фактори, такі як високі дози вітаміну С та гіпоксемія, які можуть перешкоджати точності вимірювання глюкози та лікуванню пацієнта, як зазначено. **E**

Основні клінічні дослідження у пацієнтів, які використовували інсулін, включали СРГК як частину багатофакторних втручань, щоб продемонструвати переваги інтенсивного глікемічного контролю діабету (9). Таким чином, СКГК є невід'ємним компонентом ефективної терапії пацієнтів, які приймають інсулін. Протягом останніх років безперервний моніторинг рівня глюкози крові (БМРГК) став методом оцінки рівня глікемії (обговорюється

нижче). Моніторинг глюкози дозволяє пацієнтам оцінити їх індивідуальну реакцію на терапію, безпечність досягнення глікемічних цілей. Інтеграція результатів у лікування діабету може бути корисною для визначення особливостей харчування та фізичної активності, запобігання гіпоглікемії, коригування ліків (особливо доз прандіального інсуліну). Конкретні потреби та цілі пацієнта повинні визначати частоту СКГК та терміни або розгляд використання БМРГК. Як рекомендують виробники пристроїв і Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA), люди з діабетом, які використовують БМРГК, повинні мати доступ до СКГК з кількох причин, в тому числі всякий раз, коли є підозра, що БМРГК неточний, під час очікування початку роботи, для калібрування (деякі датчики) або якщо з'являється попереджувальне повідомлення, і в будь-яких клінічних умовах, де рівень глюкози швидко змінюється (>2 мг/дл/хв), що може спричинити невідповідність між БМРГК та глюкозою в крові.

Стандарти точності

Усі сертифіковані глюкометри відповідають вимогам FDA щодо точності вимірювання, забезпечуючи надійні дані для контролю діабету. На сьогодні існує декілька стандартів точності глюкометрів, але два найбільш використовувані – це стандарти Міжнародної організації зі стандартизації (ІСО) (ІСО 15197:2013) та FDA. Поточні стандарти ІСО та FDA порівнюються в таблиці 7.1. У Європі глюкометри, що присутні на ринку, повинні відповідати ІСО. У США глюкометри повинні відповідати стандарту, згідно з яким вони були затверджені, але це може бути і не поточний стандарт. Більше того, контроль точності глюкометрів залишається за виробником і не перевіряється незалежною стороною.

Таблиця 7.1. Порівняння стандартів точності вимірювача рівня глюкози в крові ISO 15197:2013 та FDA		
Налаштування	FDA (248,254)	ISO 15197:2013 (-255)
Домашнє використання	95% в межах 15% для всієї глюкози крові в допустимому діапазоні глюкози в крові [†]	95% у межах 15% для глюкози в крові 100 мг/дл
	99% в межах 20% для всієї глюкози крові в допустимому діапазоні глюкози в крові [†]	95% у межах 15 мг/дл для глюкози в крові 100 мг/дл
Використання в стаціонарі	95% в межах 12% для рівня глюкози в крові 75 мг/дл	99% в області А або В сітки консенсусних помилок [‡]
	95% у межах 12 мг/дл для глюкози крові 75 мг/дл	
	98% в межах 15% для рівня глюкози крові 75 мг/дл	
	98% у межах 15 мг/дл для глюкози крові 75 мг/дл	
FDA - Управління з контролю за продуктами і ліками США; ISO - Міжнародна організація зі стандартизації. Щоб перетворити мг/дл в ммоль/л, див. http://endmemo.com/medical/unitconvert/Glucose.php . [†] Діапазон значень глюкози в крові, для яких глюкометр був доведено точний і надасть показання (окрім низьких, високих або помилкових). [‡] Величини за межами «клінічно прийнятних» областей А і В вважаються «поганими» показання і може бути небезпечним для використання для прийняття терапевтичних рішень.		

Пацієнти вважають, що їхні глюкометри - точні, оскільки вони затверджені FDA, але це часто не так. Існує істотна різниця в точності широко використовуваних систем моніторингу глюкози в крові (10,11). Програма спостереження за системою моніторингу глюкози в крові Diabetes Technology Society надає інформацію про ефективність пристроїв, що використовуються для СКГК (<https://diabetestechology.org/surveillance/>). В одному аналізі лише 6 з 18 глюкометрів відповідали стандарту точності (13). Є одномірні дослідження, в яких були виявлені переваги для окремих систем моніторингу, але небагато з них порівнюють їх напряму. Деякі характеристики системи моніторингу, такі як використання проколюючих пристроїв, які є менш болючими (14), і здатність повторно наносити кров на смужку з

недостатньою кількістю початкових зразків, також можуть бути корисними для пацієнтів (15) і можуть зробити СКГК менш обтяжливим.

Підроблені смужки

Пацієнтам не слід рекомендувати купувати або перепродавати власні або вторинні тест-смужки, оскільки вони можуть давати неправильні результати. Тільки невідкриті та непротрочені флакони з тест-смужками слід використовувати для забезпечення точності СКГК.

Оптимізація СКГК

Оптимальне застосування СКГК вимагає належного перегляду та інтерпретації даних як пацієнтами, так і медичним персоналом, що забезпечує ефективне і своєчасне використання отриманих даних. У пацієнтів з цукровим діабетом 1 типу існує кореляція між більшою частотою СКГК і нижчим рівнем HbA1C (16). Пацієнти, які перевіряють рівень глюкози в крові принаймні один раз на день, часто повідомляють, що не вживають жодних заходів, коли результати СКГК є зависокими або заниженими (17). Деякі глюкометри тепер надають поради користувачеві в режимі реального часу при моніторингу рівня глюкози (18), тоді як інші можуть використовуватися як частина інтегрованих платформ охорони здоров'я (19). Пацієнтів слід навчити використовувати дані СКГК для корекції прийому їжі, виконання фізичних вправ або зміни фармакологічної терапії для досягнення конкретних цілей. Потребу та частоту у СКГК слід переглядати під час кожного візиту пацієнта для того, щоб забезпечити його ефективне використання (17,20,21).

Пацієнти на інтенсивних схемах інсулінотерапії

СКГК особливо важливе для пацієнтів на інсулінотерапії для контролю та запобігання гіпо- та гіперглікемії. Більшість пацієнтів, які використовують інтенсивні схеми інсулінотерапії (багаторазові щоденні ін'єкції або терапія інсуліновою помпою), слід заохочувати оцінювати рівень глюкози за допомогою СКГК (та/або БМРГК) перед їжею та перекусами, перед сном, іноді після їжі, перед фізичними вправами, при підозрі на низький рівень глюкози в крові, після лікування гіпоглікемії до досягнення нормоглікемії, а також до та під час виконання таких важливих завдань, як керування автомобілем. Для багатьох пацієнтів, які використовують СКГК, це вимагатиме визначення глікемії до 6-10 разів на день, хоча індивідуальні потреби можуть відрізнятися. Дослідження бази даних майже 27 000 дітей та підлітків із цукровим діабетом 1 типу показало, що після корекції множинних факторів, які збільшували щоденну частоту СКГК, відбувалося зниженням рівня HbA1C (-0,2% на додаткову перевірку на день) та виникала менша кількість гострих ускладнень (22).

Пацієнти, які використовують базальний інсулін та/або пероральні препарати та неінсулінові ін'єкційні препарати

Існує недостатньо доказів щодо того, коли призначати СКГК та як часто необхідний моніторинг пацієнтам, які отримують інсулін, проте не застосовують інтенсивні схеми інсулінотерапії, наприклад, пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу, які використовували пероральні препарати та/або базальний інсулін та/або інсулінові ін'єкційні засоби. Однак для пацієнтів, які використовують базальний інсулін, оцінка глікемії натще за допомогою СКГК для коригування дози і досягнення цільових показників рівня глюкози в крові призводить до зниження рівня HbA1C (23,24).

У людей із цукровим діабетом 2 типу, які не використовують інсулін, рутинний моніторинг глюкози може мати обмежені клінічні переваги. Деякі дослідження продемонстрували обмежені позитивні результати на перебіг цукрового діабету у таких хворих (25-28). Однак, для деяких осіб моніторинг глюкози допоможе зрозуміти вплив дієти, фізичної активності та прийому препаратів на рівень глюкози. Моніторинг глюкози також може бути корисним для оцінки гіпоглікемії, рівня глюкози під час інтеркурентних захворювань або розбіжностей між виміряним рівнем HbA1C та рівнем глюкози, коли результат конкретного HbA1C не може бути достовірним. Це особливо ефективно для зміни

схеми лікування. У 1-річному дослідженні з включенням пацієнтів, що не отримували інсулін, із субоптимальною початковою глікемією, група, яка навчалася структурованому СКГК (задокументований збір даних використовувався щоквартально, щоб інтерпретувати семиточкові профілі СКГК, взятих протягом 3 днів поспіль), знизил рівень свого HbA1C на 0,3% у порівнянні з контрольною групою (29). Випробування СКГК один раз на добу, яке включало зворотній зв'язок із пацієнтами за допомогою обміну повідомленнями, не виявило клінічно чи статистично значущого зниження HbA1C за 1 рік (28). Метааналізи свідчать про те, що СКГК може знизити рівень HbA1C на 0,25-0,3% через 6 місяців (30-32), але ефект послаблюється через 12 місяців (30). Зниження рівня HbA1C було більшим (-0,3%) у випробуваннях, де для коригування терапії використовували структуровані дані СКГК, але рівні HbA1C значно не змінювались без корекції терапії (32). Ключовим моментом є те, що проведення лише СКГК не знижує рівень глюкози в крові. Інформація отримана з його допомогою повинна бути інтегрована у клінічний план лікування та самоконтролю.

Неточність глюкометрів

Незважаючи на те, що багато глюкометрів добре функціонують за різних обставин, медичний персонал та пацієнти, які страждають на цукровий діабет, повинні знати фактори, які погіршують їх точність. Показники приладів, які видаються невідповідними клінічній реальності, повинні бути перевірені повторним тестуванням або тестуванням в лабораторії. Медичний персонал, який перебуває у відділеннях інтенсивної терапії, повинен особливо усвідомлювати ризик неправильних показників глюкометрів, і, якщо є сумніви, використовувати дані лабораторних аналізів. Деякі прилади показують повідомлення про помилки, якщо показники можуть бути хибними (33).

Кисень.

На сьогодні доступні глюкометри використовують ферментативну електрохімічну реакцію, пов'язану з глюкозооксидазою або глюкозодегідрогеназою (34). Сенсори із глюкозооксидазою чутливі до доступного кисню, і їх слід використовувати лише для вимірювання глюкози у капілярній крові з нормальним насиченням киснем. Високий тиск кисню (тобто в артеріальній крові або при кисневій терапії) може призвести до помилково низьких показників глюкози, а низький тиск (наприклад, висота над рівнем моря, гіпоксія або венозна кров) можуть призвести до хибно високих показників глюкози. Монітори на основі глюкозодегідрогенази не чутливі до кисню.

Температура. Оскільки вищезгадані електрохімічні реакції чутливі до впливу температури, усі апарати мають температурний діапазон (34). Більшість з них не будуть працювати, якщо температура неприйнятна, а інші покажуть повідомлення про хибність результатів. Вологість і висота над рівнем моря також можуть змінити показники глюкози.

Сторонні речовини. Існує кілька фізіологічних та фармакологічних речовин, які заважають адекватному вимірюванню глюкози. Більшість з них впливають лише на системи з глюкозооксидазою (34). Вони наведені в таблиці 7.2.

Таблиця 7.2. Речовини, які заважають вимірюванню рівня глюкози

Монітори глюкозооксидази:

- Сечова кислота
- Галактоза
- Ксилоза
- Ацетамінофен
- L-ДОПА
- Аскорбінова кислота

Монітори глюкозодегідрогенази

Ікодекстрин (використовується при перитонеальному діалізі)

ПРИСТРОЇ БЕЗПЕРЕРВНОГО МОНІТОРИНГУ ГЛЮКОЗИ

Визначення типів пристроїв БМРГК див. у таблиці 7.3.

Таблиця 7.3. Пристрої безперервного моніторингу глюкози крові (БМРГК)	
Тип БМРГК	Опис
Безперервний моніторинг рівня глюкози в режимі реального часу	БМГ системи, які вимірюють та зберігають рівень глюкози безперервно та без запиту
Періодичне сканування безперервного моніторингу рівня глюкози з сигналом тривоги і без нього	Системи БМГ, які безперервно вимірюють рівень глюкози, але відображають значення глюкози лише під час використання зчитувача або смартфона
Професійні БМРГК	БМГ прилади, які встановлюються на пацієнта в кабінеті лікаря і носяться протягом певного періоду часу (зазвичай 7-14 днів). Дані можуть бути невидимими або видимими для пацієнта, що носить пристрій. Дані використовуються для оцінки глікемії та зміни показника глікемії протягом усього часу. Ці пристрої не належать пацієнту – це пристрої на базі клініки, на відміну від пристроїв rtCGM/isCGM, що належать пацієнту.

Рекомендації

7.11 Безперервний моніторинг глюкози в режимі реального часу **A** або періодичне сканування безперервний моніторинг глюкози **B** повинні бути запропоновані для лікування діабету у дорослих з діабетом за допомогою багаторазових щоденних ін'єкцій або безперервної підшкірної інфузії інсуліну, які здатні безпечно використовувати пристрої (самостійно або з доглядальником). Вибір пристрою повинен бути зроблений виходячи з обставин, переваг і потреб людини.

7.12 Безперервний моніторинг глюкози в режимі реального часу **A** або періодичне сканування безперервний моніторинг глюкози **C** повинні бути запропоновані для лікування діабету у дорослих з діабетом на базальному інсуліні, які здатні безпечно використовувати пристрої (самостійно або з опікуном). Вибір пристрою повинен бути зроблений виходячи з обставин, переваг і потреб людини.

7.13 Безперервний моніторинг глюкози **B** в режимі реального часу або періодичне сканування безперервний моніторинг глюкози **E** слід пропонувати для лікування діабету у молоді з діабетом 1 типу за допомогою багаторазових щоденних ін'єкцій або безперервної підшкірної інфузії інсуліну, які здатні безпечно використовувати пристрої (самостійно або з доглядальником). Вибір пристрою повинен бути зроблений виходячи з обставин, переваг і потреб людини.

7.14 Безперервний моніторинг глюкози в режимі реального часу або флеш-безперервний моніторинг глюкози повинні бути запропоновані для лікування діабету у молоді з діабетом 2 типу за допомогою багаторазових щоденних ін'єкцій або безперервної підшкірної інфузії інсуліну, які здатні безпечно використовувати пристрої (самостійно або з доглядальником). Вибір пристрою повинен бути зроблений виходячи з обставин, переваг і потреб людини. **E**

7.15 У людей з цукровим діабетом, які отримують багаторазові щоденні ін'єкції або безперервну підшкірну інфузію інсуліну, для досягнення максимальної користі слід використовувати пристрої безперервного моніторингу глюкози в режимі реального часу. **A** Періодичне сканування пристрої безперервного моніторингу глюкози слід сканувати часто, мінімум один раз на 8 годин **A**. Люди з діабетом повинні мати безперебійний доступ до своїх запасів, щоб мінімізувати різницю в безперервному моніторингу глюкози. **A**.

7.16 При використанні в якості доповнення до пре- і постпрандіального моніторингу рівня глюкози в крові, безперервний моніторинг глюкози може допомогти досягти цільових показників А1С при діабеті та вагітності. **В**

7.17 Періодичне використання безперервного моніторингу глюкози в режимі реального часу або періодично сканованого або використання професійного безперервного моніторингу глюкози може бути корисним для лікування діабету в умовах, коли тривале використання безперервного моніторингу глюкози є недоцільним, бажаним або доступним. **С**

7.18 Шкірні реакції, спричинені подразненням або алергією, повинні бути вчасно оцінені та усунені для успішного використання пристроїв. **Е**

7.19 Користувачі пристроїв безперервного моніторингу глюкози повинні бути проінформовані про потенційні взаємодіючі речовин та інші фактори, які можуть вплинути на точність. **З. С**

БМРГК вимірює інтерстиціальну глюкозу (яка добре корелює з глюкозою в плазмі, хоча показники можуть затримуватися, якщо рівень глюкози швидко зростає або знижується). Існує два основних типи пристроїв БМРГК: ті, що належать користувачеві, з відкритими даними та призначені для частого/постійного використання (рчБМРГК), включаючи рч БМРГК та періодичного сканування БМРГК, а також професійні БМРГК, що належать і застосовуються в клініці та надають сліпі або відкриті дані протягом дискретного періоду часу. У таблиці 7.3 наведено визначення типів пристроїв БМРГК. Для людей з діабетом 1 типу, які використовують СБМГ, частота використання датчиків була важливим предиктором зниження рівня А1С для всіх вікових груп (35,36). Частота сканування пристроями іsCGM також корелювала з поліпшенням результатів (37-40).

Деякі системи рчБМРГК вимагають калібрування користувачем, яке відрізняється за частотою залежно від пристрою. Крім того, деякі системи БМРГК називаються «допоміжними», що означає, що користувач повинен виконувати самоконтроль глюкометром для прийняття рішень про лікування, таких як дозування інсуліну або лікування гіпоглікемії. Пристрої, які не мають цієї вимоги поза певними клінічними ситуаціями (див. моніторинг рівня глюкози в крові вище), називаються «недопоміжними» (41-43).

Один конкретний пристрій періодичне сканування БМРГК (FreeStyle Libre 2 [загальна форма недоступна]) та два специфічні пристрої рчCGM (Dexcom G6 [недоступна загальна форма] та FreeStyle Libre 3 [недоступна загальна форма]) були позначені як інтегровані пристрої БМРГК (іБМРГК) (44). Це більш високий стандарт, встановлений FDA, щоб ці пристрої могли бути інтегровані з іншими цифровими пристроями. В даний час, хоча Medtronic Guardian 3 рчCGM (без загального доступу) схвалений FDA для використання з системами 670/770G AID, Dexcom G6 рчCGM є єдиною системою з позначенням іБМРГК і схваленням FDA для використання з системами AID.

Переваги безперервного моніторингу глюкози

Дані рандомізованих контрольованих досліджень

Кілька рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) були проведені з використанням пристроїв рчБМРГК, і результати в основному були позитивними з точки зору зниження рівня А1С та / або епізодів гіпоглікемії, якщо учасники регулярно носили пристрої (35,36,45-67). Початкові дослідження в основному проводилися у дорослих та молоді з діабетом 1 типу на терапії інсуліновою помпою та/або за допомогою множинних щоденних ін'єкцій (35,36,45-48,51-61). Первинний результат був досягнутий і показав користь у дорослих різного віку (35,45,46,51,52,54,56,57,68-71), включаючи людей похилого віку (53,72,73). Дані у дітей менш послідовні; однак рчБМРГК у маленьких дітей з діабетом 1 типу знижував гіпоглікемію; крім того, поведінкова підтримка у батьків маленьких дітей з діабетом за допомогою рчБМРГК показала переваги у зменшенні гіпоглікемії та діабетичного дистресу (35,60,74). Аналогічним чином, зниження А1С спостерігалось у підлітків і молодих людей з діабетом 1 типу при використанні рчБМРГК (59). Дані РКД щодо використання рчБМРГК в

осіб з діабетом 2 типу на множинних щоденних ін'єкціях (63), змішаній терапії (64,65) та базальний інсулін (66,75) послідовно показали зниження A1C, але не зниження показників гіпоглікемії. Поліпшення діабету 2 типу в значній мірі відбулися без змін доз інсуліну або інших ліків від діабету. Відміна БМРГК в осіб з цукровим діабетом 2 типу на базальному інсуліні викликала часткове скасування зниження рівня A1C і поліпшення часу в діапазоні (TIR), що свідчить про те, що тривале застосування БМРГК досягає найбільших переваг (8).

Дані РКД для періодичне сканування БМРГК більш обмежені. Одне дослідження було проведено у дорослих з цукровим діабетом 1 типу і досягло його первинного результату - зниження показників гіпоглікемії (49). У дорослих з діабетом 2 типу на інсуліні було проведено два дослідження; одне дослідження не досягло своєї первинної кінцевої точки зниження A1C (76), але досягло вторинної кінцевої точки зниження гіпоглікемії, а інше дослідження досягло своєї первинної кінцевої точки поліпшення оцінки задоволеності лікуванням діабету, а також вторинної кінцевої точки зниження A1C (77). У дослідженні осіб з цукровим діабетом 1 або 2 типу, які приймали інсулін, первинний результат зниження тяжкої гіпоглікемії не був досягнутий (78). Одне дослідження за участю молоді з діабетом 1 типу не показало зниження рівня A1C (79); однак пристрій був добре прийнятий і був пов'язаний зі збільшенням частоти тестування і поліпшенням задоволеності лікуванням діабету (79). Недавнє рандомізоване дослідження дорослих з діабетом 1 типу показало, що використання іБМРГК з додатковими попередженнями і сигналами тривоги призвело до зниження рівня A1C в порівнянні з використанням самоконтролю глюкометром (80).

Спостережні та реальні дослідження

Періодичне сканування БМРГК широко доступний у багатьох країнах для людей з діабетом, і це дозволяє збирати великі обсяги даних у різних групах людей з діабетом. У дорослих з діабетом ці дані включають результати обсерваційних досліджень, ретроспективних досліджень та аналізу реєстру та даних про населення (81,82). У осіб з діабетом 1 типу, які носять пристрої БМРГК, більшість (40,81,83), але не всі (84), дослідження показали поліпшення рівня A1C. Спостерігалось зниження гострих ускладнень діабету, таких як діабетичний кетоацидоз (ДКА), епізоди важкої гіпоглікемії або коми, пов'язаної з діабетом, а також госпіталізації з приводу гіпоглікемії та гіперглікемії (40,84,85). Деякі ретроспективні/спостережні дані показали поліпшення рівня A1C у дорослих з діабетом 2 типу на множинних щоденних ін'єкціях (86), базальному інсуліні (87) та базальному інсуліні або неінсулінових ін'єкціях (88). У ретроспективному дослідженні дорослих з діабетом 2 типу, які приймали інсулін, було помічено зниження гострих подій, пов'язаних з діабетом, і госпіталізацій з усіх причин (89). Результати, про які повідомляли самі пацієнти, були різними, але там, де вимірювалися, люди з діабетом мали збільшення задоволеності лікуванням при порівнянні періодичного сканування БМРГК з глюкометром.

В обсерваційному дослідженні за участю молоді з діабетом 1 типу було помічено невелике збільшення A1C і ваги, але пристрій був пов'язаний з високим рівнем задоволеності користувачів (82).

Ретроспективні дані використання рчБМРГК у популяції ветеранів (90) з діабетом 1 та 2 типу, які отримували інсулін, показали, що використання рчБМРГК значно знизило рівень A1C та знизило частоту відвідувань відділень невідкладної допомоги або госпіталізацій з приводу гіпоглікемії, але не значно знизило загальні показники відвідувань відділень невідкладної допомоги, госпіталізацій або гіперглікемії.

Безперервний моніторинг глюкози в режимі реального часу в порівнянні з періодичним скануванням безперервним моніторингом глюкози

У дорослих з діабетом 1 типу було зроблено три РКД, порівнюючи періодичне сканування БМРГК і рчБМРГК (91-93). У двох дослідженнях основним результатом було скорочення часу, проведеного в гіпоглікемії, і рчБМРГК показав користь порівняно з

періодичним скануванням БМРГК (91,92). В іншому дослідженні первинний результат був покращений TIR, і рчБМРГК також показав користь порівняно з періодичним скануванням БМРГК (93). Ретроспективний аналіз також показав поліпшення TIR, порівнюючи рчБМРГК з періодичним скануванням БМРГК (94).

Аналіз даних

Велика кількість даних, наданих БМРГК, дає можливість аналізувати дані для людей з діабетом більш детально, ніж це було можливо раніше, надаючи додаткову інформацію для допомоги в досягненні глікемічних цілей. Були запропоновані різноманітні показники (95), які обговорюються в розділі 6 «Глікемічні цілі». БМРГК має важливе значення для створення амбулаторного профілю глюкози та надання даних про TIR, відсоток часу, витраченого вище та нижче діапазону, та глікемічну варіабельність (96).

Використання пристрою безперервного моніторингу глюкози в режимі реального часу під час вагітності

Один добре розроблений РКД показав зниження рівня A1C у дорослих жінок з діабетом 1 типу на терапії множинними ін'єкціями або інсуліновою помпою, які були вагітні і використовували рчБМРГК на додаток до стандартного лікування, включаючи оптимізацію пре- і постпрандіальних цілей глюкози (97). Це дослідження продемонструвало значення рчБМРГК під час вагітності, ускладненої діабетом 1 типу, показавши легке поліпшення A1C без збільшення гіпоглікемії та зменшення пологів великого гестаційного віку, тривалості перебування та неонатальної гіпоглікемії (97). Обсерваційне когортне дослідження, яке оцінювало глікемічні змінні, про які повідомлялося при використанні рчБМРГК та періодичним скануванням БМРГК, показало, що нижча середня глюкоза, нижча стандартна девіація та більший відсоток часу в цільовому діапазоні були пов'язані з меншим ризиком пологів великого гестаційного віку та іншими несприятливими неонатальними наслідками (98). Використання середньої глюкози, про яку повідомляє рчБМРГК, перевершує використання показника контролю глюкози (GMI) та інших розрахунків для оцінки A1C, враховуючи зміни A1C, що відбуваються під час вагітності (99). Два дослідження, що використовують періодичне використання рчБМРГК, не показали різниці в неонатальних результатах у жінок з діабетом 1 типу (100) або гестаційним цукровим діабетом (101).

Використання професійних та періодичних БМРГК

Професійні пристрої БМРГК, які надають ретроспективні відкриті та закриті дані, можуть використовуватися для виявлення закономірностей гіпо- та гіперглікемії (102,103). Професійні БМРГК ефективні для оцінки пацієнтів у тих випадках, коли, або рчБМРГК, або пзБМРГК недоступні, або пацієнт віддає перевагу закритому аналізу. Це може бути особливо ефективно для оцінки епізодів гіпоглікемії у пацієнтів, які приймають препарати із високим ризиком гіпоглікемії. Також використання професійних БМРГК показане для корекції гіперглікемії.

Існують дані, що свідчать про переваги періодичного застосування БМРГК (рчБМРГК або пзБМРГК) у осіб з цукровим діабетом 2 типу на базальних інсулінах/неінсулінових ін'єкціях (64,104). У цих РКД одна група пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу не на БЩІ застосовували БМРГК, а інша - СКГК. У двох групах було виявлено як раннє (64), так і пізнє покращення рівня HbA1C (64,104).

Використання професійного або періодичного БМРГК повинно завжди поєднувати аналіз та інтерпретацію, а також навчання для кожного пацієнта для коригування ліків та зміни способу життя.

Побічні ефекти щодо застосування БМРГК

Повідомлялося про контактний дерматит (як контактний, так і алергічний) з усіма пристроями, які кріпляться до шкіри (108-110). У деяких випадках це пов'язано з наявністю

ізоборнілакрилату, який є сенсibilізатором та може викликати алергічні реакції (111-113). У деяких випадках можна встановити пластир для виявлення причини контактного дерматиту (114). Виявлення та усунення алергенів є важливим для забезпечення комфортного користування приладами та підвищення прихильності пацієнта (115-118). У деяких випадках використання імплантованого сенсора може допомогти уникнути шкірних реакцій (119,120).

Речовини та фактори, що впливають на точність безперервного моніторингу глюкози

Перешкоди сенсорів через деякі ліки/речовини є відомим потенційним джерелом помилок вимірювання БМРГК (табл. 7.4). Хоча деякі з цих речовин були зареєстровані в посібниках користувача різних брендів БМРГК, додаткові перешкоди були виявлені після виходу цих продуктів на ринок. Гідроксисечовина, що використовується при мієлопроліферативних розладах і гематологічних станах, є одним з останніх виявлених взаємодіючих речовин, які викликають тимчасове збільшення значень глюкози на сенсорах, що відрізняються від фактичних значень глюкози (121-126). Тому дуже важливо регулярно переглядати список ліків пацієнтів з діабетом, щоб виявити можливі заважаючі речовини та відповідно повідомити їх про необхідність використання додаткового самоконтролю глюкометром, якщо значення сенсорів ненадійні через ці речовини.

Таблиця 7.4

Прилади безперервного моніторингу глюкози, що взаємодіють з деякими речовинами

Лікарство	Системи, що зазнали впливу	Ефект
Ацетамінофен		
>4 г/добу	Dexcom G6	Більш високі показання сенсора, ніж фактична глюкоза
Будь-яка доза	Medtronic Guardian	Більш високі показання сенсора, ніж фактична глюкоза
Алкоголь	Medtronic Guardian	Показання сенсора можуть бути вищими, ніж фактична глюкоза
Аскорбінова кислота (вітамін С), >500 мг/день	FreeStyle Libre	Більш високі показання сенсора, ніж фактична глюкоза
Гідроксисечовина	Dexcom G6, Medtronic Guardian	Більш високі показання сенсора, ніж фактична глюкоза
Манітол	Eversense	Зміщення сенсорів у терапевтичних діапазонах концентрацій
Тетрациклін	Eversense	Зміщення сенсорів у терапевтичних діапазонах концентрацій

ВВЕДЕННЯ ІНСУЛІНУ

Інсулінові шприци та ручки

Рекомендації

7.20 Для людей з цукровим діабетом, які потребують інсулінотерапії, для введення інсуліну перевага надається шприц-ручкам у більшості випадків. Тим не менш, інсулінові шприци можуть використовуватись, враховуючи індивідуальні переваги, типу та режиму інсулінотерапії, дозу, вартість та можливості самоконтролю. **С**

7.21 Інсулінові ручки або ін'єкційні засоби для введення інсуліну можуть використовуватися у пацієнтів з проблемами моторики або зору для полегшення введення точних доз інсуліну. **С**

7.22 «Розумні» ручки можуть бути корисними для лікування діабету і можуть використовуватися у людей з діабетом, які використовують ін'єкційну терапію. **Е**

7.23 Калькулятори доз інсуліну та системи підтримки із визначенням дози інсуліну, затверджені FDA, можуть бути ефективними для титрування доз інсуліну. **С**

Ін'єкція інсуліну шприцом або ручкою (127-143) відноситься до методів введення інсуліну, який використовується більшістю людей із цукровим діабетом (134,144), хоча інгаляційний інсулін також доступний. Деякі пацієнти використовують інсулінові помпи або автоматизовані пристрої доставки інсуліну (див. розділи із цієї теми нижче). Для пацієнтів на інсулінотерапії для досягнення глікемічних цілей є ефективними як інсулінові шприци, так і інсулінові ручки. При виборі методу введення інсуліну слід враховувати побажання пацієнтів, вартість, тип інсуліну, режим дозування та рівень самоконтролю. Дослідження з інсуліновими ручками, як правило, показують еквівалентність або невеликі поліпшення глікемічних результатів порівняно з використанням флакона та шприца. Багато людей з цукровим діабетом вважають за краще користуватися ручкою через її простоту і зручність. Важливо відзначити, що в той час як багато видів інсуліну доступні для придбання у вигляді ручок або флаконів, інші можуть бути доступні тільки в тій чи іншій формі, і між ручками і флаконами можуть бути значні відмінності у вартості (див. Таблицю 9.4 для переліку витрат на інсуліновий препарат з лікарськими формами). Інсулінові ручки дозволяють людям із вадами зору або проблемами моторики точно дозувати інсулін (145-147), хоча й ін'єкційний інсулін може використовуватися цими людьми без проблем. (Перелік засобів для ін'єкцій див. на веб-сторінці consumerguide.diabetes.org/collections/injection-aids). Інгаляційний інсулін краще використовувати особам, які не бажають робити ін'єкцій.

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 інгаляційний інсулін в Україні не зареєстровано.

Найбільш поширені об'єми шприців - 1 мл, 0,5 мл і 0,3 мл, що дозволяє вводити дозу до 100, 50 та 30 міжнародних одиниць (МО) інсуліну U-100 відповідно. У інших країнах світу інсулінові шприци все ще мають об'єм 80 та 40 МО для використання старіших генерацій інсуліну та інсуліну тваринного походження; для використання інсуліну 500 МО доступні відповідні шприци 500. Як правило, використовуються одноразові шприци, проте в умовах обмежених можливостей вони можуть бути використанні повторно однією особою з відповідним зберіганням та очищенням (-147).

Інсулінові ручки забезпечують додаткову зручність, поєднуючи флакон та шприц в одному пристрої. Інсулінові ручки, що дозволяють здійснювати ін'єкції за допомогою натискання на кнопку, бувають одноразовими з попередньо заповненими картриджами або багаторазовими із змінними картриджами. Ручки відрізняються між собою залежно від кроку дози та мінімальної дози, яка може коливатися від половини дози до збільшення від 2 одиниць. Ручки U-500 мають крок дозування по 5 одиниць. Деякі ручки багаторазового користування можуть запам'ятовувати кількість дози та час введення. «Розумна» ручка, яка може бути запрограмована для розрахунку доз інсуліну, також надає звіти, які можна завантажити. Ці ручки і ковпачки ручки корисні людям з діабетом для дозування інсуліну в режимі реального часу і дозволяють клініцистам ретроспективно переглядати терміни доставки інсуліну, а в деяких випадках дози і дані про глюкозу, щоб зробити обґрунтовані коригування дози інсуліну (148).

Ще один важливий аспект – довжина та товщина (калібр) голки. Товщина варіюється від 22 до 34, причому чим більший калібр, тим тонша голка. Товста голка забезпечує швидше введення дози інсуліну, тоді як тонка викликає менший біль при введенні. Довжина голки варіюється від 4 до 12,7 мм, деякі дані свідчать про те, що коротші голки (4-5 мм) знижують ризик внутрішньом'язової ін'єкції і, можливо, розвитку ліпогіпертрофії. При повторному використанні голка стає ширшою та викликає сильніший біль. Правильна техніка ін'єкції

інсуліну необхідна для ефективної інсулінотерапії. Проблеми з технікою інсулінотерапії викладені в розділі 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії».

Калькулятори для визначення болюсної дози інсуліну розроблені для визначення дозування (149-154). Вони підлягають затвердженню FDA для забезпечення безпеки та ефективності алгоритмів використання та подальших рекомендацій щодо дозування. Пацієнтам слід рекомендувати використовувати лише ті калькулятори, які затверджені FDA. Навчання пацієнтів медичним персоналом допомагає розрахувати початкове дозування інсуліну. Внесок медичного працівника та освіта можуть бути корисними для встановлення початкових розрахунків дозування з постійним подальшим спостереженням та коригуваннями за потреби.

Інсулінові помпи та автоматизовані системи доставки інсуліну

Рекомендації

7.24 Автоматизовані системи доставки інсуліну можуть розглядатися, як варіант інсулінотерапії для усіх дорослих та молодих людей з цукровим діабетом 1 типу та іншими типами інсулінозалежного цукрового діабету **E**, які можуть безпечно керувати пристроєм (самостійно або з доглядальником). Вибір пристрою повинен бути зроблений виходячи з обставин, переваг і потреб людини.

7.25 Терапія лише інсуліновою помпою з або без посиленої сенсором, а також з функцією зупинки при гіпоглікемії, і/або за допомогою автоматизованої системи доставки інсуліну повинні бути запропоновані для лікування діабету шляхом багатократних щоденних ін'єкцій у молодих та дорослих пацієнтів з діабетом 1 типу **A** або іншим інсулінозалежним діабетом **E**, які здатні безпечно користуватися пристроєм (самостійно або з опікуном) і не можуть використовувати або вибрати систему автоматичної доставки інсуліну. Вибір пристрою повинен бути зроблений виходячи з обставин, переваг і потреб людини. **A**

7.26 Терапію інсуліновою помпою можна розглядати як варіант для дорослих та молодих людей із цукровим діабетом 2 типу та іншими формами діабету, які роблять багаторазові щоденні ін'єкції та можуть безпечно керувати пристроєм (самостійно або з доглядальником). Вибір пристрою повинен бути зроблений виходячи з обставин, переваг і потреб людини. **A**

7.27 Особи з цукровим діабетом, які успішно застосовують безперервну підшкірну інфузію інсуліну, повинні мати постійний доступ через сторонніх платників. **E**

Інсулінові помпи

Інсулінові помпи, доступні в США більше 40 років. Ці пристрої вводять інсулін короткої дії протягом дня, щоб допомогти контролювати рівень глюкози в крові. Більшість інсулінових pomp використовують трубки для ведення інсуліну через канюлю, тоді як інші прикріплюються безпосередньо до шкіри без трубок. Системам автоматичної доставки інсуліну, які можуть регулювати швидкість доставки інсуліну на основі поточних значень сенсорів глюкози, надають перевагу перед неавтоматизованими помпами та багаторазові щоденними ін'єкціями (БЩІ) у людей з діабетом 1 типу.

Більшість досліджень, що порівнюють БЩІ з інсуліновою помпою, були відносно невеликими та нетривалими. Однак нещодавній систематичний огляд та метааналіз повідомили, що використання pomp має помірні переваги щодо зниження рівня HbA1C (-0,30% [95% ДІ від -0,58 до -0,02]) та зменшення епізодів важкої гіпоглікемії у дітей та дорослих (155). Не існує єдиної думки щодо вибору форми введення інсуліну (155). Таким чином, вибір між БЩІ та інсуліновою помпою часто базується на індивідуальних особливостях пацієнта та їх бажаннях. DiabetesWise (DiabetesWise.org) та програма PANTHER (pantherprogram.org) мають корисні веб-сайти, щоб допомогти медичним працівникам та пацієнтам з діабетом у виборі пристроїв для лікування діабету на основі їхніх індивідуальних потреб та особливостей пристроїв. Новітні системи, такі як помпи з сенсорним посиленням та системи автоматичної доставки інсуліну, обговорюються далі.

Використання інсулінових pomp в США має географічні відмінності, які залежать від медичного персоналу, особливостей клініки (157,158), соціально-економічного статусу, оскільки помпову терапію частіше використовують пацієнти із вищим соціально-економічним статусом, що залежить від раси/етнічної приналежності, приватного медичного страхування, доходів сім'ї та освіти (157,158). З огляду на додаткові перешкоди для оптимального лікування цукрового діабету у населення з низьким рівнем доходу (159), вирішення проблеми доступу до інсулінових pomp та інших технологій може сприяти зменшенню різниці в стані здоров'я між групами людей.

Терапія інсуліновими помпами може бути розпочата відразу після встановлення діагнозу (160,161). Практичні аспекти ініціювання помпової терапії включають оцінку готовності пацієнта та сім'ї (хоча немає єдиної думки щодо того, який фактор важливіший для дорослих (162) та дітей або підлітків), вибір типу помпи та початкові налаштування, навчання пацієнта/сім'ї щодо можливих ускладнень помпової терапії (наприклад, діабетичний кетоацидоз [ДКА], пов'язаний з недостатністю інфузій), перехід від БЩІ та введення розширених налаштувань помпи (наприклад, тимчасові базальні показники, болус із розширеною / квадратною / подвійною хвилею). Люди старшого віку з цукровим діабетом 1 типу також отримують переваги від постійної терапії інсуліновою помпою. Немає даних, що дозволяють припустити, що вимірювання рівня С-пептиду або антитіл передбачає успішне використання інсулінової помпи (163,164). Крім того, частота спостережень не впливає на результат. Доступ до терапії інсуліновою помпою, включаючи систему автоматичної доставки інсуліну, повинен бути наданий літнім пацієнтам.

Ускладнення помпової терапії можуть бути спричинені проблемами з інфузійними наборами (зміщення, оклюзія), що становить ризик розвитку кетозу та ДКА, і тому їх слід вчасно виявляти та передбачати (165); ліподистрофія або, рідше, ліпоатрофія (166,167); інфікування (168). Частота відмов від використання інсулінової помпи зменшилася за останні кілька десятиліть (134,135). Причинами відмови можуть бути проблеми з вартістю, носінням, неоптимальним контролем глікемії або порушеннями психологічного стану (наприклад, тривога або депресія) (170).

Використання інсулінових pomp у дорослих людей молодого віку

Безпека інсулінових pomp у дорослих людей молодого віку була встановлена понад 15 років тому (171). Вивчення ефективності БПП у зниженні рівня HbA1C було складним завданням через потенційну систематичну помилку відбору при обсерваційних дослідженнях. Пацієнти на помпі можуть мати вищий соціально-економічний статус, що може сприяти кращому глікемічному контролю (172) порівняно з тими, хто знаходиться на БЩІ. Крім того, відкриття нових типів інсуліну та розробка новітніх технологій роблять порівняння застарілими. Однак РКД, що порівнюють помпи та БЩІ з аналогами інсуліну ультракороткої дії, демонструють незначне покращення рівня HbA1C у пацієнтів на помпі (173,174). Спостережні дослідження, дані реєстру та метааналіз також припускають поліпшення контролю глікемії в учасників на помпі (175-177). Хоча гіпоглікемія була основним несприятливим ефектом інтенсивного режиму інсулінотерапії (DCCT) (178), помпа може знизити частоту важкої гіпоглікемії порівняно з БЩІ (177,179-181).

Є також дані, що терапія помпами можуть зменшити ризик ДКА (177,182) та ускладнення діабету, зокрема, ретинопатію та периферичну нейропатію у молодих людей, порівняно з БЩІ (162). Рівень задоволення від використання помпи набагато вищий за БЩІ (183,184). Отже, помпи можна безпечно та ефективно використовувати у молодих людей з цукровим діабетом 1 типу, щоб допомогти досягти цільового рівня глікемії, одночасно знижуючи ризик гіпоглікемії та ДКА, покращуючи якість життя та попереджаючи пізні ускладнення діабету. Інсулінові помпи можуть бути призначені у дітей до 7 років (185). Через брак даних у підлітків та молоді з діабетом 2 типу недостатньо доказів для надання рекомендацій.

Загальними перешкодами для встановлення інсулінової помпи у дітей та підлітків є небажання фізичного втручання, психологічний дискомфорт через пристрій на тілі, терапевтична ефективність та фінансове навантаження (175,186).

Помпи з сенсорним посиленням

Сенсорні помпи, які припиняють роботу інсуліну, коли глюкоза низька або, за прогнозами, знизиться протягом наступних 30 хвилин, були схвалені FDA. Дослідження Automation to Simulate Pancreatic Insulin Response (ASPIRE) за участю 247 осіб з діабетом 1 типу показало, що сенсорні помпи з функцією зупинки на гіпоглікемії значно знижувала нічну гіпоглікемію протягом 3 місяців без підвищення рівня А1С (55). В іншій помпі посиленій сенсором прогноуюча з функцією зупинки на гіпоглікемії зменшує час, проведений з глюкозою <70 мг/дл, з 3,6% на початковому рівні до 2,6% (3,2% за допомогою помпової терапії з сенсорним доповненням без функції зупинки) без відскоку до гіперглікемії під час 6-тижневого рандомізованого кросовер-дослідження (187). Ці пристрої можуть запропонувати можливість зменшити гіпоглікемію для тих, хто має в анамнезі нічну гіпоглікемію. Додаткові дослідження були проведені на дорослих і дітях, що показують переваги цієї технології (188-190).

Автоматизовані системи доставки інсуліну

Системи АСД збільшують і зменшують доставку інсуліну на основі рівнів глюкози, отриманих з сенсорів, щоб імітувати фізіологічну доставку інсуліну. Ці системи складаються з трьох компонентів: інсулінової помпи, системи безперервного моніторингу глюкози та алгоритму, який розраховує доставку інсуліну. Всі системи АСД, представлені на ринку, налаштовують базальну доставку в режимі реального часу, а деякі доставляють корекційні дози автоматично. У той час як доставка інсуліну в системах замкнутого циклу в кінцевому підсумку може бути по-справжньому автоматизована, використовувани в даний час гібридні системи замкнутого циклу вимагають ручного введення споживаних вуглеводів для розрахунку прандіальних доз, і необхідно оголосити про коригування фізичної активності. Численні дослідження з використанням різних систем з різними алгоритмами, помпами і сенсорами були проведені у дорослих і дітей (191-200). Дані свідчать про те, що системи АСД можуть знизити рівень А1С і поліпшити TIR (201-205). Вони також можуть знизити ризик гіпоглікемії, пов'язаної з фізичним навантаженням (206), і можуть мати психосоціальні переваги (207-210). Використання систем АСД залежить від уподобань людини з діабетом та вибору осіб (та/або опікунів), які здатні безпечно та ефективно використовувати пристрої.

Інсулінові помпи у пацієнтів з діабетом 2 типу та іншими типами діабету

Традиційні інсулінові помпи можна розглядати для лікування хворих на цукровий діабет 2 типу, які перебувають на БЩІ, а також тих, хто має інші типи діабету із дефіцитом інсуліну, наприклад, після панкреатектомії та/або у осіб із муковісцидозом (211-215). Подібно до даних про використання інсулінової помпи у людей з цукровим діабетом 1 типу, зниження рівня А1с в крові, на противагу БЩІ, спостерігалось не завжди, хоча деякі дослідження це підтверджують (213,216). Застосування інсулінових pomp у пацієнтів із будь-яким типом діабету, які потребують інсуліну, може покращити рівень задоволення пацієнтів та спростити терапію (164,211).

У пацієнтів із дефіцитом інсуліну, які перебувають на інтенсивному режимі інсулінотерапії, наявність або відсутність С-пептиду в крові не корелює з реакцією на використання помпи (164). Іншим варіантом помпи для людей з цукровим діабетом 2 типу є одноразовий пластирний пристрій, який забезпечує безперервну підшкірну інфузію короткого інсуліну (базального), а також болюсне введення інсуліну - 2 одиниці на 1 натискання кнопки (212,214,217,218). Застосування інсулінової помпи як засобу введення інсуліну є індивідуальним вибором кожного хворого на цукровий діабет і має розглядатися як метод лікування у пацієнтів, здатних безпечно користуватися цим приладом.

Системи замкнутого циклу

Рекомендація

7.28 Окремі пацієнти можуть використовувати системи, не схвалені FDA, такі як системи із «замкнутим циклом» та інші; медичні працівники не можуть призначати ці системи, але повинні допомагати в лікуванні діабету, щоб забезпечити безпеку пацієнтів з діабетом. **Е**

Деякі люди з діабетом 1 типу використовують системи «зроби сам» (DIY), які поєднують в собі інсулінову помпу і рЧБМРГК з контролером і алгоритмом, призначеним для автоматизації доставки інсуліну (219-223). Ці системи не схвалені FDA, хоча ведуться зусилля для отримання схвалення регулюючих органів для деяких з них. Інформація про те, як налаштувати та керувати цими системами, знаходиться у вільному доступі в Інтернеті, і є інтернет-групи, де люди інформують один одного про те, як їх налаштувати та використовувати. Хоча медичні працівники не можуть призначати ці системи, дуже важливо захистити людей з діабетом, якщо вони використовують ці методи для автоматизованої доставки інсуліну. Частково це передбачає забезпечення людей запасним планом на випадок відмови помпи. Крім того, у більшості систем дози інсуліну коригуються на основі налаштувань помпи для базальних норм, співвідношення вуглеводів, корекційних доз та активності інсуліну. Таким чином, ці параметри можуть бути оцінені та змінені на основі індивідуальних потреб в інсуліні.

Цифрові технології в охороні здоров'я

Рекомендація

7.29 Системи, які поєднують технології та онлайн-тренінги, можуть бути ефективними для лікування предіабету та діабету у деяких людей. **В**

Люди все частіше звертаються до інтернету за порадами, тренінгами та медичним обслуговуванням. Цукровий діабет є поширеним захворюванням, для якого розробляється багато додатків та онлайн-сервісів. Опубліковано рекомендації щодо розробки та впровадження цифрової клініки діабету (224). FDA затверджує та контролює клінічно підтвержені, цифрові, зазвичай онлайн, медичні технології, призначені для лікування діабету; вони відомі як цифрова терапія або «цифрові засоби» ([fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/device-software-functions-including-mobile-medical-applications](https://www.fda.gov/medical-devices/digital-health-center-excellence/device-software-functions-including-mobile-medical-applications)) (225). Інші програми, що допомагають відображати або зберігати дані, заохочують до здорового способу життя або надають обмежені клінічні дані пацієнта для їх підтримки. Таким чином існують, як затвержені, так і незатвержені додатки для людей із цукровим діабетом. Недостатньо даних, щоб надати рекомендації щодо конкретних додатків для лікування діабету, освіти та підтримки за відсутності РКД та перевірок додатків, якщо вони не очищені FDA.

Особливо важливим напрямком цифрових технологій є приватність та безпека. Існують хмарні сховища даних, такі як Tiderpool, Glooko та інші, які розроблені з функціями захисту даних, і відповідають закону США про портативність та підзвітність медичного страхування 1996 р. Ці програми можуть бути корисними для використання пацієнтами та медичним персоналом (226). Користувачі повинні ознайомитися з політикою конфіденційності та обміну даними перед початком користування програмою та дізнатися, як вони можуть контролювати власні дані (деякі програми пропонують можливість надавати лімітовану інформацію щодо власного стану).

У мережі інтернет існує безліч програм, які пропонують поради щодо зміни способу життя для зменшення маси тіла та збільшення фізичної активності (227). Багато з них включають тренера, який створює невеликі групи пацієнтів із схожими проблемами у соціальних мережах. Програми, спрямовані на лікування предіабету та запобігання прогресуванню діабету, часто включають рекомендації з профілактики цукрового діабету (191,192). Деякі програми спрямовані на лікування переддіабету та запобігання прогресуванню діабету, часто слідуючи моделі Програми профілактики діабету (228, 229).

Інші - допомагають поліпшити перебіг цукрового діабету шляхом віддаленого моніторингу клінічних даних пацієнтів (наприклад, бездротовий моніторинг рівня глюкози, маси тіла або артеріального тиску) та надання зворотного зв'язку і коачингу (230-235). Існують підходи, які включають обмін текстовими повідомленнями щодо різноманітних програм із модифікації способу життя та лікування (236,237). РКД щодо багатьох із цих інструментів обмежені та потребують спостереження. Але для окремого пацієнта участь в одній із цих програм може бути корисною.

Стационарна допомога

Рекомендація

7.30 Пацієнтам, які вміють безпечно використовувати пристрої для лікування діабету, такі як інсулінові помпи та системи безперервного моніторингу глюкози, слід дозволяти використовувати прилади для контролю цукрового діабету у стаціонарі, якщо доступний належний нагляд. **Е**

Пацієнтам, яким комфортно користуватися власними приладами для контролю цукрового діабету, наприклад, інсуліновими помпами та БМРГК, слід дозволяти використовувати їх при стаціонарному лікуванні, якщо вони достатньо компетентні для цього (238-242). Пацієнти можуть регулювати дозування інсуліну більш свідомо, ніж персонал стаціонару, оскільки вони знають особливості власного організму. Однак це повинно відбуватися згідно з політикою лікарняної установи, в якій перебуває пацієнт, та під наглядом медичного персоналу, оскільки такі фактори, як інфекція, певні медикаменти, гіподинамія, зміни в раціоні та інші можуть впливати на чутливість організму до інсуліну. З появою пандемії коронавірусу 2019 року FDA дозволила використовувати БМРГК у лікарні для спостереження за пацієнтами (243). Цей підхід був застосований з метою зменшення використання засобів індивідуального захисту та більш пильного спостереження за пацієнтами, завдяки чому медичний персонал не повинен заходити в палату для вимірювання рівня глюкози (244-246). Наразі проводяться дослідження з метою оцінки ефективності цього підходу, який, можливо, призведе до застосування БМРГК в усіх госпіталізованих хворих (247-253).

При використанні в умовах клінічного випробування або коли цього вимагають клінічні обставини (наприклад, під час нестачі засобів індивідуального захисту), БМРГК може використовуватися для лікування госпіталізованих осіб у поєднанні з вимірюванням глюкози крові (ВГК). ВГК в пункті догляду залишається затвердженим методом моніторингу глюкози в лікарнях, особливо для дозування інсуліну та лікування гіпоглікемії. Для отримання додаткової інформації дивіться розділ 16, "Догляд за діабетом у лікарні".

Майбутнє

Темпи розвитку діабетологічних технологій надзвичайно швидкі. Щороку стають доступними нові підходи та прилади. Дослідженням важко йти в ногу з цими досягненнями, оскільки на момент завершення дослідження на ринку з'являються новіші версії пристроїв. Найважливішим компонентом в усіх цих системах є пацієнт. Вибір технології повинен бути індивідуальним. Лише наявність пристрою чи програми не змінює результатів лікування, якщо пацієнт не вміє ним правильно користуватися. Це підкреслює необхідність допомоги пацієнту у виборі пристрою/програми та його постійному навчанні. Очікування повинні бути реалістичними, оскільки ще не існує технології, яка б повністю усунула потребу в самообслуговуванні, необхідному для контролю цукрового діабету, проте технології, описані в цьому розділі, можуть полегшити лікування діабету.

Список літератури

1. Broos B, Charleer S, Bolsens N, et al. Diabetes knowledge and metabolic control in type 1 diabetes starting with continuous glucose monitoring: FUTURE-PEAK. *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:e3037–e3048

2. Yoo JH, Kim G, Lee HJ, Sim KH, Jin SM, Kim JH. Effect of structured individualized education on continuous glucose monitoring use in poorly controlled patients with type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Res Clin Pract* 2022;184:109209
3. Champakanath A, Akturk HK, Alonso GT, Snell-Bergeon JK, Shah VN. Continuous glucose monitoring initiation within first year of type 1 diabetes diagnosis is associated with improved glycemic outcomes: 7-year follow-up study. *Diabetes Care* 2022;45:750–753
4. Patton SR, Noser AE, Youngkin EM, Majidi S, Clements MA. Early initiation of diabetes devices relates to improved glycemic control in children with recent-onset type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:379–384
5. Prahalad P, Ding VY, Zaharieva DP, et al. Teamwork, targets, technology, and tight control in newly diagnosed type 1 diabetes: the Pilot 4T study. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:998–1008
6. Tanenbaum ML, Zaharieva DP, Addala A, et al. ‘I was ready for it at the beginning’: parent experiences with early introduction of continuous glucose monitoring following their child’s type 1 diabetes diagnosis. *Diabet Med* 2021;38:e14567
7. Addala A, Maahs DM, Scheinker D, Chertow S, Leverenz B, Prahalad P. Uninterrupted continuous glucose monitoring access is associated with a decrease in HbA1c in youth with type 1 diabetes and public insurance. *Pediatr Diabetes* 2020;21:1301–1309
8. Aleppo G, Beck RW, Bailey R, et al.; MOBILE Study Group; Type 2 Diabetes Basal Insulin Users: The Mobile Study (MOBILE) Study Group. The effect of discontinuing continuous glucose monitoring in adults with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Care* 2021;44:2729–2737
9. Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al.; Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986
10. King F, Ahn D, Hsiao V, Porco T, Klonoff DC. A review of blood glucose monitor accuracy. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:843–856
11. Brazg RL, Klaff LJ, Parkin CG. Performance variability of seven commonly used self-monitoring of blood glucose systems: clinical considerations for patients and providers. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:144–152
12. Klonoff DC, Parkes JL, Kovatchev BP, et al. Investigation of the accuracy of 18 marketed blood glucose monitors. *Diabetes Care* 2018;41:1681–1688
13. Pleus S, Baumstark A, Jendrike N, et al. System accuracy evaluation of 18 CE-marked current-generation blood glucose monitoring systems based on EN ISO 15197:2015. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001067
14. Grady M, Lamps G, Shemain A, Cameron H, Murray L. Clinical evaluation of a new, lower pain, one touch lancing device for people with diabetes: virtually pain-free testing and improved comfort compared to current lancing systems. *J Diabetes Sci Technol* 2019 2021;15:53–59
15. Harrison B, Brown D. Accuracy of a blood glucose monitoring system that recognizes insufficient sample blood volume and allows application of more blood to the same test strip. *Expert Rev Med Devices* 2020;17:75–82
16. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013;36:2009–2014
17. Grant RW, Huang ES, Wexler DJ, et al. Patients who self-monitor blood glucose and their unused testing results. *Am J Manag Care* 2015;21:e119–e129
Google ScholarPubMed
18. Katz LB, Stewart L, Guthrie B, Cameron H. Patient satisfaction with a new, high accuracy blood glucose meter that provides personalized guidance, insight, and encouragement. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:318–323
Google ScholarCrossref PubMed
19. Shaw RJ, Yang Q, Barnes A, et al. Self-monitoring diabetes with multiple mobile health devices. *J Am Med Inform Assoc* 2020;27:667–676
Google ScholarCrossref PubMed
20. Gellad WF, Zhao X, Thorpe CT, Mor MK, Good CB, Fine MJ. Dual use of Department of Veterans Affairs and Medicare benefits and use of test strips in veterans with type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2015;175:26–34
Google ScholarCrossref PubMed
21. Endocrine Society and Choosing Wisely. Five things physicians and patients should question. Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.choosingwisely.org/societies/endocrine-society/>
22. Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J; DPV-Wiss-Initiative. Frequency of SMBG correlates with HbA1c and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12:11–17
Google ScholarCrossref PubMed
23. Rosenstock J, Davies M, Home PD, Larsen J, Koenen C, Scherthner G. A randomised, 52-week, treat-to-target trial comparing insulin detemir with insulin glargine when administered as add-on to glucose-lowering drugs in insulin-naive people with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2008;51:408–416

Google ScholarCrossref PubMed

24. Garber AJ. Treat-to-target trials: uses, interpretation and review of concepts. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:193–205
Google ScholarCrossref PubMed

25. Farmer A, Wade A, Goyder E, et al. Impact of self monitoring of blood glucose in the management of patients with non-insulin treated diabetes: open parallel group randomised trial. *BMJ* 2007;335:132

Google ScholarCrossref PubMed

26. O’Kane MJ, Bunting B, Copeland M; ESMON study group. Efficacy of self monitoring of blood glucose in patients with newly diagnosed type 2 diabetes (ESMON study): randomised controlled trial. *BMJ* 2008;336:1174–1177

Google ScholarCrossref PubMed

27. Simon J, Gray A, Clarke P, Wade A, Neil A; Diabetes Glycaemic Education and Monitoring Trial Group. Cost effectiveness of self monitoring of blood glucose in patients with non-insulin treated type 2 diabetes: economic evaluation of data from the DiGEM trial. *BMJ* 2008;336:1177–1180

Google ScholarCrossref PubMed

28. Young LA, Buse JB, Weaver MA, et al.; Monitor Trial Group. Glucose self-monitoring in non-insulin-treated patients with type 2 diabetes in primary care settings: a randomized trial. *JAMA Intern Med* 2017;177:920–929

Google ScholarCrossref PubMed

29. Polonsky WH, Fisher L, Schikman CH, et al. Structured self-monitoring of blood glucose significantly reduces A1C levels in poorly controlled, noninsulin-treated type 2 diabetes: results from the Structured Testing Program study. *Diabetes Care* 2011;34:262–267

Google ScholarCrossref PubMed

30. Malanda UL, Welschen LMC, Riphagen II, Dekker JM, Nijpels G, Bot SDM. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus who are not using insulin. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;1:CD005060

Google ScholarPubMed

31. Willett LR. ACP Journal Club. Meta-analysis: self-monitoring in non-insulin-treated type 2 diabetes improved HbA1c by 0.25%. *Ann Intern Med* 2012;156:JC6–JC12

Google ScholarCrossref PubMed

32. Mannucci E, Antenore A, Giorgino F, Scavini M. Effects of structured versus unstructured self-monitoring of blood glucose on glucose control in patients with non-insulin-treated type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:183–189

Google ScholarCrossref PubMed

33. Sai S, Urata M, Ogawa I. Evaluation of linearity and interference effect on SMBG and POCT devices, showing drastic high values, low values, or error messages. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:734–743

Google ScholarCrossref PubMed

34. Ginsberg BH. Factors affecting blood glucose monitoring: sources of errors in measurement. *J Diabetes Sci Technol* 2009;3:903–913

Google ScholarCrossref PubMed

35. Tamborlane WV, Beck RW, Bode BW, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. Continuous glucose monitoring and intensive treatment of type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1464–1476

Google ScholarPubMed

36. Tumminia A, Crimi S, Sciacca L, et al. Efficacy of real-time continuous glucose monitoring on glycaemic control and glucose variability in type 1 diabetic patients treated with either insulin pumps or multiple insulin injection therapy: a randomized controlled crossover trial. *Diabetes Metab Res Rev* 2015;31:61–68

Google ScholarCrossref PubMed

37. Hansen KW, Bibby BM. The frequency of intermittently scanned glucose and diurnal variation of glycemic metrics. *J Diabetes Sci Technol* 2022;16:1461–1465

Google ScholarCrossref PubMed

38. Urakami T, Yoshida K, Kuwabara R, et al. Frequent scanning using flash glucose monitoring contributes to better glycemic control in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig* 2022;13:185–190

Google ScholarCrossref PubMed

39. Lameijer A, Lommerde N, Dunn TC, et al. Flash Glucose Monitoring in the Netherlands: Increased monitoring frequency is associated with improvement of glycemic parameters. *Diabetes Res Clin Pract* 2021;177:108897

Google ScholarCrossref PubMed

40. Hohendorff J, Gumprecht J, Mysliwiec M, Zozulinska-Ziolkiewicz D, Malecki MT. Intermittently scanned continuous glucose monitoring data of polish patients from real-life conditions: more scanning and better glycemic control compared to worldwide data. *Diabetes Technol Ther* 2021;23:577–585

Google ScholarCrossref PubMed

41. Aleppo G, Ruedy KJ, Riddlesworth TD, et al.; REPLACE-BG Study Group. REPLACE-BG: a randomized trial comparing continuous glucose monitoring with and without routine blood glucose monitoring in adults with well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:538–545
Google ScholarCrossref PubMed
42. U.S. Food and Drug Administration. –FDA News Release: FDA expands indication for continuous glucose monitoring system, first to replace fingerstick testing for diabetes treatment decisions, 2016. Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm534056.htm>
43. U.S. Food and Drug Administration. –FDA News Release: FDA approves first continuous glucose monitoring system for adults not requiring blood sample calibration, 2017. Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm577890.htm>
44. U.S. Food and Drug Administration. Product classification [database]. Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cdrh/cfdocs/cfpd/classification.cfm>
45. Beck RW, Riddlesworth T, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adults with type 1 diabetes using insulin injections: the DIAMOND randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:371–378
Google ScholarCrossref PubMed
46. Lind M, Polonsky W, Hirsch IB, et al. Continuous glucose monitoring vs conventional therapy for glycemic control in adults with type 1 diabetes treated with multiple daily insulin injections: the GOLD randomized clinical trial. *JAMA* 2017;317:379–387
Google ScholarCrossref PubMed
47. Riddlesworth T, Price D, Cohen N, Beck RW. Hypoglycemic event frequency and the effect of continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes using multiple daily insulin injections. *Diabetes Ther* 2017;8:947–951
Google ScholarCrossref PubMed
48. Sequeira PA, Montoya L, Ruelas V, et al. Continuous glucose monitoring pilot in low-income type 1 diabetes patients. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:855–858
Google ScholarCrossref PubMed
49. Bolinder J, Antuna R, Geelhoed-Duijvestijn P, Kröger J, Weitgasser R. Novel glucose-sensing technology and hypoglycaemia in type 1 diabetes: a multicentre, non-masked, randomised controlled trial. *Lancet* 2016;388:2254–2263
Google ScholarCrossref PubMed
50. Hermanns N, Schumann B, Kulzer B, Haak T. The impact of continuous glucose monitoring on low interstitial glucose values and low blood glucose values assessed by point-of-care blood glucose meters: results of a crossover trial. *J Diabetes Sci Technol* 2014;8:516–522
Google ScholarCrossref PubMed
51. van Beers CAJ, DeVries JH, Kleijer SJ, et al. Continuous glucose monitoring for patients with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia (IN CONTROL): a randomised, open-label, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:893–902
Google ScholarCrossref PubMed
52. Battelino T, Conget I, Olsen B, et al.; SWITCH Study Group. The use and efficacy of continuous glucose monitoring in type 1 diabetes treated with insulin pump therapy: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2012;55:3155–3162
Google ScholarCrossref PubMed
53. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al.; Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2397–2406
Google ScholarCrossref PubMed
54. Deiss D, Bolinder J, Riveline JP, et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006;29:2730–2732
Google ScholarCrossref PubMed
55. O’Connell MA, Donath S, O’Neal DN, et al. Glycaemic impact of patient-led use of sensor-guided pump therapy in type 1 diabetes: a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009;52:1250–1257
Google ScholarCrossref PubMed
56. Battelino T, Phillip M, Bratina N, Nimri R, Oskarsson P, Bolinder J. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:795–800
Google ScholarCrossref PubMed
57. Heinemann L, Freckmann G, Ehrmann D, et al. Real-time continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes and impaired hypoglycaemia awareness or severe hypoglycaemia treated with multiple daily insulin injections (HypoDE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391:1367–1377
Google ScholarCrossref PubMed

58. Beck RW, Hirsch IB, Laffel L, et al.; Juvenile Diabetes Research Foundation Continuous Glucose Monitoring Study Group. The effect of continuous glucose monitoring in well-controlled type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1378–1383
Google ScholarPubMed
59. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al.; CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group; CDE10. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2388–2396
Google ScholarCrossref PubMed
60. Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE) Study Group. A randomized clinical trial assessing continuous glucose monitoring (CGM) use with standardized education with or without a family behavioral intervention compared with fingerstick blood glucose monitoring in very young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:464–472
Crossref PubMed
61. Garg S, Zisser H, Schwartz S, et al. Improvement in glycemic excursions with a transcutaneous, real-time continuous glucose sensor: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2006;29:44–50
Google ScholarCrossref PubMed
62. New JP, Ajjan R, Pfeiffer AFH, Freckmann G. Continuous glucose monitoring in people with diabetes: the randomized controlled Glucose Level Awareness in Diabetes Study (GLADIS). *Diabet Med* 2015;32:609–617
Google ScholarCrossref PubMed
63. Beck RW, Riddlesworth TD, Ruedy K, et al.; DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring versus usual care in patients with type 2 diabetes receiving multiple daily insulin injections: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2017;167:365–374
Google ScholarCrossref PubMed
64. Ehrhardt NM, Chellappa M, Walker MS, Fonda SJ, Vigersky RA. The effect of real-time continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:668–675
Google ScholarCrossref PubMed
65. Yoo HJ, An HG, Park SY, et al. Use of a real time continuous glucose monitoring system as a motivational device for poorly controlled type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82:73–79
Google ScholarCrossref PubMed
66. Martens T, Beck RW, Bailey R, et al.; MOBILE Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in patients with type 2 diabetes treated with basal insulin: a randomized clinical trial. *JAMA* 2021;325:2262–2272
Google ScholarCrossref PubMed
67. Gubitosi-Klug RA, Braffett BH, Bebu I, et al. Continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes with 35 years duration from the DCCT/EDIC study. *Diabetes Care* 2022;45:659–665
Google ScholarCrossref PubMed
68. Teo E, Hassan N, Tam W, Koh S. Effectiveness of continuous glucose monitoring in maintaining glycaemic control among people with type 1 diabetes mellitus: a systematic review of randomised controlled trials and meta-analysis. *Diabetologia* 2022;65:604–619
Google ScholarCrossref PubMed
69. Garg SK, Liljenquist D, Bode B, et al. Evaluation of Accuracy and Safety of the Next-Generation Up to 180-Day Long-Term Implantable Eversense Continuous Glucose Monitoring System: The PROMISE Study. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:84–92
Google ScholarCrossref PubMed
70. Garg SK, Kipnes M, Castorino K, et al. Accuracy and safety of Dexcom G7 continuous glucose monitoring in adults with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:373–380
Google ScholarCrossref PubMed
71. Laffel LM, Bailey TS, Christiansen MP, Reid JL, Beck SE. Accuracy of a seventh-generation continuous glucose monitoring system in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 25 April 2022 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/19322968221091816
72. Miller KM, Kanapka LG, Rickels MR, et al. Benefit of continuous glucose monitoring in reducing hypoglycemia is sustained through 12 months of use among older adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:424–434
Google ScholarCrossref PubMed
73. Bao S, Bailey R, Calhoun P, Beck RW. Effectiveness of continuous glucose monitoring in older adults with type 2 diabetes treated with basal insulin. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:299–306
Google ScholarCrossref PubMed
74. Van Name MA, Kanapka LG, DiMeglio LA, et al. Long-term continuous glucose monitor use in very young children with type 1 diabetes: one-year results from the SENCE study. *J Diabetes Sci Technol*. 26 March 2022 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/19322968221084667

75. Price DA, Deng Q, Kipnes M, Beck SE. Episodic real-time CGM use in adults with type 2 diabetes: results of a pilot randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2021;12:2089–2099
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
76. Haak T, Hanaire H, Ajjan R, Hermanns N, Riveline JP, Rayman G. Flash glucose-sensing technology as a replacement for blood glucose monitoring for the management of insulin-treated type 2 diabetes: a multicenter, open-label randomized controlled trial. *Diabetes Ther* 2017;8:55–73
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
77. Yaron M, Roitman E, Aharon-Hananel G, et al. Effect of flash glucose monitoring technology on glycemic control and treatment satisfaction in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1178–1184
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
78. Davis TME, Dwyer P, England M, Fegan PG, Davis WA. Efficacy of intermittently scanned continuous glucose monitoring in the prevention of recurrent severe hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:367–373
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
79. Boucher SE, Gray AR, Wiltshire EJ, et al. Effect of 6 months of flash glucose monitoring in youth with type 1 diabetes and high-risk glycemic control: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43:2388–2395
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
80. Leelarathna L, Evans ML, Neupane S; FLASH-UK Trial Study Group. Intermittently scanned continuous glucose monitoring for type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2022;387:1477–1487
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
81. Deshmukh H, Wilmot EG, Gregory R, et al. Effect of flash glucose monitoring on glycemic control, hypoglycemia, diabetes-related distress, and resource utilization in the Association of British Clinical Diabetologists (ABCD) nationwide audit. *Diabetes Care* 2020;43:2153–2160
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
82. Charleer S, Gillard P, Vandoorne E, Cammaerts K, Mathieu C, Casteels K. Intermittently scanned continuous glucose monitoring is associated with high satisfaction but increased HbA1c and weight in well-controlled youth with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2020;21:1465–1474
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
83. Al Hayek A, Al Dawish M, El Jammal M. The impact of flash glucose monitoring on markers of glycaemic control and patient satisfaction in type 2 diabetes. *Cureus* 2021;13:e16007
[Google Scholar](#)[PubMed](#)
84. Nathanson D, Svensson AM, Miftaraj M, Franzén S, Bolinder J, Eeg-Olofsson K. Effect of flash glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: a nationwide, longitudinal observational study of 14,372 flash users compared with 7691 glucose sensor naive controls. *Diabetologia* 2021;64:1595–1603
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
85. Roussel R, Riveline JP, Vicaud E, et al. Important drop in rate of acute diabetes complications in people with type 1 or type 2 diabetes after initiation of flash glucose monitoring in France: the RELIEF study. *Diabetes Care* 2021;44:1368–1376
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
86. Wright EE Jr, Kerr MSD, Reyes IJ, Nabutovsky Y, Miller E. Use of flash continuous glucose monitoring is associated with A1C reduction in people with type 2 diabetes treated with basal insulin or noninsulin therapy. *Diabetes Spectr* 2021;34:184–189
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
87. Charleer S, De Block C, Van Huffel L, et al. Quality of life and glucose control after 1 year of nationwide reimbursement of intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults living with type 1 diabetes (FUTURE): a prospective observational real-world cohort study. *Diabetes Care* 2020;43:389–397
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
88. Elliott T, Beca S, Beharry R, Tsoukas MA, Zarruk A, Abitbol A. The impact of flash glucose monitoring on glycated hemoglobin in type 2 diabetes managed with basal insulin in Canada: a retrospective real-world chart review study. *Diab Vasc Dis Res* 2021;18:14791641211021374
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
89. Tyndall V, Stimson RH, Zammitt NN, et al. Marked improvement in HbA1c following commencement of flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2019;62:1349–1356
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
90. Karter AJ, Parker MM, Moffet HH, Gilliam LK, Dlott R. Association of real-time continuous glucose monitoring with glycemic control and acute metabolic events among patients with insulin-treated diabetes. *JAMA* 2021;325:2273–2284
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)

91. Reddy M, Jugnee N, El Laboudi A, Spanudakis E, Anantharaja S, Oliver N. A randomized controlled pilot study of continuous glucose monitoring and flash glucose monitoring in people with type 1 diabetes and impaired awareness of hypoglycaemia. *Diabet Med* 2018;35:483–490
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
92. Hásková A, Radovnická L, Petruželková L, et al. Real-time CGM is superior to flash glucose monitoring for glucose control in type 1 diabetes: the CORRIDA randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43:2744–2750
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
93. Visser MM, Charleer S, Fieuws S, et al. Comparing real-time and intermittently scanned continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes (ALERTT1): a 6-month, prospective, multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2021;397:2275–2283
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
94. Sandig D, Grimsmann J, Reinauer C, et al. Continuous glucose monitoring in adults with type 1 diabetes: real-world data from the German/Austrian Prospective Diabetes Follow-Up Registry. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:602–612
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
95. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40:1631–1640
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
96. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
97. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390:2347–2359
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
98. Kristensen K, Ögge LE, Sengpiel V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 2019;62:1143–1153
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
99. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, et al. Translating HbA1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia* 2017;60:618–624
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
100. Secher AL, Ringholm L, Andersen HU, Damm P, Mathiesen ER. The effect of real-time continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2013;36:1877–1883
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
101. Wei Q, Sun Z, Yang Y, Yu H, Ding H, Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Sci Rep* 2016;6:19920
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
102. Ajjan RA, Jackson N, Thomson SA. Reduction in HbA1c using professional flash glucose monitoring in insulin-treated type 2 diabetes patients managed in primary and secondary care settings: a pilot, multicentre, randomised controlled trial. *Diab Vasc Dis Res* 2019;16:385–395
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
103. Ribeiro RT, Andrade R, Nascimento do Ó D, Lopes AF, Raposo JF. Impact of blinded retrospective continuous glucose monitoring on clinical decision making and glycemic control in persons with type 2 diabetes on insulin therapy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2021;31:1267–1275
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
104. Wada E, Onoue T, Kobayashi T, et al. Flash glucose monitoring helps achieve better glycemic control than conventional self-monitoring of blood glucose in non-insulin-treated type 2 diabetes: a randomized controlled trial. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001115
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
105. Fantasia KL, Stockman MC, Ju Z, et al. Professional continuous glucose monitoring and endocrinology eConsult for adults with type 2 diabetes in primary care: results of a clinical pilot program. *J Clin Transl Endocrinol* 2021;24:100254
[Google Scholar](#)[PubMed](#)
106. Simonson GD, Bergenstal RM, Johnson ML, Davidson JL, Martens TW. Effect of professional CGM (pCGM) on glucose management in type 2 diabetes patients in primary care. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15:539–545
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
107. Ulrich H, Bowen M. The clinical utility of professional continuous glucose monitoring by pharmacists for patients with type 2 diabetes. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2021;S1544-3191:00195-3
[Google Scholar](#)

108. Pleus S, Ulbrich S, Zschornack E, Kamann S, Haug C, Freckmann G. Documentation of skin-related issues associated with continuous glucose monitoring use in the scientific literature. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:538–545
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
109. Herman A, de Montjoye L, Baeck M. Adverse cutaneous reaction to diabetic glucose sensors and insulin pumps: irritant contact dermatitis or allergic contact dermatitis? *Contact Dermat* 2020;83:25–30
[Google Scholar](#)[Crossref](#)
110. Rigo RS, Levin LE, Belsito DV, Garzon MC, Gandica R, Williams KM. Cutaneous reactions to continuous glucose monitoring and continuous subcutaneous insulin infusion devices in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15:786–791
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
111. Kamann S, Aerts O, Heinemann L. Further evidence of severe allergic contact dermatitis from isobornyl acrylate while using a continuous glucose monitoring system. *J Diabetes Sci Technol* 2018;12:630–633
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
112. Aerts O, Herman A, Bruze M, Goossens A, Mowitz M. FreeStyle Libre: contact irritation versus contact allergy. *Lancet* 2017;390:1644
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
113. Herman A, Aerts O, Baeck M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermat* 2017;77:367–373
[Google Scholar](#)[Crossref](#)
114. Hyry HSI, Liippo JP, Virtanen HM. Allergic contact dermatitis caused by glucose sensors in type 1 diabetes patients. *Contact Dermat* 2019;81:161–166
[Google Scholar](#)[Crossref](#)
115. Asarani NAM, Reynolds AN, Boucher SE, de Bock M, Wheeler BJ. Cutaneous complications with continuous or flash glucose monitoring use: systematic review of trials and observational studies. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:328–337
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
116. Lombardo F, Salzano G, Crisafulli G, et al. Allergic contact dermatitis in pediatric patients with type 1 diabetes: an emerging issue. *Diabetes Res Clin Pract* 2020;162:108089
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
117. Oppel E, Kamann S, Heinemann L, Reichl FX, Högg C. The implanted glucose monitoring system Eversense: an alternative for diabetes patients with isobornyl acrylate allergy. *Contact Dermat* 2020;82:101–104
[Google Scholar](#)[Crossref](#)
118. Freckmann G, Buck S, Waldenmaier D, et al. Skin reaction report form: development and design of a standardized report form for skin reactions due to medical devices for diabetes management. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15:801–806
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
119. Deiss D, Irace C, Carlson G, Tweden KS, Kaufman FR. Real-World Safety of an Implantable Continuous Glucose Sensor Over Multiple Cycles of Use: A Post-Market Registry Study. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:48–52
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
120. Sanchez P, Ghosh-Dastidar S, Tweden KS, Kaufman FR. Real-world data from the first U.S. commercial users of an implantable continuous glucose sensor. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:677–681
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
121. Heinemann L. Interferences with CGM systems: practical relevance? *J Diabetes Sci Technol* 2022;16:271–274
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
122. Tellez SE, Hornung LN, Courter JD, et al. Inaccurate glucose sensor values after hydroxyurea administration. *Diabetes Technol Ther* 2021;23:443–451
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
123. Szmuiłowicz ED, Aleppo G. Interferent effect of hydroxyurea on continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2021;44:e89–e90
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
124. Pfützner A, Jensch H, Cardinal C, Srikanthamoorthy G, Riehn E, Thomé N. Laboratory protocol and pilot results for dynamic interference testing of continuous glucose monitoring sensors. *J Diabetes Sci Technol*. 13 May 2022 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/19322968221095573
125. Lorenz C, Sandoval W, Mortellaro M. Interference assessment of various endogenous and exogenous substances on the performance of the eversense long-term implantable continuous glucose monitoring system. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:344–352
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
126. Denham D. Effect of repeated doses of acetaminophen on a continuous glucose monitoring system with permselective membrane. *J Diabetes Sci Technol* 2021;15:517–518

Google ScholarCrossref PubMed

127. Piras de Oliveira C, Mitchell BD, Fan L, et al. Patient perspectives on the use of half-unit insulin pens by people with type 1 diabetes: a cross-sectional observational study. *Curr Med Res Opin* 2021;37:45–51

Google ScholarCrossref PubMed

128. Machry RV, Cipriani GF, Pedrosa HU, et al. Pens versus syringes to deliver insulin among elderly patients with type 2 diabetes: a randomized controlled clinical trial. *Diabetol Metab Syndr* 2021;13:64

Google ScholarCrossref PubMed

129. Ignaut DA, Schwartz SL, Sarwat S, Murphy HL. Comparative device assessments: Humalog KwikPen compared with vial and syringe and FlexPen. *Diabetes Educ* 2009;35:789–798

Google ScholarCrossref PubMed

130. Korytkowski M, Bell D, Jacobsen C; FlexPen Study Team. A multicenter, randomized, open-label, comparative, two-period crossover trial of preference, efficacy, and safety profiles of a prefilled, disposable pen and conventional vial/syringe for insulin injection in patients with type 1 or 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2003;25:2836–2848

Google ScholarCrossref PubMed

131. Asche CV, Shane-McWhorter L, Raparla S. Health economics and compliance of vials/syringes versus pen devices: a review of the evidence. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(Suppl. 1):S101–S108

Google ScholarCrossref PubMed

132. Singh R, Samuel C, Jacob JJ. A Comparison of insulin pen devices and disposable plastic syringes - simplicity, safety, convenience and cost differences. *Eur Endocrinol* 2018;14:47–51

Google ScholarCrossref PubMed

133. Frid AH, Kreugel G, Grassi G, et al. New insulin delivery recommendations. *Mayo Clin Proc* 2016;91:1231–1255

Google ScholarCrossref PubMed

134. Lasalvia P, Barahona-Correa JE, Romero-Alvernia DM, et al. Pen devices for insulin self-administration compared with needle and vial: systematic review of the literature and meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:959–966

Google ScholarCrossref PubMed

135. Slabaugh SL, Bouchard JR, Li Y, Baltz JC, Meah YA, Moretz DC. Characteristics relating to adherence and persistence to basal insulin regimens among elderly insulin-naïve patients with type 2 diabetes: pre-filled pens versus vials/syringes. *Adv Ther* 2015;32:1206–1221

Google ScholarCrossref PubMed

136. Chandran A, Bonafede MK, Nigam S, Saltiel-Berzin R, Hirsch LJ, Lahue BJ. Adherence to insulin pen therapy is associated with reduction in healthcare costs among patients with type 2 diabetes mellitus. *Am Health Drug Benefits* 2015;8:148–158

Google ScholarPubMed

137. Pawaskar MD, Camacho FT, Anderson RT, Cobden D, Joshi AV, Balkrishnan R. Health care costs and medication adherence associated with initiation of insulin pen therapy in Medicaid-enrolled patients with type 2 diabetes: a retrospective database analysis. *Clin Ther* 2007;29:1294–1305

Google ScholarCrossref

138. Seggelke SA, Hawkins RM, Gibbs J, Rasouli N, Wang CCL, Draznin B. Effect of glargine insulin delivery method (pen device versus vial/syringe) on glycemic control and patient preferences in patients with type 1 and type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2014;20:536–539

Google ScholarCrossref PubMed

139. Ahmann A, Szeinbach SL, Gill J, Traylor L, Garg SK. Comparing patient preferences and healthcare provider recommendations with the pen versus vial-and-syringe insulin delivery in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:76–83

Google ScholarCrossref PubMed

140. Asche CV, Luo W, Aagren M. Differences in rates of hypoglycemia and health care costs in patients treated with insulin aspart in pens versus vials. *Curr Med Res Opin* 2013;29:1287–1296

Google ScholarCrossref PubMed

141. Eby EL, Boye KS, Lage MJ. The association between use of mealtime insulin pens versus vials and healthcare charges and resource utilization in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *J Med Econ* 2013;16:1231–1237

Google ScholarCrossref PubMed

142. Anderson BJ, Redondo MJ. What can we learn from patient-reported outcomes of insulin pen devices? *J Diabetes Sci Technol* 2011;5:1563–1571

Google ScholarCrossref PubMed

143. Luijf YM, DeVries JH. Dosing accuracy of insulin pens versus conventional syringes and vials. *Diabetes Technol Ther* 2010;12(Suppl. 1):S73–S77

Google ScholarCrossref PubMed

144. Hanas R, de Beaufort C, Hoey H, Anderson B. Insulin delivery by injection in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12:518–526
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
145. Pfützner A, Schipper C, Niemeyer M, et al. Comparison of patient preference for two insulin injection pen devices in relation to patient dexterity skills. *J Diabetes Sci Technol* 2012;6:910–916
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
146. Reinauer KM, Joksch G, Renn W, Eggstein M. Insulin pens in elderly diabetic patients. *Diabetes Care* 1990;13:1136–1137
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
147. Thomas DR, Fischer RG, Nicholas WC, Beghe C, Hatten KW, Thomas JN. Disposable insulin syringe reuse and aseptic practices in diabetic patients. *J Gen Intern Med* 1989;4:97–100
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
148. Arab JP, Dirchwolf M, Álvares-da-Silva MR, et al. Latin American Association for the Study of the Liver (ALEH) practice guidance for the diagnosis and treatment of non-alcoholic fatty liver disease. *Ann Hepatol* 2020;19:674–690
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
149. Bailey TS, Stone JY. A novel pen-based Bluetooth-enabled insulin delivery system with insulin dose tracking and advice. *Expert Opin Drug Deliv* 2017;14:697–703
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
150. Eiland L, McLarney M, Thangavelu T, Drincic A. App-based insulin calculators: current and future state. *Curr Diab Rep* 2018;18:123
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
151. Huckvale K, Adomaviciute S, Prieto JT, Leow MKS, Car J. Smartphone apps for calculating insulin dose: a systematic assessment. *BMC Med* 2015;13:106
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
152. Breton MD, Patek SD, Lv D, et al. Continuous glucose monitoring and insulin informed advisory system with automated titration and dosing of insulin reduces glucose variability in type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:531–540
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
153. Bergenstal RM, Johnson M, Passi R, et al. Automated insulin dosing guidance to optimise insulin management in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393:1138–1148
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
154. Schneider JE, Parikh A, Stojanovic I. Impact of a novel insulin management service on non-insulin pharmaceutical expenses. *J Health Econ Outcomes Res* 2018;6:53–62
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
155. Yeh HC, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–347
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
156. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate meta-analysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1567–1574
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
157. Lin MH, Connor CG, Ruedy KJ, et al.; Pediatric Diabetes Consortium. Race, socioeconomic status, and treatment center are associated with insulin pump therapy in youth in the first year following diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2013;15:929–934
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
158. Willi SM, Miller KM, DiMeglio LA, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Racial-ethnic disparities in management and outcomes among children with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2015;135:424–434
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
159. Redondo MJ, Libman I, Cheng P, et al.; Pediatric Diabetes Consortium. Racial/ethnic minority youth with recent-onset type 1 diabetes have poor prognostic factors. *Diabetes Care* 2018;41:1017–1024
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
160. Ramchandani N, Ten S, Anhalt H, et al. Insulin pump therapy from the time of diagnosis of type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2006;8:663–670
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
161. Berghaeuser MA, Kapellen T, Heidtmann B, Haberland H, Klinkert C; German working group for insulin pump treatment in paediatric patients. Continuous subcutaneous insulin infusion in toddlers starting at diagnosis of type 1 diabetes mellitus. A multicenter analysis of 104 patients from 63 centres in Germany and Austria. *Pediatr Diabetes* 2008;9:590–595
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)

162. Peters AL, Ahmann AJ, Battelino T, et al. Diabetes technology-continuous subcutaneous insulin infusion therapy and continuous glucose monitoring in adults: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:3922–3937
 Google ScholarCrossref PubMed
163. Gill M, Chhabra H, Shah M, Zhu C, Grunberger G. C-peptide and beta-cell autoantibody testing prior to initiating continuous subcutaneous insulin infusion pump therapy did not improve utilization or medical costs among older adults with diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2018;24:634–645
 Google ScholarCrossref PubMed
164. Vigersky RA, Huang S, Cordero TL, et al.; OpT2mise Study Group. Improved HbA1C, total daily insulin dose, and treatment satisfaction with insulin pump therapy compared to multiple daily insulin injections in patients with type 2 diabetes irrespective of baseline C-peptide levels. *Endocr Pract* 2018;24:446–452
 Google ScholarCrossref PubMed
165. Wheeler BJ, Heels K, Donaghue KC, Reith DM, Ambler GR. Insulin pump-associated adverse events in children and adolescents—a prospective study. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:558–562
 Google ScholarCrossref PubMed
166. Kordonouri O, Lauterborn R, Deiss D. Lipohypertrophy in young patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2002;25:634–634
 Google ScholarCrossref PubMed
167. Kordonouri O, Hartmann R, Remus K, Bläsig S, Sadeghian E, Danne T. Benefit of supplementary fat plus protein counting as compared with conventional carbohydrate counting for insulin bolus calculation in children with pump therapy. *Pediatr Diabetes* 2012;13:540–544
 Google ScholarCrossref PubMed
168. Guinn TS, Bailey GJ, Mecklenburg RS. Factors related to discontinuation of continuous subcutaneous insulin-infusion therapy. *Diabetes Care* 1988;11:46–51
 Google ScholarCrossref PubMed
169. Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Evaluation of pump discontinuation and associated factors in the T1D Exchange clinic registry. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:224–232
 Google ScholarCrossref PubMed
170. Wong JC, Dolan LM, Yang TT, Hood KK. Insulin pump use and glycemic control in adolescents with type 1 diabetes: predictors of change in method of insulin delivery across two years. *Pediatr Diabetes* 2015;16:592–599
 Google ScholarCrossref PubMed
171. Plotnick LP, Clark LM, Brancati FL, Erlinger T. Safety and effectiveness of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1142–1146
 Google ScholarCrossref PubMed
172. Redondo MJ, Connor CG, Ruedy KJ, et al.; Pediatric Diabetes Consortium. Pediatric Diabetes Consortium Type 1 Diabetes New Onset (NeOn) study: factors associated with HbA1c levels one year after diagnosis. *Pediatr Diabetes* 2014;15:294–302
 Google ScholarCrossref PubMed
173. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane WVA. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554–1558
 Google ScholarCrossref PubMed
174. Alemzadeh R, Ellis JN, Holzum MK, Parton EA, Wyatt DT. Beneficial effects of continuous subcutaneous insulin infusion and flexible multiple daily insulin regimen using insulin glargine in type 1 diabetes. *Pediatrics* 2004;114:e91–e95
 Google ScholarCrossref PubMed
175. Sherr JL, Hermann JM, Campbell F, et al.; T1D Exchange Clinic Network, the DPV Initiative, and the National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health registries. Use of insulin pump therapy in children and adolescents with type 1 diabetes and its impact on metabolic control: comparison of results from three large, transatlantic paediatric registries. *Diabetologia* 2016;59:87–91
 Google ScholarCrossref PubMed
176. Jeitler K, Horvath K, Berghold A, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily insulin injections in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetologia* 2008;51:941–951
 Google ScholarCrossref PubMed
177. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA* 2017;318:1358–1366
 Google ScholarCrossref PubMed

178. The DCCT Research Group. Epidemiology of severe hypoglycemia in the diabetes control and complications trial. *Am J Med* 1991;90:450–459
Crossref PubMed
179. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al.; T1D Exchange, WACDD and DPV registries. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes* 2017;18:643–650
Google ScholarCrossref PubMed
180. Pickup JC, Sutton AJ. Severe hypoglycaemia and glycaemic control in type 1 diabetes: meta-analysis of multiple daily insulin injections compared with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2008;25:765–774
Google ScholarCrossref PubMed
181. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000377
Google ScholarCrossref PubMed
182. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, et al.; National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health, the DPV Initiative, and the T1D Exchange Clinic Network. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care* 2015;38:1876–1882
Google ScholarCrossref PubMed
183. Weintrob N, Benzaquen H, Galatzer A, et al. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion and multiple daily injection regimens in children with type 1 diabetes: a randomized open crossover trial. *Pediatrics* 2003;112:559–564
Google ScholarCrossref PubMed
184. Opiari-Arrigan L, Fredericks EM, Burkhart N, Dale L, Hodge M, Foster C. Continuous subcutaneous insulin infusion benefits quality of life in preschool-age children with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2007;8:377–383
Google ScholarCrossref PubMed
185. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. ISPAD Guidelines. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes* 2017;18:499–517
Google ScholarCrossref PubMed
186. Commissariat PV, Boyle CT, Miller KM, et al. Insulin pump use in young children with type 1 diabetes: sociodemographic factors and parent-reported barriers. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:363–369
Google ScholarCrossref PubMed
187. Forlenza GP, Li Z, Buckingham BA, et al. Predictive low-glucose suspend reduces hypoglycemia in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes in an at-home randomized crossover study: results of the PROLOG trial. *Diabetes Care* 2018;41:2155–2161
Google ScholarCrossref PubMed
188. Wood MA, Shulman DI, Forlenza GP, et al. In-clinic evaluation of the MiniMed 670G system “suspend before low” feature in children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:731–737
Google ScholarCrossref PubMed
189. Beato-Víborá PI, Quirós-López C, Lázaro-Martín L, et al. Impact of sensor-augmented pump therapy with predictive low-glucose suspend function on glycemic control and patient satisfaction in adults and children with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:738–743
Google ScholarCrossref PubMed
190. Brown SA, Beck RW, Raghinaru D, et al.; iDCL Trial Research Group. Glycemic outcomes of use of CLC versus PLGS in type 1 diabetes: a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2020;43:1822–1828
Google ScholarCrossref PubMed
191. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016;316:1407–1408
Google ScholarCrossref PubMed
192. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:155–163
Google ScholarCrossref PubMed
193. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al.; APCam11 Consortium. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018;392:1321–1329
Google ScholarCrossref PubMed
194. Ekhlaspour L, Forlenza GP, Chernavvsky D, et al. Closed loop control in adolescents and children during winter sports: use of the Tandem Control-IQ AP system. *Pediatr Diabetes* 2019;20:759–768
Google ScholarPubMed

195. Buckingham BA, Christiansen MP, Forlenza GP, et al. Performance of the Omnipod personalized model predictive control algorithm with meal bolus challenges in adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:585–595
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
196. Renard E, Tubiana-Rufi N, Bonnemaïson-Gilbert E, et al. Closed-loop driven by control-to-range algorithm outperforms threshold-low-glucose-suspend insulin delivery on glucose control albeit not on nocturnal hypoglycaemia in prepubertal patients with type 1 diabetes in a supervised hotel setting. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:183–187
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
197. Forlenza GP, Ekhlaspour L, Breton M, et al. Successful at-home use of the Tandem Control-IQ artificial pancreas system in young children during a randomized controlled trial. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:159–169
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
198. Anderson SM, Buckingham BA, Breton MD, et al. Hybrid closed-loop control is safe and effective for people with type 1 diabetes who are at moderate to high risk for hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:356–363
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
199. Forlenza GP, Pinhas-Hamiel O, Liljenquist DR, et al. Safety evaluation of the MiniMed 670G system in children 7–13 years of age with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:11–19
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
200. Karageorgiou V, Papaïoannou TG, Bellos I, et al. Effectiveness of artificial pancreas in the non-adult population: a systematic review and network meta-analysis. *Metabolism* 2019;90:20–30
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
201. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al.; iDCL Trial Research Group. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707–1717
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
202. Kaur H, Schneider N, Pyle L, Campbell K, Akturk HK, Shah VN. Efficacy of hybrid closed-loop system in adults with type 1 diabetes and gastroparesis. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:736–739
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
203. Sherr JL, Buckingham BA, Forlenza GP, et al. Safety and performance of the Omnipod hybrid closed-loop system in adults, adolescents, and children with type 1 diabetes over 5 days under free-living conditions. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:174–184
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
204. Lal RA, Basina M, Maahs DM, Hood K, Buckingham B, Wilson DM. One Year Clinical Experience of the First Commercial Hybrid Closed-Loop System. *Diabetes Care* 2019;42:2190–2196
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
205. Kovatchev B, Anderson SM, Raghinaru D, et al.; iDCL Study Group. Randomized controlled trial of mobile closed-loop control. *Diabetes Care* 2020;43:607–615
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
206. Sherr JL, Cengiz E, Palerm CC, et al. Reduced hypoglycemia and increased time in target using closed-loop insulin delivery during nights with or without antecedent afternoon exercise in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:2909–2914
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
207. Troncone A, Bonfanti R, Iafusco D, et al. Evaluating the experience of children with type 1 diabetes and their parents taking part in an artificial pancreas clinical trial over multiple days in a diabetes camp setting. *Diabetes Care* 2016;39:2158–2164
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
208. Barnard KD, Wysocki T, Allen JM, et al. Closing the loop overnight at home setting: psychosocial impact for adolescents with type 1 diabetes and their parents. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2014;2:e000025
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
209. Weissberg-Benchell J, Hessler D, Polonsky WH, Fisher L. Psychosocial impact of the bionic pancreas during summer camp. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:840–844
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
210. Carlson AL, Sherr JL, Shulman DI, et al. Safety and glycemic outcomes during the MiniMed advanced hybrid closed-loop system pivotal trial in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2022;24:178–189
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
211. Grunberger G, Sze D, Ermakova A, Sieradzan R, Oliveria T, Miller EM. Treatment intensification with insulin pumps and other technologies in patients with type 2 diabetes: results of a physician survey in the United States. *Clin Diabetes* 2020;38:47–55
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
212. Grunberger G, Rosenfeld CR, Bode BW, et al. Effectiveness of V-Go for patients with type 2 diabetes in a real-world setting: a prospective observational study. *Drugs Real World Outcomes* 2020;7:31–40

Google ScholarCrossref PubMed

213. Layne JE, Parkin CG, Zisser H. Efficacy of a tubeless patch pump in patients with type 2 diabetes previously treated with multiple daily injections. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11:178–179

Google ScholarCrossref PubMed

214. Raval AD, Nguyen MH, Zhou S, Grabner M, Barron J, Quimbo R. Effect of V-Go versus multiple daily injections on glycemic control, insulin use, and diabetes medication costs among individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Manag Care Spec Pharm* 2019;25:1111–1123

Google ScholarPubMed

215. Leahy JLL, Aleppo G, Fonseca VA, et al. Optimizing postprandial glucose management in adults with insulin-requiring diabetes: report and recommendations. *J Endocr Soc* 2019;3:1942–1957

Google ScholarCrossref PubMed

216. Reznik Y, Cohen O, Aronson R, et al.; OpT2mise Study Group. Insulin pump treatment compared with multiple daily injections for treatment of type 2 diabetes (OpT2mise): a randomised open-label controlled trial. *Lancet* 2014;384:1265–1272

Google ScholarCrossref PubMed

217. Winter A, Lintner M, Knezevich E. V-Go insulin delivery system versus multiple daily insulin injections for patients with uncontrolled type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:1111–1116

Google ScholarCrossref PubMed

218. Bergenstal RM, Peyrot M, Dreon DM, et al.; Calibra Study Group. Implementation of basal-bolus therapy in type 2 diabetes: a randomized controlled trial comparing bolus insulin delivery using an insulin patch with an insulin pen. *Diabetes Technol Ther* 2019;21:273–285

Google ScholarCrossref PubMed

219. Lewis D. History and perspective on DIY closed looping. *J Diabetes Sci Technol* 2019;13:790–793

Google ScholarCrossref PubMed

220. Hng TM, Burren D. Appearance of do-it-yourself closed-loop systems to manage type 1 diabetes. *Intern Med J* 2018;48:1400–1404

Google ScholarCrossref PubMed

221. Petruzelkova L, Soupal J, Plasova V, et al. Excellent glycemic control maintained by open-source hybrid closed-loop AndroidAPS during and after sustained physical activity. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:744–750

Google ScholarCrossref PubMed

222. Kesavadev J, Srinivasan S, Saboo B, Krishna B M, Krishnan G. The do-it-yourself artificial pancreas: a comprehensive review. *Diabetes Ther* 2020;11:1217–1235

Google ScholarCrossref PubMed

223. Braune K, Lal RA, Petruželková L, et al.; OPEN International Healthcare Professional Network and OPEN Legal Advisory Group. Open-source automated insulin delivery: international consensus statement and practical guidance for health-care professionals. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022;10:58–74

Google ScholarCrossref PubMed

224. Phillip M, Bergenstal RM, Close KL, et al. The digital/virtual diabetes clinic: the future is now—recommendations from an international panel on diabetes digital technologies introduction. *Diabetes Technol Ther* 2021;23:146–154

Google ScholarCrossref PubMed

225. Fleming GA, Petrie JR, Bergenstal RM, Holl RW, Peters AL, Heinemann L. Diabetes digital app technology: benefits, challenges, and recommendations. a consensus report by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the American Diabetes Association (ADA) Diabetes Technology Working Group. *Diabetes Care* 2020;43:250–260

Google ScholarCrossref PubMed

226. Wong JC, Izadi Z, Schroeder S, et al. A pilot study of use of a software platform for the collection, integration, and visualization of diabetes device data by health care providers in a multidisciplinary pediatric setting. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:806–816

Google ScholarCrossref PubMed

227. Chao DY, Lin TM, Ma WY. Enhanced self-efficacy and behavioral changes among patients with diabetes: cloud-based mobile health platform and mobile app service. *JMIR Diabetes* 2019;4:e11017

Google ScholarCrossref PubMed

228. Sepah SC, Jiang L, Peters AL. Translating the Diabetes Prevention Program into an online social network: validation against CDC standards. *Diabetes Educ* 2014;40:435–443

Google ScholarCrossref PubMed

229. Kaufman N, Ferrin C, Sugrue D. Using digital health technology to prevent and treat diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21(S1):S79–S94

Google ScholarCrossref PubMed

230. Öberg U, Isaksson U, Jutterström L, Orre CJ, Hörnsten Å. Perceptions of persons with type 2 diabetes treated in Swedish primary health care: qualitative study on using ehealth services for self-management support. *JMIR Diabetes* 2018;3:e7
Google ScholarCrossref PubMed
231. Bollyky JB, Bravata D, Yang J, Williamson M, Schneider J. Remote lifestyle coaching plus a connected glucose meter with certified diabetes educator support improves glucose and weight loss for people with type 2 diabetes. *J Diabetes Res* 2018;2018:3961730
Google ScholarCrossref PubMed
232. Wilhide Iii CC, Peeples MM, Anthony Kouyaté RC. Evidence-based mHealth chronic disease mobile app intervention design: development of a framework. *JMIR Res Protoc* 2016;5:e25
Google ScholarCrossref PubMed
233. Dixon RF, Zisser H, Layne JE, et al. A virtual type 2 diabetes clinic using continuous glucose monitoring and endocrinology visits. *J Diabetes Sci Technol* 2019;14:908–911
Google ScholarCrossref PubMed
234. Yang Y, Lee EY, Kim H-S, Lee S-H, Yoon K-H, Cho J-H. Effect of a mobile phone-based glucose-monitoring and feedback system for type 2 diabetes management in multiple primary care clinic settings: cluster randomized controlled trial. *JMIR Mhealth Uhealth* 2020;8:e16266
Google ScholarCrossref PubMed
235. Levine BJ, Close KL, Gabbay RA. Reviewing U.S. connected diabetes care: the newest member of the team. *Diabetes Technol Ther* 2020;22:1–9
Google ScholarCrossref PubMed
236. McGill DE, Volkening LK, Butler DA, Wasserman RM, Anderson BJ, Laffel LM. Text-message responsiveness to blood glucose monitoring reminders is associated with HbA1c benefit in teenagers with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2019;36:600–605
Google ScholarCrossref PubMed
237. Shen Y, Wang F, Zhang X, et al. Effectiveness of internet-based interventions on glycemic control in patients with type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Med Internet Res* 2018;20:e172
Google ScholarCrossref PubMed
238. Stone MP, Agrawal P, Chen X, et al. Retrospective analysis of 3-month real-world glucose data after the MiniMed 670G system commercial launch. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:689–692
Google ScholarCrossref PubMed
239. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care* 2018;41:1579–1589
Google ScholarCrossref PubMed
240. Yeh T, Yeung M, Mendelsohn Curanaj FA. Managing patients with insulin pumps and continuous glucose monitors in the hospital: to wear or not to wear. *Curr Diab Rep* 2021;21:7
Google ScholarCrossref PubMed
241. Galindo RJ, Umpierrez GE, Rushakoff RJ, et al. Continuous glucose monitors and automated insulin dosing systems in the hospital consensus guideline. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:1035–1064
Google ScholarCrossref PubMed
242. Houlden RL, Moore S. In-hospital management of adults using insulin pump therapy. *Can J Diabetes* 2014;38:126–133
Google ScholarCrossref PubMed
243. U.S. Food and Drug Administration. Enforcement Policy for Non-Invasive Remote Monitoring Devices Used to Support Patient Monitoring During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Public Health Emergency (Revised), 2020. Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.fda.gov/media/136290/download>
244. Davis GM, Faulds E, Walker T, et al. Remote continuous glucose monitoring with a computerized insulin infusion protocol for critically ill patients in a COVID-19 medical ICU: proof of concept. *Diabetes Care* 2021;44:1055–1058
Google ScholarCrossref PubMed
245. Sadhu AR, Serrano IA, Xu J, et al. Continuous glucose monitoring in critically ill patients with COVID-19: results of an emergent pilot study. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:1065–1073
Google ScholarCrossref PubMed
246. Agarwal S, Mathew J, Davis GM, et al. Continuous glucose monitoring in the intensive care unit during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Care* 2021;44:847–849
Google ScholarCrossref PubMed
247. Ushigome E, Yamazaki M, Hamaguchi M, et al. Usefulness and safety of remote continuous glucose monitoring for a severe COVID-19 patient with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2020
Google Scholar

248. Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, et al. Implementation of continuous glucose monitoring in the hospital: emergent considerations for remote glucose monitoring during the COVID-19 pandemic. *J Diabetes Sci Technol* 2020;14:822–832
Google ScholarCrossref PubMed
249. Korytkowski MT, Muniyappa R, Antinori-Lent K, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized adult patients in non-critical care settings: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2022;107:2101–2128
Google ScholarCrossref PubMed
250. Longo RR, Elias H, Khan M, Seley JJ. Use and accuracy of inpatient CGM during the COVID-19 pandemic: an observational study of general medicine and ICU patients. *J Diabetes Sci Technol* 2022;16:1136–1143
Google ScholarCrossref PubMed
251. Davis GM, Spanakis EK, Migdal AL, et al. Accuracy of Dexcom G6 continuous glucose monitoring in non-critically ill hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 2021;44:1641–1646
Google ScholarCrossref PubMed
252. Baker M, Musselman ME, Rogers R, Hellman R. Practical implementation of remote continuous glucose monitoring in hospitalized patients with diabetes. *Am J Health Syst Pharm* 2022;79:452–458
Google ScholarCrossref PubMed
253. Wright JJ, Williams AJ, Friedman SB, et al. Accuracy of continuous glucose monitors for inpatient diabetes management. *J Diabetes Sci Technol*. 7 February 2022 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1177/19322968221076562
254. U.S. Food and Drug Administration. Self-Monitoring Blood Glucose Test Systems for Over-the-Counter Use. Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, September 2020. Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/self-monitoring-blood-glucose-test-systems-over-counter-use>
255. U.S. Food and Drug Administration. Blood Glucose Monitoring Test Systems for Prescription Point-of-Care Use: Guidance for Industry and Food and Drug Administration Staff, September 2020. Accessed 18 October 2021. Available from <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/blood-glucose-monitoring-test-systems-prescription-point-care-use>
256. Parkes JL, Slatin SL, Pardo S, Ginsberg BH. A new consensus error grid to evaluate the clinical significance of inaccuracies in the measurement of blood glucose. *Diabetes Care* 2000;23:1143–1148
Google ScholarCrossref PubMed

8. Ожиріння та контроль маси тіла для профілактики та лікування цукрового діабету 2 типу: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Ожиріння є хронічним і часто прогресуючим захворюванням з численними медичними, фізичними і психосоціальними ускладненнями, включаючи істотно підвищений ризик розвитку цукрового діабету 2 типу (1). Існують вагомі докази того, що лікування ожиріння може затримати перехід від предіабету до ЦД 2 типу (2-6) і є дуже корисним для успішного лікування пацієнтів із ЦД 2 типу (7-18). У пацієнтів із ЦД 2 типу і надмірною вагою або ожирінням помірне зниження маси тіла сприяє покращенню рівня глікемії (7-9) і зменшує потребу в цукорпонижуючих препаратах (7-9), а більша втрата ваги істотно знижує рівень А1С і глюкозу натще і, як було показано, сприяє стійкій ремісії діабету протягом принаймні 2 років (11,19-23). Кілька методів, включаючи інтенсивне поведінкове консультування, фармакотерапію ожиріння та бариатричну хірургію, можуть допомогти у досягненні та підтримці значущої втрати ваги та зниження ризиків для здоров'я, пов'язаних з ожирінням. Метаболічна хірургія значно покращує глікемію і часто призводить до ремісії діабету, поліпшення якості життя, поліпшення серцево-судинних результатів і зниження смертності. Важливість боротьби з ожирінням ще більше посилюється численними дослідженнями, які показують, що як ожиріння, так і діабет збільшують ризик більш важкого перебігу коронавірусної хвороби 2019 року (COVID-19) (24-27). Мета цього розділу – надати доказові рекомендації щодо лікування ожиріння, включаючи дієтичні, поведінкові, фармакологічні та хірургічні втручання у пацієнтів з ЦД 2 типу. Цей розділ зосереджений на лікуванні ожиріння у дорослих. Подальше обговорення ожиріння у пацієнтів старшого віку та дітей може бути знайдено в розділі 13 «Літні люди» та розділі 14 «Діти та підлітки», відповідно.

ОЦІНКА

Рекомендації

8.1 Використовуйте орієнтовану на пацієнта мову, що не засуджує та сприяє співпраці між пацієнтом і лікарем, включаючи інклюзивну мову (наприклад, «людина з ожирінням», а не «товста людина»). **Е**

8.2 Вимірюйте зріст і масу тіла та обчислюйте ІМТ під час щорічних відвідувань або частіше. Оцініть динаміку маси тіла для обґрунтування міркувань щодо лікування. **Е**

8.3 Виходячи з клінічних міркувань, таких як наявність супутньої серцевої недостатності або значна надлишкова маса тіла, або втрата маси тіла, можливо, доведеться частіше контролювати та оцінювати. **В** Якщо погіршення медичного статусу пов'язане із значним збільшенням або втратою маси тіла, слід розглянути стаціонарне обстеження, особливо зосереджене на зв'язку між вживанням ліків, прийомом їжі та глікемічним статусом. **Е**

8.4 Необхідно створити умови, щоб забезпечити конфіденційність під час зважування. **Е**

8.5 Особи з діабетом, надмірною вагою або ожирінням можуть отримати користь від помірної або більшої величини втрати ваги. Відносно невелика втрата ваги (приблизно 3-7% від початкової ваги) покращує глікемію та інші проміжні серцево-судинні фактори ризику. **А** Більша, стійка втрата ваги (>10%) зазвичай надають більші переваги, включаючи ефекти, що модифікують захворювання, і можливу ремісію діабету 2 типу, і можуть поліпшити довгострокові серцево-судинні наслідки і смертність. **В**

Орієнтований на пацієнта стиль спілкування, який використовує інклюзивну мову, що не засуджує, та активне слухання, визначає уподобання та переконання пацієнта та оцінює потенційні бар'єри в лікуванні, повинен використовуватися для оптимізації результатів лікування пацієнта та якості життя, пов'язаного зі здоров'ям. Використовуйте інклюзивну мову (наприклад, «людина з ожирінням», а не «товста людина»), щоб уникнути визначення пацієнтів за їх станом (28-30).

Зріст та вага повинні вимірюватись для обчислення ІМТ при щорічних відвідуваннях або частіше за необхідності (20). ІМТ, розрахований як маса тіла у кілограмах, поділений на квадрат зросту в метрах ($\text{кг}/\text{м}^2$), буде обчислюватися автоматично за допомогою більшості електронних медичних карт. Використовуйте ІМТ для оцінки ступеня ожиріння (надмірна маса тіла – ІМТ 25-29,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння I ступеня – ІМТ 30-34,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння II ступеня – ІМТ 35-39,9 $\text{кг}/\text{м}^2$; ожиріння III ступеня – ІМТ ≥ 40 $\text{кг}/\text{м}^2$). Зверніть увагу, що помилкова оцінка ступеня ожиріння може траплятися, особливо у дуже мускулистих або слабких осіб. У деяких популяціях, особливо в азійських та азійсько-американських популяціях, ІМТ визначає межі перевищення маси тіла та ожиріння нижче рівня інших груп населення через різницю у складі тіла та кардіометаболічному ризику (таблиця 8.1) (30,31). Клінічні міркування, такі як наявність супутньої серцевої недостатності або незрозуміла зміна маси тіла, можуть вимагати більш частого вимірювання та оцінки маси тіла (32,33). Якщо результат зважування ставиться під сумнів або заперечується пацієнтом, лікар повинен пам'ятати про можливий попередній досвід стигматизації та запитати щодо занепокоєння, а значення контролю маси тіла слід пояснити як частину процесу медичного обстеження, який допомагає інформувати про рішення щодо лікування (34,35). Слід забезпечити умови, щоб забезпечити конфіденційність під час зважування, особливо для тих пацієнтів, які вказують на зв'язок між високою масою тіла із стресом або незадоволенням. Ваги повинні бути розміщені в приватній зоні або на відстані. Маса тіла слід вимірювати та повідомляти пацієнту без судження. Слід бути обережним щодо маси тіла пацієнта (і зміни маси тіла) та ІМТ як чутливої інформації про здоров'я. Крім того, оцінка розподілу жирової тканини (включаючи схильність до центрального/вісцерального відкладання жиру), динаміки маси тіла може додатково давати інформацію щодо адекватності стратегії та варіантів лікування (36). Медичні працівники повинні повідомляти пацієнтам із надмірною масою тіла або ожирінням та пацієнтам із

прогресуючою прибавкою маси тіла про те, що більш високий ІМТ підвищує ризик ЦД 2 типу, серцево-судинних захворювань та смертності від усіх причин, а також про інші несприятливі наслідки для здоров'я та якості життя. Медичні працівники повинні оцінити готовність брати участь у змінах поведінки для зниження маси тіла та спільно визначати цілі поведінки та втрати маси тіла та відповідні стратегії втручання (37). Стратегії можуть включати дієтичні зміни, фізичну активність, поведінкову терапію, медикаментозну терапію, медичні виробки та метаболічну хірургію (таблиця 8.1). Останні три стратегії можуть бути призначені для ретельно відібраних пацієнтів як доповнення до дієтичних змін, фізичної активності та поведінкового консультування.

Серед пацієнтів з діабетом 2 типу і надмірною вагою або ожирінням, які мають неадекватні глікемію, кров'яний тиск і контроль ліпідів та / або інші захворювання, пов'язані з ожирінням, помірна і стійка втрата ваги покращує глікемію, кров'яний тиск і ліпіди і може зменшити потребу в ліках (7-9,38). Більша втрата ваги може принести ще більшу користь (21,22).

Всього на 3-7% втрата ваги знижує ризик розвитку діабету у людей з групи ризику і покращує глікемію у хворих на діабет (2,7,8,39,40). Враховуючи проблему втрати ваги та підтримки втрати ваги, прагнення до відносно невеликої та досяжної втрати ваги часто є ефективною клінічною стратегією, особливо для людей, які відчувають себе перевантаженими більшими цілями втрати ваги. Тим не менш, зростаючі дані інтенсивного харчування та інтервенцій зі зміни поведінки, фармакотерапії та бariatричної хірургії показали, що більш значна втрата ваги зазвичай надає ще більші переваги для глікемії та, можливо, ремісії захворювання, а також інших кардіометаболічних результатів та результатів щодо якості життя (6,21-23,41-50).

Зі збільшенням доступності більш ефективних методів лікування ожиріння, особи з діабетом та надмірною вагою або ожирінням повинні бути поінформовані про потенційні переваги як скромної, так і більш істотної втрати ваги та керуватися спектром доступних варіантів лікування, як обговорювалося в розділах нижче. Спільне прийняття рішень слід використовувати під час консультування щодо поведінкових змін, вибору втручання та цілей управління вагою.

Таблиця 8.1. Терапевтичні стратегії у пацієнтів із ЦД 2 типу з надлишковою масою тіла і ожирінням

Стратегія лікування	ІМТ, кг/м ²		
	25,0-26,9	27,0-29,9	≥30,0
Дієта, фізична активність, поведінкова терапія	†	†	†
Медикаментозна терапія		†	†
Метаболічна хірургія			†

†Лікування може бути призначене мотивованим пацієнтам.

ДІЄТА, ФІЗИЧНА АКТИВНІСТЬ ТА ПОВЕДІНКОВА ТЕРАПІЯ

Рекомендації

8.6 Дієта, фізична активність та поведінкова терапія, призначені для досягнення та підтримки втрати маси тіла в межах $\geq 5\%$, рекомендується для більшості пацієнтів з ЦД 2 типу, які страждають надмірною масою тіла або ожирінням. Більші переваги при контролі ЦД 2 типу та серцево-судинного ризику можуть бути отримані від більшої втрати маси тіла. **В**

8.7 Такі втручання повинні включати високу частоту консультування (≥ 16 сеансів протягом 6 місяців) і зосередження на зміні дієти, фізичної активності та поведінкових реакцій для досягнення дефіциту калорій 500-750 ккал/добу. **А**

8.8 Поряд з клінічними даними слід враховувати уподобання, мотивацію та життєві обставини людини, коли рекомендуються заходи щодо зниження маси тіла. **С**

8.9 Зміни поведінки, які створюють дефіцит калорій, незалежно від складу макроелементів, призведуть до втрати маси тіла. Дієтичні рекомендації повинні бути індивідуалізовані відповідно до уподобань пацієнта та його харчових потреб. **А**

8.10 Оцініть системні, структурні та соціально-економічні фактори, які можуть вплинути на режим харчування та продовольчий вибір, такі як продовольча безпека та голод, доступ до здорових харчових продуктів, культурні обставини та соціальні детермінанти здоров'я. **С**

8.11 Для пацієнтів, які досягають короткочасної цілі з втратою маси тіла, рекомендується довготривала (≥ 1 рік) програма підтримки маси тіла, коли вона доступна. В рамках таких програм необхідно, як мінімум, щомісяця контактувати і підтримувати, рекомендувати постійний моніторинг маси тіла (щотижня або частіше) та інші стратегії самоконтролю, а також заохочувати регулярну фізичну активність (200-300 хвилин на тиждень). **А**

8.12 Короткочасне дієтичне втручання з використанням структурованих, дуже низькокалорійних дієт (800-1000 ккал/добу) може бути призначене для ретельно відібраних пацієнтів навченими надавачами в медичних закладах із пильним контролем. Довгострокові, комплексні стратегії підтримання маси тіла та консультивання повинні бути інтегровані для постійної втрати маси тіла. **В**

8.13 Немає чітких доказів того, що харчові добавки ефективні для схуднення. **А**

Для більш детального обговорення підходів та рекомендацій щодо модифікації способу життя див. Розділ 5 «Сприяння змінам поведінки та самопочуття для покращення результатів здоров'я». Для детального обговорення втручань з питань харчування, будь-ласка, зверніться до «Дієтологічна терапія для дорослих із діабетом або переддіабетом: звіт про консенсус» (127).

Дослідження LookAHEAD

Хоча дослідження «Дія за здоров'я при діабет» (LookAHEAD) не показало, що інтенсивне втручання у спосіб життя призводить до зменшення частоти серцево-судинних подій у дорослих із ЦД 2 типу та надмірною масою тіла або ожирінням (39), воно підтвердило можливість досягнення та збереження довготривалої втрати маси тіла у пацієнтів з ЦД 2 типу. У групі інтенсивного способу життя середня втрата маси тіла становила 4,7% через 8 років (40). Приблизно 50% учасників групи інтенсивного способу життя втратили і підтримали $\geq 5\%$ своєї початкової маси тіла, а 27% втратили і підтримали $\geq 10\%$ своєї початкової маси тіла через 8 років (40). Учасникам групи інтенсивного способу життя потребували меншої кількості препаратів, що знижують рівень глюкози, АТ та ліпідів, ніж випадково призначених для стандартного лікування. Вторинний аналіз дослідження LookAHEAD та інших великих досліджень підтверджує додаткові переваги втрати маси тіла у пацієнтів з ЦД 2 типу, включаючи поліпшення рухливості, фізичної та статевої функції та якості життя, пов'язаного зі здоров'ям (32). Більше того, у кількох підгруп покращилися результати серцево-судинної системи, включаючи тих, хто досягнув втрати маси тіла на $> 10\%$ (41), та у пацієнтів із ЦД 2 типу з неадекватним контролем глікемії ($\text{HbA}_{1c} > 6,8\%$) (42).

Втручання у спосіб життя

Значної втрати маси тіла можна досягти за допомогою програм життя з досягненням 500-750 ккал/добу енергетичного дефіциту, який у більшості випадків становить приблизно 1200-1500 ккал/добу для жінок та 1500-1800 ккал/добу для чоловіків, з урахуванням базової маси тіла людини. Клінічні переваги, як правило, починаються з досягнення 3-5% втрати маси тіла (20,51), а позитивні ефекти від втрати маси тіла прогресують; більш інтенсивні цілі по втраті маси тіла ($> 5\%$, $> 7\%$, $> 15\%$, відповідно) можуть використовуватися для досягнення подальшого поліпшення здоров'я та/або якщо пацієнти більше мотивовані, тоді більш інтенсивні цілі можуть бути здійсненними та безпечно досягнутими.

Дієтичні втручання можуть відрізнятися залежно від складу макроелементів та вибору продуктів, оскільки вони створюють необхідний енергетичний дефіцит для стимулювання втрати маси тіла (20,52-54). Використання планів заміни їжі, призначених кваліфікованими спеціалістами, при безпосередньому моніторингу пацієнтів, може бути корисним. Наприклад, у групі інтенсивного втручання у спосіб життя дослідження LookAHEAD, план часткової заміни їжі був пов'язаний із покращенням якості дієти та втратою маси тіла (51). Вибір дієти повинен ґрунтуватися на стані здоров'я та уподобаннях пацієнта, включаючи визначення наявності їжі та інших культурних обставин, які можуть вплинути на режим харчування (55).

Інтенсивні поведінкові втручання у спосіб/стиль життя повинні включати ≥ 16 сеансів протягом 6 місяців і зосереджуватись на дієтичних змінах, фізичній активності та поведінковій стратегії для досягнення дефіциту енергії $\sim 500-750$ ккал/добу. Втручання повинно здійснюватися кваліфікованими надавачами як на індивідуальних, так і на групових заняттях (51). Оцінка рівня мотивації людини, життєвих обставин та готовності до здійснення змін у способі життя для досягнення втрати маси тіла повинна розглядатися разом із медичним статусом, коли рекомендуються та ініціюються втручання для зниження маси тіла (37,56).

Пацієнтам із ЦД 2 типу та надмірною масою тіла або ожирінням, які втратили масу тіла, слід пропонувати довгострокові (≥ 1 рік) комплексні програми підтримки втрати маси тіла, які забезпечують щонайменше щомісячний контакт із навченими надавачами та зосереджуються на постійному моніторингу маси тіла (щотижня чи частіше) та/або інших стратегіях самоконтролю, такі як відстеження споживання калорій; продовження зосередження уваги на дієтичних та поведінкових змінах, а також участь у фізичних навантаженнях високого рівня (200-300 хвилин на тиждень) (57). Деякі комерційні та патентовані програми зниження маси тіла показали багатообіцяючі результати зниження маси тіла. Хоча майже відсутні докази ефективності, багато з них не відповідають рекомендаціям, а деякі пропагують ненаукові та, можливо, небезпечні практики (58,59).

При наданні послуг навченими надавачами у медичних закладах із постійним моніторингом можуть бути призначені короткочасні (як правило, до 3 місяців) інтенсивні дієтичні втручання для ретельно відібраних пацієнтів, які потребують схуднення до операції, та особи, які потребують більшої втрати маси тіла та покращення глікемії. У поєднанні з поведінковою підтримкою та консультуванням структуровані дуже низькокалорійні дієти, як правило, 800-1000 ккал/день із використанням високобілкової їжі та продуктів, що замінюють їжу, можуть прискорити темп та/або збільшити величину початкового зниження маси тіла та поліпшення контролю глікемії порівняно зі стандартними поведінковими втручаннями (21,22). Оскільки відновлення маси тіла є загальним явищем, такі втручання повинні включати довгострокові комплексні стратегії підтримки маси тіла та консультування щодо збереження маси тіла та зміни поведінки (60,61).

Незважаючи на широко поширені маркетингові і непомірні заяви, немає чітких доказів того, що харчові добавки (такі як трави і рослинні препарати, високі дози вітамінів і мінералів, амінокислот, ферментів, антиоксидантів і т.д.) ефективні для боротьби з ожирінням або втрати ваги (62-64). Кілька великих систематичних оглядів показують, що більшість досліджень, що оцінюють харчові добавки для схуднення, мають низьку якість і мають високий ризик упередженості. Високоякісні опубліковані дослідження показують мало або взагалі не показують користі для схуднення. Навпаки, вітамінно-мінеральні (наприклад, залізо, вітамін B12, вітамін D) добавки можуть бути показані у випадках документально підтвердженого дефіциту, а білкові добавки можуть бути показані як доповнення до терапії втрати ваги під медичним наглядом.

Невідповідність здоров'я негативно впливає на групи людей, які систематично зазнають більших перешкод для здоров'я залежно від своєї раси чи етнічної приналежності, соціально-економічного статусу, статі, інвалідності та інших факторів. Переконливі дослідження показують, що ці відмінності можуть суттєво вплинути на результати здоров'я, включаючи збільшення ризику ЦД 2 типу та ускладнень, пов'язаних з ЦД 2 типу. Надавачі медичних послуг повинні оцінювати системні, структурні та соціально-економічні фактори, які можуть

вплинути на вибір їжі, доступ до здорової їжі та режим харчування; інші поведінкові моделі, такі, як сусідська безпека, та наявність безпечних відкритих приміщень для фізичної активності; вплив навколишнього середовища; доступ до медичної допомоги; соціальний контекст; і, зрештою, ризик та ускладнення ЦД 2 типу. Детальне обговорення соціальних детермінант здоров'я див. у «Соціальні детермінанти здоров'я: науковий огляд» (65).

ФАРМАКОТЕРАПІЯ

Рекомендації

8.14 При виборі лікарських засобів, що знижують рівень глюкози, для пацієнтів з ЦД 2 типу та надмірною масою тіла або ожирінням, враховуйте вплив препарату на масу тіла. **В**

8.15 За можливості, мінімізуйте призначення ліків від супутніх захворювань, пов'язаних із збільшенням маси тіла. **Е**

8.16 Ліки для схуднення ефективні, як доповнення до дієти, фізичної активності та поведінкового консультування для окремих пацієнтів з ЦД 2 типу та ІМТ ≥ 27 кг/м². Потрібно враховувати потенційні переваги та ризики. **А**

8.17 Якщо реакція пацієнта на ліки для втрати маси тіла ефективна (зазвичай > 5% втрати маси тіла через 3 місяці використання), подальше зниження маси тіла, ймовірно, буде продовжуватися. Коли рання реакція виявляється недостатньою (як правило, втрата маси тіла < 5% через 3 місяці використання) або якщо є суттєві проблеми з безпекою або переносимістю, розгляньте питання про припинення лікування та оцініть альтернативні ліки або підходи до лікування. **А**

Цукрознижуюча терапія

Метааналіз 227 РКД щодо методів зниження рівня глюкози у пацієнтів із ЦД 2 типу показав, що зміни HbA_{1c} не пов'язані з вихідним ІМТ, що свідчить про те, що пацієнтам з ожирінням може призначатися теж саме лікування ЦД 2 типу, що і пацієнтам із нормальною масою тіла (66). Оскільки доступні численні ефективні ліки, при розгляді схем лікування медичні працівники повинні враховувати вплив кожного препарату на масу тіла. До препаратів, пов'язаних із різним ступенем схуднення, належать метформін, інгібітори α -глюкозидази, інгібітори натрійзалежного котранспортера глюкози 2, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1/агоніст глюкозозалежних інсулінотропних поліпептидних рецепторів (тирзепатид) та міметики аміліну. Інгібітори дипептидилпептидази 4 є нейтральними по відношенню до маси тіла. Навпаки, секретогоги інсуліну, тiazолідиндіони та інсулін часто асоціюються із збільшенням маси тіла (див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до цукрознижуючої терапії»).

Супутня терапія

При призначенні лікарських засобів необхідно ретельно перевіряти ліки, які уже приймає пацієнта та, коли це можливо, мінімізувати або надавати альтернативу лікам, що сприяють збільшенню маси тіла. Приклади ліків, пов'язаних із збільшенням маси тіла, включають нейролептики (наприклад, клозапін, оланзапін, рисперидон та ін.), деякі антидепресанти (наприклад, трициклічні антидепресанти, деякі селективні інгібітори зворотного захоплення серотоніну та інгібітори моноаміноксидази), глюкокортикоїди, ін'єкційні прогестини, деякі протисудомні (наприклад, габапентин, прегабалін) і, можливо, седативні, антигістамінні та антихолінергічні засоби (67).

Затверджені ліки для схуднення

Американська адміністрація з контролю за продуктами та ліками (FDA) затвердила засоби для короткострокового та довгострокового контролю маси тіла як доповнення до дієти, фізичних вправ та поведінкової терапії. Було показано, що майже усі схвалені FDA препарати для схуднення покращують глікемічний контроль у пацієнтів з ЦД 2 типу та затримують прогресування до ЦД 2 типу у пацієнтів групи ризику (23). Фентермін та інші старі адренергічні засоби показані для короткочасного лікування (≤ 12 тижнів) (68). П'ять

препаратів для схуднення схвалені FDA для тривалого застосування (>12 тижнів) у пацієнтів з ІМТ ≥ 27 кг/м² з одним або кількома супутніми захворюваннями, пов'язаними з ожирінням (наприклад, ЦД 2 типу, артеріальна гіпертонія та/або дисліпідемія), що мотивовані схуднути (23). Лікарські засоби, схвалені FDA для лікування ожиріння, зведені в таблиці 8.2, включають орлістат, фентермін/топірамаат ER, налтрексон/бупропіон ER, ліраглутид 3 мг і семаглутид 2,4 мг. (Крім того, сетмеланотид, агоніст рецепторів меланокортину 4, схвалений для використання у випадках рідкісних генетичних мутацій, що призводять до важкої гіперфагії та крайнього ожиріння, таких як дефіцит рецепторів лептину та дефіцит проопіомеланокортину.) Загалом, ліки допомагають поліпшити дотримання рекомендацій щодо харчування, в більшості випадків модулюючи апетит або насичення. Надавачі повинні бути обізнаними щодо маркування продукції, яка має збалансувати потенційні переваги успішної втрати маси тіла та потенційні ризики прийому ліків для кожного пацієнта. Ці ліки протипоказані жінкам, які вагітні або активно намагаються завагітніти, і не рекомендується застосовувати жінкам, які годують груддю. Жінки з репродуктивним потенціалом повинні отримувати консультації щодо використання надійних методів контрацепції. Слід зазначити, що, хоча ліки для схуднення часто використовуються у людей з діабетом 1 типу, дані клінічних випробувань у цій популяції обмежені.

***Коментар робочої групи:** Станом на 01.02.2024 лікарські засоби з міжнародною непатентованою назвою фентермін, тирзепатид, сетмеланотид в Україні не зареєстровані.*

Комбінація симпатоміметичний аноректик/протиепілептичний засіб

Фентермін/топірамат Phentermine/topiramate ER (126)	7,5 мг/46 мг на добу ⁸	\$223 (7,5 мг/46 мг)	\$179 (7,5 мг/46 мг)	15 мг/92 мг/ добу 7,5 мг/46 мг/ добу плацебо	9.8 7.8 1.2	Закреп, парестезії, інсомія, назофарингіт, ксеростомія, підвищення артеріального тиску	Протипоказаний в комбінації з інгібіторами моноаміноксидази Вроджені вади розвитку Порушення когнітивної функції Гостра закритокутова глаукома
---	--------------------------------------	-------------------------	-------------------------	--	---------------------------	---	---

Середня втрата маси тіла протягом року

(52-56 тиж) (% від початкової)

Комбінація опіоїдний антагоніст/антидепресант

Налтрексон/бупропіон (Naltrexone/bupropion) ER (15)	16 мг/180 мг двічі на добу	\$750	\$599	16 мг/180 мг двічі плацебо	5.0 1.8	Закреп, нудота, головний біль, ксеростомія, інсомнія, підвищення артеріального тиску, тахікардія	Протипоказаний пацієнтам з неконтрольованою артеріальною гіпертензією і/або епілепсією Протипоказаний при постійному застосуванні опіоїдів Гостра закритокутова глаукома Застереження: Ризик суїцидальної поведінки/настроїв у молодих пацієнтів старше 24 років з депресивними розладами
---	-------------------------------	-------	-------	--------------------------------------	----------------	---	---

Агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1

Ліраглутид (Liraglutide) (17)**	3 мг на добу	\$1,619	\$1,295	3,0 мг/добу;	6,0	Шлунково-кишкові побічні ефекти (нудота, блювота, діарея, стравохідний рефлюкс), реакції в місці ін'єкції, підвищена частота серцевих скорочень, гіпоглікемія	Панкреатит zareєстрований в клінічних дослідженнях, проте зв'язок не встановлений. Припинити лікування при підозрі на панкреатит.
				1,8 мг/добу	4,7		
				Плацебо	2,0		
Семаглутид (46,47)	2,4 мг/тиждень	\$1619	\$1295	2,4 мг/тиждень	9,6	Шлунково-кишкові побічні ефекти (нудота, блювота, діарея, стравохідний рефлюкс), реакції в місці ін'єкції, підвищена частота серцевих скорочень, гіпоглікемія	Панкреатит zareєстрований в клінічних дослідженнях, проте зв'язок не встановлений. Припинити лікування при підозрі на панкреатит.
				Плацебо	3,4		
							Застосовувати обережно у пацієнтів із хворобою нирок, початок лікування або підвищення дози обумовлює потенційний ризик гострої ниркової недостатності. Може викликати жовчнокам'яну хворобу та ускладнення, пов'язані з жовчними каменями.
							Застереження: Ризик медулярної карциноми у гризунів; у людини схильності немає
							Може викликати жовчнокам'яну хворобу та ускладнення, пов'язані з жовчними каменями.
							Застереження:

Ризик медулярної
карциноми у гризунів; у
людини схильності немає

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 комбіновані лікарські засоби фентермін/топірамаат, налтрексон/бупропіон в Україні не зареєстровані.

Оцінка ефективності та безпеки

Починаючи лікування лікарськими засобами для схуднення, оцінюйте швидкість схуднення та безпеку щонайменше щомісяця протягом перших 3 місяців і принаймні щоквартально після. Моделювання опублікованих клінічних випробувань послідовно показує, що пацієнти, які на ранніх термінах відреагували на лікування, мали поліпшені довготермінові результати (69-71). Якщо клінічні обставини (наприклад, погана переносимість) або інші міркування (наприклад, фінансові витрати або уподобання пацієнта) не впливають, ті, хто має достатню втрату маси тіла на ранніх термінах постійного прийому ліків для схуднення (як правило, визначений як $> 5\%$ втрата маси тіла через 3 місяці використання), повинні продовжувати прийом препарату. Коли використання виявляється неефективним (зазвичай, втрата маси тіла $< 5\%$ після 3 місяців використання), навряд чи подальше використання покращить результати; слід рекомендувати припинити прийом ліків та розглянути інші варіанти лікування.

МЕДИЧНІ ПРИСТРОЇ ДЛЯ СХУДНЕННЯ

Хоча пристрої для бандажування шлунка впали в немилість в останні роки, кілька малоінвазивних медичних пристроїв було затверджено FDA з 2015 року для короткочасної втрати маси тіла, включаючи імплантовані шлункові балони, стимулятор блукаючого нерва і аспіраційну терапію шлунка (72). Враховуючи високу вартість, обмежений страховий захист та недостатність даних про їх використання у пацієнтів із ЦД 2 типу на даний момент, медичні пристрої для схуднення не вважаються стандартом лікування ожиріння у пацієнтів із ЦД 2 типу, і ще належить з'ясувати, як вони можуть бути використані в майбутньому (73).

Пероральний гідрогель (Plenity) нещодавно був схвалений для тривалого використання у осіб з ІМТ > 25 кг/м² для імітації ефекту, що займає простір, імплантованих шлункових балонів. Приймається з водою за 30 хвилин до їжі, гідрогель розширюється, щоб заповнити частину об'єму шлунка, щоб допомогти зменшити споживання їжі під час їжі. Хоча середня втрата ваги відносно невелика (на 2-3% більша, ніж плацебо), підгрупа учасників з переддіабетом або діабетом на початковому рівні мала кращі результати втрати ваги (8,1% втрата ваги) порівняно із загальним лікуванням (втрата ваги 6,4%) та групами плацебо (втрата ваги на 4,4%) (74).

МЕТАБОЛІЧНА ХІРУРГІЯ

Рекомендації

8.18 Метаболічна хірургія повинна бути рекомендованим варіантом лікування ЦД 2 типу у обстежених хірургами кандидатів з ІМТ ≥ 40 кг/м² (ІМТ $\geq 37,5$ кг/м² у азіатсько-американських осіб) та у дорослих з ІМТ 35,0-39,9 кг/м² (32,5-37,4 кг/м² у азіатсько-американських осіб), які не досягають тривалого зниження маси тіла та контролю супутніх захворювань (включаючи гіперглікемію) нехірургічними методами. **A**

8.19 Метаболічна хірургія може розглядатися, як варіант лікування ЦД 2 типу у дорослих з ІМТ 30,0-34,9 кг/м² (27,5-32,4 кг/м² у азіатсько-американських осіб), які не досягають тривалого зниження маси тіла та контролю супутніх захворювань (включаючи гіперглікемію) нехірургічними методами. **A**

8.20 Метаболічну хірургію слід проводити у великих центрах із мультидисциплінарними групами, що мають досвід курації пацієнтів із ожирінням, ЦД 2 типу та хірургічних втручань на шлунково-кишковому тракту (ШКТ). **E**

8.21 Пацієнтів, які обмірковують можливість застосування метаболічної хірургії, слід оцінювати на предмет супутніх психологічних умов, соціальних та ситуаційних обставин, які можуть вплинути на результат операції. **B**

8.22 Довготривалий контроль способу життя та рутинний моніторинг мікроелементів, поживних речовин, моніторинг метаболічного статусу повинні надаватися пацієнтам після метаболічної хірургії. **В**

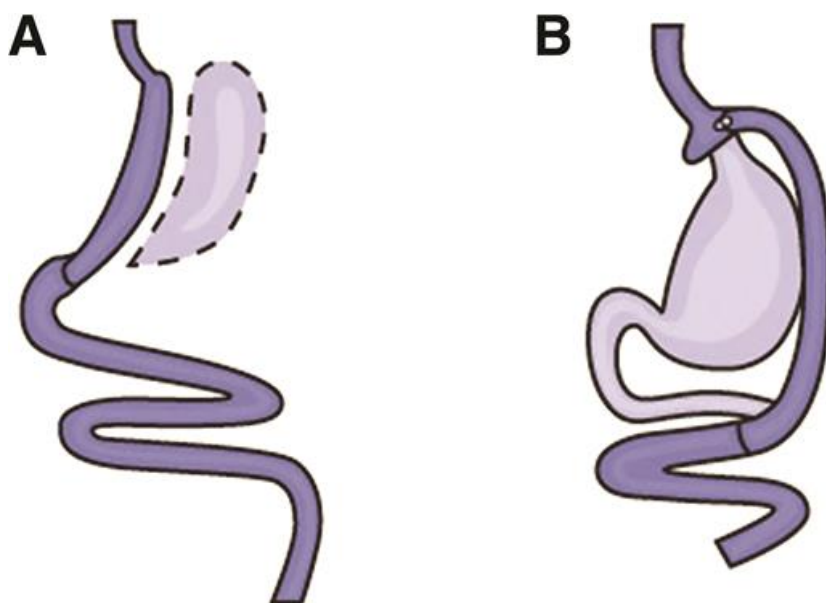
8.23 Якщо підозрюється постбаріатрична гіпоглікемія, клінічне обстеження повинно виключити інші потенційні розлади, що сприяють гіпоглікемії, а лікування включає навчання, терапію медичним харчуванням з дієтологом, який має досвід постбаріатричної гіпоглікемії, та медикаментозне лікування, за необхідності. Безперервний моніторинг глюкози слід розглядати як важливий засіб для підвищення безпеки шляхом попередження людей про гіпоглікемію, особливо для тих, хто не знає про важку гіпоглікемію або нерозпізнаність гіпоглікемії. **Е**

8.24 Пацієнти, які перенесли метаболічні операції, повинні регулярно обстежуватися для оцінки необхідності постійних послуг з охорони психічного здоров'я для допомоги у адаптації до медичних та психосоціальних змін після операції. **С**

Хірургічні процедури для лікування ожиріння, які часто називаються як баріатрична хірургія, операція зі схуднення, метаболічна хірургія або метаболічна / баріатрична хірургія, сприяють різкій та тривалій втраті маси тіла та поліпшенню перебігу ЦД 2 типу. Беручи до уваги масштаби та наслідки операції на ШКТ при гіперглікемії та експериментальні дані, щодо зміни анатомії ШКТ, подібні до тих, що існують при деяких метаболічних процедурах, безпосередньо впливають на гомеостаз глюкози, втручання зі сторони ШКТ пропонується як лікування ЦД 2 типу, тому їх називають «метаболічною хірургією».

Зараз накопичено значну кількість доказів, включаючи дані численних рандомізованих контрольованих (несліпих) клінічних випробувань, які демонструють, що метаболічна хірургія сприяє досягненню адекватного контролю глікемії та зниженню серцево-судинних факторів ризику у пацієнтів з ЦД 2 типу та ожирінням порівняно з нехірургічними втручаннями (18). Уповільнення прогресування мікросудинних ускладнень ЦД 2 типу (75), покращує якість життя (43,76,77), знижує ризик раку в покращує фактори ризику серцево-судинних захворювань та довгострокові серцево-судинні події (78-89). Когортні дослідження, в яких порівнюються хірургічні та нехірургічних пацієнти, припускають, що процедура може довготривало знизити смертність від усіх причин (90,91).

Переважає більшість процедур у Сполучених Штатах Америки – це лапароскопічна рукавна гастректомія (VSG) та шунтування шлунку за Ру (RYGB). В результаті цих хірургічних втручань створюється анатомічно менший за об'ємом шлунок і відбуваються зміни в секреції гормонів ШКТ. У VSG ~80% шлунка видаляють, залишаючи після себе довгий тонкий мішечок у формі рукава. RYGB створює набагато менший мішечок для шлунка (розміром приблизно з волоський горіх), який потім прикріплюється до дистального відділу тонкої кишки, тим самим минаючи дванадцятипалу кишку і тонку кишку (рис. 8.1).



А: Вертикальна рукавна гастректомія. В: Шунтування шлунка Roux-en-Y. Зображення передруковано з Національного інституту діабету та захворювань органів травлення та нирок (92).

Кілька організацій та державних органів рекомендували розширити показання до метаболічної хірургії, включаючи пацієнтів з ЦД 2 типу, які не досягають тривалої втрати маси тіла та поліпшення перебігу супутніх захворювань (включаючи гіперглікемію) нехірургічними методами при ІМТ до 30 кг/м² (72-79). У РКД зафіксовано ремісію ЦД 2 типу під час післяопераційного спостереження в діапазоні від 1 до 5 років у 30-63% пацієнтів з шунтуванням шлунку за Ру (18,93).

Зокрема, дослідження «Хірургічне лікування та ліки, потенційно ефективно викоринюють діабет» (STAMPEDE), яке рандомізувало 150 учасників з некерованим діабетом для отримання метаболічної операції або медикаментозного лікування, показало, що 29% тих, хто отримував RYGB, і 23%, які отримували VSG, досягли A1C 6,0% або нижче через 5 років (43). Наявні дані свідчать про ерозію ремісії діабету з часом (44); Принаймні у 35-50% пацієнтів, які спочатку досягли ремісії діабету, в кінцевому підсумку спостерігається рецидив. Тим не менш, середній період без захворювань серед таких осіб після RYGB становить 8,3 року (94,95), і більшість тих, хто переніс операцію, зберігають значне поліпшення глікемії порівняно з вихідним рівнем принаймні протягом 5-15 років (43,76,79,80,95-98).

Виявлено надзвичайно низькі передопераційні предиктори успіху, але молодший вік, менша тривалість ЦД 2 типу (наприклад, < 8 років) (70) та менша важкість діабету (кращий глікемічний контроль, не використання інсуліну), пов'язані з більш високими показниками ремісії ЦД 2 типу (43,79,97,99). Більший вихідний об'єм вісцерального жиру також може допомогти покращити післяопераційні результати, особливо серед азіато-американських пацієнтів із ЦД 2 типу (100).

Хоча метаболічна хірургія показала покращення метаболічних профілів пацієнтів із ЦД 1 типу, встановлення ролі метаболічної хірургії у таких пацієнтів потребуватиме більш масштабних і тривалих досліджень (101).

Метаболічна хірургія є дорожчою, ніж нехірургічна стратегія управління, але ретроспективні аналізи та модельні дослідження дозволяють припустити, що метаболічна хірургія може бути ефективною з точки зору витрат або навіть економніше для пацієнтів з ЦД 2 типу. Однак результати значною мірою залежать від припущень щодо довготривалої ефективності та безпеки процедур (102,103).

Побічні ефекти

Безпека метаболічної хірургії значно покращилася за останні кілька десятиліть, продовживши вдосконалення мінімально інвазивних підходів (лапароскопічна хірургія),

посилену підготовку та навчання/атестацію та залучення мультидисциплінарних команд. Смертність при метаболічних операціях, як правило, становить 0,1-0,5%, як і при холецистектоміях або гістеректоміях (104-108). Захворюваність також різко знизилася завдяки лапароскопічним підходам. Основні ускладнення спостерігаються у 2-6% тих, хто переносить баріатричну хірургію, що вигідно відрізняється від показників інших часто виконуваних планових операцій (108). Час післяопераційного одужання та захворюваність також різко скоротилися. Незначні ускладнення та потреба в оперативному повторному втручанні зустрічаються у 15% (104–113). Емпіричні дані свідчать про те, що професіоналізм хірурга є важливим фактором для зниження смертності, ускладнень, повторних операцій та повторних госпіталізацій (114). Відповідно, метаболічна хірургія повинна проводитися у великих центрах із мультидисциплінарними групами, що мають досвід лікування ЦД 2 типу та хірургічних втручань на ШКТ.

Довготривалі проблеми включають демпінг-синдром, дефіцит вітамінів та мінералів, анемію, остеопороз та важку гіпоглікемію (115). Довгострокові дефіцити поживних речовин та мікроелементів та пов'язані з ними ускладнення виникають із різною частотою залежно від типу хірургічного втручання і вимагають рутинного моніторингу мікроелементів і харчового статусу, пожиттєвого прийому вітамінів/харчових добавок (115). Демпінг-синдром зазвичай виникає незабаром (через 10-30 хв) після їжі і може проявлятися діареєю, нудотою, блювотою, серцебиттям і втомою; гіпоглікемія зазвичай відсутня, але в деяких випадках може розвинути через кілька годин.

Постбаріатрична гіпоглікемія (РВН) може виникати при RYGB, VSG та інших шлунково-кишкових процедурах і може серйозно вплинути на якість життя (116-118). РВН частково обумовлений змінним шлунковим спорожненням поживних речовин, що надходять всередину, що призводить до швидкого всмоктування глюкози в кишечнику та надмірної постпрандіальної секреції глюкагоноподібного пептиду 1 та інших шлунково-кишкових пептидів. В результаті відбувається надмірна стимуляція вивільнення інсуліну і різке падіння рівня глюкози в плазмі, найчастіше через 1-3 год після високовуглеводного прийому їжі. Симптоми варіюються від пітливості, тремору, тахікардії та підвищеного голоду до порушення когнітивних функцій, втрати свідомості та судом. На відміну від демпінг-синдрому, який часто виникає незабаром після операції і поліпшується з часом, РВН зазвичай проявляється >1 рік після операції. Діагноз в першу чергу встановлюється на основі ретельного анамнезу, детальних записів про споживання їжі, фізичної активності та симптомів, а також виключення інших потенційних причин (наприклад, недоїдання, побічні ефекти ліків або добавок, демпінговий синдром та інсуліному). Початкове лікування включає освіту для сприяння зменшенню споживання швидко засвоєваних вуглеводів, забезпечуючи при цьому адекватне споживання білків і здорових жирів, а також вітамінних / харчових добавок. За наявності, пацієнтам слід запропонувати медичну терапію харчуванням з дієтологом, який має досвід РВН, та використання постійного моніторингу глюкози (в ідеалі безперервний моніторинг глюкози в режимі реального часу, який може виявити зниження рівня глюкози до виникнення важкої гіпоглікемії), особливо для тих, хто не знає про гіпоглікемію. Медикаментозне лікування, якщо це необхідно, в першу чергу спрямоване на уповільнення всмоктування вуглеводів (наприклад, акарбози) або зниження глюкагоноподібного пептиду 1 і секреції інсуліну (наприклад, діазоксид, октреотид) (119).

Люди, які перенесли метаболічне хірургічне втручання, також можуть мати підвищений ризик зловживання психоактивними речовинами, погіршення або нових випадків депресії та / або тривожних розладів, а також суїцидальних думок (115,120-125). Кандидати на метаболічну хірургію повинні бути оцінені фахівцем з психічного здоров'я, який має досвід у лікуванні ожиріння, перш ніж розглядати питання про хірургічне втручання (126). Хірургічне втручання слід відкласти у пацієнтів з алкоголізмом, наркозалежних, із значною депресією, суїцидальними намірами чи іншими патологічними станами психічного здоров'я, доки ці умови не були розглянуті. Особам з передопераційною психопатологією слід регулярно

проводити обстеження після метаболічних операцій, щоб оптимізувати управління психічним здоров'ям та забезпечити, щоб психічні симптоми не перешкоджали втраті маси тіла та зміні способу життя.

Список літератури

1. Narayan KMV, Boyle JP, Thompson TJ, Gregg EW, Williamson DF. Effect of BMI on lifetime risk for diabetes in the U.S. *Diabetes Care* 2007;30:1562–1566
Google ScholarCrossref PubMed
2. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393–403
Google ScholarPubMed
3. Garvey WT, Ryan DH, Henry R, et al Prevention of type 2 diabetes in subjects with prediabetes and metabolic syndrome treated with phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014;37:912–921
Google ScholarCrossref PubMed
4. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care* 2004;27:155–161
Google ScholarCrossref PubMed
5. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al; SCALE Obesity Prediabetes NN8022-1839 Study Group. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017;389:1399–1409
Google ScholarCrossref PubMed
6. Booth H, Khan O, Prevost T, et al Incidence of type 2 diabetes after bariatric surgery: population-based matched cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:963–968
Google ScholarCrossref PubMed
7. UKPDS Group. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients. *Metabolism* 1990;39:905–912
Crossref PubMed
8. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16:397–415
Google ScholarPubMed
9. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes Care* 2002;25:608–613
Google ScholarCrossref PubMed
10. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia* 2011;54:2506–2514
Google ScholarCrossref PubMed
11. Jackness C, Karmally W, Febres G, et al Very low-calorie diet mimics the early beneficial effect of Roux-en-Y gastric bypass on insulin sensitivity and β -cell function in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 2013;62:3027–3032
Google ScholarCrossref PubMed
12. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, Fowler CE, Herman WH. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *J Diabetes Complications* 2014;28:506–510
Google ScholarCrossref PubMed
13. Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB, et al Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes. A 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998;21:1288–1294
Google ScholarCrossref PubMed
14. Garvey WT, Ryan DH, Bohannon NJV, et al Weight-loss therapy in type 2 diabetes: effects of phentermine and topiramate extended release. *Diabetes Care* 2014;37:3309–3316
Google ScholarCrossref PubMed
15. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, et al Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20:1426–1436
Google ScholarCrossref PubMed
16. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, et al; COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:4022–4029
Google ScholarCrossref PubMed
17. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, et al; NN8022-1922 Study Group. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:687–699

Google ScholarCrossref PubMed

18. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by International Diabetes Organizations. *Obes Surg* 2017;27:2–21

Google ScholarCrossref PubMed

19. Steven S, Hollingsworth KG, Al-Mrabeh A, et al Very low-calorie diet and 6 months of weight stability in type 2 diabetes: pathophysiological changes in responders and nonresponders. *Diabetes Care* 2016;39:808–815

Google ScholarCrossref PubMed

20. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2985–3023

Google ScholarPubMed

21. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018;391:541–551

Google ScholarCrossref PubMed

22. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC, et al Durability of a primary care-led weight-management intervention for remission of type 2 diabetes: 2-year results of the DiRECT open-label, cluster-randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:344–355

Google ScholarCrossref PubMed

23. Kahan S, Fujioka K. Obesity pharmacotherapy in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2017;30:250–257

Google ScholarCrossref PubMed

24. Cao P, Song Y, Zhuang Z, et al Obesity and COVID-19 in adult patients with diabetes. *Diabetes* 2021;70:1061–1069

Google ScholarCrossref PubMed

25. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al; the Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA* 2020;323:2052–2059

Google ScholarCrossref PubMed

26. Chu Y, Yang J, Shi J, Zhang P, Wang X. Obesity is associated with increased severity of disease in COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res* 2020;25:64

Google ScholarCrossref PubMed

27. Popkin BM, Du S, Green WD, et al Individuals with obesity and COVID-19: a global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obes Rev* 2020;21:e13128

Google ScholarCrossref PubMed

28. AMA Manual of Style Committee. *AMA Manual of Style: A Guide for Authors and Editors*. 11th ed. New York, Oxford University Press, 2020

29. American Medical Association. Person-First Language for Obesity H-440.821. Accessed 12 October 2022. Available from <https://policysearch.ama-assn.org/policyfinder/detail/obesity?uri=%2FAMADoc%2FHOD.xml-H-440.821.xml>

30. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet* 2004;363:157–163

Crossref PubMed

31. Araneta MRG, Kanaya A, Hsu WC, et al Optimum BMI cutpoints to screen Asian Americans for type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:814–820

Google ScholarCrossref PubMed

32. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al 2017 ACC/AHA/HFSA focused update of the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:776–803

Google ScholarCrossref PubMed

33. Bosch X, Monclús E, Escoda O, et al Unintentional weight loss: clinical characteristics and outcomes in a prospective cohort of 2677 patients. *PLoS One* 2017;12:e0175125

Google ScholarCrossref PubMed

34. Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract* 2014;68:682–691

Google ScholarCrossref PubMed

35. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015;38:1161–1172

Google ScholarCrossref PubMed

36. Kushner RF, Batsis JA, Butsch WS, et al Weight history in clinical practice: the state of the science and future directions. *Obesity (Silver Spring)* 2020;28:9–17

Google ScholarCrossref PubMed

37. Warren J, Smalley B, Barefoot N. Higher motivation for weight loss in African American than Caucasian rural patients with hypertension and/or diabetes. *Ethn Dis* 2016;26:77–84

Google ScholarCrossref PubMed

38. Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT, et al Impact of weight loss on waist circumference and the components of the metabolic syndrome. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000341

Google ScholarCrossref PubMed

39. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154

Google ScholarPubMed

40. Look AHEAD Research Group. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014;22:5–13

Crossref PubMed

41. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al; Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:913–921

Google ScholarCrossref PubMed

42. Baum A, Scarpa J, Bruzelius E, Tamler R, Basu S, Faghmous J. Targeting weight loss interventions to reduce cardiovascular complications of type 2 diabetes: a machine learning-based post-hoc analysis of heterogeneous treatment effects in the Look AHEAD trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:808–815

Google ScholarCrossref PubMed

43. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al; STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes—5-year outcomes. *N Engl J Med* 2017;376:641–651

Google ScholarCrossref PubMed

44. Ikramuddin S, Korner J, Lee WJ, et al Durability of addition of Roux-en-Y gastric bypass to lifestyle intervention and medical management in achieving primary treatment goals for uncontrolled type 2 diabetes in mild to moderate obesity: a randomized control trial. *Diabetes Care* 2016;39:1510–1518

Google ScholarCrossref PubMed

45. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2011;377:1341–1352

Google ScholarCrossref PubMed

46. Davies M, Færch L, Jeppesen OK, et al; STEP 2 Study Group. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2021;397:971–984

Google ScholarCrossref PubMed

47. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322

Google ScholarCrossref PubMed

48. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154

Google ScholarPubMed

49. Rosenstock J, Wysham C, Frías JP, et al Efficacy and safety of a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist tirzepatide in patients with type 2 diabetes (SURPASS-1): a double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398:143–155

Google ScholarCrossref PubMed

50. Frías JP, Davies MJ, Rosenstock J, et al; SURPASS-2 Investigators. Tirzepatide versus semaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:503–515

Google ScholarCrossref PubMed

51. Franz MJ, Boucher JL, Ruten-Ramos S, VanWormer JJ. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet* 2015;115:1447–1463

Google ScholarCrossref PubMed

52. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, et al Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med* 2009;360:859–873

Google ScholarCrossref PubMed

53. de Souza RJ, Bray GA, Carey VJ, et al Effects of 4 weight-loss diets differing in fat, protein, and carbohydrate on fat mass, lean mass, visceral adipose tissue, and hepatic fat: results from the POUNDS LOST trial. *Am J Clin Nutr* 2012;95:614–625
 Google ScholarCrossref PubMed
54. Johnston BC, Kanters S, Bandayrel K, et al Comparison of weight loss among named diet programs in overweight and obese adults: a meta-analysis. *JAMA* 2014;312:923–933
 Google ScholarCrossref PubMed
55. Leung CW, Epel ES, Ritchie LD, Crawford PB, Laraia BA. Food insecurity is inversely associated with diet quality of lower-income adults. *J Acad Nutr Diet* 2014;114:1943–53.e2
 Google ScholarCrossref PubMed
56. Kahan S, Manson JE. Obesity treatment, beyond the guidelines: practical suggestions for clinical practice. *JAMA* 2019;321:1349–1350
 Google ScholarCrossref PubMed
57. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:459–471
 Google ScholarCrossref PubMed
58. Gudzone KA, Doshi RS, Mehta AK, et al Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2015;162:501–512
 Google ScholarCrossref PubMed
59. Bloom B, Mehta AK, Clark JM, Gudzone KA. Guideline-concordant weight-loss programs in an urban area are uncommon and difficult to identify through the internet. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:583–588
 Google ScholarCrossref PubMed
60. Tsai AG, Wadden TA. The evolution of very-low-calorie diets: an update and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)* 2006;14:1283–1293
 Google ScholarCrossref PubMed
61. Johansson K, Neovius M, Hemmingsson E. Effects of anti-obesity drugs, diet, and exercise on weight-loss maintenance after a very-low-calorie diet or low-calorie diet: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr* 2014;99:14–23
 Google ScholarCrossref PubMed
62. Batsis JA, Apolzan JW, Bagley PJ, et al A systematic review of dietary supplements and alternative therapies for weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29:1102–1113
 Google ScholarCrossref PubMed
63. Bessell E, Maunder A, Lauche R, Adams J, Sainsbury A, Fuller NR. Efficacy of dietary supplements containing isolated organic compounds for weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Int J Obes* 2021;45:1631–1643
 Google ScholarCrossref
64. Maunder A, Bessell E, Lauche R, Adams J, Sainsbury A, Fuller NR. Effectiveness of herbal medicines for weight loss: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020;22:891–903
 Google ScholarCrossref PubMed
65. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, et al Social determinants of health and diabetes: a scientific review. *Diabetes Care* 2020;44:258–279
 Google ScholarCrossref PubMed
66. Cai X, Yang W, Gao X, Zhou L, Han X, Ji L. Baseline body mass index and the efficacy of hypoglycemic treatment in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2016;11:e0166625
 Google ScholarCrossref PubMed
67. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al Clinical review: drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:363–370
 Google ScholarCrossref PubMed
68. Drugs.com. Phentermine [FDA prescribing information]. Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.drugs.com/pro/phentermine.html>
69. Apovian CM, Aronne LJ, Bessesen DH, et al; Endocrine Society. Pharmacological management of obesity: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:342–362
 Google ScholarCrossref PubMed
70. Fujioka K, O'Neil PM, Davies M, et al Early weight loss with liraglutide 3.0 mg predicts 1-year weight loss and is associated with improvements in clinical markers. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:2278–2288
 Google ScholarCrossref PubMed

71. Fujioka K, Plodkowski R, O'Neil PM, Gilder K, Walsh B, Greenway FL. The relationship between early weight loss and weight loss at 1 year with naltrexone ER/bupropion ER combination therapy. *Int J Obes* 2016;40:1369–1375
[Google ScholarCrossref](#)
72. Sullivan S. Endoscopic medical devices for primary obesity treatment in patients with diabetes. *Diabetes Spectr* 2017;30:258–264
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
73. Kahan S, Saunders KH, Kaplan LM. Combining obesity pharmacotherapy with endoscopic bariatric and metabolic therapies. *Techniques and Innovations in Gastrointestinal Endoscopy*. 2020;22:154–158
[Google ScholarCrossref](#)
74. Greenway FL, Aronne LJ, Raben A, et al A randomized, double-blind, placebo-controlled study of Gelesis100: a novel nonsystemic oral hydrogel for weight loss. *Obesity (Silver Spring)* 2019;27:205–216
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
75. O'Brien R, Johnson E, Haneuse S, et al Microvascular outcomes in patients with diabetes after bariatric surgery versus usual care: a matched cohort study. *Ann Intern Med* 2018;169:300–310
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
76. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al Bariatric-metabolic surgery versus conventional medical treatment in obese patients with type 2 diabetes: 5 year follow-up of an open-label, single-centre, randomised controlled trial. *Lancet* 2015;386:964–973
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
77. Halperin F, Ding SA, Simonson DC, et al Roux-en-Y gastric bypass surgery or lifestyle with intensive medical management in patients with type 2 diabetes: feasibility and 1-year results of a randomized clinical trial. *JAMA Surg* 2014;149:716–726
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
78. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, et al; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683–2693
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
79. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al Association of bariatric surgery with long-term remission of type 2 diabetes and with microvascular and macrovascular complications. *JAMA* 2014;311:2297–2304
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
80. Adams TD, Davidson LE, Litwin SE, et al Health benefits of gastric bypass surgery after 6 years. *JAMA* 2012;308:1122–1131
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
81. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med* 2007;357:741–752
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
82. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, et al; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10:653–662
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
83. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P, et al Bariatric surgery and long-term cardiovascular events. *JAMA* 2012;307:56–65
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
84. Adams TD, Gress RE, Smith SC, et al Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2007;357:753–761
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
85. Arterburn DE, Olsen MK, Smith VA, et al Association between bariatric surgery and long-term survival. *JAMA* 2015;313:62–70
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
86. Adams TD, Arterburn DE, Nathan DM, Eckel RH. Clinical outcomes of metabolic surgery: microvascular and macrovascular complications. *Diabetes Care* 2016;39:912–923
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
87. Sheng B, Truong K, Spitler H, Zhang L, Tong X, Chen L. The long-term effects of bariatric surgery on type 2 diabetes remission, microvascular and macrovascular complications, and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Surg* 2017;27:2724–2732
[Google ScholarCrossref PubMed](#)
88. Fisher DP, Johnson E, Haneuse S, et al Association between bariatric surgery and macrovascular disease outcomes in patients with type 2 diabetes and severe obesity. *JAMA* 2018;320:1570–1582
[Google ScholarCrossref PubMed](#)

89. Billeter AT, Scheurlen KM, Probst P, et al Meta-analysis of metabolic surgery versus medical treatment for microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus. *Br J Surg* 2018;105:168–181
Google ScholarCrossref PubMed
90. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al Association of metabolic surgery with major adverse cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2019;322:1271–1282
Google ScholarCrossref PubMed
91. Syn NL, Cummings DE, Wang LZ, et al Association of metabolic-bariatric surgery with long-term survival in adults with and without diabetes: a one-stage meta-analysis of matched cohort and prospective controlled studies with 174,772 participants. *Lancet* 2021;397:1830–1841
Google ScholarCrossref PubMed
92. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Diabetes for Health Professionals. Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.niddk.nih.gov/health-information/professionals/clinical-tools-patient-management/diabetes>
93. Isaman DJM, Rothberg AE, Herman WH. Reconciliation of type 2 diabetes remission rates in studies of Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetes Care* 2016;39:2247–2253
Google ScholarCrossref PubMed
94. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, et al Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia* 2015;58:1448–1453
Google ScholarCrossref PubMed
95. Arterburn DE, Bogart A, Sherwood NE, et al A multisite study of long-term remission and relapse of type 2 diabetes mellitus following gastric bypass. *Obes Surg* 2013;23:93–102
Google ScholarCrossref PubMed
96. Cohen RV, Pinheiro JC, Schiavon CA, Salles JE, Wajchenberg BL, Cummings DE. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. *Diabetes Care* 2012;35:1420–1428
Google ScholarCrossref PubMed
97. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamás H, et al Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2013;258:628–636; discussion 636–637
Google ScholarCrossref PubMed
98. Hsu CC, Almulaifi A, Chen JC, et al Effect of bariatric surgery vs medical treatment on type 2 diabetes in patients with body mass index lower than 35: five-year outcomes. *JAMA Surg* 2015;150:1117–1124
Google ScholarCrossref PubMed
99. Hariri K, Guevara D, Jayaram A, Kini SU, Herron DM, Fernandez-Ranvier G. Preoperative insulin therapy as a marker for type 2 diabetes remission in obese patients after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis* 2018;14:332–337
Google ScholarCrossref PubMed
100. Yu H, Di J, Bao Y, et al Visceral fat area as a new predictor of short-term diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery in Chinese patients with a body mass index less than 35 kg/m². *Surg Obes Relat Dis* 2015;11:6–11
Google ScholarCrossref PubMed
101. Kirwan JP, Aminian A, Kashyap SR, Burguera B, Brethauer SA, Schauer PR. Bariatric surgery in obese patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39:941–948
Google ScholarCrossref PubMed
102. Rubin JK, Hinrichs-Krapels S, Hesketh R, Martin A, Herman WH, Rubino F. Identifying barriers to appropriate use of metabolic/bariatric surgery for type 2 diabetes treatment: policy lab results. *Diabetes Care* 2016;39:954–963
Google ScholarCrossref PubMed
103. Fouse T, Schauer P. The socioeconomic impact of morbid obesity and factors affecting access to obesity surgery. *Surg Clin North Am* 2016;96:669–679
Google ScholarCrossref PubMed
104. Flum DR, Belle SH, King WC, et al; Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445–454
Google ScholarPubMed
105. Courcoulas AP, Christian NJ, Belle SH, et al; Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA* 2013;310:2416–2425
Google ScholarPubMed
106. Arterburn DE, Courcoulas AP. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ* 2014;349:g3961
Google ScholarCrossref PubMed
107. Young MT, Gebhart A, Phelan MJ, Nguyen NT. Use and outcomes of laparoscopic sleeve gastrectomy vs laparoscopic gastric bypass: analysis of the American College of Surgeons NSQIP. *J Am Coll Surg* 2015;220:880–885

Google ScholarCrossref PubMed

108. Aminian A, Brethauer SA, Kirwan JP, Kashyap SR, Burguera B, Schauer PR. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab* 2015;17:198–201

Google ScholarCrossref PubMed

109. Birkmeyer NJO, Dimick JB, Share D, et al; Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Hospital complication rates with bariatric surgery in Michigan. *JAMA* 2010;304:435–442

Google ScholarCrossref PubMed

110. Altieri MS, Yang J, Telem DA, et al Lap band outcomes from 19,221 patients across centers and over a decade within the state of New York. *Surg Endosc* 2016;30:1725–1732

Google ScholarCrossref PubMed

111. Hutter MM, Schirmer BD, Jones DB, et al First report from the American College of Surgeons Bariatric Surgery Center Network: laparoscopic sleeve gastrectomy has morbidity and effectiveness positioned between the band and the bypass. *Ann Surg* 2011;254:410–420; discussion 420–422

Google ScholarCrossref PubMed

112. Nguyen NT, Slone JA, Nguyen XMT, Hartman JS, Hoyt DB. A prospective randomized trial of laparoscopic gastric bypass versus laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity: outcomes, quality of life, and costs. *Ann Surg* 2009;250:631–641

Google ScholarCrossref PubMed

113. Courcoulas AP, King WC, Belle SH, et al Seven-year weight trajectories and health outcomes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) study. *JAMA Surg* 2018;153:427–434

Google ScholarCrossref PubMed

114. Birkmeyer JD, Finks JF, O'Reilly A, et al; Michigan Bariatric Surgery Collaborative. Surgical skill and complication rates after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2013;369:1434–1442

Google ScholarCrossref PubMed

115. Mechanick JI, Apovian C, Brethauer S, et al Clinical practice guidelines for the perioperative nutrition, metabolic, and nonsurgical support of patients undergoing bariatric procedures—2019 update: cosponsored by American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology, the Obesity Society, American Society for Metabolic & Bariatric Surgery, Obesity Medicine Association, and American Society of Anesthesiologists—executive summary. *Endocr Pract* 2019;25:1346–1359

Google ScholarPubMed

116. Service FJ, Thompson GB, Service FJ, Andrews JC, Collazo-Clavell ML, Lloyd RV. Hyperinsulinemic hypoglycemia with nesidioblastosis after gastric-bypass surgery. *N Engl J Med* 2005;353:249–254

Google ScholarCrossref PubMed

117. Sheehan A, Patti ME. Hypoglycemia after upper gastrointestinal surgery: clinical approach to assessment, diagnosis, and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2020;13:4469–4482

Google ScholarCrossref PubMed

118. Lee D, Dreyfuss JM, Sheehan A, Puleio A, Mulla CM, Patti ME. Glycemic patterns are distinct in post-bariatric hypoglycemia after gastric bypass (PBH-RYGB). *J Clin Endocrinol Metab* 2021;106:2291–2303

Google ScholarCrossref PubMed

119. Salehi M, Vella A, McLaughlin T, Patti ME. Hypoglycemia after gastric bypass surgery: current concepts and controversies. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:2815–2826

Google ScholarCrossref PubMed

120. Conason A, Teixeira J, Hsu CH, Puma L, Knafo D, Geliebter A. Substance use following bariatric weight loss surgery. *JAMA Surg* 2013;148:145–150

Google ScholarCrossref PubMed

121. Bhatti JA, Nathens AB, Thiruchelvam D, Grantcharov T, Goldstein BI, Redelmeier DA. Self-harm emergencies after bariatric surgery: a population-based cohort study. *JAMA Surg* 2016;151:226–232

Google ScholarCrossref PubMed

122. Peterhänsel C, Petroff D, Klinitzke G, Kersting A, Wagner B. Risk of completed suicide after bariatric surgery: a systematic review. *Obes Rev* 2013;14:369–382

Google ScholarCrossref PubMed

123. Jakobsen GS, Småstuen MC, Sandbu R, et al Association of bariatric surgery vs medical obesity treatment with long-term medical complications and obesity-related comorbidities. *JAMA* 2018;319:291–301

Google ScholarCrossref PubMed

124. King WC, Chen JY, Mitchell JE, et al Prevalence of alcohol use disorders before and after bariatric surgery. *JAMA* 2012;307:2516–2525

Google ScholarCrossref PubMed

125. Young-Hyman D, Peyrot M. Psychosocial Care for People with Diabetes. 1st ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2012
Google ScholarCrossref
126. Greenberg I, Sogg S, M Perna F. Behavioral and psychological care in weight loss surgery: best practice update. Obesity (Silver Spring) 2009;17:880–884
Google ScholarCrossref PubMed
127. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al Nutrition therapy for adults with diabetes or prediabetes: a consensus report. Diabetes Care 2019;42:731–754
Google ScholarCrossref PubMed
128. IBM. Micromedex Red Book. Accessed 9 November 2022. Available from <https://www.ibm.com/products/micromedex-red-book>
129. Data.Medicaid.gov. NADAC (National Average Drug Acquisition Cost). Accessed 4 October 2022. Available from <https://data.medicaid.gov/dataset/dfa2ab14-06c2-457a-9e36-5cb6d80f8d93>
130. U.S. National Library of Medicine. Phentermine–phentermine hydrochloride capsule. Accessed 17 October 2022. Available from <https://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?setid=737eef3b-9a6b-4ab3-a25c-49d84d2a0197>
131. Nalpropion Pharmaceuticals. Contrave (naltrexone HCl/bupropion HCl) extended-release tablets. Accessed 17 October 2022. Available at <https://contrave.com>
132. CHEPLAPHARM and H2-Pharma. Xenical (orlistat). Accessed 17 October 2022. Available from <https://xenical.com>
133. Vivus. Qsymia (phentermine and topiramate extended-release) capsules. Accessed 17 October 2022. Available from <https://qsymia.com>
134. Novo Nordisk. Saxenda (liraglutide injection 3 mg). Accessed 17 October 2022. Available from <https://www.saxenda.com>
135. Aronne LJ, Wadden TA, Peterson C, Winslow D, Odeh S, Gadde KM. Evaluation of phentermine and topiramate versus phentermine/topiramate extended-release in obese adults. Obesity (Silver Spring) 2013;21:2163–2171
Google ScholarCrossref PubMed

9. Фармакологічні підходи до лікування глікемії: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

Рекомендації

9.1 Більшість пацієнтів із ЦД 1 типу потрібно лікувати за допомогою декількох щоденних ін'єкцій прандіального та базального інсуліну або безперервної підшкірної інфузії інсуліну. **A**

9.2 Більшість пацієнтів з ЦД 1 типу для зниження ризику гіпоглікемії повинні використовувати аналоги інсуліну швидкої дії. **A**

9.3 Розгляньте можливість навчання пацієнтів з ЦД 1 типу узгодженню дози прандіального інсуліну зі спожитими вуглеводами, вмістом жирів та білків та передбачуваної фізичної активності. **B**

Інсулінотерапія

Оскільки ключовою особливістю ЦД 1 типу є повне чи майже повне порушення функції β-клітин, інсулінотерапія має важливе значення для пацієнтів з ЦД 1 типу. Недостатня секреція інсуліну спричинює не тільки гіперглікемію, а й системні порушення обміну речовин, такі як гіпертригліцеридемія і кетоацидоз, так само як і тканинний катаболізм, що може загрожувати життю. Тяжкій метаболічній декомпенсації можна було запобігти в основному за допомогою ін'єкцій один або два рази на день протягом шести або семи десятиліть після відкриття інсуліну. Протягом останніх трьох десятиліть зібрано докази щодо застосування декількох щоденних ін'єкцій інсуліну чи його безперервного підшкірного введення через інсулінову помпу, що забезпечує найкраще поєднання ефективності та безпеки у пацієнтів з ЦД 1 типу.

У дослідженні «Контроль та ускладнення діабету (DDCT)» було продемонстровано, що застосування інтенсивної терапії з кількома щоденними ін'єкціями інсуліну чи безперервного підшкірного введення знижувало рівень HbA_{1c} і було пов'язане з покращенням довгострокових результатів (1-3). Дослідження проводили з використанням людських

інсулінів короткої (звичайної) та середньої тривалості дії (нейтральний протамін Хагедорна (НПХ інсулін)). У цьому знаковому дослідженні інтенсивний контроль глікемії з більш низьким рівнем HbA_{1c} (7%) призвів до зниження частоти мікроваскулярних ускладнень на ~ 50% протягом 6 років лікування. Незважаючи на кращі мікро- і макросудинні наслідки, а також позитивний вплив на рівень смертності з будь-якої причини інтенсивна терапія була пов'язана з більшою частотою важкої гіпоглікемії, ніж звичайне лікування (62 порівняно з 19 епізодами на 100 пацієнт-років терапії). Спостереження за пацієнтами у дослідженні DCCT понад 10 років після активного лікувального компоненту дослідження продемонструвало більш низьку частоту макросудинних і мікросудинних ускладнень у групі, яка отримувала інтенсивне лікування (2,4).

Схеми інсулінотерапії зазвичай складаються з базального інсуліну, інсуліну під час їжі та коригувального інсуліну (5). Базальний інсулін включає інсулін NPH, аналоги інсуліну тривалої дії та безперервну доставку інсуліну швидкої дії через інсулінову помпу. Аналоги базального інсуліну мають довшу тривалість дії з більш низькою концентрацією в плазмі і профілем активності, ніж НПХ інсулін; аналоги швидкої дії мають швидший початок і пік та меншу тривалість дії, ніж звичайний людський інсулін. У пацієнтів із ЦД 1 типу лікування аналогами інсулінів асоціюється з меншою частотою гіпоглікемії та збільшення маси тіла, а також зниженням рівня HbA_{1c} у порівнянні з людськими інсулінами (6-8). Зовсім недавно були представлені дві нові ін'єкційні композиції інсуліну з покращеними профілями швидкої дії. Інгаляційний людський інсулін має швидкий пік та скорочену тривалість дії у порівнянні з аналогами інсуліну швидкої дії і може спричинити меншу гіпоглікемію та збільшення маси тіла (9), аналоги інсуліну більш швидкої дії, інсуліни аспарт та лізпро знижують амплітуду післяпрандіальної глікемії краще, ніж аналоги швидкої дії (10-12). Крім того, базальні аналоги інсулінів більш тривалої дії (гларгін-300 або деглюдек) можуть призводити до нижчого ризику гіпоглікемії у порівнянні з гларгіном 100 Од/мл у пацієнтів із ЦД 1 типу (13,14). Незважаючи на переваги аналогів інсуліну у пацієнтів із ЦД 1 типу, для деяких пацієнтів витрати та/або інтенсивність лікування, необхідні для їх використання, є надмірними. Існує декілька підходів до лікування інсуліном, і головною рекомендацією щодо лікування ЦД 1 є те, що певна форма інсуліну надається незапланованим режимом, призначеним для окремого пацієнта, щоб захистити їх від діабетичного кетоацидозу та уникнути значної гіпоглікемії, докладаючи всіх зусиль для досягнення цільового рівня глікемії для пацієнта.

Більшість досліджень, що порівнюють ефективність багаторазових ін'єкцій та безперервної підшкірної інфузії (помпова терапія), були відносно невеликими та нетривалими. Однак систематичний огляд та метааналіз продемонстрували, що лікування з використанням помп має незначні переваги у зниженні рівня HbA_{1c} (-0,3% [95% ДІ від -0,58 до -0,02]) і частоти важкої гіпоглікемії у дітей та дорослих (15). Не існує рекомендацій щодо вибору того, яка форма введення інсуліну є найкращою для конкретного пацієнта (ін'єкційна або помпова); необхідні подальші дослідження для створення настанов з вибору тактики лікування (16). Впровадження у клінічну практику апаратів безперервного моніторингу глікемії виявилось корисним для людей, які використовують інсулінотерапію. Його використання в даний час вважається стандартом догляду для більшості людей з діабетом 1 типу (5) (див. Розділ 7, «Технологія діабету»). При використанні інсулінових помп з сенсорами контролю глікемії у пацієнтів з ЦД 1 типу спостерігалось зниження частоти нічної гіпоглікемії внаслідок автоматичного призупинення введення інсуліну при досягненні заданого рівня глікемії (16-18). При виборі системи доставки інсуліну слід враховувати переваги для пацієнта, вартість, режим інсулінотерапії та можливості самоконтролю (див. Розділ 7 «Технологічне забезпечення лікування діабету»).

Американська адміністрація з контролю за продуктами та ліками (FDA) затвердила застосування гібридних помпових систем замкнутого циклу (так званих автоматизованими системами доставки інсуліну [АСД]). Безпека та ефективність застосування гібридних систем замкнутого циклу у підлітків та дорослих із ЦД 1 типу була підтверджена в літературі (19,20), і дані свідчать про те, що помпова система замкнутого циклу більш ефективна порівняно з

сенсоррегульованою помповою терапією для контролю рівня глікемії та зниження частоти гіпоглікемії (не більше 3 на місяць) у дітей та дорослих із ЦД 1 типу (21). У міжнародному 6-місячному дослідженні з використанням системи помп замкнутого циклу у пацієнтів з ЦД 1 типу віком менше 14 років показано, що така терапія пов'язана з більшим відсотком часу, проведеного в цільовому глікемічному діапазоні, зниженням середнього рівня глюкози і HbA_{1c} та з нижчим відсотком часу, проведеного в гіпоглікемії, порівняно із застосуванням сенсоррегульованої системи насосів (22).

Інтенсивне лікування інсуліном з використанням безперервної підшкірної інфузії (помпова терапія) та постійний моніторинг рівня глюкози слід розглядати у більшості пацієнтів. Автоматизовані системи доставки інсуліну можуть бути розглянуті у дорослих пацієнтів із ЦД 1 типу, які мають навик їх використання (самостійно або з доглядальником), з метою подовження часу, проведеного в цільовому глікемічному діапазоні, зменшення рівня HbA_{1c} та ризику гіпоглікемії (22). Див. Розділ 7 «Технологічне забезпечення лікування діабету», в якому обговорюються пристрої для доставки інсуліну.

Загалом, пацієнтам із ЦД 1 типу потрібно 50% добової дози інсуліну у вигляді базального інсуліну та 50% у вигляді прандіального, але це залежить від ряду факторів, включаючи те, чи споживає людина нижчу або вищу кількість вуглеводів. Як правило, потреба в інсуліні може бути визначена на основі маси тіла пацієнта, при цьому типові дози становлять від 0,4 до 1,0 Од/кг/добу. Під час статевого дозрівання, вагітності та певних захворювань існує потреба у збільшенні дози інсуліну. У настановах *Американської діабетичної асоціації* та *JDRF type 1 Diabetes Sourcebook* рекомендована типова стартова доза для лікування метаболічно стабільних пацієнтів з ЦД 1 типу становить 0,5 Од/кг/добу, причому половина цієї дози вводиться у вигляді прандіального інсуліну і використовується для контролю рівня глюкози в крові після їжі, інша половина – у вигляді базального інсуліну для контролю глікемії в період між прийомами їжі (23); ці настанови містять детальну інформацію про інтенсифікацію терапії для задоволення індивідуальних потреб. Крім того, ретельний огляд принципів лікування ЦД 1 типу, опублікований в позиційній заяві Американської діабетичної асоціації «Ведення діабету 1 типу впродовж життя» (24).

Типові схеми багаторазових ін'єкцій інсуліну і пацієнтів з ЦД 1 типу поєднують введення інсулінів короткої дії (прандіальні) перед вживанням їжі з ін'єкціями інсуліну більш тривалої дії (базальний), як правило, на ніч і натщесерце. Доза базального інсуліну титрується до досягнення цільового рівня глікемії натще. Підвищення рівня глікемії після їжі краще контролювати своєчасним введенням прандіального інсуліну. Оптимальний час введення прандіального інсуліну варіює залежно від фармакокінетики препарату (звичайний, аналог інсуліну короткої дії, інгаляційний), рівня глюкози в крові перед їжею та споживання вуглеводів. Отже, рекомендації щодо введення інсуліну повинні бути індивідуальними. Фізіологічна секреція інсуліну змінюється залежно від глікемії, об'єму їжі та потреби тканин в глюкозі. Щоб наблизитись до фізіологічної секреції інсуліну у людини, в лікуванні пацієнтів із ЦД 1 типу інсуліном використовують розроблені стратегії коригування доз на основі прогнозованих потреб. Таким чином, навчання пацієнтів основам корекції дози прандіального інсуліну з урахуванням споживання вуглеводів, рівня глюкози перед початком їжі та передбачуваної активності, може бути ефективним і повинно пропонуватися більшості пацієнтів (25,26). Для пацієнтів, у яких підрахунок вуглеводів є ефективним, оцінка вмісту жиру та білку в стравах може використовуватися для визначення дози інсуліну для отримання додаткової користі (27). (див. Розділ 5, «Сприяння позитивній поведінці щодо здоров'я та благополуччя для покращення результатів здоров'я»).

Консенсусний звіт ADA/Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) за 2021 рік щодо лікування діабету 1 типу у дорослих узагальнює різні схеми інсуліну та стратегії

моніторингу глюкози в осіб з діабетом 1 типу (рис. 9.1) (5).

Representative relative attributes of insulin delivery approaches in people with type 1 diabetes¹

Injected insulin regimens	Flexibility	Lower risk of hypoglycemia	Higher costs
MDI with LAA + RAA or URAA	+++	+++	+++
Less-preferred, alternative injected insulin regimens			
MDI with NPH + RAA or URAA	++	++	++
MDI with NPH + short-acting (regular) insulin	++	+	+
Two daily injections with NPH + short-acting (regular) insulin or premixed	+	+	+
Continuous insulin infusion regimens	Flexibility	Lower risk of hypoglycemia	Higher costs
Hybrid closed-loop technology	+++++	+++++	+++++
Insulin pump with threshold/predictive low-glucose suspend	++++	++++	++++
Insulin pump therapy without automation	+++	+++	++++

Вибір схем інсуліну у людей з діабетом 1 типу. Безперервний моніторинг глюкози покращує результати при введенні або введенні інсуліну і перевершує моніторинг рівня глюкози в крові. Інгаляційний інсулін можна використовувати замість ін'єкційного прандіального інсуліну в США. Кількість плюсових ознак (+) є оцінкою відносного зв'язку режиму з підвищеною гнучкістю, меншим ризиком гіпоглікемії та вищими витратами між розглянутими схемами. ЛАА, аналог інсуліну тривалої дії; MDI, багаторазові щоденні ін'єкції; РАА, аналог інсуліну швидкої дії; URAA, аналог інсуліну ультрашвидкої дії. Передруковано з Holt et al. (5).

Техніка ін'єкції інсуліну

Організація правильного розуміння техніки ін'єкцій інсуліну пацієнтом та/або доглядачем є важливою для оптимізації контролю рівня глюкози та безпеки використання інсуліну. Таким чином, важливе правильне введення інсуліну у відповідні тканини. Були опубліковані інші рекомендації, в яких описуються найкращі техніки виконання ін'єкцій інсуліну (28). Правильна техніка включає виконання ін'єкцій у відповідні ділянки тіла, зміну місця ін'єкції, відповідний догляд за місцем ін'єкції для уникнення інфікування чи інших ускладнень, а також уникнення внутрішньом'язового (ВМ) введення інсуліну.

Екзогенний інсулін слід вводити в підшкірну клітковину, а не внутрішньом'язово. Рекомендовані місця для виконання ін'єкції інсуліну включають живіт, стегна, сідниці та плече. Оскільки абсорбція інсуліну з місць виконання ВМ ін'єкцій відрізняється залежно від активності м'язів. Ненавмисна ВМ ін'єкція може призвести до непередбачуваного всмоктування інсуліну і варіативного впливу на рівень глюкози; тому в декількох повідомленнях ВМ ін'єкції інсуліну пов'язували з частотою та незрозумілими гіпоглікеміями. Ризик ВМ введення інсуліну підвищується у молодих та худих пацієнтів при виконанні ін'єкцій у кінцівки, а не у ділянки тулуба (живіт та сідниці), також при використанні довгих голок. Нещодавні дані підтверджують ефективність та добру толерантність при використанні коротких голок (наприклад, шприц-ручки з довжиною голки 4 мм) у порівнянні з довгими, включаючи дослідження, проведені у дорослих пацієнтів з ожирінням (29).

Зміна місця ін'єкції додатково необхідна, щоб уникнути ліпогіпертрофії - накопичення підшкірного жиру у відповідь на адипогенну дію інсуліну в місці багаторазових ін'єкцій. Ліпогіпертрофія проявляється у вигляді м'яких, гладких піднятих ділянок на кілька сантиметрів і може сприяти безладній абсорбції інсуліну, підвищеній глікемічній

варіабельності та незрозумілим гіпоглікемічним епізодам. Пацієнти та/або особи, що здійснюють догляд за ними, повинні бути інформовані щодо правильної зміни місця ін'єкції та навчені розпізнавати та уникати ділянок ліпогіпертрофії. Як зазначено в таблиці 4.1, перевірка місця ін'єкції інсуліну на наявність ліпогіпертрофії, а також оцінка використання ін'єкційного пристрою та правильності ін'єкційної методики є ключовими компонентами всебічної медичної оцінки діабету та плану лікування. Правильна техніка виконання ін'єкцій інсуліну може сприяти більш ефективному використанню інсулінотерапії і, таким чином, має потенціал для покращення клінічного перебігу діабету.

Лікування цукрового діабету 1 типу не інсуліном

У якості доповнення до лікування ЦД 1 типу інсуліном вивчалась ефективність застосування ін'єкційних та пероральних препаратів, що знижують рівень глікемії. Прамлінтид є препаратом природного пептиду β-клітин аміліну і схвалений для застосування у дорослих із ЦД 1 типу. Результати РКД з додавання прамлінтиду до інсулінотерапії свідчать про помірне зниження рівня HbA_{1c} (0,3-0,4%) та маси тіла (~1 кг) (30-33). Аналогічні результати були отримані при дослідженні декількох препаратів, що в даний час схвалені для лікування тільки ЦД 2 типу. Додавання метформіну до лікування дорослих з ЦД типу 1 спричинило незначне зниження маси тіла та рівня ліпідів, однак не покращило рівень HbA_{1c} (34,35). Додавання до інсулінотерапії агоністу рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 (аГПП-1) ліраглутиду 1,8 мг у пацієнтів з ЦД 1 типу у порівнянні з ізольованим застосуванням інсуліну спричинило незначне (~0,4%) зниження рівня HbA_{1c}, а також зменшення маси тіла ~5 кг (36,37). Подібним чином, додавання до інсулінотерапії інгібітора натрій-глюкозного котранспортера 2 (ІНЗКТГ 2) було пов'язане з покращенням рівня HbA_{1c} та зменшенням маси тіла і поліпшенням АТ (38-40); однак використання ІНЗКТГ 2 також пов'язане з більшою кількістю побічних ефектів, включаючи кетоацидоз. Ризики та переваги застосування допоміжних препаратів продовжують вивчатись одночасно з процесом законодавчого врегулювання їх використання; однак на даний момент застосування цих препаратів у контексті ЦД 1 типу не дозволене (41).

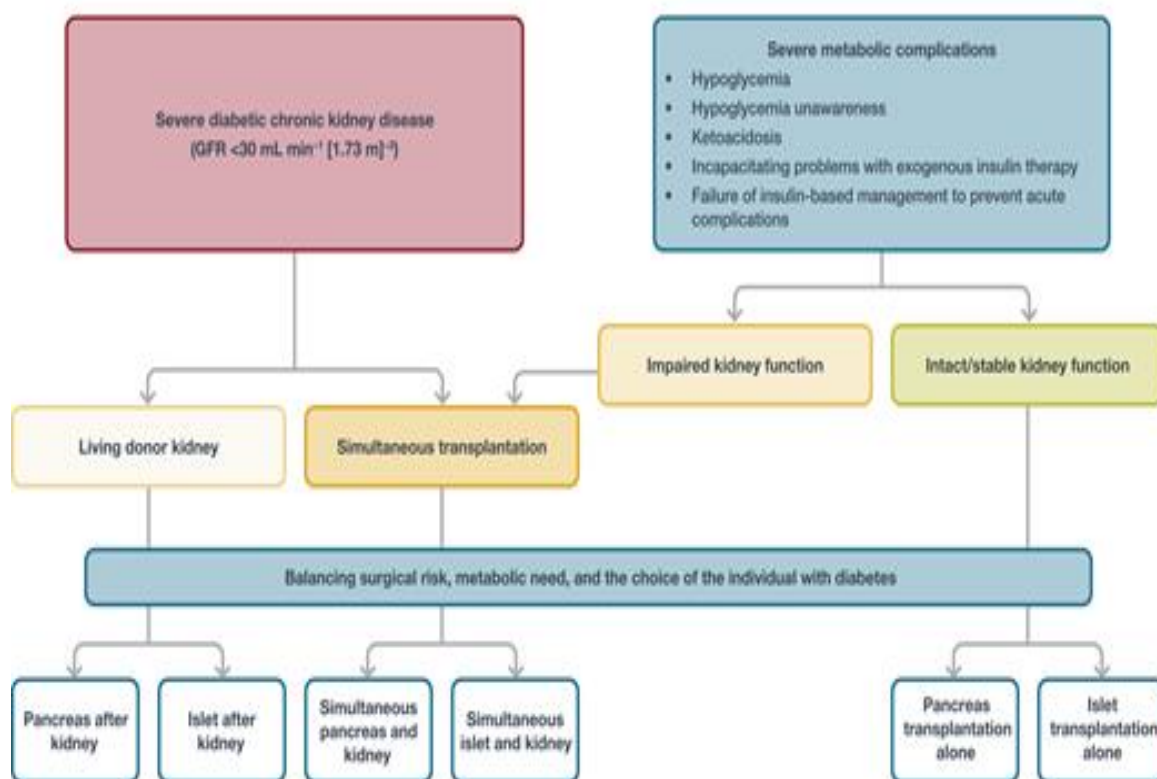
Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами прамлінтид, ексенатид та сотагліфлозин в Україні не зареєстровані.

ХІРУРГІЧНЕ ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ

Трансплантація підшлункової залози та острівців Лангерганса

Трансплантація підшлункової залози та острівців Лангерганса нормалізує рівень глюкози в крові, однак з метою уникнення відторгнення трансплантата і рецидиву аутоімунного руйнування острівців вона потребує імуносупресії пожиттєво. Враховуючи потенційні несприятливі наслідки імуносупресивної терапії, трансплантацію підшлункової залози слід проводити пацієнтам з ЦД 1 типу, які одночасно потребують трансплантації нирки, пацієнтам після трансплантації нирок або з рецидивуючим кетоацидозом або важкою гіпоглікемією, що утримуються незважаючи на лікування для зниження цукру крові (42).

Консенсусний звіт ADA/EASD за 2021 рік щодо лікування діабету 1 типу у дорослих пропонує спрощений огляд показань до β-клітинної замісної терапії у пацієнтів з діабетом 1 типу (мал.9.2) (5).

Simplified overview of indications for β -cell replacement therapy in people with type 1 diabetes

Спрощений огляд показань до β -клітинної замісної терапії у людей з діабетом 1 типу. Двома основними формами β -клітинної замісної терапії є трансплантація цілої підшлункової залози або трансплантація острівцевих клітин. Замісну терапію β -клітинами можна поєднувати з трансплантацією нирки, якщо людина має термінальну стадію ниркової недостатності, яка може проводитися одночасно або після трансплантації нирки. Всі рішення про трансплантацію повинні збалансувати хірургічний ризик, метаболічні потреби та вибір людини з діабетом. ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації. Передруковано з Holt et al. (5).

МЕДИКАМЕНТОЗНА ТЕРАПІЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ

Рекомендації

9.4а Поведінка щодо здорового способу життя, навчання та підтримка самоконтролю діабету, уникнення клінічної інерції та соціальні детермінанти здоров'я слід враховувати при лікуванні зниження рівня глюкози при діабеті 2 типу. Фармакологічна терапія повинна керуватися особистісно-орієнтованими факторами лікування, включаючи супутні захворювання та цілі лікування. **А**

9.4б У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та встановленим/високим ризиком розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, серцевої недостатності та/або хронічної хвороби нирок схема лікування повинна включати засоби, що знижують кардіоренальний ризик (рис. 9.3 та табл. 9.1). **А**

9.4в Слід враховувати фармакологічні підходи, які забезпечують адекватну ефективність для досягнення та підтримки цілей лікування, такі як метформін або інші засоби, включаючи комбіновану терапію (рис. 9.3 та табл. 9.1). **А**

9.4г Контроль ваги є ефективним компонентом лікування зниження рівня глюкози при діабеті 2 типу. Схема глюкозознижувального лікування повинна враховувати підходи, що підтримують цілі контролю ваги (рис. 9.3 і табл. 9.1). **А**

9.5 Прийом метформіну слід продовжувати після початку інсулінотерапії (за винятком випадків, коли він протипоказаний або не переноситься) для отримання постійних глікемічних та метаболічних переваг. **А**

9.6 У деяких пацієнтів із ЦД 2 типу для ініціації лікування може розглядатися рання комбінована пероральна цукрознижуюча терапія. **А**

9.7 Раннє введення до схеми лікування інсуліну слід розглядати, якщо є ознаки катаболізму (втрата маси тіла), наявні симптоми гіперглікемії або рівень HbA_{1c} (> 10%) чи рівень глюкози в крові ($\geq 16,7$ ммоль/л) є дуже високими. **Е**

9.8 При виборі препаратів для медикаментозної терапії слід використовувати пацієнт-орієнтований підхід. Слід розглянути питання наявності супутніх серцевих, ниркових захворювань, ефективність, ризик гіпоглікемії, вплив на масу тіла, вартість, ризик побічних ефектів і користь для пацієнта (таблиця 9.1 та рис. 9.1). **Е**

9.9 У пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленою наявністю АСССЗ або високий ССР, встановлене захворювання нирок або серцева недостатність в якості частини цукрознижуючої терапії рекомендується застосування ІЗКТГ 2 та/або аГПП-1, що продемонстрували користь для серцево-судинних захворювань незалежно від рівня А1С (таблиця 9.1, таблиця 10.3.В, таблиця 10.3.С) (рис. 9.1) див. розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» для отримання детальної інформації про рекомендації щодо зниження ризику серцево-судинної системи). **А**

9.10 У пацієнтів із ЦД 2 типу надавати перевагу аГПП-1, а не інсуліну, коли це можливо. **А**

9.11 Якщо використовується інсулін, рекомендується комбінована терапія з агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 для більшої ефективності, тривалості ефекту лікування, а також користі для маси тіла та гіпоглікемії. **А**

9.12 Не слід відкладати інтенсифікацію лікування у пацієнтів із ЦД 2 типу з відсутністю прогресу у досягненні терапевтичних цілей. **В**

9.13 Схему лікування слід оцінювати через регулярні інтервали часу (кожні 3-6 місяців) і, за необхідністю, коригувати з урахуванням появи нових факторів ризику (рис. 4.1 та таблиця 9.1). **Е**

9.14 Клініцисти повинні знати про можливість передозування базального інсуліну. Клінічні сигнали, які можуть вказувати на неадекватність дози базального інсуліну, включають дозу більше $\sim 0,5$ МО/кг, високий рівень глікемії перед сном і до ранку або після їжі, гіпоглікемія (усвідомлена або невідома) та висока варіабельність глікемії. Клінічні сигнали повинні спонукати до подальшої індивідуалізації терапії. **Е**

Таблиця 9.1. Специфічні медикаментозні фактори та фактори зі сторони пацієнта, які слід враховувати при виборі схеми цукрознижуючої терапії у дорослих з ЦД 2 типу

	Ефективність	Гіпоглікемія	Зміна маси тіла	СС ефекти		Вартість	Оральні/ПШ	Ниркові ефекти		Особливості застосування
				АСССЗ	ЗСН			Прогресування /ДХН	Спосіб дозування/застосування*	
Метформін	Висока	Ні	Нейтрально (незначна втрата)	Потенційна користь	Нейтральні	Низька	Оральні	Нейтральні	Протипоказання при рШКФ<30	Загальні шлунково-кишкові побічні ефекти (діарея, нудота) Потенційний розвиток дефіциту вітаміну В ₁₂
Інгібітори НЗКТГ-2	Середня	Ні	Втрата (помірна)	Користь: емпагліфлозин дапагліфлозин канагліфлозин ертугліфлозин	Користь: емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин	Висока	Оральні	Користь: канагліфлозин, емпагліфлозин дапагліфлозин	Ниркові дози потребують корекції (канагліфлозин, дапагліфлозин, ампагліфлозин, ертугліфлозин)	Чорна скринька FDA: ризик ампутації (канагліфлозин) Ризик переломів (канагліфлозин) Ризик ДКА (усі препарати, рідше при ЦД 2 типу) Інфекції сечостатевого шляху. Ризик гіповолемії, гіпотензії, ХС ЛПНЩ. Ризик гангрен Фурн'є
аГПП-1	Висока	Ні	Втрата	Нейтральні : ліксізенаїд Користь: ліраглуїд+ >семаглуїд >ексенатид з подовженим вивільненням	Нейтральні	Висока	ПШ	Користь: ліраглуїд	Ниркові дози потребують корекції (ексенатид, ліксізенаїд) З обережністю на початку лікування чи при збільшенні дози - потенційний ризик гострої ниркової недостатності	Чорна скринька FDA: ризик С-клітинної тиреоїдної пухлини (ліраглуїд, альбіглуїд, дулаглуїд, ексенатид з подовженим вивільненням). Шлунково-кишкові побічні ефекти (нудота, блювання, діарея) Реакція в місцях ін'єкцій. Ризик гострого панкреатиту

Інгібітори ДПП-4		Середня	Ні	Нейтрально	Нейтральні	Потенційний ризик: саксагліптин, алогліптин	Висока	Оральні	Нейтральні	Ниркові дози потребують корекції (ситагліптин, саксагліптин, алогліптин); можна використовувати при порушенні функції нирок. Лінагліптин не потребує корекції дози	Потенційний ризик гострого панкреатиту. Біль у суглобах
Тіазолідиндіони		Висока	Ні	Збільшення	Потенційна користь: піоглітазону	Збільшення ризику	Низька	Оральні	Нейтральні	Немає потреби у корекції дози. Загалом не рекомендовані при порушенні функції нирок через потенційну здатність до затримки рідини	Чорна скринька FDA: засійна серцева недостатність (піоглітазон, росіглітазон). Затримка рідини (набряки, серцева недостатність). Користь при НАСГ. Ризик переломів. Рак сечового міхура (піоглітазон) ХС-ЛПНЩ (росіглітазон)
Похідні сілфонілсечовини (2 покоління)		Висока	так	Збільшення	Нейтральні	Нейтральні	Низька	Оральні	Нейтральні	Глібурид: не рекомендується. Гліпізид та глімепірид: обережний початок лікування для уникнення гіпоглікемії	Особливе застереження FDA: щодо ризику зростання серцево-судинної смертності, що базується на дослідженнях старих препаратів сульфонілсечовини (толбутамід)
Інсулін	Людський інсулін	Нийвища	Так	Збільшення	Нейтральні	Нейтральні	Низька	ПШ	Нейтральні	Застосування низьких доз інсуліну потребує зниження рШКФ; титрувати до клінічної відповіді	Реакція в місцях ін'єкцій. Підвищений ризик гіпоглікемії при застосуванні людських інсулінів (НПХ чи готових сумішей) у порівнянні з аналогами
	Висока						ПШ				

Примітки: * Для отримання специфічних рекомендацій щодо дозування зверніться до інструкції про застосування. +Користь при ССЗ підтверджена FDA. ЗСН – застійна серцева недостатність; СС – серцево-судинні; ДПП-4 – дипептидилпептидаза-4; ДКА – діабетичний кетоацидоз; ДХН – діабетична хвороба нирок; аГПП-1 – агоністи рецептора глюкагоноподібного пептиду-1; НАСГ – неалкогольний стеатогепатит; НЗКТГ-2 – натрійзалежний котранспортер глюкози 2 типу; ПШ – підшкірна; ЦД 2 типу – цукровий діабет 2 типу.

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: канагліфлозин, ертугліфлозин, ліксізенатид, ексенатид, альбіглютид, дулаглютид, алогліптин, лінагліптин, росіглітазон та толбутамід в Україні не зареєстровані. Міжнародна непатентована назва лікарського засобу глібурид – глібенкламід.

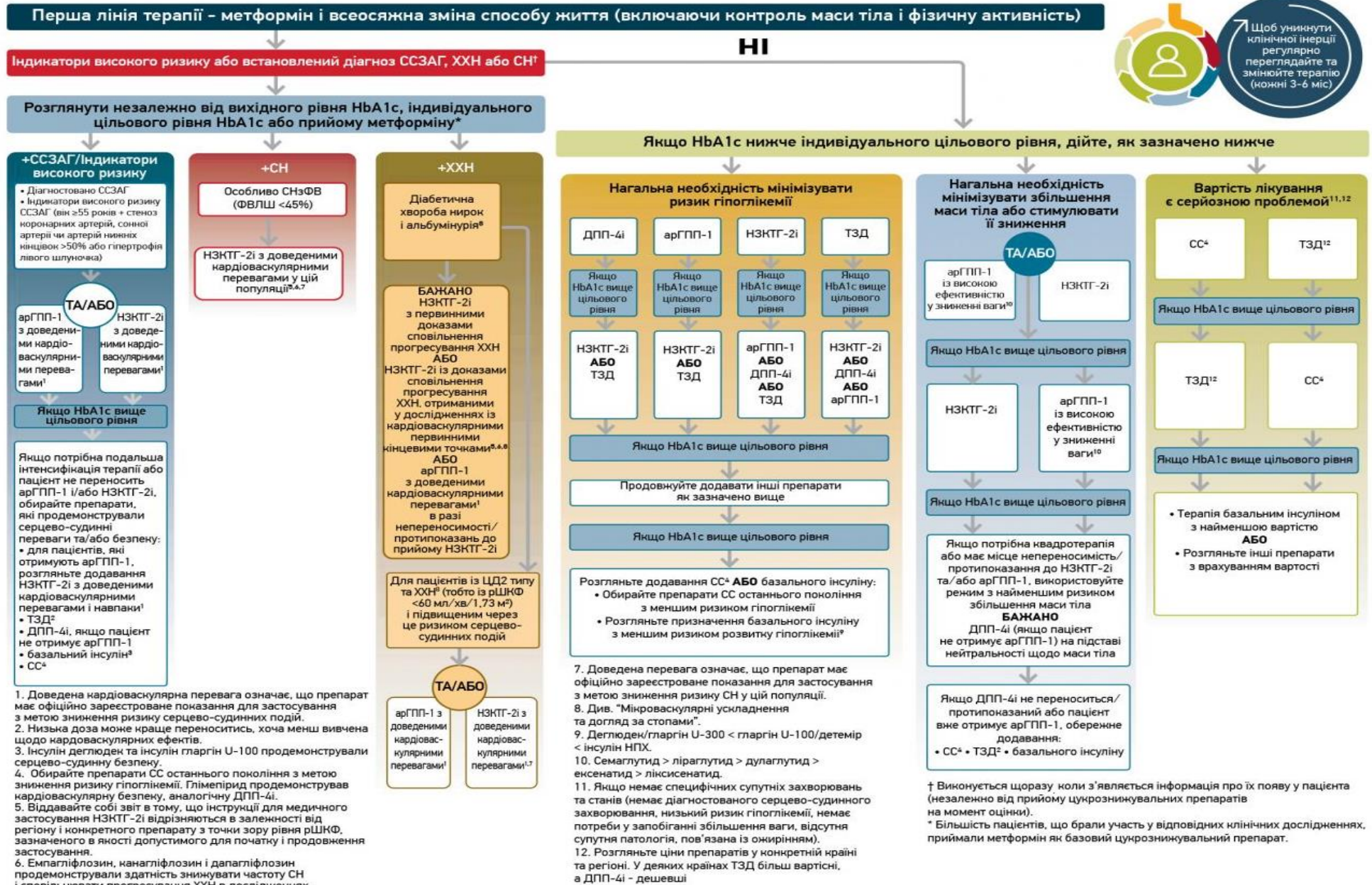


Рисунок 9.1. Цукрознижуюча терапія при ЦД 2 типу (ADA, 2021)

Консенсусна доповідь Американської діабетичної асоціації та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету «Менеджмент гіперглікемії при цукровому діабеті 2 типу, 2022» та (43-45) рекомендує застосовувати пацієнт-орієнтований підхід під час вибору фармакологічного лікування 2 типу. Він включає врахування ефективності та ключових факторів зі сторони пацієнта, ідентифіковані цілі глікемії та ваги, вплив на вагу, гіпоглікемія та кардіренальний захист (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» та Розділ 11 «Хронічна хвороба нирок та управління ризиками»), основні фізіологічні фактори, профілі побічних ефектів препаратів, складність схеми, вибір режиму для оптимізації використання ліків та зменшення припинення лікування, і доступ, вартість і доступність ліків. Разом з будь-якою медикаментозною терапією пацієнту слід наголосити на необхідності корекції способу життя, що покращує стан здоров'я (див. Розділ 5 «Сприяння позитивній поведінці та благополуччю для здоров'я для покращення результатів здоров'я»). Розділ 13 «Люди похилого віку» та розділ 14 «Діти та підлітки» містять рекомендації, специфічні для літніх людей, а також для дітей та підлітків з діабетом 2 типу відповідно. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» та розділ 11 «Хронічна хвороба нирок та управління ризиками» містять рекомендації щодо використання препаратів, що знижують рівень глюкози, у лікуванні серцево-судинних та ниркових захворювань відповідно.

Вибір цукорпонижуючої терапії

Поведінка щодо здорового способу життя, самоконтроль діабету, освіта та підтримка, уникнення клінічної інерції та соціальні детермінанти здоров'я слід враховувати при лікуванні зниження рівня глюкози при діабеті 2 типу. Фармакологічна терапія повинна керуватися особистісно-орієнтованими факторами лікування, включаючи супутні захворювання та цілі лікування. Фармакотерапію слід починати під час діагностики діабету 2 типу, якщо немає протипоказань. Слід враховувати фармакологічні підходи, які забезпечують ефективність для досягнення цілей лікування, такі як метформін або інші засоби, включаючи комбіновану терапію, які забезпечують адекватну ефективність для досягнення та підтримки цілей лікування (45). У дорослих з цукровим діабетом 2 типу та встановленим/високим ризиком атеросклеротичного серцево-судинного захворювання (АСССЗ), серцевої недостатності (СН) та/або хронічної хвороби нирок (ХХН) схема лікування повинна включати препарати, що знижують кардіоренальний ризик (див. рис. 9.3, табл. 9.1, розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» та розділ 11 «Хронічна хвороба нирок та управління ризиками»). Слід розглядати фармакологічні підходи, що забезпечують ефективність для досягнення цілей лікування, зазначені як метформін або агент(и), включаючи комбіновану терапію, які забезпечують адекватну ефективність для досягнення та підтримки цілей лікування (мал. 9.3 та табл. 9.1). Загалом, підходи з більш високою ефективністю мають більшу ймовірність досягнення цілей глікемії, при цьому вважається, що наступне має дуже високу ефективність для зниження рівня глюкози: дулаглутид GLP-1 RAs (високі дози) і семаглутид, шлунковий інгібіторний пептид (GIP) і тирзепатид GLP-1 RA, інсулін, комбінована пероральна терапія та комбінована ін'єкційна терапія. Контроль ваги є важливим компонентом управління зниженням рівня глюкози при діабеті 2 типу (45,46). Схема лікування зниженням рівня глюкози повинна враховувати підходи, які підтримують цілі контролю ваги, з дуже високою ефективністю для зниження маси тіла, що спостерігається при застосуванні семаглутиду і тирзепатиду (мал. 9.3 і табл. 9.2) (45).

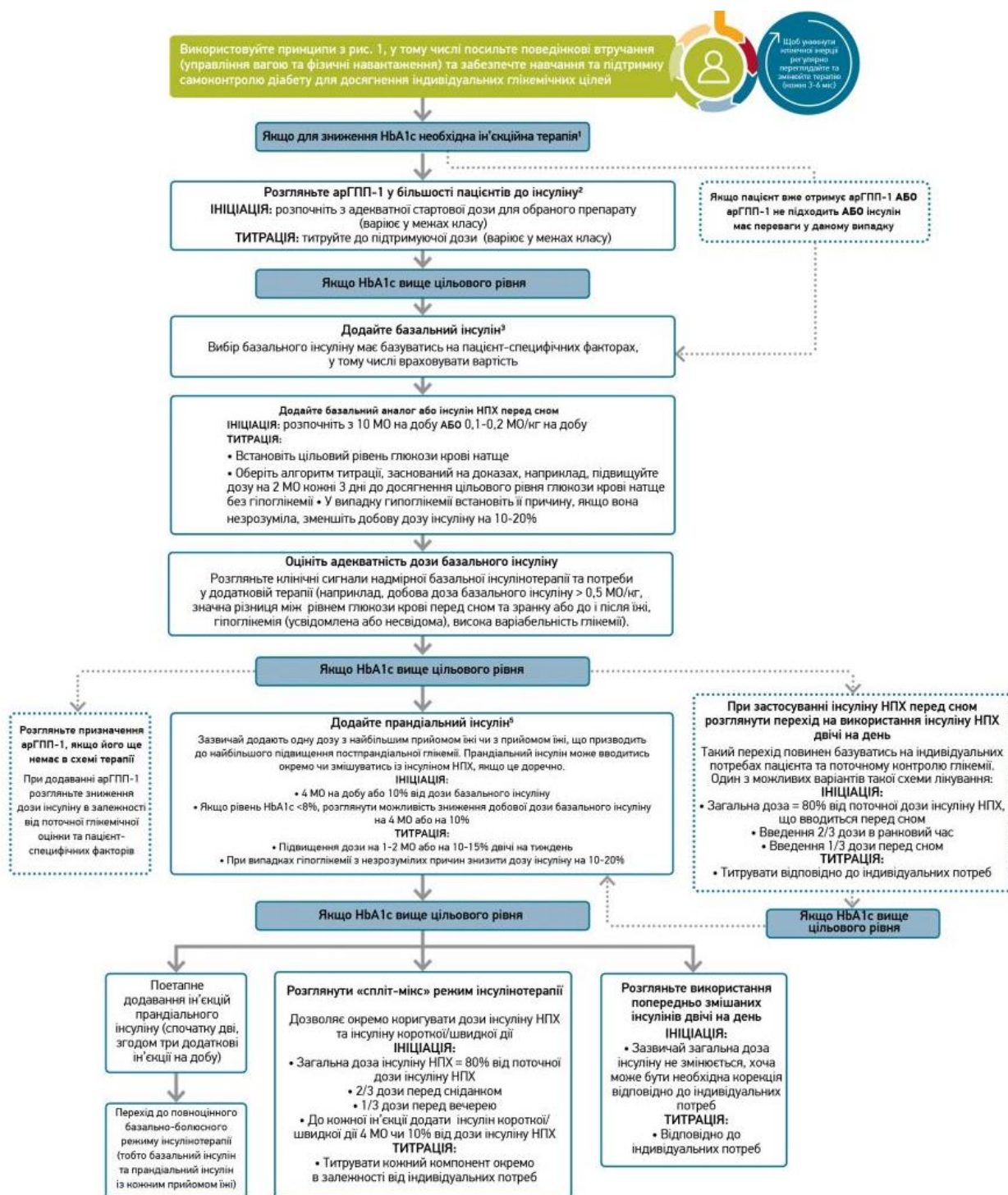
Метформін є ефективним, безпечним, недорогим і здатний знижувати ризик серцево-судинних подій і смерті (47). Метформін доступний у формі з негайним вивільненням (для дворазового прийому на добу) або у формі із пролонгованим вивільненням, яку можна приймати один раз на добу. У порівнянні із препаратами сульфонілсечовини, метформін, як препарат першої лінії, має сприятливий вплив на рівень HbA_{1c}, масу тіла та рівень серцево-судинної смертності (48).

Основними побічними ефектами метформіну є ШКТ непереносимість препарату у вигляді здуття живота, дискомфорту в черевній порожнині та діареї; їх можна пом'якшити шляхом поступового титрування дози. Препарат виводиться шляхом ниркової фільтрації, тому дуже високі концентрації циркулюючого метформіну (наприклад, внаслідок передозування або

розвитку гострої ниркової недостатності) пов'язані з лактоацидозом. Проте на даний час відомо, що розвиток цих ускладнень відбувається дуже рідко, то метформін можна безпечно застосовувати у пацієнтів із ЦД 2 типу із зниженою розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації (рШКФ); FDA переглянула інструкцію до метформіну задля відображення безпеки його застосування у пацієнтів із ЦД 2 типу із рШКФ ≥ 30 мл/хв/1,73 м² (49). Рандомізоване дослідження підтвердило попередні спостереження, що прийом метформіну пов'язаний із розвитком дефіциту вітаміну В₁₂ та погіршенням симптомів нейропатії (50). Це співпадає з висновками нещодавнього дослідження «Програма попередження наслідків цукрового діабету (DPPOS)», в якому запропоновано проводити періодичне визначення рівня вітаміну В₁₂ (51). (див. Розділ 3, «Профілактика або затримка діабету 2 типу та супутніх супутніх захворювань»).

Якщо рівень НbA_{1c} на 1,5% перевищує цільовий рівень (див. Розділ 6 «Глікемічні цілі» для отримання додаткової інформації щодо вибору відповідних цілей лікування), то для її досягнення більшість пацієнтів потребуватиме подвійної комбінованої терапії або більш потужний глюкозознижуючий агент для досягнення та підтримки цільового рівня А1С (45,52) (рис. 9.3 та табл. 9.2) (45,52). Перевага інсуліну полягає в тому, що він є ефективним у тих випадках, в яких інші препарати не діють, тому питання його застосування у якості частини комбінованої схеми лікування має розглядатися за наявності гіперглікемії, особливо за умов присутності ознак катаболізму (втрата маси тіла, гіпертригліцеридемія, кетоз). Слід розглядати можливість початку інсулінотерапії навіть в процесі підтвердження діагнозу чи на початку лікування у випадках, коли рівень глюкози крові становить $\geq 16,7$ ммоль/л або рівень НbA_{1c} >10%, або якщо у пацієнта є симптоми гіперглікемії (тобто, поліурія або полідипсія) або ознаки катаболізму (втрата маси тіла) (рис. 9.2).

Рисунок 9.2. Інтенсифікація ін'єкційної терапії, ADA, 2023



1. Розгляньте інсулін як ін'єкційну терапію першої лінії, якщо є ознаки переважання катаболізму, наявні симптоми гіперглікемії, рівень HbA1c >10% або рівень глікемії >16,7 ммоль/л, можливий діагноз ЦД 1 типу.

2. При виборі арГПП-1 врахуйте вподобання пацієнта, необхідне зниження рівня HbA1c, ефективність щодо зменшення маси тіла, частоту ін'єкцій. Якщо має місце серцево-судинна патологія, розгляньте арГПП-1 із доведеними кардіоваскулярними перевагами. Прийнятним є як ін'єкційне введення, так і пероральний прийом арГПП-1.

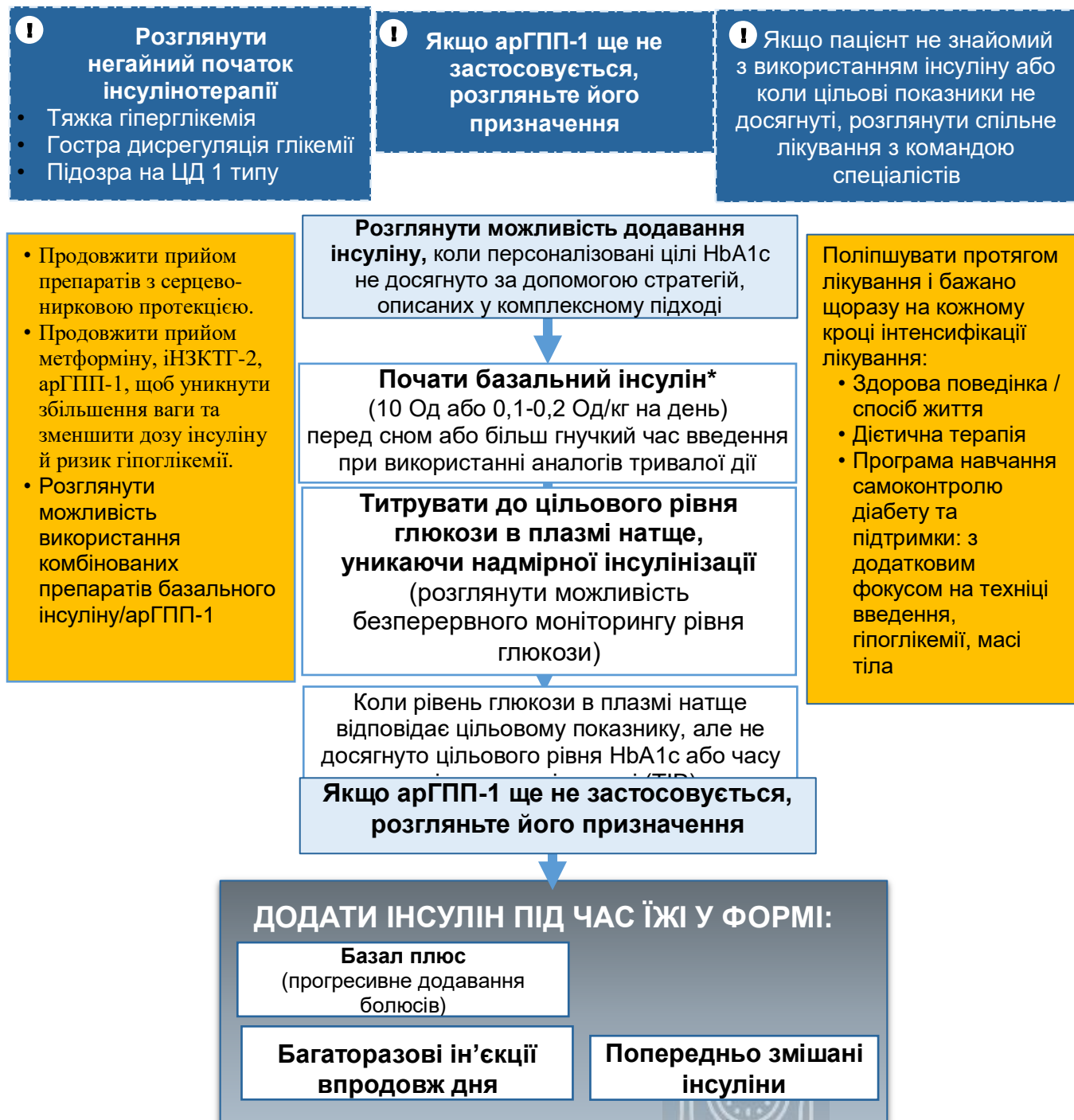
3. Для пацієнтів, які отримують арГПП-1 і базальний інсулін, слід розглянути фіксовані комбінації (наприклад, деглюдек/іраглітудид або гларгін/ліксисенатид).

4. Розгляньте перехід від вечірнього введення інсуліну НПХ до базального аналога інсуліну, якщо в пацієнта розвивається гіпоглікемія та/або пацієнт часто забуває застосовувати інсулін НПХ увечері (можливо, в таких випадках буде кращою ін'єкція базального інсуліну тривалої дії в першій половині дня).

5. Якщо необхідне додавання прандіального інсуліну до інсуліну НПХ, слід розглянути «спліт-мікс» режим чи попередньо змішані інсуліни з метою зменшення кількості ін'єкцій.

Після усунення глюкозної інтоксикації часто стає можливим спрощення режиму лікування та/або перехід на пероральні форми препаратів. Однак є дані, що пацієнти з неконтрольованою гіперглікемією, асоційованою з ЦД 2 типу, також можуть ефективно лікуватися препаратами сульфонілсечовини (53).

Коментар робочої групи: Робоча група вважає доцільним навести схему, що визначає місце інсуліну в терапії ЦД 2 типу, включену до документу Melanie J. Davies 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 1 November 2022; 45 (11): 2753–2786



* Інсулін НПХ або бажано аналог для зниження ризику нічної гіпоглікемії.

Рис. 9.3 Місце інсуліну в терапії ЦД 2 типу

Комбінована терапія

Оскільки ЦД 2 типу є прогресуючим захворюванням у більшості пацієнтів підтримка адекватного контролю глікемії вимагає комбінованої терапії. Сучасні рекомендації полягають у використанні поетапного додавання пероральних препаратів до метформіну з метою утримання рівня HbA_{1c} в цільовому діапазоні. Це дозволяє чіткіше оцінити позитивні та негативні ефекти нових препаратів, зменшує ризик та витрати пацієнта (54). Однак є дані на підтримку початкової комбінованої терапії для більш швидкого досягнення цільових показників контролю глікемії (55,56) та більш пізньої комбінованої терапії для більш тривалої стійкості глікемічного ефекту (57). Дослідження «Ефективність відагліптину у поєднанні з метформіном для раннього лікування цукрового діабету 2 типу» (VERIFY) продемонструвало, що початкова комбінована терапія перевершує за ефективністю послідовне додавання препаратів (58). У дослідженні VERIFY у учасників, які отримували початкову комбінацію метформіну та інгібітора дипептидилпептидази 4 (ДПП-4) відагліптин, спостерігалось більш повільніше зниження рівня глікемічного контролю у порівнянні з монотерапією метформіном та відагліптином, доданого до метформіну. Ці результати не були узагальнені для пероральних цукрознижуючих препаратів, окрім відагліптину, проте можна припустити, що більш інтенсивне раннє лікування має певні переваги, які слід розглядати як спільний процес прийняття рішень з пацієнтом і доцільне у пацієнтів із рівнем HbA_{1c} на 1,5-2,0% вище цільового. Нарешті, включення високоглікемічної ефективної терапії або терапії для зниження серцево-судинного/ниркового ризику (наприклад, AP GLP-1, інгібітори SGLT2) може дозволити відлучення від поточної схеми, особливо препаратів, які можуть збільшити ризик гіпоглікемії. Таким чином, інтенсифікація лікування не обов'язково може слідувати за чистим послідовним додаванням терапії, а натомість відображати адаптацію схеми відповідно до цілей лікування, орієнтованого на людину (рис. 9.3).

Не слід відкладати рекомендації щодо інтенсифікації лікування у пацієнтів, у яких не досягнуто цілей лікування. Спільне прийняття рішень має важливе значення в дискусіях щодо інтенсифікації лікування. Вибір цукрознижуючих засобів, що додаються до початкової терапії, базується на клінічних особливостях пацієнта та його уподобаннях. Під важливими клінічними особливостями розуміють наявність встановлених АСССЗ або факторів високого ризику АСССЗ, СН, ХХН, ожиріння, неалкогольної жирової хвороби печінки або неалкогольного стеатогепатиту та ризику специфічних несприятливих наслідків дії препаратів, а також безпеку, переносимість та вартість. Метааналіз ефективності демонструє, що кожен новий клас неінсулінових препаратів, доданих до початкової терапії метформіном, зазвичай, знижує рівень HbA_{1c} приблизно на 0,7-1,0% (59,60).

Для пацієнтів із встановленими АСССЗ або наявними факторами високого ризику АСССЗ, СН або ХХН перевагу слід надавати іНЗКТГ 2 або аГПП-1, які продемонстрували ефективність у пацієнтів із ССЗ (таблиця 9.2, таблиця 10.3.В, таблиця 10.3.С та розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками») і рекомендується в комплексі цукрознижуючої терапії, незалежного від рівня HbA_{1c} , застосування метформіну з урахуванням специфічних факторів зі сторони пацієнта (рис. 9.1). У пацієнтів без встановленого АСССЗ, наявних факторів високого ризику АСССЗ, СН або ХХН вибір другого, вибір ліків ґрунтується на ефективності для підтримки індивідуалізованих цілей глікемії та контролю ваги, уникненні побічних ефектів (зокрема гіпоглікемії та збільшення маси тіла), вартості/доступу та користі для пацієнта (61). Систематичний огляд та метааналіз свідчать про найбільше зниження рівня HbA_{1c} при використанні інсуліну та аГПП-1 пролонгованої дії, доданих до метформіну (62). У всіх випадках схеми лікування необхідно постійно переглядати на предмет ефективності, побічних ефектів і навантаження (табл. 9.2). У деяких випадках пацієнти можуть потребувати зменшення дози чи припинення лікування. Зазвичай причинами цього є неефективність лікування, нестерпні побічні ефекти, значні витрати чи зміни глікемічної мети (наприклад, у відповідь на розвиток коморбідних захворювань або зміну мети лікування). Для отримання інформації щодо лікування літніх пацієнтів див. Розділ 13 «Пацієнти похилого віку».

Коментар робочої групи: У кожному випадку слід враховувати показання, протипоказання та обмеження в інструкціях конкретних цукрознижуючих препаратів. У разі

призначення комбінації трьох цукрознижуючих препаратів слід перевірити раціональність поєднання кожного препарату з двома іншими. За необхідності інтенсифікації лікування черговість призначення цукрознижуючих препаратів не регламентується і має визначатися індивідуально. У осіб, які отримують у складі комбінованої терапії інсулін, можна продовжити інтенсифікувати лікування за допомогою приєднання інших цукрознижуючих препаратів (за умови раціонального поєднання усіх засобів, що використовуються в комбінації). При виборі різних комбінацій необхідно також враховувати рекомендації щодо персоналізації вибору цукрознижуючих препаратів. Комбінації двох цукрознижуючих препаратів, що належать до одного класу (наприклад, двох ПСС) є нераціональними. Зміна (інтенсифікація) цукрознижуючої терапії при її неефективності (тобто за відсутності досягнення індивідуальних цілей HbA1c) виконується не пізніше ніж через 6 міс. (у осіб з низьким ризиком гіпоглікемії доцільно не пізніше, ніж через 3 міс.). Слід враховувати рівень ШКФ при призначенні цукрознижуючих засобів.

Потреба в більшій ефективності ін'єкційних ліків є поширеною, особливо у людей з більшим стажем діабету. Додавання базального інсуліну, або людського NPH, або одного з аналогів інсуліну тривалої дії, до схем пероральних препаратів є усталеним підходом, який є ефективним для багатьох людей. Крім того, нещодавні докази підтверджують користь застосування аГПП-1 пролонгованої дії для пацієнтів, у яких не вдається досягнути глікемічної мети. Хоча більшість аГПП-1 вводяться ін'єкційно, пероральна форма семаглутиду не є комерційно доступною (63). У дослідженнях за участі пацієнтів з потребою у подальшому зниженні рівня глюкози, що порівнювали додавання до схеми лікування аГПП-1 або базального інсуліну, ефективність ін'єкційного аГПП-1 убла подібною або більшою, ніж у базального інсуліну (64-70). аГПП-1 в цих дослідженнях мав нижчий ризик гіпоглікемії та сприятливий вплив на масу тіла порівняно з інсуліном, хоча і з більшими побічними ефектами з боку ШКТ. Таким чином, результати досліджень рекомендують застосування аГПП-1 у якості найкращого варіанта лікування пацієнтів, які потенційно потребують ін'єкційної терапії для контролю рівня глюкози (рис. 9.2). В осіб, які інтенсифіковані інсулінотерапією, комбінована терапія GLP-1 RA показала більшу ефективність і стійкість глікемічного ефекту лікування, а також користь від маси тіла і гіпоглікемії, ніж посилення лікування тільки інсуліном (45). Проте висока вартість і проблеми переносимості є важливими перепонами у використанні аГПП-1.

Витрати на ліки від діабету різко зросли за останні два десятиліття, і все більша частка тепер перекладається на пацієнтів та їхні сім'ї (71). В таблиці 9.2 наведена інформація про вартість затверджених на даний час препаратів для неінсулінової терапії. Слід зазначити, що вказані ціни є середніми оптовими цінами (AWP) (72) та середніми національними витратами на придбання ліків (NADAC) (73), окремими заходами, що дозволяють порівнювати ціни на ліки, але не враховують знижки, знижки або інші коригування цін, часто пов'язані з продажем рецептів, які впливають на фактичні витрати, понесені пацієнтом. Витрати на ліки можуть бути основним джерелом стресу для людей з діабетом і сприяти погіршенню поведінки при прийомі ліків (74); Стратегії зниження витрат можуть поліпшити поведінку при прийомі ліків в деяких випадках (75).

Таблиця 9.2. Середня щомісячна вартість максимальної дозволеної добової дози неінсулінових глюкозознижувальних препаратів США

Клас	Компонент (ти)	Дозування/форма (за наявності)	Середня AWP (мін, макс)+	Середня NADAC (мін., макс)+	Максимальна дозволена добова доза*
Бігуаніди	Метформін	850 мг (IR)	\$108 (\$6, \$109)	\$3	2550 мг
		1000 мг (IR)	\$87 (\$4, \$88)	\$2	2000 мг
		1000 мг (ER)	\$242(\$242, \$7214)	\$188 (\$188, \$572)	2000 мг
Похідні сульфонілсечовини (2 покоління)	Гліметірид	4 мг	\$71 (\$71, \$198)	\$4	8 мг
		10 мг (IR)	\$75 (\$67, \$97)	\$5	40 мг (IR)
		10 мг (XL)	\$48	\$15	20 мг (XL)

		6 мг (мікронізований) 5 мг	\$50 (\$48, \$71) \$93 (\$63, \$103)	\$10 \$13	12 мг (мікронізований) 20 мг
Тіазолідиндіони	Піоглітазон Росіглітазон	45 мг 4 мг	\$348(\$283,\$349) \$407	\$4 \$329	45 мг 8 мг
Інгібітори α-глюкозидази	Акарбоза Міглітол	100 мг 100 мг	\$106 (\$104, \$106) \$241	\$23 \$311	300 мг 300 мг
Меглітиніди (глініди)	Натеглілід Репаглілід	120 мг 2 мг	\$155 \$878 (\$162, \$898)	\$46 \$48	360 мг 16 мг
Інгібітори ДПП-4	Алогліптин Саксагліптин Лінагліптин Ситагліптин	25 мг 5 мг 5 мг 100 мг	\$234 \$490 (\$462, \$490) \$494 \$516	\$170 \$392 \$395 \$	25 мг 5 мг 5 мг 100 мг
Інгібітори НЗКТГ-2	Ертугліфлосин Дапагліфлосин Канагліфлосин Емпагліфлосин	15 мг 10 мг 300 мг 25 мг	\$322 \$557 \$558 \$558	\$257 \$446 \$446 \$448	15 мг 10 мг 300 мг 25 мг
Агоністи рецептора ГПП-1	Ексенатид (подовжене вивільнення) Ексенатид Дулаглутид Семаглутид Ліраглутид	2 мг у формі суспензії чи шприц-ручка 10 мкг шприц-пучка 1,5/0,5 мл шприц-ручка 1 мг шприц-ручка 18 мг/3 мл шприц-ручка	\$792 \$850 \$876 \$875 \$1,044	\$634 \$680 \$702 \$704 \$835	2 мг** 20 мкг 1.5 мг** 1 мг** 1,8 мг
Секвестранти жовчних кислот	Колесевелам	625 мг таблетки 3,75 суспензія	\$710 (\$674, \$712) \$810	\$105 \$318	3,75 г 3,75 г
Агоністи дофаміну-2	Бромкриптин	0,8 мг	\$855	\$685	4,8 мг
Міметики аміліну	Прамлінгид	120 мкг шприц-ручка	\$2702	\$2097	120 мкг/ін'єкцію+++

Примітки: AWP - середня оптова ціна; ДПП-4 - дипептидилпептидаза 4; ER і XL - подовжене вивільнення; ГПП-1 - глюкагон-подібний пептид 1; IR - негайне вивільнення; NADAC - національна середня вартість придбання ліків; НЗКТГ-2 - натрійзалежний котранспортер глюкози 2 типу. + Розраховано на 30-денний прийом (ціна за одиницю AWP [44] чи NADAC [45]. + Розраховано на 30-денний прийом (ціна за одиницю AWP [44] чи NADAC [45] x кількість доз, необхідних для забезпечення максимально дозваної добової дози x30 днів); середні AWP чи NADAC розраховані окремо на один препарат та/або ціну. *Використовується для розрахунку середньої AWP і NADAC (мін, макс); використовуються загальні комерційно доступні ціни. **Вводиться один раз на тиждень. +++ AWP і NADAC розраховані на основі дози у 120 мкг три рази на день.

Коментар робочої групи: станом на 01.02.2024 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами: акарбоза, міглітол, дулаглутид, колесевелам в Україні не зареєстровані.

Робоча група вважає, що наведена у таблиці 9.2 та інших розділах даної КН інформація стосовно вартості лікування різними лікарськими засобами в США може бути корисною для проведення порівняльних аналізів. Слід зазначити, що в Україні у Державному формулярі лікарських засобів надається інформація про ціну визначеної добової дози (Defined Daily Dose – DDD) або стандартної добової дози, для розрахунку яких використовуються дані реєстру оптово-відпускних цін та офіційний курс та вид іноземної валюти, встановлений Національним банком України на дату подання декларації зміни оптово-відпускної ціни на ЛЗ.

Дослідження серцево-судинних наслідків

На даний час існує кілька великих рандомізованих контрольованих досліджень, що повідомляють про статистично значуще зниження частоти серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД 2 типу, які отримували лікування іНЗКТГ 2 чи аГПП-1; див. Розділ 10 «Серцево-судинні

захворювання та управління ризиками» для уточнення деталей. Учасники, які брали участь у багатьох дослідженнях серцево-судинних наслідків мали рівень $HbA_{c1} \geq 6,5\%$, а більше 70% з них приймали метформін в якості базової терапії, при цьому аналізи вказували на користь від або без метформіну (45). Таким чином, застосування цих результатів на практиці є найбільш прийнятним у пацієнтів з ЦД 2 типу і встановленим діагнозом АСССЗ або факторами високого ризику АСССЗ. До схеми лікування таких пацієнтів рекомендовано включати один препарат з групи інЗКТГ 2 або аГПП-1, що продемонстрували ефективність у зменшенні частоти серцево-судинних подій (таблиця 9.1 та розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками»). Нові дані свідчать про те, що використання обох класів препаратів забезпечить додаткові переваги серцево-судинних та ниркових результатів; таким чином, комбінована терапія інгібіторами SGLT2 та GLP-1 RA може розглядатися як така, що забезпечує додаткові переваги, пов'язані з цими класами ліків (76). У дослідженнях серцево-судинних результатів емпагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, ліраглутид, семаглутид і дулаглутид сприятливо впливали на показники ХХН, тоді як спеціальні дослідження результатів у нирках продемонстрували користь специфічних інгібіторів SGLT2. Дивіться розділ 11, «Хронічна хвороба нирок та управління ризиками», для обговорення того, як ХЗН може вплинути на вибір лікування. Додаткові великі рандомізовані дослідження інших препаратів цих класів тривають.

Коментар робочої групи: Щодо ССЗ наслідків у пацієнтів з предіабетом та ЦД, робоча група вважає за доцільне доповнити розділ інформацією Європейської асоціації кардіологів *ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD 2019*:

Вперше в історії ЦД ми маємо дані кількох досліджень щодо СС наслідків, які вказують на користь для серцево-судинної системи від застосування цукрознижуючих препаратів у пацієнтів із ЦД 2 типу та ССЗ або з високим / дуже високим ризиком ССЗ.

Результати, отримані в цих дослідженнях з використанням як AP ГПП-1 (LEADER, SUSTAIN-6, Harmony Outcomes, REWIND і PIONEER 6), так і інгібіторів НЗКТГ-2 (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58), наполегливо свідчать що ці препарати слід рекомендувати пацієнтам із ЦД 2 типу з ССЗ або високим/дуже високим ризиком серцево-судинних захворювань, наприклад з ураженням органів-мішеней або декількома СС факторами ризику (див. таблицю 9.4).

Крім того, виходячи з показників смертності, що спостерігаються в LEADER та EMPA-REG OUTCOME, ліраглутид рекомендований пацієнтам із поширеними ССЗ або високим / дуже високим ризиком ССЗ, а емпагліфлозин рекомендований пацієнтам із поширеними ССЗ для зниження ризику смерті. Рекомендації щодо емпагліфлозину підкріплюються метааналізом, який виявив високу гетерогенність між дослідженнями щодо СС наслідків у зменшенні смертності.³¹² Переваги, які спостерігаються від AP ГПП-1, швидше за все, отримані завдяки зменшенню подій, пов'язаних з атеросклерозом, тоді як інгібітори НЗКТГ-2, схоже, знижують ризик СН.

Таким чином, інгібітори НЗКТГ-2 потенційно мають особливу користь у пацієнтів, які мають високий ризик СН. Таким чином, вибір препарату для зменшення серцево-судинних подій у пацієнтів із ЦД 2 типу має бути пріоритетним на основі наявності ССЗ та СС ризику (97).

Таблиця 9.3. Рекомендації щодо вибору цукрознижуючого препарату для пацієнтів з цукровим діабетом

Рекомендації	Клас ^a	Рівень ^b
інгібітори НЗКТГ-2		
Емпагліфлозин, канагліфлозин або дапагліфлозин рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ або з дуже високим/високим СС ^c ризиком для зниження СС подій ^{306,308,309,311}	I	A

Емпагліфлозин рекомендований пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смертності ³⁰⁶	I	B
ар ГПП-1		
Ліраглутид, семаглутид або дулаглутид рекомендовані пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ або з дуже високим / високим СС ^c ризиком для зниження СС подій ^{176,299300,302-303}	I	A
Ліраглутид рекомендований пацієнтам з ЦД 2 типу та ССЗ для зниження ризику смертності ¹⁷⁶	I	B
Бігуаніди		
Метформін має бути розглянутий у пацієнтів з ЦД 2 типу з ожирінням без ССЗ та з помірним СС ризиком	IIa	C
Інсулін		
Контроль рівня глюкози в крові інсуліном повинен бути розглянутий у пацієнтів з гострим коронарним синдромом та значною гіперглікемією (> 10ммоль/л) з цільовим рівнем, адаптованим відповідно до супутньої патології ²⁶⁰⁻²⁶²	IIa	C
Тіазолідиндіони		
Тіазолідиндіони не рекомендовані пацієнтам з СН	III	A
ДПП-4 інгібітори		
Саксагліптин не рекомендований пацієнтам з ЦД 2 типу та високим ризиком СН ²⁹¹	III	B

СС, серцево-судинний; ССЗ, серцево-судинне захворювання; ЦД 2 типу, цукровий діабет 2 типу; ДПП-4, депептидил пептидаза-4; ар ГПП-1, агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду-1; СН, серцева недостатність; НЗКТГ-2, натрій залежний ко-транспортер глюкози-2

^a Клас рекомендованості

^b Ступінь доказовості

^c

Таблиця 9.4. 7 Категорії серцево-судинного ризику у пацієнтів з цукровим діабетом

Дуже високий ризик	Пацієнти з цукровим діабетом та діагностованим серцево-судинним захворюванням або з ураженням органів-мішеней ^b або 3 або більше профільних фактори ризику ^c або рано діагностований та довготривалий ЦД 1 типу (> 20 років)
Високий ризик	Пацієнти з ЦД тривалістю ≥ 10 років без ушкодження органів мішеней + 1 інший додатковий фактор ризику
Помірний ризик	Молоді пацієнти (ЦД 1 типу віком < 35 або ЦД 2 типу віком < 50 років) з ЦД тривалістю < 10 років без інших факторів ризику

СС, серцево-судинний; ССЗ, серцево-судинне захворювання; ЦД, цукровий діабет; ЦД 1 типу, цукровий діабет 1 типу; ЦД 2 типу, цукровий діабет 2 типу

^a Модифіковано з Європейських рекомендацій з профілактики серцево-судинних захворювань в клінічній практиці 2016

^b Протеїнурія, ниркова недостатність з рШКФ < 30мл/хв/1,73м², гіпертрофія лівого шлуночка, ретинопатія

^c Вік, гіпертензія, дієліпідемія, куріння, ожиріння

Інсулінотерапія

Багато пацієнтів із ЦД 2 типу в кінцевому підсумку потребують інсулінотерапії (рис. 9.2).

Для отримання важливих рекомендацій щодо безпечного та ефективного застосування інсуліну див. вищенаведений розділ «Техніка виконання ін'єкцій інсуліну». Слід регулярно і об'єктивно розповідати пацієнтам про схильність ЦД 2 типу до прогресування, а лікарі мають уникати примусу до використання інсуліну за допомогою погроз чи пояснення причини його застосування, як ознаки особистої невдачі або покарання. Слід підкреслити користь та важливість інсуліну для підтримки глікемічного контролю після прогресування захворювання та підкреслити його переваги над пероральними цукрознижуючими препаратами. Корисним є навчання та залучення пацієнтів до менеджменту власної інсулінотерапії. Інструктаж пацієнтів щодо самостійної корекції доз інсуліну на основі самоконтролю рівня глюкози в крові покращує глікемічний контроль у пацієнтів із ЦД 2 типу, які розпочинають інсулінотерапію (77). Комплексне навчання питань самоконтролю рівня глюкози в крові, дієти, уникнення та належного лікування гіпоглікемії є критично важливими для будь-якого пацієнта, який використовує інсулін.

Коментар робочої групи: Інсулінотерапія також повинна бути призначена за наявності протипоказань до призначення або непереносимості інших цукрознижуючих препаратів; при кетоацидозі; за необхідності оперативного втручання, гострих інфекційних та загострених хронічних захворювань, що супроводжуються декомпенсацією вуглеводного обміну (можливий тимчасовий переведення на інсулінотерапію). Інсулін може поєднуватися з іншими цукрознижуючими препаратами, за винятком нераціональних комбінацій.

Базальний інсулін

Базальний інсулін сам по собі є найбільш зручним для початку інсулінотерапії і може додаватися до лікування метформіном чи інших неінсулінових ін'єкційних засобів. Початкові дози можуть бути розраховані на основі маси тіла (наприклад, 0,1-0,2 Од/кг/добу) і ступеня гіперглікемії з індивідуальною корекцією дози протягом декількох днів чи навіть тижнів, якщо необхідно. Основною метою застосування базального інсуліну є пригнічення синтезу глюкози в печінці з метою збереження еуглікемії протягом ночі і між прийомами їжі (78,79). Контроль рівня глюкози натще може бути досягнутий за допомогою людського інсуліну НПХ або використання аналога інсуліну тривалої дії. У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що аналоги базального інсуліну аналогі тривалої дії (гларгін 100 Од/мл або детемір 100/Од/мл) знижують ризик симптоматичної і нічної гіпоглікемії у порівнянні з інсуліном НПХ (80-85), хоча ці переваги, як правило, є незначними і нестійкими (86). Аналоги базального інсуліну більш тривалої дії (гларгін 300 Од/мл або деглюдек) при їх використанні у поєднанні з пероральними препаратами мають нижчий ризик розвитку гіпоглікемії порівняно з гларгіном 100 Од/мл (87-93). Клініцистам слід пам'ятати про потенціал надмірної базалізації за допомогою інсулінотерапії. Клінічні сигнали, які можуть сприяти оцінці надбазалізації, включають базальну дозу більшу, ніж ~ 0,5 МО / кг, диференційований рівень глюкози перед початком їжі або після їжі (наприклад, диференціальний рівень глюкози перед сном до ранку ≥ 50 мг/дл), гіпоглікемія (усвідомлена або невідома) та висока мінливість. Вказівка на надмірну базалізацію повинна призвести до переоцінки для подальшої індивідуалізації терапії (-94).

Вартість інсуліну неухильно зростає і у декілька разів перевищує вартість інших медичних витрат за останні десять років (95). Ця ситуація сприяє званому навантаженню на пацієнта, оскільки інсулін стає зростаючою статтею витрат «з кишени» для пацієнтів з діабетом, а прямі витрати пацієнта сприяють недотриманню лікування (95). Тому розгляд питання вартості

лікування є важливим компонентом ефективного лікування діабету. Для багатьох пацієнтів із ЦД 2 типу (наприклад, осіб із помірним цільовим рівнем HbA_{1c}, низькою частотою гіпоглікемії та виразною резистентністю до інсуліну, а також із суттєвими витратами) людський інсулін (НПХ і звичайний) може бути кращим терапевтичним рішенням, тому лікарі мають бути знайомі з методами його застосування (96). У таблиці 9.5 наведена інформація щодо наявних в даний час інсулінів і комбінованих інсулінів у США та їх вартості згідно AWP (52) та NADAC (53) (вартість розрахована на 1000 Од). Як зазначено в табл. 9.2, розраховані ціни AWP і NADAC не враховують знижки, акції чи інші коригування цін, що можуть вплинути на фактичні витрати пацієнта. Наприклад, у деяких аптеках звичайний людський інсулін, НПХ інсулін та 70/30 НПХ/звичайний комбінований інсулін можна придбати значно дешевше, ніж за ціну AWP і NADAC, наведені в таблиці 9.5.

Таблиця 9.5. Середня вартість препаратів інсуліну в США, розрахована згідно AWP та NADAC на 1000 одиниць зазначеного дозування/форми

Інсуліни	Препарати	Дозування/форма	Середня AWP (мін, макс)*	Середня NADAC (мін, макс)*
Аналоги швидкої дії	Лізпро наступний продукт	U-100 флакон	\$157	\$125
		U-100 наповнена ручка	\$202	\$161
	Лізпро	U-100 флакон	\$165	\$132
		U-100 картриджі	\$408	\$326
		U-100 наповнена ручка	\$212	\$170
		U-200 наповнена ручка	\$424	\$339
	Лізпро- aabc	U-100 флакон	\$330	N/A
		U-100 картриджі	\$424	N/A
		U-200 картриджі	\$424	N/A
	Глюлізин	U-100 флакон	\$341	\$272
	Аспарт	U-100 наповнена ручка	\$439	\$350
		U-100 флакон	\$174	\$139
		U-100 картриджі	\$215	\$344
		U-100 наповнена ручка	\$223	\$179
	Аспарт швидкої дії	U-100 флакон	\$347	\$278
		U-100 картриджі	\$430	N/A
U-100 наповнена ручка		\$447	\$356	
	Інгаляційний інсулін	Інгаляційні картриджі	\$924	\$606
Короткої дії	Людський звичайний	U-100 флакон	\$165 (\$165, \$178)	\$135 (\$135,

				\$146)
Середньої тривалості дії	Людський НПХ	U-100 флакон U-100 наповнена ручка	\$165 (\$165, \$178) \$377	\$135 (\$135, \$144) \$304
Концентрований людський звичайний інсулін	Людський звичайний інсулін U-500	U-500 флакон U-500 наповнена ручка	\$178 \$230	\$142 \$184
Базальні аналоги	Гларгін біосиміляр Гларгін Детемір Деглюдек	U-100 наповнена ручка U-100 флакон; U-100 наповнена ручка U-300 наповнена ручка U-100 флакон; U-100 наповнена ручка U-100 наповнена ручка; U-200 наповнена ручка	\$261 \$323 \$331 \$353 \$388	\$209 \$259 \$266 \$281 \$310
Готові суміші інсуліну	НПХ/звичайний 70/30 Лізпро 50/50 Лізпро 75/25 Аспарт 70/30	U-100 флакон U-100 наповнена ручка U-100 флакон U-100 наповнена ручка U-100 флакон U-100 наповнена ручка U-100 флакон U-100 наповнена ручка	\$165 (\$165, \$178) \$377 \$342 \$424 \$342 \$424 \$360 \$447	\$135 (\$135, \$144) \$306 \$274 \$340 \$273 \$340 \$288 \$358
Готові суміші інсуліну/продукти агоністів рецептора ГПП-1	Деглюдек/Лірагл ютид Гларгін/Ліксінат ид	100/3,6 наповнена ручка 100/33 наповнена ручка	\$793 \$537	\$638 \$431

Примітки: AWP - середня оптова ціна; ГПП-1 - глюкагон-подібний пептид 1; NADAC - національна середня вартість придбання ліків. Р або NADAC розраховані так само, як у таблиці 9.2; середнє значення перераховане тільки тоді, коли є тільки один продукт і/або ціна.

Прандіальний інсулін

Для досягнення глікемічних цілей більшість пацієнтів з ЦД 2 типу на додаток до використання базального інсуліну потребують додаткових ін'єкцій інсуліну перед їжею. Якщо особа ще не лікується GLP-1 RA, перед застосуванням прандіального інсуліну слід розглянути GLP-1 RA (у вільній комбінації або фіксованій комбінації) для подальшого вирішення питання прандіального контролю та мінімізації ризиків гіпоглікемії та збільшення маси тіла, пов'язаних з інсулінотерапією (45). Рекомендована початкова доза інсуліну перед їжею становить 4 Од, або 10% від дози базального інсуліну на кожен прийом їжі. Потім режим інсулінотерапії може бути посилений залежно від потреб пацієнта (див. Рис. 9.2). Пацієнти із ЦД 2 типу, як правило, більш

інсулінорезистентні, ніж пацієнти із ЦД 1 типу, потребують вищих добових доз (~ 1 Од/кг) і мають нижчий ризик гіпоглікемії (97). Корекція дози проводиться на основі домашнього моніторингу рівня глюкози чи HbA_{1c}. При значному збільшенні прандіальних доз інсуліну, особливо під час вечірнього прийому їжі, слід зменшити дозу базального інсуліну. В мета-аналізі досліджень, що порівнювали аналоги інсуліну швидкої дії з використанням звичайного людського інсуліну у пацієнтів із ЦД 2 типу про важливі відмінності в рівнях HbA_{1c} чи частоті гіпоглікемії не повідомлялось (98,99).

Концентровані інсуліни

В даний час доступні декілька концентрованих препаратів інсуліну. Звичайний інсулін з концентрацією 500 Од/мл, за визначенням, є в п'ять разів більше концентрованим ніж звичайний інсулін з концентрацією 100 Од/мл. Звичайний інсулін з концентрацією 500 Од/мл має чітку фармакокінетику з відстроченим початком дії і більшою її тривалістю, має характеристики, подібні до інсуліну проміжної дії (інсулін-НПХ), і може застосовуватися як у двох ін'єкціях, так і трьох (100). Інсуліни гларгін (300 Од/мл) та деглюдек (200 Од/мл) є відповідно у три і у два рази більш концентрованими у порівнянні з їх формою випуску в концентрації 100 Од/мл і можуть забезпечувати більш високі дози базального інсуліну відносно введеного об'єму (101,102). Також FDA схвалила застосування концентрованої форми інсуліну швидкої дії ліспро (200 Од/мл). Такі концентровані форми препаратів можуть бути більш зручними та комфортними для пацієнтів, які застосовують ін'єкційне введення інсуліну, і можуть покращити прихильність до лікування пацієнтів із інсулінорезистентністю та потребою у великих дозах інсуліну. У той час, як звичайний інсулін в концентрації 500 Од/мл доступний, як у формі попередньо заповненої ручки, так і у флаконах, інші концентровані інсуліни для мінімізації ризику помилки при дозуванні доступні тільки в формі попередньо заповнених ручок.

Альтернативні шляхи введення інсуліну

Також доступні інсуліни з різними шляхами введення (інгаляційна, болюсна патч-помпа для доставки інсуліну) (45). Інгаляційний інсулін доступний для прандіального застосування; дослідження на пацієнтах із ЦД 1 типу свідчать про швидку фармакокінетику (8). Дослідження, що порівнювали інгаляційний інсулін з ін'єкційним інсуліном, продемонстрували його швидший початок і коротшу тривалість порівняно з інсуліном швидкої дії ліспро, а також клінічно значуще зниження A1C та зниження маси тіла порівняно з інсуліном протягом 24 тижнів (103-105). Застосування інгаляційного інсуліну може призвести до зниження функції легень (зменшення об'єму форсованого видиху за 1 с [ОФВ1]). Інгаляційний інсулін протипоказаний у пацієнтів із хронічними захворюваннями легень, такими як бронхіальна астма та хронічна обструктивна хвороба легень, і не рекомендується пацієнтам, які палять або нещодавно припинили палити. Усі пацієнти до та після початку інгаляційної інсулінотерапії потребують проведення спірометрії (визначення об'єму форсованого видиху за 1 секунду) з метою виявлення потенційних захворювань легень.

Комбінована ін'єкційна терапія

Якщо титрація базального інсуліну не призводить до нормалізації рівня глюкози в крові натще (або якщо його доза становить > 0,5 Од/кг/добу), а рівень HbA_{1c} залишається вище цільового, то можна розглянути можливість застосування комбінованої ін'єкційної терапії (рис. 9.2). Цей підхід може включати додавання до базального інсуліну аГПП-1 або комбінованого GIP/GLP1 або збільшення кратності доз інсуліну. Комбінація базального інсуліну і аГПП-1 має потужну глюкозознижуючу дію, меншу частоту збільшення маси тіла і гіпоглікемії у порівнянні з інтенсивним режимом інсулінотерапії (106-111). Рандомізоване контрольоване дослідження DUAL VIII (Тривалість інсуліну Degludec плюс ліраглутиду проти інсуліну гларгін у U100 як початкової ін'єкційної терапії при діабеті 2 типу) продемонструвало більшу стійкість глікемічного ефекту лікування при комбінованій терапії GLP-1 RA-інсуліном порівняно з додаванням лише базального інсуліну (57). У деяких осіб складні схеми інсуліну також можуть бути спрощені за допомогою фіксованої комбінації GLP-1 RA+базальний інсулін при діабеті 2

типу (112). На ринку доступні два комбінованих препарати з частотою застосування 1 раз на добу, що містять базальний інсулін і аГПП-1: інсулін гларгін плюс ліксисенатид та інсулін деглюдек плюс ліраглутид.

Інтенсифікація інсулінотерапії може бути здійснена шляхом додавання доз прандіального інсуліну до базального. Простим і ефективним початком лікування є додавання однієї дози прандіального інсуліну до найбільшого прийому їжі; за необхідності такий режим терапії може бути скорегований до застосування декількох доз прандіального інсуліну (113). Якщо пацієнт приймає базальний інсулін та потребує додаткової дози інсулінів, то застосування базального інсуліну можна замінити двома прийомами готової суміші інсулінів. Кожен підхід має свої переваги та недоліки. Наприклад, комбінація базального і прандіального режимів забезпечує більшу гнучкість для пацієнтів, які харчуються за нерегулярним графіком. З іншого боку, дві дози готових сумішей є простим, зручним засобом прийому інсуліну протягом дня. Більш того, людські інсуліни, окремо або у вигляді суміші НПХ/звичайний інсулін (70/30) є дешевою альтернативою іншим аналогам інсуліну. Ці варіанти наведено на рис. 9.2; також там зазначено рекомендації щодо подальшої інтенсифікації інсулінотерапії, якщо це необхідно для досягнення глікемічних цілей.

При ініціюванні комбінованої ін'єкційної терапії слід продовжувати прийом метформіну, тоді як застосування похідних сульфонілсечовини та іДПП-4, як правило, припиняють. У пацієнтів із субоптимальним контролем рівня глюкози в крові, особливо у тих, як потребують великих доз інсуліну, додаткове застосування тіазолідиндіону або іНЗКТГ 2 може сприяти покращенню глікемічного контролю та зменшенню потреби в інсуліні, хоча перед початком такого лікування слід враховувати і потенційні побічні ефекти. Під час початку базальної чи болюсної інсулінотерапії важливим є підбір дози; при цьому її корекція проводиться як під час прийому їжі, так і при застосуванні базального інсуліну на основі рівнів глюкози в крові та розуміння фармакодинамічного профілю кожної форми препарату. Оскільки пацієнти з ЦД 2 типу старіють, то внаслідок зниження здатності до самоконтролю може виникнути необхідність спрощення складних режимів інсулінотерапії (див. Розділ 12 «Пацієнти похилого віку»).

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 інгаляційна форма інсуліну, а також звичайний інсулін з концентрацією 500 Од/мл в Україні не зареєстровані.

Список літератури

1. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al.; DCCT/ EDIC Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) study. *Diabetes* 2006; 55:3556–3565
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund J-YC, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005;353:2643–2653
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. *Diabetes Care* 2016;39:1378–1383
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. *JAMA* 2002;287:2563–2569
5. Tricco AC, Ashoor HM, Antony J, et al. Safety, effectiveness, and cost effectiveness of long acting versus intermediate acting insulin for patients with type 1 diabetes: systematic review and network meta-analysis. *BMJ* 2014; 349:g5459
6. Bartley PC, Bogoev M, Larsen J, Philotheou A. Long-term efficacy and safety of insulin detemir compared to Neutral Protamine Hagedorn insulin in patients with type 1 diabetes using a treat-to-target basal-bolus regimen with insulin aspart at meals: a 2-year, randomized, controlled trial. *Diabet Med* 2008;25:442–449
7. DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insulin therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;289:2254–2264
8. Bode BW, McGill JB, Lorber DL, Gross JL, Chang PC, Bregman DB; Affinity 1 Study Group. Inhaled technosphere insulin compared with injected prandial insulin in type 1 diabetes: a randomized 24-week trial. *Diabetes Care* 2015;38:2266–2273
9. Russell-Jones D, Bode BW, De Block C, et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). *Diabetes Care* 2017;40:943–950
10. Klaff L, Cao D, Dellva MA, et al. Ultra rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study.

- Diabetes ObesMetab 2020;22:1799–1807 9b. Blevins T, Zhang Q, Frias JP, Jinnouchi H, Chang AM; PRONTO-T2D Investigators. Randomized double-blind clinical trial comparing ultra rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. *Diabetes Care* 2020;43:2991–2998
10. Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al.; Group Information; SWITCH 1. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:33–44
 11. Home PD, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). *Diabetes Care* 2015;38:2217–2225
 12. Yeh H-C, Brown TT, Maruthur N, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336–347
 13. Pickup JC. The evidence base for diabetes technology: appropriate and inappropriate metaanalysis. *J Diabetes Sci Technol* 2013;7:1567–1574
 14. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–232
 15. Buckingham BA, Raghinaru D, Cameron F, et al.; In Home Closed Loop Study Group. Predictive low-glucose insulin suspension reduces duration of nocturnal hypoglycemia in children without increasing ketosis. *Diabetes Care* 2015; 38:1197–1204
 16. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016;316:1407–1408
 17. Garg SK, Weinzimer SA, Tamborlane WV, et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:155–163
 18. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al.; APCam11 Consortium. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet* 2018;392:1321–1329
 19. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al.; iDCL Trial Research Group. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707–1717
 20. Peters AL, Laffel L (Eds.). *American Diabetes Association/JDRF Type 1 Diabetes Sourcebook*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2013
 21. Chiang JL, KirkmanMS, Laffel LMB, Peters AL; Type 1 Diabetes Sourcebook Authors. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2034–2054
 22. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, Colagiuri S, Brand-Miller JC. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2:133–140
 23. Vaz EC, Porfirio GJM, Nunes HRC, NunesNogueira VDS. Effectiveness and safety of carbohydrate counting in the management of adult patients with type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Arch Endocrinol Metab* 2018;62:337–345
 24. Bell KJ, Smart CE, Steil GM, Brand-Miller JC, King B, Wolpert HA. Impact of fat, protein, and glycemic index on postprandial glucose control in type 1 diabetes: implications for intensive diabetes management in the continuous glucose monitoring era. *Diabetes Care* 2015;38:1008–1015
 25. Frid AH, KreugelG,GrassiG, et al.New insulin delivery recommendations.Mayo Clin Proc 2016; 91:1231–1255
 26. Bergenstal RM, Strock ES, Peremislov D, GibneyMA, Parvu V, Hirsch LJ. Safety and efficacy of insulin therapy delivered via a 4mm pen needle in obese patients with diabetes. *Mayo Clin Proc* 2015;90:329–338
 27. Ratner RE, Dickey R, FinemanM, et al. Amylin replacement with pramlintide as an adjunct to insulin therapy improves long-term glycaemic and weight control in type 1 diabetes mellitus: a 1-year, randomized controlled trial. *DiabetMed* 2004;21:1204–1212
 28. Edelman S, Garg S, Frias J, et al. A doubleblind, placebo-controlled trial assessing pramlintide treatment in the setting of intensive insulin therapy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:2189–2195
 29. Meng H, Zhang A, Liang Y, Hao J, Zhang X, Lu J. Effect of metformin on glycaemic control in patients with type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Metab Res Rev* 2018;34:e2983
 30. Petrie JR, Chaturvedi N, Ford I, et al.; REMOVAL Study Group. Cardiovascular and metabolic effects of metformin in patients with type 1 diabetes (REMOVAL): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:597–609
 31. Wang W, Liu H, Xiao S, Liu S, Li X, Yu P. Effects of insulin plus glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1RAs) in treating type 1 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2017;8:727–738
 32. Dandona P, Mathieu C, Phillip M, et al.; DEPICT-1 Investigators. Efficacy and safety of dapagliflozin in patients with inadequately controlled type 1 diabetes (DEPICT-1): 24 week results from a multicentre, double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:864–876
 33. Rosenstock J, Marquard J, Laffel LM, et al. Empagliflozin as adjunctive to insulin therapy in type 1 diabetes: the EASE trials. *Diabetes Care* 2018;41:2560–2569
 34. Dean PG, Kukla A, Stegall MD, Kudva YC. Pancreas transplantation. *BMJ*. 2017;357:j1321
 35. Davies MJ, D’Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701
 36. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 update to: management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2020;43:487–493

37. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577–1589
38. Maruthur NM, Tseng E, Hutfless S, et al. Diabetes medications as monotherapy or metformin-based combination therapy for type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164:740–751
39. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function. Accessed 6 March 2020. Available from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicinemetformin-certain>
40. Out M, Kooy A, Lehert P, Schalkwijk CA, Stehouwer CDA. Long-term treatment with metformin in type 2 diabetes and methylmalonic acid: post hoc analysis of a randomized controlled 4.3 year trial. *J Diabetes Complications* 2018;32:171–178
41. Aroda VR, Edelstein SL, Goldberg RB, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term metformin use and vitamin B12 deficiency in the diabetes prevention program outcomes study. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101: 1754–1761
42. Henry RR, Murray AV, Marmolejo MH, Hennicken D, Ptaszynska A, List JF. Dapagliflozin, metformin XR, or both: initial pharmacotherapy for type 2 diabetes, a randomised controlled trial. *Int J Clin Pract* 2012;66:446–456
43. Babu A, Mehta A, Guerrero P, et al. Safe and simple emergency department discharge therapy for patients with type 2 diabetes mellitus and severe hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;15:696–704
44. Cahn A, Cefalu WT. Clinical considerations for use of initial combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2016;39(Suppl. 2):S137–S145
45. Abdul-Ghani MA, Puckett C, Triplitt C, et al. Initial combination therapy with metformin, pioglitazone and exenatide is more effective than sequential add-on therapy in subjects with new-onset diabetes. Results from the Efficacy and Durability of Initial Combination Therapy for Type 2 Diabetes (EDICT): a randomized trial. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:268–275
46. Phung OJ, Sobieraj DM, Engel SS, Rajpathak SN. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16:410–417
47. Aroda VR, Gonzalez-Galvez G, Grøn 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: 596–605
48. Matthews DR, Paldanius PM, Proot P, Chiang Y, Stumvoll M, Prato SD. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2019;394: 1519–1529
49. Bennett WL, Maruthur NM, Singh S, et al. Comparative effectiveness and safety of medications for type 2 diabetes: an update including new drugs and 2-drug combinations. *Ann Intern Med* 2011;154:602–613
50. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes: comparison of treatment effects at therapeutic doses. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1213–1223
51. Vijan S, Sussman JB, Yudkin JS, Hayward RA. Effect of patients' risks and preferences on health gains with plasma glucose level lowering in type 2 diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2014;174: 1227–1234
52. Tsapas A, Avgerinos I, Karagiannis T, et al. Comparative effectiveness of glucose-lowering drugs for type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 2020;173:278–286
53. Pratley R, Amod A, Hoff ST, et al.; PIONEER 4 investigators. Oral semaglutide versus subcutaneous liraglutide and placebo in type 2 diabetes (PIONEER 4): a randomised, double-blind, phase 3a trial. *Lancet* 2019;394:39–50
54. Singh S, Wright EE Jr, Kwan AYM, et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists compared with basal insulins for the treatment of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:228–238
55. Levin PA, Nguyen H, Wittbrodt ET, Kim SC. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists: a systematic review of comparative effectiveness research. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:123–139
56. Abd El Aziz MS, Kahle M, Meier JJ, Nauck MA. A meta-analysis comparing clinical effects of short- or long-acting GLP-1 receptor agonists versus insulin treatment from head-to-head studies in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:216–227
57. Giorgino F, Benroubi M, Sun J-H, Zimmermann AG, Pechtner V. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). *Diabetes Care* 2015;38:2241–2249
58. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, multinational, phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:355–366
59. Davies M, Heller S, Sreenan S, et al. Once-weekly exenatide versus once- or twice-daily insulin detemir: randomized, open-label, clinical trial of efficacy and safety in patients with type 2 diabetes treated with metformin alone or in combination with sulfonylureas. *Diabetes Care* 2013;36:1368–1376
60. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S, et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010;375:2234–2243
61. Riddle MC, Herman WH. The cost of diabetes care: an elephant in the room. *Diabetes Care* 2018;41:929–932
62. Truven Health Analytics. Micromedex 2.0: Introduction to RED BOOK Online. Accessed 10 September 2020. Available from https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/4.34.0/WebHelp/RED_BOOK/Introduction_to_REDB_BOOK_Online.htm

63. Centers for Medicare & Medicaid Services. NADAC (National Average Drug Acquisition Cost) drug pricing and payment. Accessed 2 October 2020. Available from [https://data.medicare.gov/ Drug-Pricing-and-Payment/NADAC-National-Average-Drug-Acquisition-Cost-/a4y5-998d](https://data.medicare.gov/Drug-Pricing-and-Payment/NADAC-National-Average-Drug-Acquisition-Cost-/a4y5-998d)
64. Kang H, Lobo JM, Kim S, Sohn M-W. Cost-related medication non-adherence among U.S. adults with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:24–33
65. Patel MR, Piette JD, Resnicow K, KowalskiDobson T, Heisler M. Social determinants of health, cost-related nonadherence, and cost-reducing behaviors among adults with diabetes: findings from the National Health Interview Survey. *Med Care* 2016;54:796–803
66. Blonde L, Merilainen M, Karwe V, Raskin P; TITRATE Study Group. Patient-directed titration for achieving glycaemic goals using a once-daily basal insulin analogue: an assessment of two different fasting plasma glucose targets - the TITRATE study. *Diabetes Obes Metab* 2009;11: 623–631
67. Porcellati F, Lucidi P, Cioli P, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of insulin glargine given in the evening as compared with in the morning in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:503–512
68. Wang Z, Hedrington MS, Gogitidze Joy N, et al. Dose-response effects of insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:1555–1560
69. Singh SR, Ahmad F, Lal A, Yu C, Bai Z, Bennett H. Efficacy and safety of insulin analogues for the management of diabetes mellitus: a meta-analysis. *CMAJ* 2009;180:385–397
70. Horvath K, Jeitler K, Berghold A, et al. Longacting insulin analogues versus NPH insulin (human isophane insulin) for type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;2: CD005613
71. Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Long-acting insulin analogues versus NPH human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;81:184–189
72. Owens DR, Traylor L, Mullins P, Landgraf W. Patient-level meta-analysis of efficacy and hypoglycaemia in people with type 2 diabetes initiating insulin glargine 100U/mL or neutral protamine Hagedorn insulin analysed according to concomitant oral antidiabetes therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;124(Suppl. C):57–65
73. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003;26:3080–3086
74. Hermansen K, Davies M, Derezinski T, Martinez Ravn G, Clauson P, Home P. A 26-week, randomized, parallel, treat-to-target trial comparing insulin detemir with NPH insulin as add-on therapy to oral glucose-lowering drugs in insulin-naïve people with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29:1269–1274
75. Yki-Jarvinen H, Kauppinen-Mäkelin R, Tiikkainen M, et al. Insulin glargine or NPH combined with metformin in type 2 diabetes: the LANMET study. *Diabetologia* 2006;49:442–451
76. Bolli GB, Riddle MC, Bergenstal RM, et al.; on behalf of the EDITION 3 study investigators. New insulin glargine 300 U/ml compared with glargine 100 U/ml in insulin-naïve people with type 2 diabetes on oral glucose-lowering drugs: a randomized controlled trial (EDITION 3). *Diabetes Obes Metab* 2015;17:386–394
77. Terauchi Y, Koyama M, Cheng X, et al. New insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in Japanese people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: glucose control and hypoglycaemia in a randomized controlled trial (EDITION JP 2). *Diabetes Obes Metab* 2016;18:366–374
78. Yki-Jarvinen H, Bergenstal RM, Bolli GB, et al. Glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus insulin glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal insulin and oral antihyperglycaemic drugs: the EDITION 2 randomized 12-month trial including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015;17:1142–1149
79. Marso SP, McGuire DK, Zinman B, et al.; DEVOTE Study Group. Efficacy and safety of degludec versus glargine in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:723–732
80. Rodbard HW, Cariou B, Zinman B, et al.; BEGIN Once Long trial investigators. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med* 2013; 30:1298–1304
81. Wysham C, Bhargava A, Chaykin L, et al. Effect of insulin degludec vs insulin glargine u100 on hypoglycemia in patients with type 2 diabetes: the SWITCH 2 randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318:45–56
82. Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B, et al.; NN1250-3579 (BEGIN Once Long) Trial Investigators. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naïve patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012;35:2464–2471
83. Lipska KJ, Parker MM, Moffet HH, Huang ES, Karter AJ. Association of initiation of basal insulin analogs vs neutral protamine hagedorn insulin with hypoglycemia-related emergency department visits or hospital admissions and with glycemic control in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2018;320:53–62
84. Cowart K. Overbasalization: addressing hesitancy in treatment intensification beyond basal insulin. *Clin Diabetes* 2020;38:304–310
85. Cefalu WT, Dawes DE, Gavlak G, et al.; Insulin Access and Affordability Working Group. Insulin Access and Affordability Working Group: conclusions and recommendations. *Diabetes Care* 2018;41:1299–1311
86. McCall AL. Insulin therapy and hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012; 41: 57–87
87. Mannucci E, Monami M, Marchionni N. Short-acting insulin analogues vs. regular human insulin in type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2009;11:53–59
88. Heller S, Bode B, Kozlovski P, Svendsen AL. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2013;5:482–491

89. Wysham C, Hood RC, Warren ML, Wang T, Morwick TM, Jackson JA. Effect of total daily dose on efficacy, dosing, and safety of 2 dose titration regimens of human regular U500 insulin in severely insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2016;22:653–665
90. Riddle MC, Yki-Jarvinen H, Bolli GB, et al. " One-year sustained glycaemic control and less hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ ml compared with 100 U/ml in people with type 2 diabetes using basal plus meal-time insulin: the EDITION 1 12-month randomized trial, including 6-month extension. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17:835–842
91. Yki-Jarvinen H, Bergenstal R, Ziemien M, " et al.; EDITION 2 Study Investigators. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/ mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37:3235–3243
92. Akturk HK, Snell-Bergeon JK, Rewers A, et al. Improved postprandial glucose with inhaled technosphere insulin compared with insulin aspart in patients with type 1 diabetes on multiple daily injections: the STAT study. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:639–647
93. Diamant M, Nauck MA, Shaginian R, et al.; 4B Study Group. Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37: 2763–2773
94. Eng C, Kramer CK, Zinman B, Retnakaran R. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist and basal insulin combination treatment for the management of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2014;384: 2228–2234
95. 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 meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Care* 2017;40:614–624
96. Rodbard HW, Visco VE, Andersen H, Hiort LC, Shu DHW. Treatment intensification with stepwise addition of prandial insulin aspart boluses compared with full basal-bolus therapy (FullSTEP Study): a randomised, treat-to-target clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2: 30–37
97. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD https://watermark.silverchair.com/ehz486.pdf?token=AQECAHi208BE49Ooan9kKhW_Ercy7Dm3ZL_9Cf3qfKAc485yvgAAAtEwggLNBgkqhkiG9w0BBwagggK-MIIcugIBADCCArMGCSqGSIB3DQEHATAeBgIghkgBZOMEAS4wEQQMJ2CQz-knaPDmuqIAgEQgIIChGQfo4L
<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/2/255/5556890>

10. Серцево-судинні захворювання та управління ризиками: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2023 (оновлення)

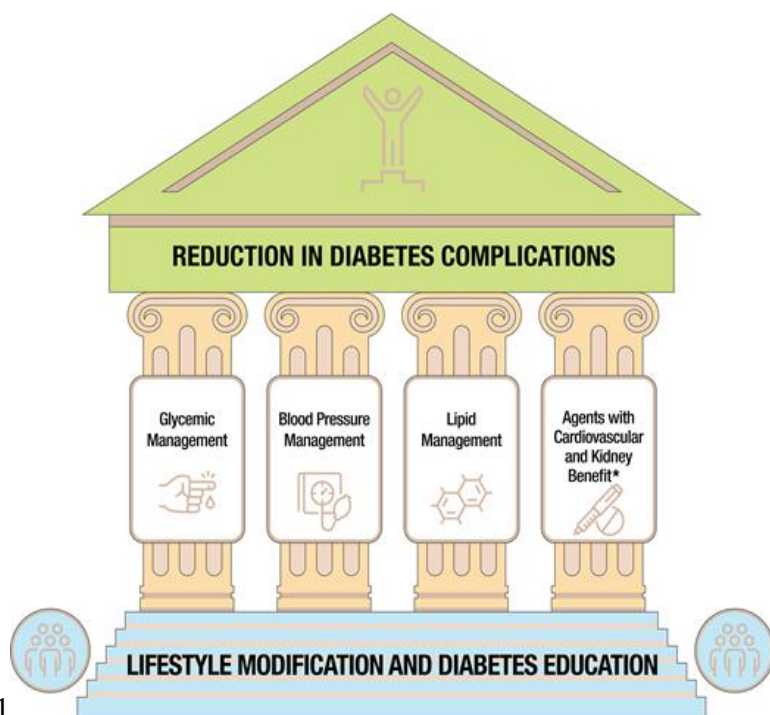
Атеросклеротичні серцево-судинні захворювання (АСССЗ), визначені, як ішемічна хвороба серця (ІХС), цереброваскулярна хвороба або хвороба периферичних артерій, які, вважаються, мають атеросклеротичне походження, являються провідною причиною захворюваності та смертності у хворих на цукровий діабет і призводять до приблизно 37,3 мільярда доларів витрат на рік щодо серцево-судинної патології, пов'язаної з діабетом (1). Загальні патологічні стани, що поєднуються із діабетом 2 типу (наприклад, гіпертензія та дисліпідемія) є факторами ризику розвитку АСССЗ, а сам діабет несе незалежний ризик. Численні дослідження показали ефективність контролю за окремими серцево-судинними факторами ризику у запобіганні або уповільненні АСССЗ у людей з діабетом. Особливою перевагою є одночасне вирішення багатьох факторів серцево-судинного ризику. Під поточною парадигмою модифікації агресивного фактора ризику у хворих на цукровий діабет, є дані, що показники 10-річного ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) серед дорослих у США з діабетом значно покращились за останнє десятиліття (2), а рівень захворюваності та смертності від АСССЗ зменшився (3,4).

Серцева недостатність – одна з основних причин захворюваності та смертності від серцево-судинних захворювань. Нещодавні дослідження встановили, що частота госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (з урахуванням віку та статі), була вдвічі вищою у пацієнтів з діабетом порівняно з тими, хто його не мав (5,6). Люди з діабетом можуть мати серцеву недостатність із збереженою фракцією викиду (СНзбФВ) або зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ). Артеріальна гіпертензія часто є попередником серцевої недостатності будь-якого з типів, як і АСССЗ може співіснувати з будь-яким типом (7), тоді як попередній інфаркт міокарда (ІМ) часто є основним фактором в зниженні фракції викиду СНзнФВ. Останні випробування продемонстрували зниження частоти госпіталізації з приводу серцевої недостатності, включаючи пацієнтів з діабетом 2 типу, у більшості з яких також спостерігались АСССЗ та використовувались інгібітори натрій залежного котранспортеру глюкози 2 (НЗКТГ2) (SGLT2) (8-11).

Недавній мета-аналіз показав, що інгібітори НЗКТГ2 знижують ризик госпіталізації серцевої недостатності, смертності від серцево-судинних захворювань і смертності з усіх причин у людей з (вторинна профілактика) і без (первинна профілактика) серцево-судинних захворювань (12).

З метою профілактики та лікування як АСССЗ, так і серцевої недостатності, слід систематично оцінювати фактори серцево-судинного ризику, принаймні, щороку в усіх пацієнтів з ЦД. Ці фактори ризику включають ожиріння/надмірну вагу, гіпертонію, дисліпідемію, куріння, сімейну історію передчасної ішемічної хвороби, хронічну хворобу нирок та наявність альбумінурії. Модифіковані аномальні фактори ризику слід розглядати, як описано у цих рекомендаціях. Примітно, що більшість доказів, що підтверджують вплив у зниженні серцево-судинного ризику при цукровому діабеті, надходять саме із випробувань у пацієнтів із діабетом 2 типу. Декілька досліджень були спеціально розроблені для оцінки впливу стратегій зменшення серцево-судинного ризику у пацієнтів з ЦД 1 типу. Тому рекомендації щодо модифікації серцево-судинних факторів ризику для людей з діабетом 1 типу екстраполюються з даних, отриманих у людей з діабетом 2 типу, і аналогічні тим, що діють для людей з діабетом 2 типу.

Мал. 10.1, рекомендується комплексний підхід до зниження ризику ускладнень, пов'язаних з цукровим діабетом. Терапія, яка включає множинні, супутні доказові підходи до лікування, забезпечить додаткове зниження ризику мікросудинних, ниркових, неврологічних та серцево-судинних ускладнень. Лікування глікемії, артеріального тиску та ліпідів та включення специфічних методів лікування з результатами серцево-судинної системи та нирок (за індивідуальним призначенням) вважаються основними елементами глобального зниження ризику у пацієнтів з діабетом.



Мал.10.1

КАЛЬКУЛЯТОР РИЗИКУ

Американський коледж кардіологів/Американська асоціація серця АСССЗ калькулятор ризику (American Heart Association ASCVD risk Calculator (Risk Estimator Plus)), взагалі, є корисним інструментом для оцінки 10-річного ризику першої події АСССЗ (доступний в Інтернеті за адресою tools.acc.org/ASCVD-Risk-EstimatorPlus). Калькулятор оцінює діабет як фактор ризику, оскільки сам по собі ЦД підвищує ризик розвитку АССЗ, хоча слід визнати, що ці калькулятори ризику не враховують тривалості ЦД або наявності ускладнень діабету, таких як альбумінурія. Хоча деяка варіабельність у калібруванні у різних підгрупах існує, у тому числі за статтю, расою та ЦД, загалом прогноз ризику не відрізняється у тих, хто має або не має ЦД (13-

16), валідуючи використання калькуляторів ризику у людей із діабетом. Слід оцінити 10-річний ризик першої події АСССЗ, щоб краще вивчити ризик АССЗ та вдосконалити протокол терапії, як описано нижче.

Нещодавно, бали ризиків та інші серцево-судинні біомаркери були розроблені для стратифікації ризику у пацієнтів із вторинною профілактикою (тобто тих, хто вже має підвищений ризик, оскільки має АСССЗ), але вони ще не широко використовуються (17,18). Тепер, коли доступні нові, більш дорогі ліпідознижуючі препарати, використання цих оцінок ризику може допомогти націлити цю нову терапію на пацієнтів з підвищеним ризиком АСССЗ у майбутньому.

ГІПЕРТЕНЗІЯ / КОНТРОЛЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ

Гіпертонія визначається як систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт.ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 80 мм рт.ст. (19). Це узгоджується з визначенням гіпертонії Американським коледжем кардіології та Американською асоціацією серця (19). Гіпертонія поширена серед людей з діабетом 1 або 2 типу. Гіпертонія є основним фактором ризику як АСССЗ, так і мікросудинних ускладнень. Крім того, численні дослідження показали, що антигіпертензивна терапія зменшує явища АССЗ, серцеву недостатність та мікросудинні ускладнення. Будь ласка, зверніться до заяви Американської діабетичної асоціації «Діабет та гіпертонія» для детального огляду епідеміології, діагностики та лікування гіпертонії (20) та нещодавно оновлених рекомендацій щодо гіпертонії (19,21,22).

Скринінг та діагностика

Рекомендації

10.1 Артеріальний тиск слід вимірювати під час кожного звичайного клінічного візиту. Коли це можливо, особам, у яких виявлено підвищений артеріальний тиск (систолічний артеріальний тиск 120-129 мм рт.ст. і діастолічний < 80 мм рт.ст.), необхідно підтвердити артеріальний тиск за допомогою кількох вимірювань, включаючи вимірювання в окремий день, для діагностики артеріальної гіпертензії (АГ). **A** АГ визначається як систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт.ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 80 мм рт.ст. на основі середнього показника ≥ 2 вимірювань, отриманих ≥ 2 разів. **B** В осіб з артеріальним тиском $\geq 180/110$ мм рт.ст. і серцево-судинними захворюваннями можна діагностувати АГ під час одного візиту. **E**

10.2 Всі люди, які страждають на АГ та цукровий діабет, повинні контролювати артеріальний тиск вдома. **A**

Артеріальний тиск повинен вимірюватися під час кожного планового клінічного візиту кваліфікованою особою з дотриманням вказівок, встановлених для загальної популяції: вимірювання в сидячому положенні, ноги на підлозі та рука на рівні серця після 5 хв відпочинку. Розмір манжети повинен відповідати окружності плеча. Підвищений рівень має бути підтверджений в інший окремий день; однак у осіб з серцево-судинними захворюваннями та артеріальним тиском $\geq 180/110$ мм рт.ст. розумно діагностувати гіпертонію за один візит (21). Постуральні зміни артеріального тиску та пульс можуть свідчити про автономну нейропатію, тому потребують корекції цільових показників артеріального тиску. Ортостатичні вимірювання артеріального тиску слід перевіряти під час першого відвідування та відповідно до вказівок.

Самоконтроль артеріального тиску вдома та цілодобовий амбулаторний контроль артеріального тиску можуть підтвердити гіпертонію білого халату, масковану гіпертензію або інші розбіжності між «офісним» та «справжнім» артеріальним тиском (23,24). На додаток до підтвердження або спростування діагнозу гіпертонії, аналіз артеріального тиску вимірюного вдома може бути корисним для моніторингу антигіпертензивного лікування. Дослідження осіб, які не страждають на діабет, показали, що домашні вимірювання можуть краще корелювати з ризиком АССЗ, ніж «офісні» вимірювання (23,24). Більше того, домашній контроль артеріального тиску може поліпшити прихильність пацієнтів до лікування і, таким чином, допомогти зменшити серцево-судинний ризик (25).

Цілі лікування

Рекомендації

10.3 Для людей з діабетом і гіпертензією цільові показники артеріального тиску повинні бути індивідуальні за допомогою спільного процесу прийняття рішень, який стосується серцево-судинного ризику, потенційних побічних ефектів антигіпертензивних препаратів і переваг пацієнта. **В**

10.4 Люди з цукровим діабетом і гіпертензією мають право на антигіпертензивну медикаментозну терапію, якщо артеріальний тиск стійко підвищений $\geq 130/80$ мм рт. ст. Цільовий артеріальний тиск під час лікування становить $<130/80$ мм рт.ст., якщо його можна безпечно досягти. **В**

10.5 У вагітних із діабетом і хронічною гіпертензією поріг артеріального тиску 140/90 мм рт. ст. на початку або титруванні терапії пов'язаний із кращими результатами вагітності, ніж відкладання лікування тяжкої гіпертензії, без збільшення ризику ваги при народженні малого гестаційного віку. **В** Є обмежені дані щодо оптимальної нижньої межі, але терапію слід зменшити, якщо артеріальний тиск $<90/60$ мм рт. ст. **Е** Цільове значення артеріального тиску 110-135/85 мм рт.ст. пропонується в інтересах зниження ризику прееклампсії у матері. **А**

Рандомізовані клінічні дослідження однозначно продемонстрували, що лікування гіпертонії зменшує серцево-судинні події, а також мікросудинні ускладнення (26-32). Існують суперечки щодо рекомендації конкретної мети артеріального тиску у людей з діабетом. Комітет визнає, що не було рандомізованого контрольованого дослідження, яке б конкретно продемонструвало зниження частоти серцево-судинних подій у людей з діабетом шляхом націлювання на артеріальний тиск $<130/80$ мм рт.ст. Рекомендація щодо підтримки мети артеріального тиску $<130/80$ мм рт.ст. у людей з діабетом узгоджується з рекомендаціями Американського коледжу кардіології та Американської асоціації серця (20), Міжнародного товариства гіпертензії (21) та Європейського товариства кардіологів (22). Рекомендація комітету щодо цільового артеріального тиску $<130/80$ мм рт.ст. впливає, перш за все, з доказів наступних рандомізованих контрольованих досліджень. Дослідження контролю систолічного артеріального тиску (SPRINT) продемонструвало, що лікування цільового систолічного артеріального тиску <120 мм рт.ст. знижує частоту серцево-судинних подій на 25% у пацієнтів з високим ризиком, хоча люди з діабетом були виключені з цього дослідження (33). Нещодавно завершене дослідження «Стратегія втручання артеріального тиску у літніх пацієнтів з гіпертонічною хворобою» (STEP) включало майже 20% людей з діабетом і відзначило зниження серцево-судинних подій при лікуванні гіпертонії до цільового артеріального тиску <130 мм рт.ст. (34). Хоча дослідження артеріального тиску ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) (ACCORD BP) не підтвердило, що орієнтація на систолічний артеріальний тиск <120 мм рт.ст. у людей з діабетом призводить до зниження частоти серцево-судинних подій, попередньо визначений вторинний результат інсульту був знижений на 41% при інтенсивному лікуванні (35). Дослідження «Дія при діабеті та судинних захворюваннях: Preterax та Diamicron MR Controlled Evaluation» (ADVANCE) показало, що лікування периндоприлом/індапамідом досягнутого систолічного артеріального тиску ~ 135 мм рт.ст. значно знизило частоту серцево-судинних подій порівняно з лікуванням плацебо з досягнутим артеріальним тиском 140 мм рт.ст. (36). Тому рекомендується лікувати людей з діабетом, які мають гіпертонію, до цільових показників артеріального тиску $<130/80$ мм рт.ст. Примітно, що немає високоякісних даних, доступних для визначення цільових показників артеріального тиску у людей з діабетом 1 типу, але подібна ціль артеріального тиску $<130/80$ мм рт.ст. рекомендується людям з діабетом 1 типу. Як обговорювалося нижче, лікування повинно бути індивідуальним, і лікування не повинно бути спрямоване на $<120/80$ мм рт.ст., оскільки середнє досягнуте артеріальний тиск $<120/80$ мм рт.ст. пов'язане з побічними реакціями.

Таблиця 10.1. Рандомізовані контрольовані дослідження стратегій інтенсивного лікування гіпертонії проти стандартних

Дослідження	Популяція	Інтансивна стратегія	Стандартна стратегія	Висновки
ACCORD BP (28)	4733 учасники з ЦД 2 типу у віці 40-79 років із попередніми ознаками серцево-судинних захворювань або багатьох серцево-судинних факторів ризику	Цільовий САТ: < 120 мм рт.ст. Досягнуто (середнє) САТ/ДАТ: 119,3/64,4 мм рт.ст.	Цільовий САТ: 130-140 мм рт.ст. Досягнуто (середнє) САТ/ДАТ: 13,5/70,5 мм рт.ст.	<ul style="list-style-type: none"> • Немає переваг у первинній кінцевій точці: сукупність нефатального ІМ, нефатального інсульту та смерті від серцево-судинних захворювань • Ризик інсульту зменшився на 41% завдяки інтенсивному контролю, що не підтримується шляхом подальшого спостереження після періоду активного лікування • Побічні явища більш поширені в групі інтенсивного лікування, особливо підвищення креатиніну в сироватці крові та порушення електролітного балансу
ADVANCE BP (2)	11 140 учасників з ЦД 2 типу у віці 55 років і старше з попередніми ознаками серцево-судинних захворювань або багатьох серцево-судинних факторів ризику	Втручання: одноразова таблетка, комбінація фіксованих доз периндоприлу та індапаміду Досягнутий (середній) САТ/ДАТ: 136/73 мм рт.ст.	Контроль: плацебо Досягнуто (середнє) САТ/ДАТ: 141,6/75,2 мм рт.ст.	<ul style="list-style-type: none"> • Втручання зменшило ризик первинної комбінованої кінцевої точки великих макро- та мікросудинних подій (9%), смерті з будь-якої причини (14%) та смерті від серцево-судинних захворювань (18%) • 6-річне спостереження показало, що зниження ризику смерті в групі втручання було послаблене, але все ще значне (198)
HOPE (199)	18 790 учасників, у тому числі 1501 з цукровим діабетом	Цільовий САТ: ≤ 80 мм рт.ст.	Цільовий САТ: ≤ 90 мм рт.ст.	<ul style="list-style-type: none"> • У загальному дослідженні не було жодної користі для серцево-судинної системи при більш інтенсивних цілях • У субпопуляції з діабетом інтенсивне цільове значення ДАТ було пов'язане зі значно зниженим ризиком (51%) серцево-судинних подій
SPRINT (40)	9361 учасник без діабету	Цільовий САТ: < 120 мм рт.ст. Досягнутий (середній) САТ 121,4 мм рт.ст.	Цільовий САТ: < 140 мм рт.ст. Досягнутий (середній) САТ 136,2 мм рт.ст.	<ul style="list-style-type: none"> • Інтенсивний цільовий САТ знижує ризик первинного композиту • результат 25% (ІМ, ГКС, інсульт, серцева недостатність і смерть внаслідок ССЗ) • Інтенсивна мета знизил ризик смерті на 27% • Інтенсивна терапія підвищує ризик електролітних аномалій та ГПН
STEP (34)	8511 учасників віком 60–80 років, у тому числі 1627 з діабетом	Цільове значення САТ: <130 мм рт. ст. Досягнуто (середнє): 127,5 мм рт. ст.	Цільове значення САТ: <150 мм рт. ст. Досягнуто (середнє): 135,3 мм рт. ст.	<ul style="list-style-type: none"> • Цільовий інтенсивний САТ знижує ризик первинного комплексного результату на 26% (інсульт, ГКС [гострий ІМ та госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії], гостра декомпенсована серцева недостатність, коронарна ревазуляризація, фібриляція передсердь або смерть від серцево-судинних причин) • Інтенсивний цільовий знижує ризик серцево-судинна смерть 28% • Інтенсивна терапія підвищує ризик гіпотонії

ACCORD BP, Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Blood Pressure trial; ГКС, гострий коронарний синдром; ADVANCE BP, Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron MR Controlled Evaluation—Blood Pressure test; ГПН, гостре ураження нирок; ССЗ, серцево-судинні захворювання; ДАТ, діастолічний АТ; НОТ, випробування оптимального лікування гіпертонії; ІМ, інфаркт міокарда; САТ, систолічний артеріальний тиск; SPRINT, дослідження систолічного артеріального тиску; ЦД 2 типу, діабет 2 типу. Дані з цієї таблиці також можна знайти в положеннях ADA «Діабет і гіпертонія» (17).

Рандомізовані контрольовані дослідження інтенсивного у порівнянні із стандартним контролем артеріального тиску

SPRINT надає найсильніші докази на підтримку цілей зниження артеріального тиску у пацієнтів з підвищеним серцево-судинним ризиком, хоча це дослідження виключало людей з діабетом (33). У дослідженні взяли участь 9 361 пацієнт із систолічним артеріальним тиском ≥ 130 мм рт.ст. та підвищеним серцево-судинним ризиком, які лікувались до цільового систолічного артеріального тиску < 120 мм рт.ст. (інтенсивне лікування) порівняно з цільовим показником < 140 мм рт.ст. (стандартне лікування). Первинний комбінований результат інфаркту міокарда (ІМ), коронарних синдромів, інсульту, серцевої недостатності або смерті від серцево-судинних причин був знижений на 25% у групі інтенсивного лікування. Досягнутий систолічний артеріальний тиск у дослідженні становив 121 мм рт.ст. та 136 мм рт.ст. у групі інтенсивного та стандартного лікування відповідно. Побічні результати, включаючи гіпотензію, непритомність, електролітні порушення та гостре пошкодження нирок, були більш поширеними в групі інтенсивного лікування; ризик несприятливих наслідків необхідно порівнювати з серцево-судинною користю більш інтенсивного зниження артеріального тиску.

ACCORD BP забезпечує найсильнішу пряму оцінку переваг і ризиків інтенсивного контролю артеріального тиску у людей з діабетом 2 типу (35). У дослідженні в цілому 4,733 з діабетом 2 типу були призначені для інтенсивної терапії (націлена на систолічний артеріальний тиск < 120 мм рт.ст.) або стандартної терапії (націлювання на систолічний артеріальний тиск < 140 мм рт.ст.). Середнє досягнуте значення систолічного артеріального тиску становило 119 мм рт.ст. і 133 мм рт.ст. в інтенсивній і стандартній групі відповідно. Первинний комбінований результат нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або смерті від серцево-судинних причин не був значно знижений у групі інтенсивного лікування. Попередньо зазначений вторинний результат інсульту був значно знижений на 41% у групі інтенсивного лікування. Побічні реакції, пов'язані з лікуванням артеріального тиску, включаючи гіпотензію, непритомність, брадикардію, гіперкаліємію та підвищення рівня креатиніну сироватки крові, виникали частіше в групі інтенсивної терапії, ніж у групі стандартної терапії (табл. 10.1).

Слід зазначити, що випробування ACCORD BP і SPRINT були націлені на аналогічний систолічний артеріальний тиск < 120 мм рт.ст., але, на відміну від SPRINT, первинна комбінована серцево-судинна кінцева точка була незначно знижена при ACCORD BP. Результати були інтерпретовані як в цілому узгоджені між обома дослідженнями, але ACCORD BP розглядався як недостатньо потужний через те, що складена первинна кінцева точка менш чутлива до регуляції артеріального тиску (33).

Більш недавнє дослідження STEP призначило 8 511 пацієнтам у віці 60-80 років з артеріальною гіпертензією цільовий систолічний артеріальний тиск від 110 до < 130 мм рт.ст. (інтенсивне лікування) або ціль від 130 до < 150 мм рт.ст. (34). У цьому дослідженні первинний комбінований результат інсульту, гострого коронарного синдрому, гострої декомпенсованої серцевої недостатності, коронарної реваскуляризації, фібриляції передсердь або смерті від серцево-судинних причин був знижений на 26% у групі інтенсивного лікування. У цьому дослідженні 18,9% пацієнтів у групі інтенсивного лікування та 19,4% у стандартній групі лікування мали діагноз діабету 2 типу. Гіпотензія виникала частіше в групі інтенсивного лікування (3,4 %) порівняно зі стандартною групою лікування (2,6 %), без істотних відмінностей в інших побічних явищах, включаючи запаморочення, непритомність або переломи.

У ADVANCE 11 140 осіб з діабетом 2 типу були рандомізовані для отримання лікування фіксованою комбінацією периндоприлу/індапаміду або відповідного плацебо (36). Первинна кінцева точка, що складається з серцево-судинної смерті, нефатального інсульту або погіршення захворювання нирок або діабетичної хвороби очей, була знижена на 9% при комбінованому

лікуванні. Досягнутий систолічний артеріальний тиск становив ~ 135 мм рт.ст. у групі лікування та 140 мм рт.ст. у групі плацебо.

У дослідженні «Оптимальне лікування гіпертонії» (HOT) взяли участь $18\,790$ пацієнтів і цільовий діастолічний артеріальний тиск <90 мм рт.ст., <85 мм рт.ст. або <80 мм рт.ст. (37). Частота серцево-судинних подій, визначених як фатальний або нефатальний інфаркт міокарда, смертельні та несмертельні інсульти та всі інші серцево-судинні події, суттєво не відрізнялися між цільовими показниками діастолічного артеріального тиску (≤ 90 мм рт.ст., ≤ 85 мм рт.ст. та ≤ 80 мм рт.ст.), хоча найнижча частота серцево-судинних подій спостерігалася при досягнутому діастолічному артеріальному тиску 82 мм рт.ст. Однак у людей з діабетом спостерігалася значне зниження на 51% у групі лікування з цільовим діастолічним артеріальним тиском <80 мм рт.ст. порівняно з цільовим діастолічним артеріальним тиском <90 мм рт.ст.

Метааналіз досліджень

Для уточнення оптимальних цільових показників артеріального тиску у хворих на цукровий діабет були проведені численні метааналізи. Один з найбільших мета-аналізів включав $73\,913$ людей з діабетом. У порівнянні з менш жорстким контролем артеріального тиску, перехід на більш жорсткий контроль артеріального тиску значно знизив ризик інсульту на 31% , але не знизив ризик інфаркту міокарда (38). Інший мета-аналіз 19 досліджень, включаючи $44\,989$ пацієнтів, показав, що середній артеріальний тиск $133/76$ мм рт.ст. пов'язаний зі зниженням ризику основних серцево-судинних подій на 14% порівняно із середнім артеріальним тиском $140/81$ мм рт.ст. (32). Ця користь була найбільшою у людей з діабетом. Аналіз випробувань, що включали людей з діабетом 2 типу та порушенням толерантності до глюкози з досягнутим систолічним артеріальним тиском <135 мм рт.ст. у групі інтенсивного лікування артеріального тиску та <140 мм рт.ст. у стандартній групі лікування, виявив зниження смертності з усіх причин на 10% та зниження інсульту на 17% (30). Більш інтенсивне зниження до <130 мм рт.ст. було пов'язане з подальшим зменшенням інсульту, але не з іншими серцево-судинними подіями.

Кілька мета-аналізів стратифікували клінічні випробування за середнім вихідним артеріальним тиском або середнім артеріальним тиском, досягнутим у групі втручання (або інтенсивного лікування). На підставі цих аналізів, антигіпертензивне лікування виявляється ефективним, коли середній базовий артеріальний тиск становить $\geq 140/90$ мм рт.ст. (19,26,27,29-31). В дослідженнях з нижчим початковим рівнем або досягнутим артеріальним тиском, антигіпертензивна терапія знизила ризик інсульту, ретинопатії та альбумінурії, але суттєвий вплив на інші результати АССЗ та серцеву недостатність був неочевидним.

Індивідуалізація цілей лікування

Пацієнти та клініцисти повинні брати участь у процесі прийняття рішень щодо визначення індивідуальних цілей артеріального тиску (19). Цей підхід визнає, що користь та ризики інтенсивного цільового тиску крові можуть різнитися залежно від пацієнта, і це узгоджується з пацієнт-орієнтовним підходом до допомоги, що враховує пріоритети пацієнта та судження лікаря (39). Вторинний аналіз досліджень ACCORD BP та SPRINT дозволяє припустити, що клінічні дані можуть допомогти визначити людей, які з більшою вірогідністю не отримають шкоду від інтенсивного контролю артеріального тиску (40,41).

Абсолютна користь від зниження артеріального тиску, корелює з абсолютним базовим рівнем серцево-судинного ризику у SPRINT та попередніх клінічних випробуваннях, проведених при більш високих рівнях артеріального тиску (13,41). Екстраполяція цих досліджень свідчить про те, що пацієнти з діабетом також можуть скоріше отримати користь від інтенсивного контролю артеріального тиску, коли вони мають високий абсолютний серцево-судинний ризик. Цей підхід узгоджується з рекомендаціями Американського коледжу кардіологів/Американської кардіологічної асоціації, які виступають за цільовий показник артеріального тиску $< 130/80$ мм рт.ст. для усіх пацієнтів, з діабетом або без нього (20).

Слід також враховувати потенційні побічні ефекти антигіпертензивної терапії (наприклад, гіпотонія, синкопе, падіння, гостре ушкодження нирок та електролітні зміни) (33,35,42,43). Доведено, що пацієнти старшого віку, які страждають на хронічну хворобу нирок та кваліть,

мають підвищений ризик побічних ефектів інтенсивного контролю артеріального тиску (43). Крім того, у пацієнтів з ортостатичною гіпотензією, суттєвою супутньою патологією, функціональними обмеженнями або поліпрагмазією може зростати ризик побічних ефектів, а деякі пацієнти можуть надавати перевагу вищим показникам рівня артеріального тиску з метою підвищення якості життя. Однак у ACCORD BP було встановлено, що інтенсивне зниження артеріального тиску знижує ризик серцево-судинних подій незалежно від вихідного діастолічного артеріального тиску у пацієнтів, у яких був стандартний глікемічний контроль (44). Таким чином, наявність низького діастолічного артеріального тиску не обов'язково є протипоказанням до більш інтенсивного управління артеріальним тиском у контексті стандартної допомоги.

Вагітність та антигіпертензивні лікарські засоби

Існує декілька рандомізованих контрольованих досліджень антигіпертензивної терапії у вагітних жінок з ЦД. У Кокранівському систематичному огляді 2014 року антигіпертензивної терапії для хронічної гіпертензії легкої та середньої тяжкості, який включав 49 досліджень та понад 4700 жінок, не знайдено жодних переконливих доказів за або проти лікування артеріального тиску для зменшення ризику прееклампсії для матері або впливу на перинатальні наслідки, такі як передчасні пологи, народження немовлят у ранньому гестаційному віці, або смерть плода (45). У нещодавньому дослідженні «Контроль артеріальної гіпертензії під час вагітності» (Control of Hypertension in Pregnancy Study (CHIPS)) (46) були залучені переважно жінки з хронічною гіпертензією. У CHIPS встановлення мети досягнення діастолічного артеріального тиску 85 мм рт.ст. під час вагітності було пов'язане зі зниженою ймовірністю розвитку прискорення гіпертензії вагітних та відсутністю явних несприятливих наслідків для немовлят у порівнянні з найбільш високим діастолічним тиском. Середній систолічний артеріальний тиск, досягнутий у групі, що інтенсивніше лікувалася, становив $133,1 \pm 0,5$ мм рт.ст., а середній діастолічний артеріальний тиск в цій же групі, становив $85,3 \pm 0,3$ мм рт.ст. Подібний підхід підтримує Міжнародне Товариство з Вивчення Артеріальної Гіпертензії у Вагітних, яке, зокрема, рекомендує використовувати антигіпертензивну терапію для підтримання систолічного артеріального тиску в межах від 110 до 140 мм рт.ст. та діастолічного артеріального тиску від 80 до 85 мм рт.ст. (47).

У нещодавньому дослідженні хронічної гіпертензії та вагітності (SHARP) вагітним особам з легкою хронічною гіпертензією призначено антигіпертензивні препарати для досягнення мети артеріального тиску $<140/90$ мм рт.ст. (активна група лікування) або для контролю лікування, в якому антигіпертензивна терапія була припинена, якщо не розвинулася важка гіпертензія (сistolічний тиск ≥ 160 мм рт.ст. або діастолічний тиск ≥ 105 мм рт.ст.) (контрольна група) (48). Первинний результат, комбінована точка прееклампсії з важкими ознаками, показаний з медичної точки зору передчасні пологи на терміні <35 тижні, відшарування плаценти або смерть плода/новонародженого, стався у 30,2% жінок-учасниць групи активного лікування проти 37,0% у контрольній групі ($P < 0,001$). Середній систолічний артеріальний тиск між рандомізацією та пологами становив 129,5 мм рт.ст. у групі активного лікування та 132,6 мм рт.ст. у контрольній групі.

Сучасні дані підтверджують контроль артеріального тиску до 110-135 / 85 мм рт.ст., щоб зменшити ризик прискореної материнської гіпертензії, а також мінімізувати порушення росту плода. Під час вагітності лікування інгібіторами АПФ, блокаторами рецепторів ангіотензину та спіронолактоном протипоказано, оскільки вони можуть завдати шкоди плоду. Особливу увагу слід приділяти особам з дітородним потенціалом, а люди, які мають намір завагітніти, повинні перейти від інгібіторів АПФ/БРА або спіронолактону до альтернативного антигіпертензивного препарату, схваленого під час вагітності. Антигіпертензивні препарати, що є ефективними та безпечними при вагітності, включають метилдопу, лабеталол та ніфедипін тривалої дії, тоді як гідралазин може бути розглянутий при невідкладному лікуванні гіпертонії під час вагітності або важкої прееклампсії (49). Діуретики не рекомендуються для контролю артеріального тиску під час вагітності, але можуть застосовуватися під час вагітності на пізніх стадіях, якщо це необхідно

для регулювання об'єму (49,50). Американський коледж акушерів-гінекологів також рекомендує пацієнтам після пологів з гестаційною гіпертензією, прееклампсією та накладеною прееклампсією спостерігати артеріальний тиск протягом 72 годин у лікарні та протягом 7-10 днів після пологів. Цим жінкам рекомендується тривале спостереження, оскільки у них зберігається підвищений серцево-судинний ризик протягом усього життя (47). Див. Розділ 15 «Управління діабетом під час вагітності» для отримання додаткової інформації.

Стратегії лікування

Зміна способу життя

Рекомендація

10.6 Для пацієнтів з артеріальним тиском $> 120 / 80$ мм рт.ст. зміна способу життя полягає у зниженні маси тіла за необхідності, Корекції Гіпертонії за Допомогою Дієти (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)), що включає зменшення натрію та збільшення споживання калію, помірне вживання алкоголю та збільшення фізичної активності. **A**

Управління способом життя є важливою складовою лікування гіпертонії, тому що це знижує артеріальний тиск, підвищує ефективність деяких антигіпертензивних препаратів, сприяє іншим аспектам метаболізму та здоров'ю судин і, як правило, призводять до незначних побічних ефектів. Терапія зміною способу життя полягає у зменшенні надлишкової маси тіла за рахунок обмеження калорій (див. Розділ 8 «Управління ожирінням для лікування діабету типу 2»), принаймні 150 хвилин/тиждень аеробної активності середньої інтенсивності (див. Розділ 3, «Профілактика або затримка діабету 2 типу та супутніх супутніх захворювань»), обмеженні споживання натрію (< 2300 мг/день), збільшуючи споживання фруктів та овочів (8-10 порцій на день) та нежирних молочних продуктів (2-3 порції на день), уникаючи надмірного вживання алкоголю (не більше 2 порцій на день у чоловіків і не більше 1 порції на день у жінок) (52) та підвищення рівня активності (53) (див. Розділ 5, "Сприяння позитивній поведінці та благополуччю для здоров'я для покращення результатів здоров'я").

Ці зміни способу життя є доцільним для осіб, які страждають на цукровий діабет та помірно підвищений артеріальний тиск (систоличний > 120 мм рт.ст. або діастолічний > 80 мм рт.ст.) і їх слід розпочинати разом з фармакотерапією, в момент діагностування гіпертонії (рис. 10.1) (53). План терапії зі зміною способу життя має бути розроблений у співпраці з пацієнтом та обговорюватися як частина лікування діабету. Використання Інтернету або мобільних цифрових платформ для зміцнення здорової поведінки може розглядатися як компонент догляду, оскільки було виявлено, що ці втручання підвищують ефективність медичної терапії гіпертонії (54,55).

Фармакотерапія

Рекомендації

10.7 Особи з підтвердженим офісним артеріальним тиском $\geq 130/80$ мм рт.ст. мають право на початок і титрування фармакологічної терапії для досягнення рекомендованої цільової артеріального тиску $< 130/80$ мм рт.ст. **A**

10.8 Особам із підтвердженим офісним артеріальним тиском $\geq 160/100$ мм рт.ст., на додаток до терапії способу життя, слід негайно почати та своєчасно титрувати дозу двох препаратів або комбінації препаратів в одній таблетці, що продемонструвало зниження частоти серцево-судинних подій у людей з діабетом. **A**

10.9 Лікування гіпертонії повинно включати класи препаратів, які продемонстрували зменшення серцево-судинних подій у людей з діабетом. Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину рекомендуються як терапія першої лінії при артеріальній гіпертензії у людей з діабетом та ішемічною хворобою серця. **A**

10.10 Для досягнення цільових показників артеріального тиску зазвичай потрібна терапія кількома препаратами. Однак не слід застосовувати комбінації інгібіторів АПФ і блокаторів рецепторів ангіотензину, а також комбінації інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину з прямими інгібіторами реніну. **A**

10.11 Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину в максимально переносимій дозі, показаний для лікування артеріального тиску, є рекомендованим препаратом першої лінії для лікування гіпертензії у людей з діабетом і співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі ≥ 300 мг/г креатиніну **A** або 30-299 мг/г креатиніну. **B** Якщо один клас не переноситься, слід замінити інший. **B**

10.12 Для пацієнтів, які отримують інгібітор АПФ, блокатор рецепторів ангіотензину або діуретик, слід контролювати креатинін сироватки/розрахункову швидкість клубочкової фільтрації та рівні калію в сироватці принаймні раз на рік. **B**

Рекомендації щодо лікування підтвердженої артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет

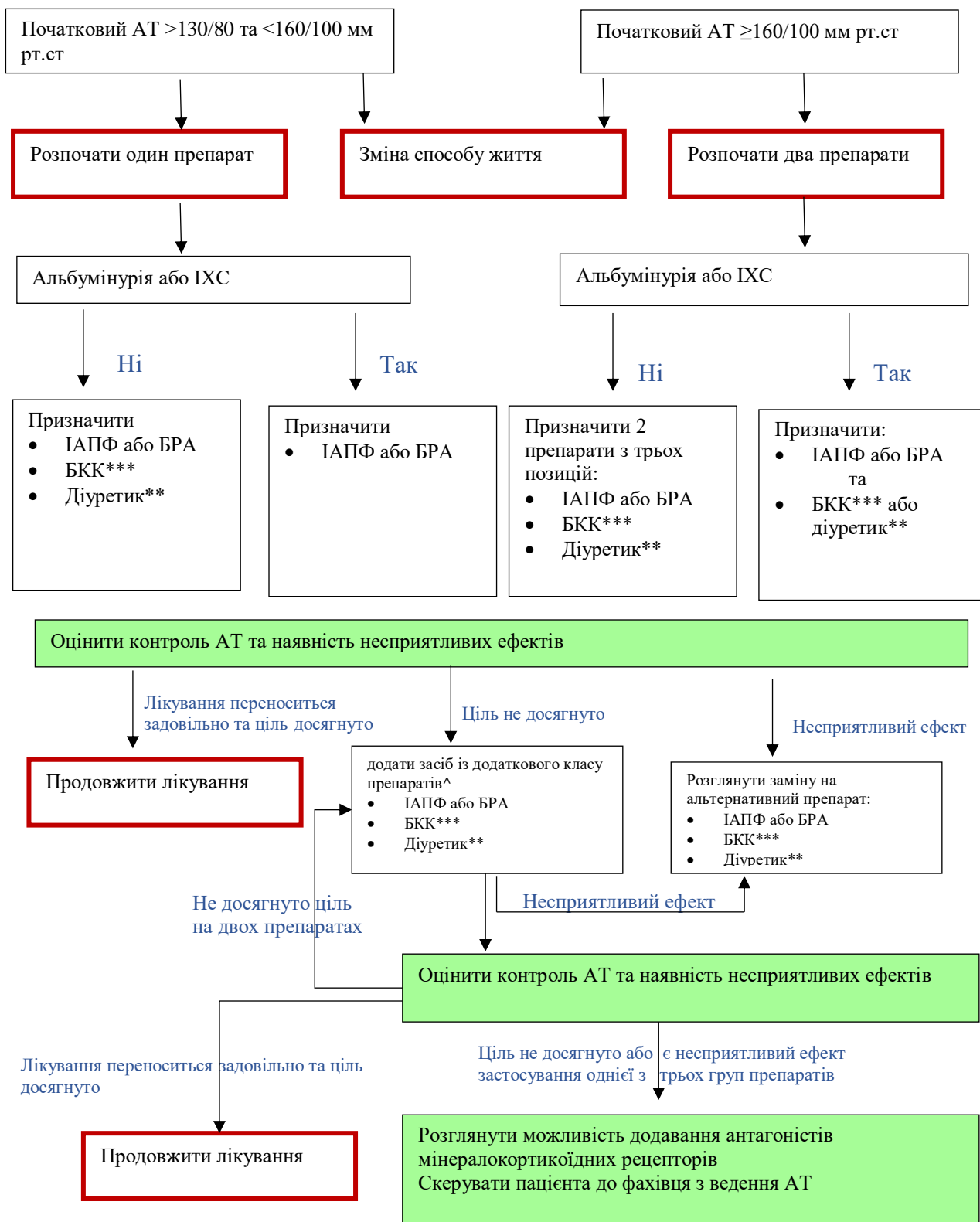


Рисунок 10.1 Рекомендації щодо лікування підтвердженої артеріальної гіпертензії у хворих на цукровий діабет. *Інгібітор АПФ (АПФ) або блокатор рецепторів ангіотензину (БРА) рекомендовано для лікування гіпертензії у пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) або співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі 30–299 мг/г креатиніну та настійно рекомендовано пацієнтам із співвідношенням альбумін/креатинін у сечі ≥ 300 мг/г креатиніну. **Тіазидоподібний діуретик; перевагу надають агентам тривалої дії, які, як показано, зменшують

серцево-судинні події, таким як хлорталідон та індапамід.***Дигідропіридиновий блокатор кальцієвих каналів (БКК). АТ, артеріальний тиск. Адаптовано з de Boer et al. (17).

Початкова кількість антигіпертензивних препаратів

Початкове лікування пацієнтів хворих на цукровий діабет залежить від тяжкості гіпертонії (рис. 10.1). Ті, у кого артеріальний тиск знаходиться в межах від 130/80 мм рт.ст. до 160/100 мм рт.ст., можуть починати з одного препарату. Пацієнтам із артеріальним тиском $\geq 160/100$ мм рт.ст. рекомендується первинне фармакологічне лікування двома антигіпертензивними препаратами для більш ефективного досягнення адекватного контролю артеріального тиску (56-58). Комбінації антигіпертензивних препаратів в одній таблетці можуть покращити прихильність до лікування у деяких пацієнтів (59).

Класи антигіпертензивних лікарських засобів

Початкове лікування при гіпертензії повинно включати будь-який з класів препаратів, що продемонстрували зменшення серцево-судинних подій у пацієнтів з ЦД: інгібітори АПФ (60,61), блокатори рецепторів ангіотензину (БРА) (60,61), тіазидо- подібні діуретики (62), або блокатори дигідропіридинкальцієвих каналів (63). Пацієнтам із ЦД та встановленою ІХС інгібітори АПФ або БРА рекомендуються, як препарати першої лінії в лікуванні гіпертонії (64-66). Для пацієнтів з альбумінурією (співвідношення альбумін-креатинін сечі [UACR] ≥ 30 мг/г) початкове лікування повинно включати інгібітор АПФ або АРБ з метою зменшення ризику прогресуючої хвороби нирок (20) (рис. 10.1). У пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ або терапію БРА, продовження прийому цих препаратів у міру зниження функції нирок до розрахункової швидкості клубочкової фільтрації (eGFR) <30 мл/хв/1,73 м² може забезпечити серцево-судинну користь без значного збільшення ризику термінальної стадії захворювання нирок (67). За відсутності альбумінурії ризик прогресуючої хвороби нирок низький, і не встановлено, що інгібітори АПФ та БРА забезпечують чудову кардіопротекцію порівняно з тіазидоподібними діуретиками або дигідропіридиновими блокаторами кальцію (68). В-блокатори рекомендуються в умовах попереднього ІМ, активної стенокардії, або СНзНФВ, але не продемонстрували зниження смертності, як засоби, що знижують артеріальний тиск, за відсутності цих умов (28,69,70).

Поєднана терапія

Поєднання препаратів часто необхідне для досягнення цільових показників артеріального тиску (рис. 10.1), особливо на тлі діабетичної хвороби нирок. Однак, використання як інгібіторів АПФ, так і БРА у поєднанні, або комбінації інгібітора АПФ або БРА та прямого інгібітора реніну, не рекомендується, враховуючи відсутність доданої користі від АССЗ та збільшення частоти побічних ефектів, таких як гіперкаліємія, синкопе та гостре ураження нирок (ГУН) (71-73). Титрування та/або додавання наступних препаратів для лікування артеріального тиску слід проводити своєчасно, щоб подолати терапевтичну інерцію у досягненні цільового рівня артеріального тиску.

Дозування перед сном

Хоча попередній аналіз рандомізованих клінічних досліджень виявив користь від вечірнього, в порівнянні з ранковим, введенням антигіпертензивних препаратів (74,75), але не мав даних про клінічні ефекти. Тому переважне застосування гіпотензивних засобів перед сном не рекомендується (76).

Гіперкаліємія та гостре ураження нирок (ГУН)

Лікування інгібіторами АПФ або БРА може спричинити ГУН та гіперкаліємію, тоді як діуретики можуть викликати ГУН та або гіпокаліємію, або гіперкаліємію (залежно від механізму дії) (77,78). Виявлення та лікування цих відхилень є важливим, оскільки ГУН та гіперкаліємія збільшують ризик серцево-судинних подій та смерті (79). Отже, рівень креатиніну та калію в сироватці крові слід контролювати під час лікування інгібітором АПФ, БРА або діуретиком,

особливо серед пацієнтів зі зниженою клубочковою фільтрацією, які мають підвищений ризик гіперкаліємії та ГУН (77,78,80).

Резистентна гіпертонія

Рекомендація

10.13 Особам з гіпертензією, які не досягають цільових показників артеріального тиску за допомогою трьох класів антигіпертензивних препаратів (включаючи діуретик), слід розглянути можливість терапії антагоністами мінералокортикоїдних рецепторів. **A**

Резистентну гіпертензію визначають як артеріальний тиск $\geq 140/90$ мм рт.ст., незважаючи на терапевтичну стратегію, яка включає відповідне управління способом життя, плюс діуретик та два інші антигіпертензивні препарати, що належать до різних класів, у адекватних дозах. Перед встановленням діагнозу резистентної гіпертензії слід виключити низку інших станів, наприклад невідповідність ліків, гіпертонію білих халатів та вторинну гіпертензію. Загалом, слід визначити та усунути перешкоди, що впливають на прихильність до лікування (такі, як ціна ліків та побічні ефекти) (рис. 10.1). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів ефективні для лікування резистентної гіпертензії у хворих на ЦД 2 типу при додаванні до існуючого лікування інгібітором АПФ або БРА, тiazидоподібними діуретиком та дигідропіридиновим блокатором кальцієвих каналів (81). Антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів також зменшують альбумінурію у пацієнтів з діабетичною нефропатією (82-84). Однак, додавання антагоніста мінералокортикоїдних рецепторів до терапії, що включає інгібітор АПФ або БРА, може збільшити ризик гіперкаліємії, підкреслюючи важливість регулярного моніторингу концентрації креатиніну та калію у цих пацієнтів та подальші довгострокові дослідження необхідні для кращої оцінки ролі антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів у лікуванні артеріального тиску.

УПРАВЛІННЯ ЛІПІДАМИ

Модифікація способу життя

Рекомендації

10.14 Модифікація способу життя, зосередження на втраті маси тіла (якщо необхідно); застосування середземноморського стилю харчування або Корекції Гіпертонії за допомогою Дієти (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)), режим харчування зі зменшенням насичених жирів і трансжирів; збільшення споживання дієтичних n-3 ненасичених жирних кислот, клітковини та рослинних станолів/стеринів; також слід рекомендувати посилену фізичну активність для поліпшення ліпідного профілю та зменшення ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань у пацієнтів з діабетом. **A**

10.15 Посилити терапію способом життя та оптимізувати глікемічний контроль для пацієнтів з підвищеним рівнем тригліцеридів (≥ 150 мг/дл [1,7 ммоль/л]) та/або низьким рівнем ЛПВЩ (< 40 мг/дл [1,0 ммоль/л] для чоловіків, < 50 мг/дл [1,3 ммоль/л] для жінок). **C**

Втручання у спосіб життя, включаючи втрату маси тіла (85), збільшення фізичної активності та лікувальну дієтичну терапію, дозволяє деяким пацієнтам зменшити фактори ризику АСССЗ. Інтервенції щодо харчування повинні бути адаптовані до кожного пацієнта, типу діабету, фармакологічного лікування, рівня ліпідів та медичних стану.

Рекомендації повинні бути зосереджені на застосуванні дієти в середземноморському стилі (83) або Корекції Гіпертонії за допомогою Дієти (DASH), режиму харчування, зменшенні споживання насичених і трансжирів та збільшенню рослинних станолів/стеринів, n-3 жирних кислот та клітковини (такої як у вівсі, бобових та цитрусових) (86,87). Глікемічний контроль також може корисно змінити рівень ліпідів у плазмі крові, особливо у пацієнтів з дуже високим рівнем тригліцеридів та поганим контролем глікемії. Див. Розділ 5 «Сприяння зміні поведінки та самопочуття для покращення результатів для здоров'я», щоб отримати додаткову інформацію про харчування.

Постійна терапія та моніторинг за допомогою ліпідної панелі

Рекомендації

10.16 У дорослих, які не приймають статини або іншу гіполіпідемічну терапію, бажано виконати ліпідний профіль під час діагностування діабету, при первинному медичному обстеженні та через кожні 5 років, якщо вони не досягли віку 40 років або частіше якщо виявлені порушення. **Е**

10.17 Необхідно враховувати ліпідний профіль при ініціації прийому статинів або іншої гіполіпідемічної терапії, через 4-12 тижнів після початку або зміни дози, а також щорічно, оскільки це може допомогти контролювати реакцію на терапію та інформувати про прихильність до лікування. **Е**

У дорослих із ЦД доцільно визначати ліпідний профіль (загальний холестерин, холестерин ЛПНЩ, холестерин ЛПВЩ та тригліцериди) під час встановлення діагнозу, при первинному медичному обстеженні та принаймні кожні 5 років у пацієнтів віком до 40 років. У пацієнтів молодшого віку з більшою тривалістю захворювання (наприклад, у хворих на ювенільний ЦД 1 типу) частіші ліпідні профілі можуть бути доцільними. Ліпідну панель також обов'язково слід отримувати безпосередньо перед початком терапії статинами. Якщо пацієнт приймає статини, рівень холестерину ЛПНЩ слід оцінювати через 4-12 тижнів після початку терапії статинами, після будь-якої зміни дози та індивідуально (наприклад, для контролю за прийомом ліків та їх ефективністю). Якщо рівень холестерину ЛПНЩ не знижується, незважаючи на дотримання режиму лікування, рекомендується враховувати клінічні обставини для визначення необхідності та часу ліпідних панелей. У окремих пацієнтів дуже мінлива реакція зниження рівня холестерину ЛПНЩ, яка спостерігається при застосуванні статинів, та недостатньо вивчена (88). Клініцисти повинні спробувати знайти дозу або альтернативний статин, який є допустимим, у випадку виникнення побічних ефектів. Є дані про користь навіть надзвичайно низьких доз статинів, значно менших ніж добові дози статинів (89).

ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ

Первинна профілактика

Рекомендації

10.18 У хворих на цукровий діабет віком 40-75 років без атеросклеротичних серцево-судинних захворювань застосовуйте терапію статинами середньої інтенсивності на додаток до зміни способу життя. **А**

10.19 У пацієнтів із цукровим діабетом у віці 20-39 років з додатковими факторами ризику розвитку атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, має сенс ініціювати терапію статинами на додаток до зміни способу життя. **С**

10.20 Пацієнтам із цукровим діабетом віком 40-75 років із вищим серцево-судинним ризиком, у тому числі з одним або декількома факторами ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, рекомендується застосовувати високоінтенсивну терапію статинами для зниження рівня холестерину ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного рівня та цільового досягнення холестерину ЛПНЩ < 70 mg/dl **В**

10.21 Для пацієнтів з діабетом віком 40-75 років із вищим серцево-судинним ризиком, особливо з численними факторами ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань і рівнем холестерину ЛПНЩ ≥ 70 , доцільно додати езетиміб або інгібітор PCSK9 до максимально переносимої терапії статинами. **С**

10.22 У дорослих із цукровим діабетом старше 75 років, які вже приймають статини, доцільно продовжувати лікування статинами. **В**

10.23 У дорослих із цукровим діабетом старше 75 років може бути розумним розпочати терапію статинами середньої інтенсивності після обговорення потенційних переваг і ризиків. **С**

10.24 Терапія статинами протипоказана під час вагітності. **В****Вторинна профілактика****Рекомендації**

10.25 Для людей будь-якого віку з цукровим діабетом і атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями високоінтенсивну терапію статинами слід додати до терапії способом життя. **А**

10.26 Людям із цукровим діабетом та атеросклеротичними серцево-судинними захворюваннями рекомендується лікування високоінтенсивною терапією статинами, спрямоване на зниження рівня холестерину ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного рівня та цільового рівня холестерину ЛПНЩ < 55 мг/дл. Рекомендується додавання езетимібу або інгібітора PCSK9 із доведеною користю для цієї популяції, якщо ця мета не досягається при максимально переносимій терапії статинами. **В**

10.27 Для осіб, які не переносять заплановану інтенсивність, слід використовувати максимальну переносиму дозу статину. **Е**

Початок терапії статинами на основі ризику

Пацієнти з ЦД 2 типу мають велику кількість ліпідних відхилень, що сприяє високому ризику розвитку у них АССЗ. Багаторазові клінічні випробування продемонстрували результативність терапії статинами у впливі на наслідки АССЗ у пацієнтів, як з так і без ІХС (90,91). Аналіз підгруп пацієнтів з ЦД, як у великих дослідженнях (92-96), так і менших (97,98) з застосуванням статинів продемонстрував значну первинну та вторинну профілактику випадків АССЗ та смертності від ІХС у пацієнтів з ЦД. Метааналізи, що включили дані понад 18000 пацієнтів з діабетом у 14 рандомізованих дослідженнях щодо терапії статинами (середнє спостереження 4,3 року), продемонстрували 9% пропорційне зниження смертності від усіх причин та 13% зниження серцево-судинної смертності на кожен 1 ммоль/л (39 мг/дл) зниженого рівня холестерину ЛПНЩ (99).

Відповідно, статини є препаратами вибору для зниження рівня холестерину ЛПНЩ та кардіопротекції. У таблиці 10.2 наведено два варіанти інтенсивності дозування статинів, які рекомендуються для використання в клінічній практиці: високоінтенсивна терапія статинами дозволить знизити рівень холестерину ЛПНЩ приблизно на 50%, а режими статинів середньої інтенсивності на 30-49%. Низькодозова терапія статинами, як правило, не рекомендується пацієнтам із ЦД, але іноді є єдиною дозою статину, яку пацієнт може переносити. Пацієнтам, які не переносять передбачувану інтенсивність статинів, слід застосовувати максимальну переносиму дозу статинів.

Що до тих, хто не страждає на ЦД, абсолютне зниження наслідків АССЗ (смерть від ІХС та нефатальний ІМ) найбільше у людей з високим початковим ризиком АССЗ (відомий АССЗ та/або дуже високий рівень холестерину ЛПНЩ), але загальна користь від терапії статинами у людей із цукровим діабетом із середнім або навіть низьким ризиком розвитку АССЗ є переконливою (100,101). Відносна користь від гіполіпідемічної терапії була однаковою для більшості випробуваних підгруп (91,99), включаючи підгрупи, які варіювали залежно від віку та інших факторів ризику.

Таблиця 10.2. Терапія статинами високої та середньої інтенсивності*

Високоінтенсивна терапія статинами (знижує рівень холестерину ЛПНЩ на $\geq 50\%$)	Терапія статинами середньої інтенсивності (знижує рівень холестерину ЛПНЩ на 30-49%)
Аторвастатин 40-80 мг Розувастатин 20-40 мг	Аторвастатин 10-20 мг Розувастатин 5-10 мг Симвастатин 20-40 мг Правастатин 40-80 мг

	Ловастатин 40 мг Флувастатин XL 80 мг Пітавастатин 1-4 мг
--	---

* Дозування один раз на добу. XL, подовженої дії.

Первинна профілактика (пацієнти без АСССЗ)

Для первинної профілактики рекомендується застосовувати статинотерапію середніх доз для людей віком від 40 років (93,100,101), хоча високоінтенсивна терапія може розглядатися, як індивідуальна основа в контексті додаткових факторів ризику АСССЗ. Докази є вагомими для пацієнтів з ДЗ у віці 40-75 років, ця вікова група добре представлена в дослідженнях зі статинами, що свідчить про користь. Як зазначено вище, оскільки пацієнти з цукровим діабетом мають збільшені ризики, то і пацієнти з множинними іншими коронарними факторами ризику, мають підвищені ризики еквівалентні тим, що мають АССЗ. Таким чином, останні рекомендації пропонують пацієнтам із цукровим діабетом, що перебувають у групі підвищеного ризику, особливо із множинними факторами ризику АССЗ, слід призначити терапію статинами високої інтенсивності для зниження рівня холестерину ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного рівня та для націлювання на рівень холестерину ЛПНЩ < 70 мг/дл (102-104). Оскільки в клінічній практиці часто важко визначити базовий рівень холестерину ЛПНЩ до початку терапії статинами, у цих осіб рекомендується зосередитися на цільовому рівні холестерину ЛПНЩ < 70 мг/дл, а не на відсотковому зниженні рівня холестерину ЛПНЩ. У цих осіб також може бути доцільним додавати езетиміб або PCSK9 до максимально допустимої дози статинів, якщо це необхідно для зниження рівня холестерину ЛПНЩ на $\geq 50\%$ та досягнення рекомендованої мети холестерину ЛПНЩ < 70 мг/дл (14). Для пацієнтів у віці > 75 років доказів менше; порівняно небагато літніх пацієнтів з ЦД брали участь у дослідженнях первинної профілактики. Однак, у дослідженнях, що включали старших за віком учасників, гетерогенність за віком не спостерігалась при відносній користі від зниження рівня ліпідів (91,98,99), а оскільки старший вік призводить до вищого ризику, абсолютна користь насправді була більшою (91,105). Помірно інтенсивна терапія статинами рекомендується пацієнтам, хворим на цукровий діабет віком 75 років і старше. Однак, у цій популяції слід регулярно оцінювати коефіцієнт вигода - ризик, у випадку необхідності провести титрування дози до зменшення. Див. Розділ 13 «Літні люди» для отримання більш докладної інформації щодо клінічної оцінки для цієї популяції.

Вік < 40 років та/або діабет 1 типу

Існує дуже мало доказових клінічних випробувань для пацієнтів з ЦД 2 типу у віці до 40 років або для пацієнтів з ЦД 1 типу будь-якого віку. Педіатричні рекомендації див. Розділ 14 «Діти та підлітки». У Дослідженні Захист Серця (Heart Protection Study) (нижня вікова межа 40 років) підгрупа ~ 600 пацієнтів з ЦД 1 типу мала пропорційно подібне, хоча і не статистично значуще, зниження ризику, як у пацієнтів з ЦД 2 типу (93). Незважаючи на те, що дані не є однозначними, слід розглянути подібні підходи до лікування статинами для пацієнтів з ЦД 1 або 2 типу, особливо за наявності інших серцево-судинних факторів ризику. Пацієнти у віці до 40 років мають нижчий ризик розвитку серцево-судинних подій протягом найближчих 10-років; хоча ризик розвитку серцево-судинних захворювань, ІМ, інсульту або серцево-судинної смерті у них високий. Пацієнтам, які молодші за 40 років та/або страждають на цукровий діабет 1 типу з іншими факторами ризику АСССЗ, рекомендується разом з медичним працівником обговорити відносну користь або ризики та розглянути можливість застосування статинотерапії середньої інтенсивності. Будь ласка, зверніться до «Цукровий діабет 1 типу та серцево-судинні захворювання: Науковий Звіт Американської асоціації серця та Американської діабетичної асоціації» (106) для подальшого обговорення.

Вторинна профілактика (пацієнти з АСССЗ)

Оскільки ризик високий у пацієнтів з АСССЗ, показана інтенсивна терапія, яка виявилася корисною у кількох великих рандомізованих кардіоваскулярних аутометриях (91,99,105,107,108). Високоінтенсивна терапія статинами рекомендується всім людям з діабетом та АСССЗ для

досягнення цілі зниження рівня холестерину ЛПНЩ на $\geq 50\%$ від вихідного рівня та цільового показника холестерину ЛПНЩ < 55 мг/дл. Виходячи з доказів, розглянутих нижче, рекомендується додавання езетимібу або інгібітора PCSK9, якщо ця мета не досягається при максимально переносимій терапії статинами. Ці рекомендації ґрунтуються на спостереженні, що терапія статинами високої та середньої інтенсивності знижує частоту серцево-судинних подій у осіб високого ризику з встановленими серцево-судинними захворюваннями у рандомізованих дослідженнях (95,107). Крім того, на результатах досліджень щодо лікування дисліпідемій, що включили 26 досліджень, з яких у 5 порівнювалось використання статинів з високою та середньою інтенсивністю (99), показала зниження основних серцево-судинних подій у людей з діабетом на 21% на кожні 39 мг/дл зниження рівня холестерину ЛПНЩ, незалежно від вихідного рівня холестерину ЛПНЩ або характеристик пацієнта (99). Однак найкращі докази на підтримку зниження цільових показників холестерину ЛПНЩ у людей з діабетом і встановленими серцево-судинними захворюваннями походять з численних великих рандомізованих досліджень, які вивчають переваги додавання нестатинних препаратів до терапії статинами. Вони включають комбіноване лікування статинами та езетимібом (105,109) та інгібіторами пропротеїну конвертази субтилізину/кексину типу 9 (PCSK9) (108,110-112). Кожне з досліджень виявило значну користь у зменшенні випадків АССЗ, що було безпосередньо пов'язано зі ступенем подальшого зниження рівня холестерину ЛПНЩ. Ці великі дослідження включали значну кількість учасників з ЦД і без нього (109,111,112). Рішення про додавання нестатинного препарату слід приймати після обговорення лікарем і пацієнтом користі, безпеки та вартості комбінованої терапії.

Комбінована терапія для зниження рівня холестерину ЛПНЩ

Статини та езетиміб

Покращення результатів: Міжнародне дослідження ефективності Vytorin (The IMPROVED Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial (IMPROVE-IT)) було рандомізованим контрольованим дослідженням у 18 144 пацієнтів, в якому порівнювали додавання езетимібу до терапії симвастатином порівняно з окремим використанням симвастатину. Особи були віком ≥ 50 років, що нещодавно пережили гострий коронарний синдром (ГКС) і лікувались в середньому 6 років. Загалом, додавання езетимібу призвело до 6,4% відносної користі та 2% абсолютного зменшення основних несприятливих серцево-судинних подій (атеросклеротичні серцево-судинні події), при цьому ступінь користі була прямо пропорційною зміні холестерину ЛПНЩ, яка становила в середньому 70 мг/дл в статиновій групі та 54 мг/дл у комбінованій групі (105). У хворих на цукровий діабет (27% учасників) комбінація у середній інтенсивності симвастатину (40 мг) та езетимібу (10 мг) продемонструвала значне зменшення основних несприятливих серцево-судинних подій із абсолютним зниженням ризику на 5% (40% проти 45% кумулятивна захворюваність через 7 років) та відносне зниження ризику на 14% (коефіцієнт небезпеки [HR] 0,86 [95% ДІ 0,78-0,94]) порівняно із симвастатином в середній інтенсивності (40 мг) (109).

Статини та інгібітори PCSK9

Плацебо-контрольовані дослідження, що оцінювали додавання інгібіторів PCSK9 еволокумабу та алірокумабу до максимально переносимих доз терапії статинами у учасників, що мали високий ризик АССЗ, продемонстрували середнє зниження рівня холестерину ЛПНЩ з 36% до 59%. Ці препарати схвалено, як допоміжну терапію для пацієнтів з АССЗ або сімейною гіперхолестеринемією, що отримують терапію максимально переносимими дозами статинів, але потребують додаткового зниження рівня холестерину ЛПНЩ (113,114). Не проводилося жодних досліджень серцево-судинних наслідків для оцінки того, чи знижує терапія інгібіторами PCSK9 частоту випадків АССЗ в осіб без встановлених серцево-судинних захворювань (первинна профілактика).

Вплив PCSK9 інгібування на АССЗ вивчалися у Додатковому Дослідженні Серцево-Судинних Наслідків Інгібування PCSK9 у Пацієнтів з Підвищеним Ризиком (Further Cardiovascular Outcomes Research With PCSK9 Inhibition in Subjects With Elevated Risk

(FOURIER)), до якого було залучено 27 564 пацієнтів з попереднім АССЗ та додатковою ознакою високого ризику, які отримували терапію статинами у максимально переносимих дозах (дві - третини отримували статини з високою інтенсивністю), але все ще мали холестерин ЛПНЩ ≥ 70 мг/дл або холестерин не-ЛПВЩ ≥ 100 мг/дл (108). Пацієнти були рандомізовані на тих хто отримував підшкірні ін'єкції еволокумабу (140 мг кожні 2 тижні або 420 мг щомісяця залежно від уподобань пацієнта) та плацебо. Еволокумаб знижував рівень холестерину ЛПНЩ на 59% з медіаною 92 до 30 мг/дл у групі лікування.

Під час в середньому 2,2 річного спостереження сумарний результат серцево-судинної смерті, ІМ, інсульту, госпіталізації з приводу стенокардії або ревазуляризації виявився 11,3% в групі еволокумабу проти 9,8% в плацебо, що становить відносне зниження ризику на 15% ($P < 0,001$). Комбінована кінцева точка серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту зменшилась на 20%, з 7,4% до 5,9% ($P < 0,001$). Терапія еволокумабом також значно зменшила всі інсульти (1,5% проти 1,9%; HR 0,79 [95% ДІ 0,66–0,95]; $P = 0,01$) та ішемічний інсульт (1,2% проти 1,6%; HR 0,75 [95% ДІ 0,62–0,92]; $P = 0,005$) у загальній популяції, причому результати були послідовними в осіб з або без ішемічного інсульту в анамнезі на початковому рівні (115). Важливо, подібні переваги спостерігались у підгрупі пацієнтів з ЦД, що була попередньо визначена та включала 11 031 пацієнтів (40% досліджуваних) (112).

У дослідженні ODYSSEY OUTCOMES - Оцінка серцево-судинних результатів після гострого коронарного синдрому під час лікування Алірокумабом (Evaluation of Cardiovascular Outcomes After an Acute Coronary Syndrome During Treatment With Alirocumab), 18 924 пацієнтів (28,8% з яких хворі на цукровий діабет) із нещодавнім гострим коронарним синдромом були рандомізовані до групи, що приймає інгібітор PCSK9 алірокумаб або, кожні 2 тижні з додатковою терапією до максимальної терапії статином, при дозуванні алірокумабу з титруванням від 75 до 150 мг для досягнення рівня холестерину ЛПНЩ від 25 до 50 мг/дл (110) групи плацебо.

Більше ніж за 2,8-річне середнє спостереження комплексної первинної кінцевої точки (що включає смерть від ішемічної хвороби серця, нефатальний ІМ, смертельний або нефатальний ішемічний інсульт або нестабільну стенокардію, що вимагає госпіталізації) відбулася у 903 пацієнтів (9,5%) у групі алірокумабу та у 1052 пацієнтів (11,1%) у групі плацебо (HR 0,85 [95% ДІ 0,78-0,93]; $P < 0,001$). Комбінована терапія з алірокумабом та статинами призвела до більшого абсолютного зниження частоти випадків первинних кінцевих точок у пацієнтів із ЦД (2,3% [95% ДІ 0,4-4,2]), ніж у тих, що мають предіабет (1,2% [0,0-2,4]) або нормоглікемію (1,2% [-0,3 до 2,7]) (111).

На додаток до моноклональних антитіл, націлених на PCSK9, був розроблений і нещодавно став доступний в США сиРНК інклісіран. В інклісірані для учасників досліджень з атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням та підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ORION-10) та інклісірану для суб'єктів з еквівалентами ризику АССЗ або АССЗ та підвищеним рівнем холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ORION-11) (116) особи з встановленим серцево-судинним захворюванням або еквівалентом ризику ASCVD були рандомізовані для отримання інклісірану або плацебо. Інклісіран дозволяє рідше вводити порівняно з моноклональними антитілами і призначався на 1-й день, 90-й день та кожні 6 місяців у цих дослідженнях. У дослідженні «Оріон-10» 47,5% пацієнтів у групі інклісірану та 42,4% у групі плацебо мали цукровий діабет; у дослідженні «Оріон-11» 36,5% пацієнтів у групі інклісірану та 33,7% у групі плацебо мали цукровий діабет. Співпервинна кінцева точка плацебо-скоригованої процентної зміни рівня холестерину ЛПНЩ від вихідного рівня до 510-го дня становила 52,3% у дослідженні «Оріон-10» і 49,9% у дослідженні «Оріон-11». У дослідницькому аналізі попередньо визначена серцево-судинна кінцева точка, визначена як серцево-судинний кошик несуджених термінів, включаючи ті, що класифікуються в межах серцевої смерті, а також будь-які ознаки або симптоми зупинки серця, несмертельного інфаркту міокарда або інсульту спостерігалися у 7,4 % групи інклісірану та 10,2 % групи плацебо у дослідженні ORION-10 та у 7,8 % групи інклісірану та 10,3 % групи плацебо у дослідженні ORION-11. Наразі триває дослідження серцево-судинних результатів із застосуванням інклісірану у людей із встановленими серцево-судинними захворюваннями (117).

Статини і бемпедоева кислота

Бемпедоева кислота є новим засобом, що знижує рівень холестерину ЛПНЩ, який показаний як доповнення до дієти та максимально переносимої терапії статинами для лікування дорослих з гетерозиготною сімейною гіперхолестеринемією або встановленим АССЗ, які потребують додаткового зниження рівня холестерину ЛПНЩ. Об'єднаний аналіз показує, що терапія бемпедоевою кислотою знижує рівень холестерину ЛПНЩ приблизно на 23% в порівнянні з плацебо (118). На даний момент немає завершених досліджень, що демонструють користь від використання цього препарату для серцево-судинних результатів; однак цей препарат може бути розглянутий для пацієнтів, які не можуть використовувати або переносити інші доказові підходи до зниження рівня холестерину ЛПНЩ або для яких ці інші методи лікування є недостатньо ефективними (119).

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою бемпедоева кислота в Україні не зареєстрований.

Вплив (корекція) на інші фракції ліпопротеїдів або цільові показники

Рекомендації

10.28 Для пацієнтів з рівнем тригліцеридів натще ≥ 500 мг/дл, оцініть вторинні причини гіпертригліцеридемії та розгляньте терапію для зменшення ризику панкреатиту. **С**

10.29 У дорослих з помірною гіпертригліцеридемією (тригліцериди натще або ненатще 175-499 мг/дл) клініцисти мають звернути увагу та змінити фактори способу життя (ожиріння та метаболічний синдром), вторинні фактори (діабет, хронічна захворювання печінки або нирок та/або нефротичний синдром, гіпотиреоз) та корегувати ліки, що підвищують рівень тригліцеридів. **С**

10.30 У пацієнтів з АССЗ або іншими серцево-судинними факторами ризику на статинотерапії, з контрольованим холестерином ЛПНЩ, але підвищеними рівнями тригліцеридів (135-499 мг/дл), додавання ікосапенту етилу слід розглянути з метою зменшення серцево-судинного ризику. **А**

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарський засіб ікосапент етил в Україні не зареєстрований.

Гіпертригліцеридемію слід корегувати, змінюючи дієту та стиль життя, включаючи втрату маси тіла та утримання від алкоголю (120). Важка гіпертригліцеридемія (тригліцериди натще ≥ 500 мг/дл і, особливо >1000 мг/дл) можуть вимагати фармакологічної терапії (похідні фібрової кислоти та/або риб'ячого жиру) та зменшення жиру в їжі для зменшення ризику гострого панкреатиту. Помірну або високоінтенсивну терапію статинами також слід застосовувати, як показано, для зменшення ризику серцево-судинних подій (див. ЛІКУВАННЯ СТАТИНАМИ). У пацієнтів з помірною гіпертригліцеридемією рекомендуються втручання у спосіб життя, лікування вторинних факторів та відмова від прийому препаратів, які можуть підвищувати рівень тригліцеридів.

У Дослідженні Зниження Серцево-Судинних Подій з використанням Ікосапент Етилу (The Reduction of Cardiovascular Events with Icosapent Ethyl- Intervention Trial (REDUCE-IT)) взяло участь 8 179 дорослих, які отримували терапію статинами із помірно підвищеним рівнем тригліцеридів (135-499 мг/дл, медіана базового рівня - 216 мг/дл), у яких було встановлено або серцево-судинне захворювання (когорта вторинної профілактики), або цукровий діабет плюс щонайменше один з серцево-судинних факторів ризику (когорта первинної профілактики) (121). Пацієнтів рандомізували на прийом ікосапент етилу 4 г/день (2 г двічі на день з їжею) порівняно з плацебо. Випробування досягло своєї первинної кінцевої точки, продемонструвавши зниження відносного ризику на 25% ($P < 0,001$) для основної кінцевої точки, пов'язаної із серцево-

судинною смертю, нефатальним інфарктом міокарда, нефатальним інсультом, коронарною реваскуляризацією або нестабільною стенокардією. Таке зниження ризику спостерігалось у пацієнтів із ЦД або без нього. У поєднанні серцево-судинна смерть, нефатальний інфаркт міокарду або нефатальний інсульт зменшились на 26 % ($P < 0,001$). Додаткові ішемічні кінцеві точки були значно нижчими в групі ікосапент етилу, ніж у групі плацебо, включаючи серцево-судинну смерть, яка була зменшена на 20% ($P = 0,03$). Частка пацієнтів, які зазнавали побічних явищ та серйозних побічних ефектів, була однаковою між основною групою та плацебо. Слід відмітити, що бракує даних щодо інших n-3 жирними кислотами, і результати випробування REDUCE-IT не можна екстраполювати на інші продукти (121). Як приклад, додавання 4 г на добу карбонової кислоти у формі n-3 жирних кислот ейкозапентаєнової кислоти (ЕРА) та докозагексаєнової кислоти (ДНА) (n-3 карбонової кислоти) до терапії статинами у пацієнтів з атерогенною дисліпідемією та високим серцево-судинним ризиком, 70% з яких мали цукровий діабет, не знижувало ризик серйозних побічних серцево-судинних подій порівняно з інертним компаратором кукурудзяної олії (122).

Низький рівень холестерину ЛПВЩ, часто поєднується із підвищеним рівнем тригліцеридів, і є найбільш поширеною моделлю дисліпідемія у осіб з ЦД 2 типу. Однак, дані про використання лікарських засобів, які націлені на ці ліпідні фракції, істотно менш надійні, ніж для лікування статинами (123). У великому дослідженні з хворими на цукровий діабет фенофібрат не зміг зменшити загальні серцево-судинні результати (124).

Інша комбінована терапія

Рекомендації

10.31 Комбінована терапія статином плюс фібрат не продемонструвала покращення наслідків атеросклеротичних серцево-судинних захворювань, і, як правило, не рекомендується. **A**

10.32 Комбінована терапія статинами та ніацином не продемонструвала додаткових серцево-судинних переваг порівняно із терапією тільки статинами, може збільшити ризик інсульту з додатковими побічними ефектами, і, як правило, не рекомендується. **A**

***Коментар робочої групи:** Міжнародна непатентована назва лікарського засобу ніацин - нікотинамід; станом на 01.02.2024 в Україні зареєстрований тільки у складі комбінованих полівітамінних лікарських засобів.*

Комбінована терапія статинами та фібратами

Комбінована терапія (статинами та фібратом) пов'язана з підвищеним ризиком порушення рівня трансаміназ, міозиту та рабдоміолізу. Ризик рабдоміолізу частіше спостерігається при застосуванні більших доз статинів та нирковій недостатності, а також при поєднанні статинів з гемфіброзілом (порівняно з фенофібратом) (125).

У дослідженні ACCORD у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу, які мали високий ризик розвитку АССЗ, комбінація фенофібрату та симвастатину не зменшувала кількість смертельних серцево-судинних подій, нефатального ІМ або нефатального інсульту порівняно з симвастатином. Попередній аналіз підгрупи припустив неоднорідність ефектів лікування з можливою користю для чоловіків як з рівнем тригліцеридів ≥ 204 мг/дл (2,3 ммоль/л), так і з рівнем холестерину ЛПВЩ ≤ 34 мг/дл (0,9 ммоль/л) (126).

Комбінована терапія статинами та ніацином

Втручання при атеротромбозі, метаболічному синдромі з низьким рівнем ЛПВЩ/високим рівнем тригліцеридів: Дослідження по Впливу на Глобальні Результати Здоров'я (The Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome With Low HDL/ High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes (AIM-HIGH)), в якому рандомізовано понад 3000 пацієнтів (приблизно одна третина з діабетом) із встановленим АССЗ, низьким рівнем холестерину ЛПВЩ (< 180 мг/дл [4,7 ммоль/л]), низьким рівнем холестерину ЛПВЩ (чоловіки < 40 мг/дл [1,0 ммоль / л] та жінки < 50 мг/дл [1,3 ммоль/л]) та рівнем тригліцеридів 150-400 мг/дл (1,7-4,5 ммоль/л) для

терапії статинами плюс ніацин з пролонгованим вивільненням або плацебо. Випробування було припинено на початку через відсутність ефективності щодо первинних наслідків АССЗ (перша подія смерть від ІХС, нефатальний ІМ, ішемічний інсульт, госпіталізація при ГКС (гострий коронарний синдром) або коронарна чи церебральна реваскуляризація, що зумовлена симптоматикою) та можливе збільшення випадків ішемічного інсульту у тих, хто перебуває на комбінованій терапії (127).

Набагато масштабніше дослідження з питань захисту серця 2 - Лікування ЛПВЩ для зменшення частоти судинних подій (Heart Protection Study 2-Treatment of HDL to Reduce the Incidence of Vascular Events (HPS2-THRIVE)), що також призвело до додавання ніацину до фонові терапії статинами (128). Всього 25 673 пацієнти із пріоритетним захворюванням судин було рандомізовано для отримання 2 г ніацину з пролонгованим вивільненням та 40 мг ларопіранту (антагоніст простагландину D2 рецептора DP1, що продемонстрував покращення прихильності до терапії ніацином), порівняно з відповідним плацебо щодня та з середньою медіаною за період спостереження 3,9 року. Не було суттєвої різниці у швидкості відсотку коронарної смерті, ІМ, інсульту або коронарної реваскуляризації при додаванні ніацину-ларопіранту порівняно з плацебо (13,2% проти 13,7%; коефіцієнт коефіцієнта 0,96; P = 0,29). Ніацин – ларопірант був пов'язаний із збільшенням частоти вперше виявленого ЦД (абсолютне збільшення, 1,3 відсотка; P < 0,001) та порушеннями у контролі діабету серед хворих на цукровий діабет. Крім того, спостерігалось збільшення серйозних побічних явищ, пов'язаних із шлунково-кишковою системою, кістково-м'язовою системою, шкірою та, несподівано, інфекцією та кровотечами.

Отже, комбінована терапія статинами та ніацином не рекомендується, враховуючи відсутність ефективності щодо основних результатів АССЗ та посилення побічних ефектів.

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарський засіб ларопірант не зареєстрований в Україні.

Ризик ЦД при вживанні статинів

Декілька досліджень продемонстрували незначне підвищення ризику розвитку ЦД на тлі застосування статинів (129,130), який може бути зменшений у осіб з факторами ризику діабету. Результати одного з початкових досліджень засвідчили, що, хоча використання статинів асоціювалось з діабетичним ризиком, зниження відсотку серцево-судинних подій за допомогою статинів значно перевищувало ризик розвитку цукрового діабету навіть у пацієнтів з найвищим ризиком його розвитку (131). Абсолютне збільшення ризику було незначним (за більше ніж 5 років спостереження, у 1,2% учасників на плацебо та у 1,5%, що отримували розувастатин розвинувся ЦД) (131). Метааналіз 13 рандомізованих досліджень щодо статинів з 91140 учасниками засвідчив наявність співвідношення шансів 1,09 для вперше встановленого діагнозу ЦД, так що (в середньому) лікування статинами 255 пацієнтів протягом 4 років призвело до одного додаткового випадку ЦД, одночасно запобігаючи 5,4 судинним подіям серед 255 пацієнтів (130).

Гіполіпідемічні агенти та когнітивна функція

Незважаючи на занепокоєння щодо потенційного несприятливого впливу гіполіпідемічних засобів на когнітивні функції, кілька рядків доказів свідчать проти цієї асоціації, як зазначено в декларації 2018 консенсусного комітету Європейського товариства атеросклерозу (132). По-перше, існують три великі рандомізовані дослідження статинів порівняно з плацебо, коли проводились специфічні когнітивні тести, і не було помічено відмінностей між статинами та плацебо (133-136). Крім того, у дослідженнях із додаванням езетимібу (105) або інгібіторів PCSK9 (108,1377) до терапії статинами не відмічалось змін когнітивної функції, в тому числі у пацієнтів, що продемонстрували дуже низькі рівні холестерину ЛПНЩ. Крім того, останній систематичний огляд баз даних U.S. Food and Drug Administration's (FDA's) постмаркетингових спостережень, що базуються на РКД, а також когортних, case- контрольованих та перехресних дослідженнях, що оцінюють когнітивні функції у пацієнтів, які отримують статини, виявив, що

опубліковані дані не розкривають несприятливий вплив статинів на когнітивні функції (138). Отже, занепокоєння з приводу того, що статини та інші знижуючі ліпіди агенти можуть спричинити когнітивні дисфункції або деменцію, в даний час не підтверджується доказами і не повинно перешкоджати їх застосуванню у пацієнтів хворих на цукровий діабет з високим ризиком розвитку АССЗ (138).

АНТИТРОМБОЦИТАРНІ ЛІКАРСЬКІ ЗАСОБИ

Рекомендації

10.33 Необхідно використовувати терапію аспірином (75- 162 мг/добу) в якості стратегії вторинної профілактики у пацієнтів хворих на ЦД та з АССЗ в анамнезі. **A**

10.34 Для пацієнтів з АССЗ та зареєстрованою алергією на аспірин слід застосовувати клопідогрель (75 мг/добу). **B**

10.35 Подвійна антиагрегантна терапія (низькими дозами аспірину та інгібітором P2Y12) є обґрунтованою протягом року після гострого коронарного синдрому і може мати переваги після цього періоду. **A**

10.36 Довготривале застосування подвійної антитромбоцитарної терапії слід розглядати у пацієнтів з попереднім коронарним втручанням, високим ішемічним ризиком та низьким рівнем кровотечі з метою запобігання серйозним несприятливим серцево-судинним подіям. **A**

10.37 Комбіновану терапію з аспірином та низькими дозами ривароксабану слід розглядати для пацієнтів із стабільною хворобою коронарних та/або периферичних артерій та низьким ризиком кровотечі для запобігання серйозних несприятливих подій зі сторони серцево-судинної системи та периферичних судин. **A**

10.38 Терапію аспірином (75-162 мг/добу) можна розглядати, як стратегію первинної профілактики у хворих на цукровий діабет з підвищеним серцево-судинним ризиком, після всебічного обговорення з пацієнтом переваг співставного збільшення ризику кровотечі. **A**

Коментар робочої групи: Міжнародна непатентована назва лікарського засобу аспірин - ацетилсаліцилова кислота.

Зменшення ризику

Показано, що аспірин є ефективним у зменшенні серцево-судинної захворюваності та смертності у пацієнтів із високим ризиком із попереднім ІМ або інсультом (вторинна профілактика) і настійно рекомендований. Однак, для первинної профілактики серед пацієнтів, які не мали попередніх серцево-судинних подій, його користь є більш суперечливою (129,140). Попередні РКД аспірину, особливо у пацієнтів з цукровим діабетом, не змогли впевнено продемонструвати суттєвого зниження загальних кінцевих точок АССЗ, що підняло питання щодо ефективності аспірину для первинної профілактики у пацієнтів, хворих на ЦД, хоча деяка різниця відповідно до статі відслідковувалась (141-143).

The Antithrombotic Trialists' Collaboration опублікував індивідуальний метааналіз на рівні пацієнтів (139) на базі шести великих випробувань аспірину для первинної профілактики серед загальної популяції. Ці дослідження включили понад 95 000 учасників, у тому числі майже 4000 з ЦД. Загалом, вони виявили, що аспірин знижує ризик серйозних судинних подій на 12% (відносний ризик 0,88 [95% ДІ 0,82-0,94]). Найбільше зменшення спостерігалось при нефатальному ІМ, мало вплинувши на смерть від ІХС (відносний ризик 0,95 [95% ДІ 0,78-1,15]) або загальний інсульт.

Найбільш важливим є те, що дослідження ASCEND (A Study of Cardiovascular Events in Diabetes) Дослідження Серцево-Судинних Подій при Діабеті рандомізувало 15 480 пацієнтів із цукровим діабетом, але доведеними серцево-судинними захворюваннями на 100 мг аспірину щодня або на плацебо (144). Первинною ефективною кінцевою точкою була судинна смерть, ІМ або інсульт, або ТІА. Первинним безпечним результатом була велика кровотеча (тобто внутрішньочерепна кровотеча, загрозлива для зору кровотеча в очне яблуко, шлунково-кишкові кровотечі або інші серйозні кровотечі). Протягом, в середньому, спостереження 7,4 року

відмічалось значне зниження на 12% первинної кінцевої точки ефективності (8,5% проти 9,6%; $P = 0,01$). На противагу, значна кровотеча істотно зросла з 3,2% до 4,1% у групі аспірину (коефіцієнт показника 1,29; $P = 0,003$), причому більша частина - це були шлунково-кишкові та інші позачерепні кровотечі. Не було суттєвих відмінностей за статтю, вагою чи тривалістю ЦД чи іншими базовими факторами, включаючи оцінку ризику АСССЗ.

Два інших великих рандомізованих дослідження аспірину для первинної профілактики у пацієнтів без ЦД ((ARRIVE) Aspirin to Reduce Risk of Initial Vascular Events) (145) та у людей похилого віку Аспірин у Зменшенні Подій у людей Похилого Віку ((ASPREE) Aspirin in Reducing Events in the Elderly) (146), які включали 11% пацієнтів з діабетом, продемонстрували відсутність користі від впливу аспірину на первинні кінцеві точки та підвищений ризик кровотечі. У групі ARRIVE з 12 546 пацієнтами протягом 60 місяців спостереження первинна кінцева точка спостерігалася у 4,29% проти 4,48% пацієнтів у групах аспірину порівняно з плацебо (HR 0,96 [95% ДІ 0,81-1,13]; $P = 0,60$). Виникнення шлунково-кишкових кровотеч (що характеризуються як легкі) відбувались у 0,97% пацієнтів у групі, що приймала аспірин у порівнянні з 0,46% у плацебо групі (HR 2,11 [95% ДІ 1,36-3,28]; $P = 0,0007$). У ASPREE, включаючи 19 111 особу, серцево-судинні захворювання (летальний ІХС, ІМ, інсульт або госпіталізація при серцевій недостатності) після спостереження з медіаною 4,7 років показники на 1000 особа-років становили 10,7 проти 11,3 подій на аспірині проти плацебо групи (HR 0,95 [95% ДІ 0,83-1,08]). Частота основних крововиливів на 1000 особа-років становила 8,6 подій проти 6,2 подій відповідно (HR 1,38 [95% ДІ 1,18-1,62]; $P < 0,001$).

Таким чином, аспірин проявляє помірний вплив на ішемічні судинні події, причому абсолютне зменшення подій залежить від основного ризику АСССЗ. Основним несприятливим ефектом є збільшення ризику шлунково-кишкових кровотеч. Надмірний ризик може становити 5 на 1000 на рік в реальних умовах. Однак, для дорослих із ризиком АСССЗ $> 1\%$ на рік кількість попереджених випадків АСССЗ буде подібною до кількості індукованих кровотеч, хоча ці ускладнення не мають однакових наслідків для довгострокового здоров'я (147).

Рекомендації щодо використання аспірину в якості первинної профілактики включають, як чоловіків, так і жінок у віці ≥ 50 років із ЦД і щонайменше одним додатковим основним фактором ризику (сімейний анамнез передчасних АСССЗ, гіпертонії, дисліпідемії, куріння або хронічної хвороби нирок/альбумінурії), та без підвищеного рівня ризику кровотеч (наприклад, старший вік, анемія, захворювання нирок) (148-151). Неінвазивні методи візуалізації, такі як оцінка коронарного кальцію, можуть потенційно допомогти у подальшому призначенні терапії аспірином, особливо у осіб із низьким ризиком (152,153). У пацієнтів віком від 70 років (з ЦД або без нього) призначення, як видається, має більший ризик, ніж користь (144,146). Таким чином, для первинної профілактики, використання аспірину потрібно ретельно продумати і, як правило, не рекомендувати. Аспірин можна розглядати в контексті високого серцево-судинного ризику з низьким ризиком кровотечі, але, як правило, не у літніх людей. Терапія аспірином для первинної профілактики може розглядатися в контексті спільного прийняття рішень, яке ретельно зважує користь для серцево-судинної системи з досить порівняним збільшенням ризику кровотечі.

Для пацієнтів із задокументованими АСССЗ використання аспірину для вторинної профілактики має набагато більшу користь, ніж ризик; для цього показання все ще рекомендується аспірин (139).

Використання аспірину у людей віком < 50 років

Аспірин не рекомендується пацієнтам з низьким ризиком розвитку АСССЗ (таким як чоловіки та жінки у віці < 50 років, хворі на цукровий діабет без інших основних факторів ризику АСССЗ), оскільки невисока користь ймовірно переважає ризик кровотечі. Клінічне судження слід застосовувати для пацієнтів із середнім ризиком (молодші пацієнти з одним або більше факторами ризику або старші пацієнти з факторами ризику), доки не будуть доступні подальші дослідження. Також слід враховувати готовність пацієнтів для проведення тривалої терапії

аспірином (154). Застосування аспірину у пацієнтів віком < 21 року, як правило, протипоказано через пов'язаний з цим ризик розвитку синдрому Reye.

Дозування аспірину

Середні добові дози, що застосовувались у більшості клінічних досліджень, що включали пацієнтів із ЦД, коливались від 50 мг до 650 мг, але переважно були в межах від 100 до 325 мг на добу. Існує мало доказів, що підтверджують будь-яку конкретну дозу, але використання найнижчої дози може допомогти зменшити побічні ефекти (155). У дослідженні ADAPTABLE (дозування аспірину: дослідження, орієнтоване на пацієнта, що оцінює переваги та довгострокову ефективність) осіб із встановленими серцево-судинними захворюваннями, 38% з яких мали цукровий діабет, не було суттєвих відмінностей у серцево-судинних подіях або серйозних кровотечах між пацієнтами, яким було призначено 81 мг, та пацієнтами, яким було призначено 325 мг аспірину щодня (156). У США найпоширеніша таблетована доза становить 81 мг. Хоча тромбоцити пацієнтів хворих на цукровий діабет мають порушену функцію, незрозуміло, який вплив, якщо такий є, дослідження мають на необхідну дозу аспірину для кардіопротекторних ефектів у пацієнтів з ЦД. Існує багато альтернативних шляхів активації тромбоцитів, які не залежать від тромбоксану A₂ і, таким чином, нечутливі до впливу аспірину (157). «Аспіринова резистентність» була описана у хворих на цукровий діабет при вимірюванні за допомогою різноманітних методів *ex vivo* та *in vitro* (тромбоцитагрегометрія, вимірювання тромбоксану B₂) (158), але інші дослідження демонструють відсутність порушення реакції на аспірин серед пацієнтів з ЦД (159). Нещодавнє дослідження показало, що частий прийом аспірину може знизити реактивність тромбоцитів у осіб із ЦД (160); однак, лише цих спостережень недостатньо для того, щоб емпірично рекомендувати застосовувати у цій групі більш високі дози аспірину. Інший нещодавній метааналіз спонукав до гіпотези про те, що ефективність низьких доз аспірину знижується при вазі понад 70 кг (161); проте дослідження ASCEND виявило ефективність низьких доз аспірину у тих, хто знаходиться у цьому ваговому діапазоні, що, таким чином, не підтвердило цю гіпотезу (144). Оптимальним є 75-162 мг на добу.

Показання до застосування антагоністів рецепторів P2Y₁₂

Антагоніст рецептора P2Y₁₂ у поєднанні з аспірином є обґрунтованим, принаймні протягом 1 року, у пацієнтів, що перенесли ГКС, і може бути ефективним подалі. Докази підтверджують використання або тикагрелору, або клопідогрелю, якщо не проводилось черезшкірне коронарне втручання, і клопідогрелю, тикагрелору або прасугрелю, якщо черезшкірне коронарне втручання було проведено (162). У пацієнтів з діабетом та попереднім ІМ (за 1-3 роки до цього) додавання тикагрелору до аспірину значно знижує ризик повторних ішемічних подій, включаючи серцево-судинну та смерть від ІХС (163). Подібним чином, додавання тикагрелору до аспірину знижує ризик ішемічних серцево-судинних подій порівняно з одним лише аспірином у пацієнтів з діабетом та стабільною ІХС (164,165). Однак, більша частота серйозних кровотеч, включаючи внутрішньочерепні крововиливи, була відзначена при подвійній антитромбоцитарній терапії. Чиста клінічна користь (ішемічна користь від ризику кровотечі) була покращена за допомогою терапії тикагрелором у великій попередньо визначеній підгрупі пацієнтів з анамнезом черезшкірного коронарного втручання, тоді, як чистої користі у пацієнтів без попереднього черезшкірного коронарного втручання не спостерігалось (165). Однак раннє припинення прийому аспірину порівняно з продовженням подвійної антитромбоцитарної терапії після стентування коронарними судинами може знизити ризик кровотечі без відповідного збільшення ризиків смертності та ішемічних подій, як показано в попередньо визначеному аналізі людей з діабетом, включених у дослідження TWILIGHT (тикагрелор з аспірином або окремо у пацієнтів високого ризику після коронарного втручання) та нещодавньому мета-аналізі (166, 167).

Комбінована антиагрегантна та антикоагуляційна терапія

Комбінована терапія з аспірином та низькими дозами ривароксабану може розглядатися для пацієнтів зі стабільною хворобою коронарних та/або периферичних артерій для запобігання серйозним захворюванням периферичних судин та серцево-судинної системи. У Дослідженні Серцево-Судинні Результати для Людей, які Використовують Антикоагулянтні Стратегії (Cardio-

vascular Outcomes for People Using Anti-coagulation Strategies (COMPASS)) 27 395 пацієнтів із встановленою хворобою коронарних артерій та/або захворюваннями периферичних артерій, призначення аспірину та ривароксабану по 2,5 мг двічі на день виявилось краще аспірину плюс плацебо у зменшенні серцево-судинних ішемічних явищ, включаючи серйозні побічні наслідки кінцівок. Абсолютна перевага від комбінованої терапії виявилася більшою у пацієнтів із діабетом, що склали 10 341 учасників дослідження (168,169). Подібну стратегію лікування оцінювали в Дослідженні Судинних Результатів АСК (ацетилсаліцилової кислоти) разом із Ривароксабаном при Ендоваскулярній або Хірургічній Реваскуляризації Кінцівок при Захворюванні Периферичних Артерій (Vascular Outcomes Study of ASA (acetylsalicylic acid) Along with Rivaroxaban in Endovascular or Surgical Limb Revascularization for Peripheral Artery Disease (VOYAGER PAD)) (170), в якому 6564 пацієнтам із захворюванням периферичних артерій, що перенесли реваскуляризацію, було випадковим чином призначено ривароксабан 2,5 мг двічі на добу плюс аспірин або плацебо плюс аспірин. Лікування з ривароксабаном у цієї групи пацієнтів також було пов'язане із значно меншою кількістю кардіоваскулярних подій, включаючи серйозні несприятливі події судин кінцівок. Однак, збільшення ризику значних кровотеч при застосуванні ривароксабану в додаванні до аспірину було відзначено як у COMPASS, так і у VOYAGER PAD.

Ризики та переваги подвійної терапії антитромбоцитарної чи антиагрегантної плюс антикоагулянтної стратегії лікування слід ретельно обговорити з пацієнтами та застосовувати спільне прийняття рішень, щоб визначити індивідуально відповідний підхід до лікування. Ця сфера зниження серцево-судинного ризику швидко розвивається, як і визначення оптимальної допомоги пацієнтам з різними типами та обставинами серцево-судинних ускладнень.

СЕРЦЕВО-СУДИННІ ЗАХВОРЮВАННЯ

Скринінг

Рекомендації

10.39 У безсимптомних пацієнтів не рекомендується проводити плановий скринінг на ІХС, оскільки він не покращує результати, доки проводиться лікування факторів ризику розвитку АСССЗ. **А**

10.40 Рекомендовано розглянути можливість обстеження на наявність ішемічної хвороби артерій при виявленні наступного: атипичних серцевих симптомів (наприклад, незрозуміла задишка, дискомфорт у грудях); ознак або симптомів асоційованої судинної хвороби, включаючи каротидні синці, ТІА, інсульт, кульгавість або захворювання периферичних артерій; чи аномалії електрокардіограми (наприклад, зубець Q). **Е**

Лікування

Рекомендації

10.41 Пацієнтам з ЦД 2 типу, у яких встановлена АСССЗ або встановлена хвороба нирок, рекомендований інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру 2 типу або агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 з доведеною ефективністю у відношенні до серцево-судинної патології (таблиця 10.3.В і таблиця 10.3.С), як частина комплексної програми для зниження серцево-судинного та/або зниження глюкози. **А**

10.41a У пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленою АСССЗ, множинними факторами ризику АСССЗ, або діабетичною хворобою нирок, рекомендується інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру 2 типу з продемонстрованими перевагами для серцево-судинної системи, щоб зменшити ризик серйозних несприятливих серцево-судинних подій та/або госпіталізації з приводу серцевої недостатності. **А**

10.41b Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленими АСССЗ або множинними факторами ризику АСССЗ рекомендується застосовувати агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 з продемонстрованими серцево-судинними перевагами для зменшення ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій. **А**

10.41 с У людей з діабетом 2 типу та встановленим атеросклеротичним серцево-судинним захворюванням або кількома факторами ризику атеросклеротичного серцево-судинного захворювання комбінована терапія іНЗКТГ2 із продемонстрованою користю для серцево-судинної системи та арГПП1 із продемонстрованою користю для серцево-судинної системи слід розглянути для додаткового зниження ризику несприятливих серцево-судинних та ниркових подій. **А**

10.42a Пацієнтам із ЦД 2 типу та встановленою серцевою недостатністю із збереженою або зниженою фракцією викиду рекомендується інгібітор натрій-глюкозного котранспортеру 2 типу з доведеними перевагами у цієї групи пацієнтів для зменшення ризику погіршення серцевої недостатності та серцево-судинної смерті. **А**

10.42 б Людям із діабетом 2 типу та встановленою серцевою недостатністю зі збереженою або зниженою фракцією викиду рекомендується іНЗКТГ2 із доведеною користю для цієї групи пацієнтів для покращення симптомів, фізичних обмежень та якості життя. **А**

10.43 Людям із цукровим діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок з альбумінурією, які лікуються максимальними переносимими дозами інгібіторів АПФ або блокаторів рецепторів ангіотензину, рекомендується додавання фінеренону для покращення серцево-судинних наслідків та зниження ризику прогресування хронічної хвороби нирок. **А**

10.44 Пацієнтам з відомими АСССЗ, особливо ІХС, рекомендується терапія інгібітором АПФ або блокатором рецепторів ангіотензину для зменшення ризику серцево-судинних подій. **А**

10.45 Пацієнтам із попереднім ІМ б-адреноблокатори слід продовжувати протягом 3 років після події. **В**

10.46 Лікування пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду повинно включати б-блокатор із доведеними серцево-судинними перевагами, якщо інше не протипоказано. **А**

10.47 У пацієнтів із ЦД 2 типу зі стабільною серцевою недостатністю метформін може продовжуватись використовуватись для зниження рівня глюкози, якщо прогнозована швидкість клубочкової фільтрації залишається > 30 мл/хв/1,73 м², але цього слід уникати нестабільним або госпіталізованим пацієнтам із серцевою недостатністю. **В**

Таблиця 10.3.А Вивчення серцево-судинних і серцево-ниркових наслідків доступних антигіперглікемічних препаратів завершено після випуску рекомендацій FDA 2008: інгібітори DPP-4

	SAVOR-TIMI 53 (194)	(n 5 16,492)	EXAMINE (200)	(n 5 5,380)	TECOS (196)
Втручання	Ліксисенатид / плацебо	Ліраглутид / плацебо	Семаглутид підшкірна ін'єкція / плацебо	Ексенатид QW/плацебо	Дулаглутид / плацебо
Основні критерії включення	Цукровий діабет 2 типу та ГКС в анамнезі (< 180 днів)	Цукровий діабет 2 типу та наявні серцево-судинні захворювання, ХХН або серцева недостатність у віці ≥ 50 років або серцево- судинний ризик у віці ≥ 60 років	Цукровий діабет 2 типу та наявні ССЗ, СН або ХХН у віці ≥ 50 років або серцево- судинний ризик у віці ≥ 60 років	Цукровий діабет 2 типу з або без наявних ССЗ	Діабет 2 типу та попередня подія або фактори ризиків ASCVD
Критерії включення A1C (%)	5,5-11,0	$\geq 7,0$	$\geq 7,0$	6,5-10,0	$\leq 9,5$
Вік (років) †	60,3	64,3	64,6	62	66,2
Раса (% білих)	75,2	77,5	83,0	75,8	75,7
Стать (% чоловіків)	69,3	64,3	60,7	62	53,7

Тривалість діабету (роки) †	9,3	12,8	13,9	12	10,5
Медіана спостереження (роки)	2,1	3,8	2,1	3,2	5,4
Використання статинів (%)	93	72	73	74	66
Використання метформіну (%)	66	76	73	77	81
Раніше ССЗ/ЗСН (%)	100/22	81/18	60/24	73,1/16,2	32/9
Середнє вихідне значення АІС (%)	7,7	8,7	8,7	8,0	7,4
Середня різниця в АІС між групами наприкінці лікування (%)	-0,3 ± √	-0,4 ±	-0,7 або -1,0 Δ	-0,53 ± √	-0,61 ±
Рік розпочато/звітний	2010/2015	2010/2016	2013/2016	2010/2017	2011/2019
Первинний результат §	4-точковий МАСЕ 1,02 (0,89-1,17)	3-точкова МАСЕ 0,87 (0,78-0,97)	3-точкова МАСЕ 0,74 (0,58-0,95)	3-точкова МАСЕ 0,91 (0,83-1,00)	3-точкова МАСЕ 0,88 (0,79-0,99)
Ключовий вторинний результат §	Розширений МАСЕ 1,02 (0,90-1,11)	Розширений МАСЕ 0,88 (0,81-0,96)	Розширений МАСЕ 0,74 (0,62-0,89)	Окремі компоненти МАСЕ (див. нижче)	Загальний мікросудинний результат (результат зору або нирок) 0,87 (0,79-0,95)
Смерть від серцево-судинних захворювань §	0,98 (0,78-1,22)	0,78 (0,66-0,93)	0,98 (0,65-1,48)	0,88 (0,76-1,02)	0,91 (0,78-1,06)
МІ §	1,03 (0,87-1,22)	0,86 (0,73-1,00)	0,74 (0,51-1,08)	0,97 (0,85-1,10)	0,96 (0,79-1,15)
Обведення §	1,12 (0,79-1,58)	0,86 (0,71-1,06)	0,61 (0,38-0,99)	0,85 (0,70-1,03)	0,76 (0,61-0,95)
СН госпіталізація §	0,96 (0,75-1,23)	0,87 (0,73-1,05)	1,11 (0,77-1,61)	0,94 (0,78-1,13)	0,93 (0,77-1,12)
Госпіталізація при нестабільній стенокардії §	1,11 (0,47-2,62)	0,98 (0,76-1,26)	0,82 (0,47-1,44)	1,05 (0,94-1,18)	1,14 (0,84-1,54)
Смертність від усіх причин §	0,94 (0,78-1,13)	0,85 (0,74-0,97)	1,05 (0,74-1,50)	0,86 (0,77-0,97)	0,90 (0,80-1,01)
Погіршення нефропатії §	—	0,78 (0,67-0,92)	0,64 (0,46-0,88)	—	0,85 (0,77-0,93)

—, не оцінено/повідомлено; ГКС, гострий коронарний синдром; ХСН, застійна серцева недостатність; CV, серцево-судинна; ССЗ, серцево-судинні захворювання; DPP-4, дипептидилпептидаза 4; eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ХНН, термінальна стадія ниркової недостатності; GLP-1, глюкагоноподібний пептид 1; СН, серцева недостатність; МАСЕ, велика несприятлива серцево-судинна подія; ІМ, інфаркт міокарда; UL, верхня межа. Дані з цієї таблиці були адаптовані з Cefalu et al. (225) у випуску журналу Diabetes Care за січень 2018 року. †Вік вказувався як середнє значення в усіх дослідженнях, за винятком EXAMINE, у якому повідомлялося про медіану; тривалість діабету вказувалася як середнє значення в усіх дослідженнях, за винятком SAVOR-TIMI 53 і EXAMINE, у яких повідомлялося про медіану. ‡Достовірна різниця в АІС між групами ($P < 0,05$). §Результати повідомлені як співвідношення ризиків (95% ДІ). ||Погіршення нефропатії визначається як подвоєння рівня креатиніну, початок діалізу, трансплантація нирки або креатинін $> 6,0$ мг/дл (530 ммоль/л) у SAVOR-TIMI 53. Погіршення нефропатії було попередньо визначеним дослідницьким оціненим результатом у SAVOR-TIMI 53.

ОБСТЕЖЕННЯ СЕРЦЯ

Кандидати на інвазивне тестування серця включають тих, у кого є 1) типові або атипіві серцеві симптоми та 2) аномальна електрокардіограма в стані спокою (ЕКГ). В якості початкового тесту можуть бути використані ЕКГ-тести без ехокардіографії або з ними. У

дорослих з діабетом 40 років вимірювання кальцію в коронарних артеріях також є обґрунтованим для оцінки серцево-судинного ризику. Фармакологічну стрес-ехокардіографію або ядерну візуалізацію слід розглядати у осіб з діабетом, у яких порушення ЕКГ у стані спокою виключають фізичне навантаження (наприклад, блокування лівого пучка або аномалії ST-T). Крім того, особам, які потребують стрес-тестування та не можуть займатися фізичними вправами, слід пройти фармакологічну стрес-ехокардіографію або ядерну візуалізацію.

Таблиця 10.3.В Серцево-судинні та серцево-ниркові результати випробувань доступних гіпоглікемічних лікарських засобів, завершені після видання рекомендацій FDA 2008: інгібітори рецептора GLP-I

	ELIXA (183) (n = 6068)	LEADER (178) (n = 9340)	SUSTAIN-6 (179)* (n = 3297)	EXSCEL (184) (n = 14 752)	Результати Harmony (181) (n = 9463)	REWIND (182) (n = 9901)	PIONEER-6 (180) (n = 3183)
Втручання	Ліксисенатид/плацебо	Ліраглутид/плацебо	Семаглутид п/п ін'єкція/плацебо	Ексенатид раз на тиждень / плацебо	Альбіглутид/плацебо	Дулаглутид/плацебо	Семаглутид пероральний / плацебо
Основні критерії включення	Цукровий діабет 2 типу та ГКС в анамнезі (< 180 днів)	Цукровий діабет 2 типу та наявні ССЗ, ХНН або СН у віці ≥ 50 років або ризик ССЗ у віці ≥ 60 років	Цукровий діабет 2 типу та наявні ССЗ, СН або ХНН у віці ≥ 50 років або ризик ССЗ ≥ 60 років	Цукровий діабет 2 типу з попередньо наявними ССЗ або без них	Цукровий діабет 2 типу з попередньо наявними ССЗ	Цукровий діабет 2 типу та попередня подія АССП або фактори ризику АССП	Цукровий діабет 2 типу та високий ризик ССЗ (вік ≥ 50 років із встановленим ССЗ або ХНН, або вік ≥ 60 років лише з факторами ризику ССЗ)
Критерії включення							
A1c (%)	5,5-11,0	≥ 7,0	≥ 7,0	6,5-10,0	≥ 7,0	≤ 9,5	Немає
Вік (роки) ††	60,3	64,3	64,6	62	64,1	66,2	66
Раса (%) представників європейської)	75,2	77,5	83,0	75,8	84,8	75,7	72,3
Стать (% пацієнтів чоловічої статі)	69,3	64,3	60,7	62	69,4	53,7	68,4
Тривалість цукрового діабету (роки) ††	9,3	12,8	13,9	12	13,8	10,5	14,9
Медіана тривалості подальшого спостереження (роки)	2,1	3,8	2,1	3,2	1,6	5,4	1,3
Застосування статинів (%)	93	72	73	74	84,0	66	85,2 (усі ліпідознижувальні)
Застосування метформіну (%)	66	76	73	77	73,6	81	77,4
Попередні ССЗ/ЗСН (%)	100/22	81/18	60/24	73,1/16,2	100/20,2	32/9	84,7/12,2
Середній вихідний рівень А1С (%)	7,7	8,7	8,7	8,0	8,7	7,4	8,2
Середня різниця в А1с між групами наприкінці лікування (%)	-0,3^	-0,4^	-0,7 або -1,0^†	-0,53^	-0,52^	-0,61^	-0,7
Рік початку/повідомлення	2010/2015	2010/2016	2013/2016	2010/2017	2015/2018	2011/2019	2017/2019
Первинний результат§	4-компонентне MACE 1,02 (0,89-1,17)	3-компонентне MACE 0,87 (0,78-0,97)	3-компонентне MACE 0,74 (0,58-0,95)	3-компонентне MACE 0,91 (0,83-1,00)	3-компонентне MACE 0,78 (0,68-0,90)	3-компонентне MACE 0,88 (0,79-0,99)	3-компонентне MACE 0,79 (0,57-1,11)

Таблиця 10.3.С Вивчення серцево-судинних і серцево-ниркових наслідків доступних антигіперглікемічних препаратів завершено після випуску рекомендацій FDA 2008: інгібітори SGLT2

	EMPA-REG OUTCOME (8) (n 5 7,020)	CANVAS Program (9) (n 5 10,142)	DECLARE-TIMI 58 (176) (n 5 17,160)	CREDENCE (174) (n 5 4,401)	DAPA-HF (177) (n 5 4,744; 1,983 with diabetes)
Втручання	Емпагліфлозин/п лацебо	Канагліфлозин/п лацебо	Дапагліфлозин/п лацебо	Канагліфлозин/п лацебо	Дапагліфлозин/п лацебо
Основні критерії включення	Цукровий діабет 2 типу та наявні ССЗ	Цукровий діабет 2 типу та наявні серцево-судинні захворювання у віці ≥ 30 років або > 2 фактори ризиків серцево- судинних захворювань у віці ≥ 50 років	Цукровий діабет 2 типу та встановлена ASCVD або численні фактори ризику ASCVD	Цукровий діабет 2 типу та альбумінурична хвороба нирок	Альбумінурична хвороба нирок з діабетом або без нього
Критерії включення A1C (%)	7,0-10,0	7,0-10,5	$\geq 6,5$	6,5-12	—
Вік (років) \pm	63,1	63,3	64,0	63	61,8
Раса (%) білих)	72,4	78,3	79,6	66,6	53,2
Стать (%) чоловіків)	71,5	64,2	62,6	66,1	66,9
Тривалість діабету (роки) \pm	57% > 10	13,5	11,0	15,8	
Медіана спостережен ня (роки)	3,1	3,6	4,2	2,6	2,4
Використанн я статинів (%)	77	75	75 (застосування статину або ezetимібу)	69	64,9
Використанн я метформіну (%)	74	77	82	57,8	29
Раніше ССЗ/ЗСН (%)	99/10	65,6/14,4	40/10	50,4/14,8	37,4/10,9
Середнє вихідне значення A1C (%)	8,1	8,2	8,3	8,3	7,1% (7,8% у хворих на діабет)
Середня різниця в A1C між групами наприкінці лікування (%)	-0,3 Δ	-0,58 \pm	-0,43 \pm	-0,31	N/A

Рік розпочато/звітний	2010/2015	2009/2017	2013/2018	2017/2019	2017/2020
Первинний результат §	3-точкова MACE 0,86 (0,74-0,99)	3-точкова MACE 0,86 (0,75-0,97)	3-бальний MACE 0,93 (0,84-1,03) Серцево-судинна смерть або госпіталізація через СН 0,83 (0,73-0,95)	ESRD, подвоєння креатиніну або смерть від ниркової серцево-судинної хвороби 0,70 (0,59-0,82)	≥ 50% зниження eGFR, ESKD або смерть від ниркової серцево-судинної причини 0,61 (0,51-0,72)
Ключовий вторинний результат §	4-точковий MACE 0,89 (0,78-1,01)	Смертність від усіх причин та серцево-судинна смертність (див. нижче)	Смерть з будь-якої причини 0,93 (0,82-1,04)	Серцево-судинна смерть або госпіталізація з СН 0,69 (0,57-0,83) 3-бальний MACE 0,80 (0,67-0,95)	≥ 50% зниження eGFR, ESKD або смерть від ниркової причини 0,56 (0,45-0,68)
					Композитний нирковий (зниження швидкості eGFR на ≥ 40 % до < 60 мл/хв/1,73 м ² , нова ХПН або смерть від ниркової чи серцево-судинної хвороби 0,76 (0,67-0,87)
Смерть від серцево-судинних захворювань §	0,62 (0,49-0,77)	0,87 (0,72-1,06)	0,98 (0,82-1,17)	0,78 (0,61-1,00)	0,81 (0,58-1,12)
МІ §	0,87 (0,70-1,09)	0,89 (0,73-1,09)	0,89 (0,77-1,01)	—	
Обведення §	1,18 (0,89-1,56)	0,87 (0,69-1,09)	1,01 (0,84-1,21)	—	
СН госпіталізація §	0,65 (0,50-0,85)	0,67 (0,52-0,87)	0,73 (0,61-0,88)	0,61 (0,47-0,80)	
Госпіталізація при нестабільній стенокардії §	0,99 (0,74-1,34)	—	—	—	
Смертність від усіх причин §	0,68 (0,57-0,82)	0,87 (0,74-1,01)	0,93 (0,82-1,04)	0,83 (0,68-1,02)	0,69 (0,53-0,88)

—, не оцінено/повідомлено; ХСН, застійна серцева недостатність; CV, серцево-судинна; ССЗ, серцево-судинні захворювання; eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; ХНН, термінальна стадія ниркової недостатності; СН, серцева недостатність; MACE, велика несприятлива серцево-судинна подія; ІМ, інфаркт міокарда; SGLT2, натрій-глюкозний котранспортер 2; NYHA, Нью-Йоркська асоціація серця. Дані з цієї таблиці були адаптовані з Cefalu et al. (225) у випуску журналу Diabetes Care за січень 2018 року.*Базові характеристики для

EMPEROR-Reduced відображаються як емпагліфлозин, плацебо. †Вік вказувався як середнє значення в усіх дослідженнях; тривалість діабету вказувалася як середнє значення в усіх дослідженнях, за винятком EMPA-REG OUTCOME, яке повідомлялося як відсоток населення з тривалістю діабету > 10 років, і DECLARE-TIMI 58, яке повідомляло медіану. ‡Достовірна різниця в А1С між групами ($P < 0,05$). †Зміна А1С на 0,30 у EMPA-REG OUTCOME ґрунтується на об'єднаних результатах для обох доз (тобто 0,24% для 10 мг і 0,36% для 25 мг емпагліфлозину). §Результати повідомлені як співвідношення ризиків (95% ДІ). †Визначення погіршення нефропатії відрізнялися між дослідженнями.

СКРИНІНГ АСИМПТОМАТИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ

Не рекомендується проводити скринінг безсимптомних пацієнтів з високим ризиком АССЗ (171), частково тому, що ці пацієнти з високим ризиком вже мають отримувати інтенсивну терапію, що забезпечує таку ж користь, як інвазивна реваскуляризація (172,173). Є також деякі докази того, що безсимптомна ішемія може з часом змінитися, додаючи суперечки щодо агресивних стратегій скринінгу (174). У проспективних дослідженнях, кальцій у коронарних артеріях був встановлений як незалежний предиктор майбутніх подій АССЗ у пацієнтів з ЦД і стабільно демонстрував перевагу як в патогенезі розвитку ризиків в Проспективному Дослідженні Діабету у Великобританії (UKPDS), так і, як предиктор ризиків в цій популяції по Фраммінгемській оцінці ризиків (175-177). Однак, рандомізоване оглядове дослідження не продемонструвало жодної клінічної переваги рутинного скринінгу безсимптомних пацієнтів з ЦД 2 типу та нормальними ЕКГ (178). Незважаючи на порушення перфузійної візуалізації міокарда у більш ніж одного з п'яти пацієнтів, результати серцевої діяльності по суті були однаковими (і дуже низькими) в обстежених у порівнянні з не обстеженими пацієнтами. Відповідно, невибірковий скринінг не вважається економічно вигідним. Дослідження довели неможливість первинної діагностичної оцінки та подальшого спостереження за ішемічною хворобою серця, яка базується на факторі ризику, бо такий підхід не дозволяє визначити, які пацієнти з ЦД 2 типу матимуть тиху ішемію на скринінгових тестах (179,180).

Будь-яка користь від нових неінвазивних методів скринінгу на ІХС, таких як КТ, за оцінкою кальцію та комп'ютерна томографія ангіографія для визначення підгруп пацієнтів з різними стратегіями лікування, залишається недоведеною у безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом, хоча дослідження тривають. Хоча у безсимптомних пацієнтів з цукровим діабетом з високим навантаженням при ІХС в майбутньому спостерігається більше серцевих подій (175,181,182), ці додаткові візуалізаційні тести можуть надати обґрунтування для інтенсифікації лікування та/або спрямувати обґрунтоване прийняття рішень пацієнтами та готовність до початку прийому ліків та участі.

У той час, як методи скринінгу коронарних артерій, такі як оцінка рівня кальцію, можуть покращити оцінку серцево-судинного ризику у людей із ЦД 2 типу (183), їх рутинне використання призводить до радіаційного опромінення і може призвести до непотрібних інвазивних досліджень, таких як: коронарні ангіографії та процедури реваскуляризації. Кінцевий баланс переваг, витрат та ризиків такого підходу у безсимптомних пацієнтів залишається суперечливим, особливо в сучасних умовах агресивного контролю факторів ризику АССЗ.

Стиль життя та фармакологічні втручання

Інтенсифікація способу життя, що спрямована на зниження маси тіла, зменшення споживання калорій та посилення фізичної активності, як це було проведено в дослідженні «Дія за здоров'я при діабеті» (Подивіться ANHEAD), може бути використана для поліпшення контролю рівня глюкози, фітнесу та деяких факторів ризику АССЗ (184). Пацієнти з підвищеним ризиком АССЗ повинні отримувати статини, інгібітори АПФ або терапію БРА, якщо у пацієнта гіпертонія - то, можливо, аспірин, якщо немає протипоказань до цього класу лікарських засобів. Очевидна користь від інгібіторів АПФ або терапії БРА у пацієнтів з діабетичною хворобою нирок або гіпертонічною хворобою і ці засоби рекомендуються для лікування гіпертонії у пацієнтів з відомим АССЗ (зокрема, ішемічною хворобою серця) (65,66,185). Пацієнтам з діабетом 2 типу та ХХН слід розглянути можливість лікування фінереноном для зменшення серцево-судинних

наслідків та ризику прогресування ХХН (186-189). б-блокатори слід застосовувати пацієнтам з активною стенокардією або серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду (СНзнФВ) та протягом 3 років після ІМ у пацієнтів із збереженою функцією лівого шлуночка (190,191).

ГЛЮКОЗОЗНИЖУЮЧА ТЕРАПІЯ ТА СЕРЦЕВО-СУДИННІ НАСЛІДКИ

У 2008 році FDA видала керівництво для промисловості щодо проведення досліджень щодо впливу на серцево-судинні ризики для усіх нових лікарських засобів для лікування ЦД 2 типу на тлі побоювань підвищеного серцево-судинного ризику (192). Раніше затверджені ліки від ЦД не підпадали під керівництво. Нещодавно опубліковані дослідження серцево-судинних розладів забезпечили додаткові дані щодо кардіоваскулярних та ниркових розладів у пацієнтів з ЦД 2 типу із ССЗ або високим ризиком ССЗ (див. таблицю 10.3.А, таблицю 10.3.В і таблицю 10.3.С). Розширений огляд глюкозознижуючих ефектів терапії у пацієнтів із ХХН міститься у Розділі 11 «Хронічна хвороба нирок та управління ризиками»).

Дослідження результатів впливу інгібіторів дипептидилпептидази 4 (DPP-4) на серцево-судинну систему досі не мали жодних переваг щодо плацебо. Крім того, Дослідження впливу використання АСССЗ у на ССЗ у Порівнянні з Глімепіридом при Цукровому Діабеті 2 типу (Cardiovascular Outcome Study of Linagliptin Versus Glimpiride in Type 2 Diabetes CAROLINA)) продемонструвало відсутність невідповідності між інгібітором DPP-4, лінагліптином та сульфонілсечовиною, глімепіридом, щодо серцево-судинних результатів, незважаючи на нижчі показники гіпоглікемії в групі лікування лінагліптином (193). Однак результати від інших нових препаратів дали поєднання ефектів.

Дослідження інгібіторів НЗКТГ2

Дослідження серцево-судинних подій ВІ 10773 (емпагліфлозин) у хворих на цукровий діабет типу 2 (Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients (EMPA-REG OUTCOME)) було рандомізованим подвійним сліпим, в якому оцінювали вплив емплагліфлозину, інгібітора НЗКТГ2, порівняно з плацебо на серцево-судинні ризики у 7020 пацієнтів з ЦД 2 типу та наявними ССЗ. Середній вік учасників дослідження склав 63 роки, 57% страждали на ЦД більше 10 років, а 99% мали ССЗ. EMPA-REG OUTCOM показав, що в середньому за 3,1 роки, лікування призводило до зниження разом ІМ, інсульту та серцево-судинної смерті на 14% (абсолютний коефіцієнт 10,5% проти 12,1% у групі плацебо, HR у групі емплагліфлозину 0,86 [95% СІ 0,74-0,99]; P = 0,04 для переваги) та серцево-судинна смерть на 38% (абсолютний коефіцієнт 3,7% проти 5,9%, HR 0,62 [95% СІ 0,49-0,77]; P<0,001) (8).

Було проведено два великих результативних дослідження інгібітора НЗКТГ2 канагліфлозину, які оцінювали окремо 1) серцево-судинні ефекти лікування у пацієнтів з високим ризиком серйозних несприятливих серцево-судинних подій та 2) вплив терапії канагліфлозином на серцево-ниркові події у пацієнтів із діабетичною ХХН (194). По перше, Програма Дослідження Серцево-Судинної Системи Канагліфлозин (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study (CANVAS)) інтегрувала дані двох випробувань. Випробування CANVAS, яке розпочалося у 2009 році, було частково розкрито до його завершення через необхідність введення проміжних даних про серцево-судинні результати для схвалення лікарського засобу (-195). Після цього в 2014 році після затвердження було розпочато дослідження CANVAS-Renal (CANVAS-R). Поєднуючи обидва ці дослідження, 10 142 учасники з ЦД 2 типу були рандомізовані на канагліфлозин або плацебо і спостерігались у середньому 3,6 року. Середній вік пацієнтів становив 63 роки, а 66% мали в анамнезі ССЗ. Комбінований аналіз двох досліджень показав, що канагліфлозин суттєво знижує сукупний результат серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту порівняно з плацебо (спостерігається у 26,9 проти 31,5 учасників на 1000 пацієнто-років; HR 0,86 [95% ДІ 0,75-0,97]). Конкретні оцінки впливу канагліфлозину та плацебо на первинну комбіновану серцево-судинну подію склали HR 0,88 (95% ДІ 0,75-1,03) для дослідження CANVAS та 0,82 (0,66-1,01) для CANVAS-R, при цьому між дослідженнями не було виявлено гетерогенності. Слід зазначити про підвищений ризик ампутації нижніх кінцівок у випадку застосування канагліфлозину (6,3 проти 3,4 учасника на 1000 пацієнто-років; HR 1,97 [95% ДІ 1,41-2,75]) (9). По друге, у дослідженні

впливу канагліфлозину та ниркові події при встановленій діабетичній нефропатії із клінічною оцінкою (CREDESCENCE) було рандомізовано 4 401 пацієнта з ЦД 2 типу та пов'язаною з діабетом ХХН (UACR>300 мг/г та оцінювалась ШКФ від 30 до < 90 мл/хв/1,73 м²) до канагліфлозину 100 мг щодня або плацебо (194). Первинним точкою було поєднання термінальної стадії захворювання нирок, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або смерті від ниркових або серцево-судинних причин. Дослідження було зупинено достроково через переконливі докази ефективності, виявленої під час попередньо визначеного проміжного аналізу без несподіваних сигналів безпеки. Ризик первинної комбінованої точки був на 30% нижчим при лікуванні канагліфлозином у порівнянні з плацебо (HR 0,70 [95% ДІ 0,59-0,82]). Більше того, це зменшило задану кінцеву точку самої термінальної хвороби нирок на 32% (HR0,68 [95% СІ0,54-0,86]). Додатково, було встановлено, що у канагліфлозину менший ризик розвитку комбінованої серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту (HR 0,80 [95% ДІ0,67-0,95]), а також зменшення ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HR 0,61 [95% ДІ 0,47-0,80]), а також комбінованої серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HR 0,69 [95% ДІ 0,57-0,83]). У плані безпеки, не було знайдено суттєвого збільшення кількості ампутацій нижніх кінцівок, переломів, гострого ушкодження нирок або гіперкаліємії на канагліфлозині порівняно з плацебо у програмі CREDESCENCE. Однак, відзначався підвищений ризик діабетичного кетоацидозу: 2,2 та 0,2 події на 1000 пацієнто-років у групах канагліфлозину та плацебо, відповідно (HR 10,80 [95% ДІ 1,39-83,65]) (194).

Вплив дапагліфлозину на серцево-судинні Події – Тромбоз при інфаркті міокарда 58 дослідження (The Dapagliflozin Effect on Cardiovascular Events–Thrombosis in Myocardial Infarction 58 (DECLARE-TIMI58)) - це ще одне рандомізоване подвійне сліпе дослідження, яке оцінювало вплив дапагліфлозину проти плацебо на серцево-судинні та ниркові події у 17 160 пацієнтів із ЦД 2 типу та встановленим АССЗ або множинними факторами ризику АССЗ (196). Середній вік учасників дослідження був 64 роки, причому у ~ 40% учасників встановили АССЗ на початковому етапі, що характерно для цього дослідження і відрізняє від інших великих серцево-судинних досліджень, де більшість учасників мали вже встановлене серцево-судинне захворювання. DECLARE-TIMI 58 відповідав заданим критеріям щодо плацебо та MACE, але не продемонстрував нижчий показник MACE порівняно з плацебо (8,8% у групі дапагліфлозину та 9,4% у групі плацебо; HR 0,93 [95% СІ 0,84-1,03]; P = 0,17). Відмічено нижчий рівень серцево-судинної смерті або госпіталізації через серцеву недостатність (4,9% проти 5,8%; HR 0,83 [95% ДІ 0,73-0,95]; P = 0,005), що відображало нижчий рівень госпіталізації через серцеву недостатність (HR 0,73 [95% ДІ 0,61-0,88]). Жодної різниці в серцево-судинній смертності між групами не було виявлено.

У дослідженні «Дапагліфлозин та профілактика побічних наслідків при хронічній хворобі нирок» (DAPA-CKD) (197) 4 304 особи з ХЗН (UACR 200–5 000 мг/г та eGFR 25–75 мл/хв/1,73 м²) з діабетом або без нього були рандомізовані до дапагліфлозину 10 мг на добу або плацебо. Первинним результатом було стійке зниження рШКФ щонайменше на 50%, термінальна стадія захворювання нирок або смерть від ниркових або серцево-судинних причин. Протягом середнього періоду спостереження 2,4 року первинний результат спостерігався у 9,2% учасників групи дапагліфлозину та 14,5% у групі плацебо. Ризик первинного комбінованого результату був значно нижчим при терапії дапагліфлозином порівняно з плацебо (HR 0,61 [95% ДІ 0,51–0,72]), як і ризики ниркового комбінованого результату стійкого зниження рШКФ щонайменше на 50%, термінальної стадії захворювання нирок або смерті від ниркових причин (HR 0,56 [95% ДІ 0,45–0,68]) та комбінованої серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності (HR 0,71 [95% ДІ 0,55–0,92]). Ефекти терапії дапагліфлозином були подібними в осіб з діабетом 2 типу та без нього.

Результати досліджень «Дапагліфлозин та профілактика побічних наслідків серцевої недостатності» (DAPA-HF), дослідження результатів емплагліфлозину у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду (EMPEROR-Reduced), дослідження результатів емплагліфлозину у пацієнтів із хронічною серцевою недостатністю зі збереженою

фракцією викиду (EMPEROR-Preserved), вплив дапагліфлозину на біомаркери, симптоми та функціональний стан у пацієнтів із серцевою недостатністю фракції викиду (CONSERVATION-HF), та оцінка дапагліфлозину для покращення життя пацієнтів із серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (DELIVER), яка оцінювала ефекти дапагліфлозину та емплагліфлозину в осіб із встановленою серцевою недостатністю (11,189,198,199,200), описані нижче в терапії зниженням рівня глюкози та серцевою недостатністю.

Дослідження ефективності та безпеки ертугліфлозину (VERTIS CV) (201) було рандомізованим, подвійним сліпим дослідженням, яке встановило вплив ертугліфлозину проти плацебо на серцево-судинні результати у 8,246 осіб з діабетом 2 типу та доведених АССЗ. Учасникам було призначено додавання 5 мг або 15 мг ертугліфлозину або плацебо один раз на день для фонового стандартного догляду. Середній вік учасників дослідження становив 64,4 року і середня тривалість діабету 13 років на початковому рівні, за ними спостерігали в середньому 3,0 роки. VERTIS CV відповідало заздалегідь визначеним критеріям неповноцінності ертугліфлозину до плацебо щодо первинного результату основних побічних серцево-судинних подій (11,9% у групі ертугліфлозину та 11,9% у групі плацебо; HR 0,97 [95% ДІ 0,85–1,11]; $P < 0,001$). Ертугліфлозин не перевершував плацебо для ключових вторинних наслідків смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу серцевої недостатності; смерть від серцево-судинних причин; або сукупність смерті від ниркових причин, нирково-замісної терапії або подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові. ЧСС для вторинного результату госпіталізації з приводу серцевої недостатності (ертугліфлозин проти плацебо) становила 0,70 [95% ДІ 0,54–0,90], що узгоджується з результатами інших досліджень серцево-судинних результатів інгібіторів SGLT2.

Сотагліфлозин, інгібітор SGLT1 та SGLT2, які наразі не схвалені FDA у США, знижує рівень глюкози шляхом затримки всмоктування глюкози в кишечнику на додаток до збільшення екскреції глюкози з сечею та оцінювався за «впливом сотагліфлозину на серцево-судинні та ниркові події у пацієнтів з діабетом 2 типу та помірною нирковою недостатністю, які перебувають у дослідженні серцево-судинного ризику» (SCORED) (202). Загалом 10 584 осіб з діабетом 2 типу, ХХН та додатковим серцево-судинним ризиком були включені до SCORED та рандомізовані по сотагліфлозину 200 мг один раз на добу (до 400 мг один раз на день, якщо переноситься) або плацебо. SCORED закінчився достроково через брак фінансування; Таким чином, зміни в заздалегідь визначених первинних кінцевих точках були внесені до розкриття, щоб вмістити меншу, ніж очікувалося, кількість подій кінцевої точки. Первинною кінцевою точкою дослідження була загальна кількість смертей від серцево-судинних причин, госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та термінових візитів з приводу серцевої недостатності. Після медіани 16 місяців спостереження частота подій первинних кінцевих точок знижувалася при застосуванні сотагліфлозину (5,6 випадків на 100 пацієнто-років у групі сотагліфлозину та 7,5 випадків на 100 пацієнто-років у групі плацебо [ЧСС 0,74 (95% ДІ 0,63–0,88); $P < 0,001$]). Сотагліфлозин також знижував ризик вторинної кінцевої точки загальної кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності та невідкладних візитів з приводу серцевої недостатності (3,5% у групі сотагліфлозину та 5,1% у групі плацебо; HR 0,67 [95% ДІ 0,55–0,82]; $P < 0,001$), але не вторинна кінцева точка смерті від серцево-судинних причин. Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами щодо результату смертності з усіх причин або комбінованого ниркового результату, що включає першу появу довготривалого діалізу, трансплантації нирок або стійкого зниження рШКФ. Загалом, побічні ефекти сотагліфлозину були подібними до тих, що спостерігалися при застосуванні інгібіторів SGLT2, але вони також включали підвищену частоту діареї, потенційно пов'язану з інгібуванням SGLT1.

Коментар робочої групи: станом на 01.02.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою сотагліфлозин в Україні не зареєстровано.

Дослідження агоністів рецепторів GLP-1

Дослідження Впливу Дії Ліраглутиду при Діабеті: Оцінка Серцево-судинних Результатів (The Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results (LEADER)) вивчалось рандомізованим подвійно – сліпим дослідженням, яке оцінювало вплив ефекту ліраглутиду, агоністу рецептору глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1), на серцево-судинні події у 9340 пацієнтів з діабетом 2 типу із високим ризиком ССЗ або з ССЗ (203). Учасники дослідження мали середній вік 64 роки та середню тривалість захворювання на ЦД майже 13 років. У понад 80% учасників дослідження було встановлено ССЗ. Після періоду спостереження, в середньому протягом 3,8 року LEADER показав, що первинна комбінована точка (ІМ, інсульт або серцево-судинна смерть) спостерігалась у меншій кількості учасників групи лікування (13,0%) порівняно з групою плацебо (14,9%) (HR 0,87 [95% ДІ 0,78-0,97]; $P < 0,001$ за гіршої якості; $P = 0,01$ за переваги). Смертність від серцево-судинних причин значно зменшилась у групі ліраглутиду (4,7%) порівняно з плацебо групою (6,0%) (HR 0,78 [95% ДІ 0,66-0,93]; $P = 0,007$) (178).

Результати невеликого дослідження іншого агоніста рецептора GLP-1, семаглутиду, не відповідали дослідженню LEADER (204). Семаглутид – це агоніст рецептора GLP-1, з використанням один раз на тиждень, схвалений FDA для лікування ЦД типу 2. Дослідження Оцінки Серцево-судинних та інших Довгострокових Результатів із Семаглутидом у пацієнтів із ЦД 2 типу (The Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN-6)) було первинним рандомізованим дослідженням, проведеним з метою перевірки недоліків семаглутиду для затвердження регулятором (204). У цьому дослідженні 3297 пацієнтів з ЦД типу 2 були рандомізовані для отримання щотижня семаглутиду (0,5 мг, 1,0 мг) або плацебо протягом 2 років. Первинна точка (перша поява серцево-судинної смерті, нефатального ІМ або нефатального інсульту) спостерігалась у 108 пацієнтів (6,6%) у групі семаглутиду проти 146 пацієнтів (8,9%) у групі плацебо (HR 0,74 [95% ДІ 0,58-0,95] ; $P < 0,001$). Більшість пацієнтів припинили лікування у групі семаглутиду через несприятливі події, головним чином шлунково-кишкові. Серцево-судинні ефекти прийому перорального препарату семаглутиду порівняно з плацебо оцінювались у дослідженні Іноваційний Пептид для Раннього Лікування Діабету (Peptide Innovation for Early Diabetes Treatment (PIONEER) 6), у попередньо затвердженому дизайні, для виключення неприйнятної збільшення серцево-судинного ризику (205). У цьому дослідженні 3183 пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу та високим серцево-судинним ризиком спостерігалися протягом, в середньому 15,9 місяця, і пероральний семаглутид не поступався, по відношенню до плацебо в досягненні первинної комбінованої точки серцево-судинної смерті, нефатального ІМ або нефатального інсульту (HR 0,79 [95% ДІ 0,57-1,11]; $P < 0,001$ для невідповідності) (205). Серцево-судинні наслідки застосування лікарського засобу семаглутиду будуть додатково перевірені у великому, довгостроковому дослідженні.

До дослідження Harmony Outcomes було рандомізовано 9 463 пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та ССЗ для підшкірного один раз на тиждень введення альбіглутиду або відповідно плацебо, на додаток до стандартного лікування (206). В середньому протягом 1,6 року, агоніст рецепторів GLP-1 знизив ризик серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту до рівня захворюваності 4,6 події на 100 людино-років у групі альбіглутиду проти 5,9 подій у групі плацебо (коефіцієнт HR 0,78, $P = 0,0006$ за переваги) (206). На даний момент цей засіб недоступний для клінічного використання.

Рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження, що вивчало наявність серцево-судинних подій при щотижневому введенні інкретинів на тлі ЦД (The Researching Cardiovascular Events With a Weekly Incretin in Diabetes (REWIND)) оцінювало вплив агоніста рецепторів GLP-1 дулаглутиду проти плацебо на MACE у ~ 9 990 пацієнтів з діабетом 2 типу із ризиком серцево-судинних подій або з ССЗ в анамнезі (207). Учасники дослідження мали середній вік 66 років та середню тривалість діабету ~ 10 років. Приблизно у 32% учасників в анамнезі були атеросклеротичні серцево-судинні події на початковому рівні. Після спостереження в середньому 5,4 року первинна комбінована точка нефатального ІМ, нефатального інсульту або смерті від серцево-судинних причин спостерігалась у 12,0% та 13,4% учасників груп на дулаглутиді та плацебо (HR 0,88 [95% CI 0,79-0,99]; $P = 0,026$). Ці висновки

прирівнювались до рівня захворюваності 2,4 та 2,7 події на 100 особа-років відповідно. Результати були однаковими в усіх підгрупах пацієнтів з подіями CV та без них. Смертність від усіх причин не відрізнялася між групами ($P = 0,067$).

Дослідження оцінки ліксібенаїду при ГКС (The Evaluation of Lixisenatide in Acute Coronary Syndrome (ELIXA)) вивчало використання один раз на день агоніста рецептора GLP-1 ліксібенаїду щодо серцево-судинних наслідків у пацієнтів із діабетом типу 2, що мали гостру коронарну подію (208). Загалом 6 068 пацієнтів із діабетом 2 типу та нещодавньою госпіталізацією з приводу ІМ або нестабільною стенокардією протягом попередніх 180 днів, були рандомізовані для прийому ліксібенаїду або плацебо на додаток до стандартного лікування та спостереження в середньому протягом $\sim 2,1$ року. Первинна точка серцево-судинної смерті, ІМ, інсульт, або госпіталізація з приводу нестабільної стенокардії спостерігалась у 406 пацієнтів (13,4%) у групі ліксібенаїду проти 399 (13,2%) у групі плацебо (HR 1,2 [95% ДІ 0,89-1,17]), що продемонструвало неповноцінність ліксібенаїду до плацебо ($P < 0,001$), але не показав переваги ($P = 0,81$).

У Дослідженні Ексенатиду щодо Зменшення Серцево-Судинних Подій (The Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL)) повідомлялося про результати застосування ексенатиду GLP-1-рецептор агоністу з пролонгованим вивільненням раз на тиждень та було встановлено, що основні несприятливі серцево-судинні явища були чисельно нижчими при застосуванні ексенатиду з пролонгованим вивільненням порівняно з плацебо, хоча ця різниця була не статистично значущою (209). Загалом 14 752 пацієнтів з діабетом 2 типу (з них 10 782 [73,1%] мали попередньо ССЗ) були рандомізовані для прийому ексенатиду з пролонгованим вивільненням у дозі 2 мг або плацебо з періодом спостереження в середньому 3,2 року. Первинна кінцева точка серцево-судинної смерті, ІМ або інсульту спостерігалась у 839 пацієнтів (11,4%; 3,7 події на 100 людино-років) у групі ексенатидів та у 905 пацієнтів (12,2%; 4,0 події на 100 людино-років) у групі плацебо (HR 0,91 [95% ДІ 0,83-1,00]; $P < 0,001$ для не меншої ефективності), але ексенатид не перевершував плацебо щодо первинної кінцевої точки ($P = 0,06$ для переваги). Однак смертність від усіх причин була нижчою в групі ексенатиду (HR 0,86 [95% ДІ 0,77-0,97]). Частота розвитку гострого панкреатиту, раку підшлункової залози, медулярної карциноми щитовидної залози та серйозних побічних явищ не суттєво відрізнялася між двома групами.

Підводячи підсумок, зараз є численні великі РКД, що повідомляють про статистично значуще зменшення серцево-судинних подій для трьох із затверджених FDA- інгібіторів НЗКТГ2 (емпагліфлозин, канагліфлозин та дапагліфлозин) та чотирьох схвалених FDA агоністів рецепторів GLP-1 (ліраглутид, альбіглутид [хоча цей препарат був вилучений з ринку з комерційних причин], семаглутид [менший ризик серцево-судинних подій у клінічному дослідженні середнього розміру, але такий, що не підлягав дослідженню в потужному серцево-судинному дослідженні] і дулаглутид). Метааналізи досліджень, про які повідомлялося на сьогоднішній день, дозволяють припустити, що агоністи рецепторів GLP-1 та інгібітори НЗКТГ2 знижують ризик виникнення основних несприятливих серцево-судинних подій у пацієнтів із діабетом 2 типу та встановленими АССЗ (210,211). Інгібітори НЗКТГ2 також знижують ризик госпіталізації з серцевою недостатністю та прогресування захворювання нирок у пацієнтів із встановленим АССЗ, множинними факторами ризику АССЗ або альбумінуричною хворобою нирок (212,213). Пацієнтам із діабетом 2 типу та встановленим АССЗ, множинними факторами ризику АССЗ або діабетичною хворобою нирок рекомендується інгібітор НЗКТГ2з продемонстрованою користю для серцево-судинної системи для зменшення ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій та/або госпіталізації з приводу серцевої недостатності. Пацієнтам із діабетом типу 2 та встановленим АССЗ або множинними факторами ризику АССЗ рекомендується агоніст рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 із продемонстрованою користю для серцево-судинної системи для зменшення ризику серйозних несприятливих серцево-судинних подій. Для багатьох пацієнтів доцільним є використання або інгібітора НЗКТГ2, або агоніста рецептора GLP-1 для зменшення серцево-судинного ризику. Нові дані свідчать про те, що використання обох класів препаратів забезпечить додаткові серцево-судинні та ниркові наслідки; таким чином, комбінована терапія інгібіторами SGLT2 та агоністами

рецепторів GLP-1 може розглядатися як така, що забезпечує переваги додаткових результатів, пов'язані з цими класами ліків. Докази на підтримку такого підходу включають результати дослідження AMPLITUDE-O (вплив ефпегленатиду на серцево-судинні наслідки), дослідження результатів для людей з діабетом 2 типу та серцево-судинними захворюваннями або захворюваннями нирок, а також принаймні ще один фактор ризику, рандомізований до досліджуваного агоніста рецепторів GLP-1 ефпегленатиду або плацебо (214). Рандомізація була стратифікована за поточним або потенційним використанням інгібіторної терапії SGLT2, класу, який в кінцевому підсумку використовували >15% учасників дослідження. Протягом медіани спостереження протягом 1,8 року терапія ефпегленатидом знижувала ризик серйозних побічних серцево-судинних подій на 27% та комбінованого ниркового результату на 32%. Важливо, що ефекти ефпегленатиду не змінювалися залежно від застосування інгібіторів SGLT2, що свідчить про те, що сприятливі ефекти агоніста рецепторів GLP-1 були незалежними від ефектів, що забезпечуються терапією інгібіторами SGLT2 (215). Ефпегленатид в даний час не схвалений FDA для використання в США.

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 лікарський засіб ефпегленатид в Україні не зареєстровано.

ГЛЮКОЗОЗНИЖУЮЧА ТЕРАПІЯ ТА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ

У 50% пацієнтів з ЦД 2 типу може розвинутих серцева недостатність (216). Ці стани, кожен з яких пов'язаний з підвищенням захворюваності та смертності, зазвичай збігаються і незалежно сприяють несприятливим результатам (217). Стратегії для пом'якшення цих ризиків необхідні, а ризики, пов'язані з серцевою недостатністю, і переваги препаратів, що знижують рівень глюкози, повинні бути ретельно розглянуті при визначенні режиму допомоги людям з діабетом і встановленою серцевою недостатністю або високим ризиком розвитку серцевої недостатності.

Дані про вплив засобів, що знижують рівень глюкози, на прояви серцевої недостатності продемонстрували, що тіазолідиндіони мають сильний та послідовний взаємозв'язок із підвищеним ризиком серцевої недостатності (218-220). Тому слід уникати застосування тіазолідиндіонів пацієнтам із симптоматичною серцевою недостатністю. Обмеження щодо використання метформіну у пацієнтів із серцево-судинною недостатністю, що контролюється медичними препаратами, було знято FDA у 2006 р. (221). Насправді, наглядові дослідження пацієнтів з діабетом типу 2 та серцевої недостатності свідчать про те, що ті з них, що приймали метформін мали кращі результати, ніж пацієнти, які отримували інші цукрознижуючі засоби (222); однак рандомізоване дослідження терапії метформіном не проводилося у людей із серцевою недостатністю. Метформін може застосовуватися для лікування гіперглікемії у пацієнтів зі стабільною серцевою недостатністю, доки функція нирок залишається в межах діапазону використання (223).

Нещодавнє вивчення взаємозв'язку між інгібіторами DPP-4 та серцевою недостатністю мало неоднозначні результати. Оцінка Впливу Саксагліптину на Судинні Явища, Зафіксовані у Хворих на Цукровий Діабет - Тромболізис при Інфаркті Міокарда 53 (The Sax- agliptin Assessment of Vascular Outcomes Recorded in Patients with Diabetes Mellitus – Thrombolysis in Myocardial Infarction 53 (SAVOR-TIMI53)), показала, що пацієнти, які отримували інгібітор DPP-4 саксагліптин, швидше за плацебо групу були госпіталізовані з приводу серцевої недостатності (3,5% проти 2,8%, відповідно). (224). Однак три інших результативних дослідження серцево-судинних подій - Дослідження Серцево-судинних Подій з Алогліптин ом порівняно зі Стандартною медичною Допомогою (Examination of Cardiovascular Outcomes with Alogliptin versus Standard of Care (EXAMINE)) (225), дослідження, що оцінює Серцево-судинні Події із Ситагліптином (Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS)) (226) та дослідження Серцево-судинних та Ниркових Мікросудинних Подій із Лінагліптином (Cardiovascular and Renal Microvascular Outcome Study With Linagliptin (CARMELINA)) (193) не виявили значного зниження ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності при застосуванні інгібіторів DPP-4 порівняно з плацебо. При вивченні серцево-судинних подій на тлі використання агоністів рецепторів GLP1 ліксисенатиду, ліраглутиду, семаглутиду, ексенатиду

один раз на тиждень та альбіглутиду або дулаглутиду не було виявлено підвищеного ризику госпіталізації з приводу серцевої недостатності порівняно з плацебо (таблиця 10.3.В) (203,204,207-209).

Зниження частоти серцевої недостатності спостерігалось при застосуванні інгібіторів НЗКТГ2 (194,196). В EMPA-REG OUTCOME, додавання емпагліфлозину до стандартного лікування призвело до значного зменшення госпіталізації з приводу серцевої недостатності на 35% порівняно з плацебо (8). Незважаючи на те, що більшість пацієнтів у дослідженні не мали серцевої недостатності на початку, ця перевага була незмінною у пацієнтів, що мали/ні серцеву недостатність в анамнезі (10). Подібним чином у CANVAS та DECLARE-TIMI 58 було зменшено госпіталізацію з приводу серцевої недостатності на 33% та 27%, відповідно, при застосуванні інгібітора SGLT2 проти плацебо (9,196). Додаткові дані дослідження CREDENCE з канагліфлозином показали зниження кількості госпіталізацій із серцевою недостатністю на 39% та зменшення кількості серцево-судинної смерті або госпіталізації від серцевої недостатності на 31% у пацієнтів із діабетичною хворобою нирок з альбумінурією (UACR від > 300 до 5000 мг/г) (194). Ці комбіновані висновки з чотирьох великих результатів випробувань трьох різних інгібіторів SGLT2 є дуже послідовними та чітко вказують на надійні переваги інгібіторів SGLT2 у профілактиці госпіталізацій із серцевою недостатністю. Результати EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58 та CREDENCE припускали, але не довели, що інгібітори SGLT2 мають бути корисними для лікування пацієнтів із встановленою серцевою недостатністю. Зовсім недавно плацебо-контрольоване дослідження DAPA-HF оцінювало вплив дапагліфлозину на первинний результат сукупності погіршення серцевої недостатності або серцево-судинної смерті у пацієнтів із Нью-Йоркської кардіологічної асоціації класу II, III або IV серцевої недостатності та фракцією викиду 40% або менше. З 4744 учасників випробувань 45% мали в анамнезі діабет 2 типу. Протягом, в середньому, 18,2 місяця у групі, з дапагліфлозином, ризик первинної точки був нижчий (HR 0,74 [95% ДІ 0,65-0,85]), менший ризик першого погіршення серцевої недостатності (HR 0,70 [95% ДІ 0,59-0,83]) та нижчим ступенем серцево-судинної смерті (HR 0,82 [95% ДІ 0,69-0,98]) порівняно з плацебо. Вплив дапагліфлозину на первинний точку був незмінним, незалежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу (11).

EMPEROR-Reduced оцінював вплив емпагліфлозину в дозі 10 мг один раз на добу порівняно з плацебо на первинну комбіновану точку серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу погіршення серцевої недостатності в популяції з 3730 пацієнтів із серцевою недостатністю II, III або IV класу NYHA та фракцією викиду 40% або менше (200). На початковому рівні 49,8% учасників мали в анамнезі цукровий діабет. Протягом медіани спостереження тривалістю 16 місяців учасники групи, яка отримувала емпагліфлозин, мали знижений ризик первинної точки (HR 0,75 [95% ДІ 0,65–0,86]; $P < 0,001$) і менше загальної кількості госпіталізацій з приводу серцевої недостатності (HR 0,70 [95% ДІ 0,58–0,85]; $P < 0,001$). Вплив емпагліфлозину на первинну точку був послідовним незалежно від діагнозу цукрового діабету на початковому рівні. Ризик попередньо визначеної ниркової комбінованої точки (хронічний діаліз, трансплантація нирок або стійке зниження рШКФ) був нижчим у групі емпагліфлозину, ніж у групі плацебо (1,6% у групі емпагліфлозину проти 3,1% у групі плацебо; HR 0,50 [95% ДІ 0,32–0,77]).

EMPEROR-Preserved, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження за участю 5,988 дорослих з хронічною СНзБФВ функціонального класу NYHA I–IV (фракція викиду лівого шлуночка >40%), оцінювало ефективність емпагліфлозину 10 мг на добу порівняно з плацебо на додаток до стандартної допомоги щодо первинної комбінованої точки серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності (189). Приблизно 50% пацієнтів мали діабет 2 типу на початковому рівні. У середньому за 26,2 місяця спостерігалось зниження на 21% (HR 0,79 [95% ДІ 0,69–0,90]; $P < 0,001$) первинного результату. Ефекти емпагліфлозину були послідовними у людей з або без діабету (189).

У дослідженні DELIVER 6 263 особи з серцевою недостатністю та фракцією викиду >40% були рандомізовані для отримання дапагліфлозину або плацебо (199). Первинна точка погіршення серцевої недостатності, який визначається як госпіталізація або невідкладний візит з приводу серцевої недостатності або серцево-судинної смерті, був знижений на 18 % у пацієнтів,

які отримували дапагліфлозин, порівняно з плацебо (BP 0,82 [95% ДІ 0,73–0,92]; $P < 0,001$). Приблизно 44% пацієнтів, рандомізованих на дапагліфлозин або плацебо, мали діабет 2 типу, і результати були послідовними незалежно від наявності діабету 2 типу.

Великий недавній мета-аналіз (227), що включає дані EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-HF, DELIVER та Вплив сотагліфлозину на серцево-судинні події у пацієнтів з діабетом 2 типу після погіршення серцевої недостатності (SOLOIST-WHF), включав 21 947 пацієнтів і продемонстрував зниження ризику комбінованої серцево-судинної смерті або госпіталізації з приводу серцевої недостатності, серцево-судинної смерті, першої госпіталізації з приводу серцевої недостатності та смертності з усіх причин. Висновки щодо вивчених кінцевих точок були послідовними як у дослідженнях серцевої недостатності з незначно зниженою або збереженою фракцією викиду, так і у всіх п'яти дослідженнях разом узятих. У сукупності ці дослідження показують, що інгібітори SGLT2 знижують ризик госпіталізації серцевої недостатності та серцево-судинної смерті у широкого кола людей із серцевою недостатністю.

Накопичуються додаткові дані щодо наслідків інгібування SGLT у людей, госпіталізованих з гострою декомпенсованою серцевою недостатністю, та у людей із серцевою недостатністю та СНзбФВ. Як приклад, досліджуваний інгібітор SGLT1 та SGLT2 сотагліфлозин також вивчався у дослідженні SOLOIST-WHF (228). У SOLOIST-WHF 1 222 особи з діабетом 2 типу, які нещодавно були госпіталізовані з приводу погіршення серцевої недостатності, були рандомізовані на сотагліфлозин 200 мг один раз на добу (з підвищенням до 400 мг один раз на день, якщо переноситься) або плацебо до або протягом 3 днів після виписки з лікарні. Пацієнти мали право, якщо їх госпіталізували з ознаками та симптомами серцевої недостатності (включаючи підвищений рівень натрійуретичного пептиду), що вимагало лікування внутрішньовенною діуретичною терапією. Критерії виключення включали кінцеву стадію серцевої недостатності або нещодавній гострий коронарний синдром або втручання, або eGFR < 30 мл/хв/1,73 м²). Пацієнти повинні були бути клінічно стабільними до рандомізації, що визначається як відсутність використання додаткового кисню, систолічний артеріальний тиск ≥ 100 мм рт.ст., а також відсутність необхідності внутрішньовенної інотропної або судинорозширювальної терапії, крім нітратів. Подібно до SCORED, SOLOIST-WHF закінчився достроково через брак фінансування, що призвело до зміни заздалегідь визначеної первинної кінцевої точки перед розкриттям, щоб вмістити меншу, ніж очікувалося, кількість подій кінцевої точки. При середньому спостереженні 9 місяців частота подій первинних кінцевих точок (загальна кількість серцево-судинних смертей і госпіталізацій та термінових візитів з приводу серцевої недостатності) була нижчою в групі сотагліфлозину, ніж у групі плацебо (51,0 проти 76,3; HR 0,67 [95% ДІ 0,52–0,85]; $P < 0,001$). Не було виявлено суттєвих відмінностей між групами в показниках серцево-судинної смертності або смертності з усіх причин. Як діарея (6,1% проти 3,4%), так і тяжка гіпоглікемія (1,5% проти 0,3%) частіше була на сотагліфлозині, ніж плацебо. Дослідження спочатку також було призначене для оцінки наслідків інгібування SGLT у людей з СНзбФВ, і в кінцевому підсумку не було відзначено жодних доказів неоднорідності ефекту лікування фракцією викиду. Однак відносно невеликий відсоток таких включених пацієнтів (лише 21% учасників мали фракцію викиду $> 50\%$), а раннє припинення дослідження обмежувало можливість визначення впливу сотагліфлозину саме на СНзбФВ.

На додаток до користі для госпіталізації та смертності у людей із серцевою недостатністю, кілька недавніх аналізів розглянули, чи покращує лікування інгібіторами НЗКТГ-2 клінічну стабільність та функціональний стан у осіб із серцевою недостатністю. У 3 730 пацієнтів із серцевою недостатністю класу II-IV за класифікацією NYHA з фракцією викиду $\leq 40\%$ лікування емпагліфлозином знижувало комбінований ризик смерті, госпіталізації з приводу серцевої недостатності або відвідування невідкладної/ургентної серцевої недостатності, що вимагало внутрішньовенного лікування, та зменшувало загальну кількість госпіталізацій з приводу серцевої недостатності, що потребує інтенсивної терапії, вазопресорів або позитивних інотропних препаратів, або механічне або хірургічне втручання (229). Крім того, у пацієнтів, які отримували емпагліфлозин, частіше спостерігалось поліпшення функціонального класу NYHA (229). У людей, госпіталізованих з приводу гострої de novo або декомпенсованої хронічної серцевої недостатності, початок лікування емпагліфлозином під час госпіталізації зменшував

первинний результат комбінованої точки: смерті від будь-якої причини, кількість подій серцевої недостатності та час до першої події серцевої недостатності або 5-бальну або більшу різницю у зміні порівняно з вихідним рівнем в анкеті кардіоміопатії Канзас-Сіті (230). Крім того, багатоцентрове дослідження PRESERVED-HF (26 місць у США) показало, що лікування дапагліфлозином призводить до значного поліпшення як симптомів, так і фізичних обмежень, а також об'єктивних показників функції фізичних навантажень у людей з хронічною СНзбФВ, незалежно від статусу діабету (198). Нарешті, канагліфлозин покращив симптоми серцевої недостатності, оцінені за допомогою загальної оцінки симптомів опитувальника кардіоміопатії Канзас-Сіті, незалежно від фракції викиду лівого шлуночка або наявності діабету (231). Таким чином, у людей з діабетом 2 типу та встановленою СНзбФВ або СНзнФВ інгібітор НЗКТГ2 з доведеною користю у цій популяції пацієнтів рекомендується для зниження ризику погіршення серцевої недостатності та серцево-судинної смерті. Крім того, інгібітор НЗКТГ2 рекомендується для цієї популяції пацієнтів для поліпшення симптомів, фізичних обмежень та якості життя. Переваги, що спостерігаються у цій популяції пацієнтів, ймовірно, представляють класовий ефект, і вони не пов'язані зі зниженням рівня глюкози, враховуючи порівнянні результати у людей із серцевою недостатністю з діабетом та без нього.

Фінеренон у людей з діабетом 2 типу та хронічною хворобою нирок

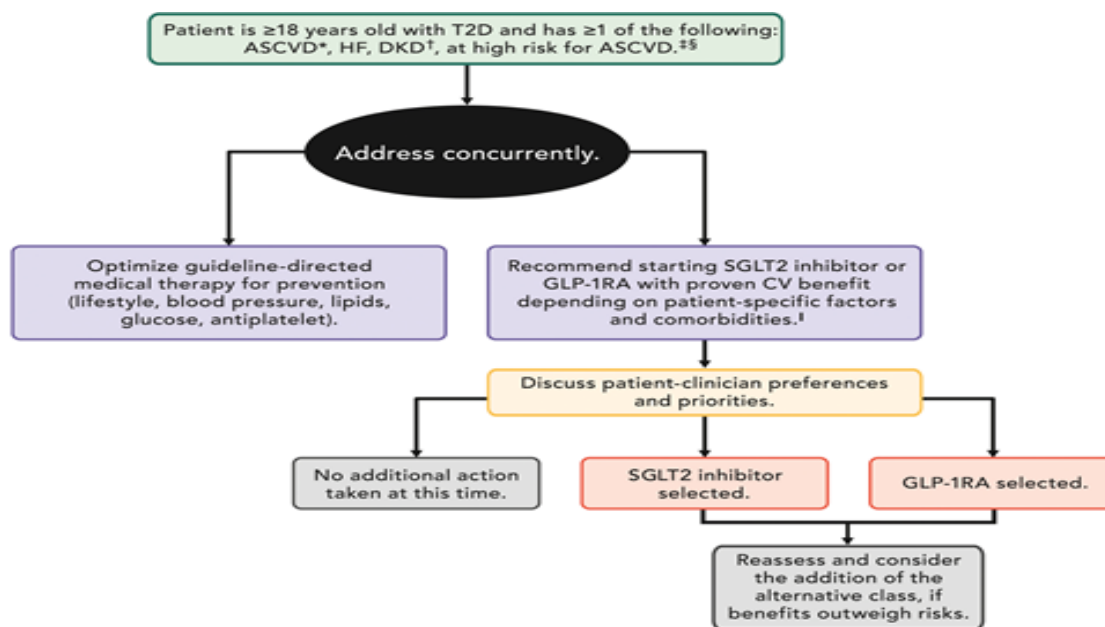
Як детально обговорювалося в розділі 11 «Хронічна хвороба нирок і управління ризиками», люди з цукровим діабетом піддаються підвищеному ризику розвитку ХХН, що збільшує серцево-судинний ризик (232). Фінеренон, селективний нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдів, був показаний у дослідженні Finerenone in Reduce Kidney Недостатність та прогресування захворювання при діабетичній хворобі нирок (FIDELIO-DKD) для покращення результатів ХХН у людей з діабетом 2 типу з стадією 3 або 4 ХХН та тяжкою альбумінурією (233). У дослідженні Finerenone in Зниження серцево-судинної смертності та захворюваності при діабетичній хворобі нирок (FIGARO-DKD) 7 437 пацієнтів з САК 30–300 мг/г та рШКФ 25–90 мл/хв/1,73 м² або САК 300–5000 та рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м² з максимальною дозою блокатора ренін-ангіотензинової системи були рандомізовані для отримання фінерону або плацебо (186). Частота первинного результату серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або госпіталізації через серцеву недостатність була знижена на 13% у пацієнтів, які отримували фінеренон. Попередньо визначений аналіз підгруп від FIGARO-DKD також показав, що у пацієнтів без симптоматичного СНзнФВ фінеренон знижує ризик нової серцевої недостатності та покращує результати серцевої недостатності у людей з діабетом 2 типу та ХХН (187). Нарешті, в об'єднаному аналізі 13 026 осіб з діабетом 2 типу та ХХН як з FIDELIO-DKD, так і з FIGARO-DKD, частота комбінованої серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда, нефатального інсульту або госпіталізації з приводу серцевої недостатності, а також сукупності ниркової недостатності, стійкого зниження рШКФ на $\geq 57\%$ порівняно з вихідним рівнем протягом ≥ 4 тижнів або ниркової смерті становило 0,86 та 0,77, відповідно (188). Ці колективні дослідження показують, що фінеренон покращує серцево-судинні та ниркові наслідки у людей з діабетом 2 типу. Таким чином, у людей з цукровим діабетом 2 типу та ХХН з альбумінурією, які отримували максимально переносимі дози інгібіторів АПФ або БРА, слід розглянути можливість додавання фінерону для покращення серцево-судинних результатів та зниження ризику прогресування ХЗН.

Клінічний підхід

Як було ретельно викладено на рисунку 9.3 у попередньому розділі 9 «Фармакологічні підходи до глікемічного лікування», людей з діабетом 2 типу з або високим ризиком розвитку АССЗ, серцевої недостатності або ХХН слід лікувати кардіопротекторним інгібітором НЗКТГ2 та/або агоністом рецепторів GLP-1 як частиною комплексного підходу до зниження ризику серцево-судинної системи та нирок. Важливо, що ці препарати повинні бути включені в режим лікування незалежно від необхідності додаткового зниження рівня глюкози і незалежно від застосування метформіну. Такий підхід також був описаний в схваленому Американською діабетичною асоціацією-Американському коледжі кардіології «Шлях прийняття експертного

консенсусного рішення 2020 року щодо нових методів лікування зниження серцево-судинного ризику у пацієнтів з діабетом 2 типу» (234). Малюнок 10.3, відтворений на основі цього шляху прийняття рішень, описує підхід до зниження ризику за допомогою інгібітора НЗКТГ2 або терапії агоністами рецепторів GLP-1 у поєднанні з іншими традиційними профілактичними медикаментозними методами лікування артеріального тиску, ліпідів, глікемії та антитромбоцитарної терапії.

Прийняття цих препаратів повинно бути досить простим у людей з встановленими серцево-судинними захворюваннями або захворюваннями нирок, у яких пізніше діагностується діабет, оскільки кардіопротектори можуть бути використані з самого початку лікування діабету. З іншого боку, включення терапії інгібіторами НЗКТГ2 або агоністами рецепторів GLP-1 при лікуванні осіб з більш тривалим діабетом може бути більш складним, особливо якщо пацієнти використовують і без того складний режим зниження рівня глюкози. У таких пацієнтів терапія інгібіторами НЗКТГ2 або агоністами рецепторів GLP-1 може потребувати заміни деяких або всіх існуючих препаратів, щоб мінімізувати ризик гіпоглікемії та побічних ефектів, а також потенційно мінімізувати витрати на ліки. Тісна співпраця між фахівцями первинної та спеціалізованої медичної допомоги може допомогти полегшити ці переходи в клінічній допомозі і, в свою чергу, поліпшити результати для людей з високим ризиком діабету 2 типу.



*ASCVD is defined as a history of an acute coronary syndrome or MI, stable or unstable angina, coronary heart disease with or without revascularization, other arterial revascularization, stroke, or peripheral artery disease assumed to be atherosclerotic in origin.

†DKD is a clinical diagnosis marked by reduced eGFR, the presence of albuminuria, or both.

‡Consider an SGLT2 inhibitor when your patient has established ASCVD, HF, DKD or is at high risk for ASCVD. Consider a GLP-1RA when your patient has established ASCVD or is at high risk for ASCVD.

§Patients at high risk for ASCVD include those with end organ damage such as left ventricular hypertrophy or retinopathy or with multiple CV risk factors (e.g., age, hypertension, smoking, dyslipidemia, obesity).

¶Most patients enrolled in the relevant trials were on metformin at baseline as glucose-lowering therapy.

ASCVD = atherosclerotic cardiovascular disease; CV = cardiovascular; DKD = diabetic kidney disease; eGFR = estimated glomerular filtration rate; GLP-1RA = glucagon-like peptide-1 receptor agonist; HF = heart failure; MI = myocardial infarction; SGLT2 = sodium-glucose cotransporter-2; T2D = type 2 diabetes

Підхід до зниження ризику за допомогою терапії інгібітором SGLT2 або агоністом рецептора GLP-1 у поєднанні з іншими традиційними профілактичними методами лікування артеріального тиску, ліпідів, глікемії та антитромбоцитарною терапією, заснованими на рекомендаціях. Передруковано з дозволу Das et al. (234).

Список літератури

1. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care* 2018;41:917–928
Crossref PubMed
2. Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med* 2013;368:1613–1624
Google Scholar Crossref PubMed

3. Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al.; American Heart Association; American Diabetes Association. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2007;30:162–172
Google ScholarCrossref PubMed
4. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:580–591
Google ScholarCrossref PubMed
5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation* 2015;132:923–931
Google ScholarCrossref PubMed
6. McAllister DA, Read SH, Kerssens J, et al. Incidence of hospitalization for heart failure and case-fatality among 3.25 million people with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2018;138:2774–2786
Google ScholarCrossref PubMed
7. Lam CSP, Voors AA, de Boer RA, Solomon SD, van Veldhuisen DJ. Heart failure with preserved ejection fraction: from mechanisms to therapies. *Eur Heart J* 2018;39:2780–2792
Google ScholarCrossref PubMed
8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128
Google ScholarCrossref PubMed
9. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657
Google ScholarCrossref PubMed
10. Fitchett D, Butler J, van de Borne P, et al.; EMPA-REG OUTCOME trial investigators. Effects of empagliflozin on risk for cardiovascular death and heart failure hospitalization across the spectrum of heart failure risk in the EMPA-REG OUTCOME trial. *Eur Heart J* 2018;39:363–370
Google ScholarCrossref PubMed
11. McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381:1995–2008
Google ScholarCrossref PubMed
12. Arnott C, Li Q, Kang A, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibition for the prevention of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e014908
Google ScholarCrossref PubMed
13. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Blood pressure-lowering treatment based on cardiovascular risk: a meta-analysis of individual patient data. *Lancet* 2014;384:591–598
Crossref PubMed
14. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:3168–3209
Google ScholarCrossref PubMed
15. Muntner P, Colantonio LD, Cushman M, et al. Validation of the atherosclerotic cardiovascular disease Pooled Cohort risk equations. *JAMA* 2014;311:1406–1415
Google ScholarCrossref PubMed
16. DeFilippis AP, Young R, McEvoy JW, et al. Risk score overestimation: the impact of individual cardiovascular risk factors and preventive therapies on the performance of the American Heart Association-American College of Cardiology-Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk score in a modern multi-ethnic cohort. *Eur Heart J* 2017;38:598–608
Google ScholarPubMed
17. Bohula EA, Morrow DA, Giugliano RP, et al. Atherothrombotic risk stratification and ezetimibe for secondary prevention. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:911–921
Google ScholarCrossref PubMed
18. Bohula EA, Bonaca MP, Braunwald E, et al. Atherothrombotic risk stratification and the efficacy and safety of vorapaxar in patients with stable ischemic heart disease and previous myocardial infarction. *Circulation* 2016;134:304–313
Google ScholarCrossref PubMed
19. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e127–e248
Google ScholarCrossref PubMed

20. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273–1284
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
21. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension* 2020;75:1334–1357
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
22. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al.; ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2018;39:3021–3104
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
23. Bobrie G, Genès N, Vaur L, et al. Is “isolated home” hypertension as opposed to “isolated office” hypertension a sign of greater cardiovascular risk? *Arch Intern Med* 2001;161:2205–2211
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
24. Sega R, Facchetti R, Bombelli M, et al. Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressioni Arteriose Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 2005;111:1777–1783
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
25. Omboni S, Gazzola T, Carabelli G, Parati G. Clinical usefulness and cost effectiveness of home blood pressure telemonitoring: meta-analysis of randomized controlled studies. *J Hypertens* 2013;31:455–467; discussion 467–468
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
26. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
27. Arguedas JA, Leiva V, Wright JM. Blood pressure targets for hypertension in people with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;10:CD008277
[Google Scholar](#)
28. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:957–967
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
29. Brunström M, Carlberg B. Effect of antihypertensive treatment at different blood pressure levels in patients with diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. *BMJ* 2016;352:i717
[Google Scholar](#)[PubMed](#)
30. Bangalore S, Kumar S, Lobach I, Messerli FH. Blood pressure targets in subjects with type 2 diabetes mellitus/impaired fasting glucose: observations from traditional and bayesian random-effects meta-analyses of randomized trials. *Circulation* 2011;123:2799–2810
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
31. Thomopoulos C, Parati G, Zanchetti A. Effects of blood-pressure-lowering treatment on outcome incidence in hypertension: 10 - Should blood pressure management differ in hypertensive patients with and without diabetes mellitus? Overview and meta-analyses of randomized trials. *J Hypertens* 2017;35:922–944
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
32. Xie X, Atkins E, Lv J, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: updated systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2016;387:435–443
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
33. Wright JT Jr, Williamson JD, Whelton PK, et al.; SPRINT Research Group. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med* 2015;373:2103–2116
[Google Scholar](#)[PubMed](#)
34. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al.; STEP Study Group. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. *N Engl J Med* 2021;385:1268–1279
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
35. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585
[Google Scholar](#)[PubMed](#)
36. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2007;370:829–840
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
37. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al.; HOT Study Group. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)

38. Reboldi G, Gentile G, Angeli F, Ambrosio G, Mancia G, Verdecchia P. Effects of intensive blood pressure reduction on myocardial infarction and stroke in diabetes: a meta-analysis in 73,913 patients. *J Hypertens* 2011;29:1253–1269
Google ScholarCrossref PubMed
39. de Boer IH, Bakris G, Cannon CP. Individualizing blood pressure targets for people with diabetes and hypertension: comparing the ADA and the ACC/AHA recommendations. *JAMA* 2018;319:1319–1320
Google ScholarCrossref PubMed
40. Basu S, Sussman JB, Rigdon J, Steimle L, Denton BT, Hayward RA. Benefit and harm of intensive blood pressure treatment: derivation and validation of risk models using data from the SPRINT and ACCORD trials. *PLoS Med* 2017;14:e1002410
Google ScholarCrossref PubMed
41. Phillips RA, Xu J, Peterson LE, Arnold RM, Diamond JA, Schussheim AE. Impact of cardiovascular risk on the relative benefit and harm of intensive treatment of hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:1601–1610
Google ScholarCrossref PubMed
42. Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:555–563
Google ScholarCrossref PubMed
43. Sink KM, Evans GW, Shorr RI, et al. Syncope, hypotension, and falls in the treatment of hypertension: results from the randomized clinical systolic blood pressure intervention trial. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:679–686
Google ScholarCrossref PubMed
44. Ilkun OL, Greene T, Cheung AK, et al. The influence of baseline diastolic blood pressure on the effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1878–1884
Google ScholarCrossref PubMed
45. Abalos E, Duley L, Steyn DW. Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;2:CD002252
Google Scholar
46. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–417
Google ScholarCrossref PubMed
47. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24–43
Google ScholarCrossref PubMed
48. Tita AT, Szychowski JM, Boggess K, et al.; Chronic Hypertension and Pregnancy (CHAP) Trial Consortium. Treatment for mild chronic hypertension during pregnancy. *N Engl J Med* 2022;386:1781–1792
Google ScholarCrossref PubMed
49. American College of Obstetricians and Gynecologists, Task Force on Hypertension in Pregnancy. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2013;122:1122–1131
Crossref PubMed
50. Al-Balas M, Bozzo P, Einarson A. Use of diuretics during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009;55:44–45
Google ScholarPubMed
51. Irgens HU, Reisaeter L, Irgens LM, Lie RT. Long term mortality of mothers and fathers after pre-eclampsia: population based cohort study. *BMJ* 2001;323:1213–1217
Google ScholarCrossref PubMed
52. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al.; DASH-Sodium Collaborative Research Group. Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 2001;344:3–10
Google ScholarCrossref PubMed
53. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA* 2014;311:507–520
Google ScholarCrossref PubMed
54. Mao Y, Lin W, Wen J, Chen G. Impact and efficacy of mobile health intervention in the management of diabetes and hypertension: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2020;8:e001225
Google ScholarCrossref PubMed
55. Stogios N, Kaur B, Huszti E, Vasanthan J, Nolan RP. Advancing digital health interventions as a clinically applied science for blood pressure reduction: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol* 2020;36:764–774
Google ScholarCrossref PubMed

56. Bakris GL; Weir MR; Study of Hypertension and the Efficacy of Lotrel in Diabetes (SHIELD) Investigators. Achieving goal blood pressure in patients with type 2 diabetes: conventional versus fixed-dose combination approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2003;5:202–209
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
57. Feldman RD, Zou GY, Vandervoort MK, Wong CJ, Nelson SAE, Feagan BG. A simplified approach to the treatment of uncomplicated hypertension: a cluster randomized, controlled trial. *Hypertension* 2009;53:646–653
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
58. Webster R, Salam A, de Silva HA, et al.; TRIUMPH Study Group. Fixed low-dose triple combination antihypertensive medication vs usual care for blood pressure control in patients with mild to moderate hypertension in Sri Lanka: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;320:566–579
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
59. Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120:713–719
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
60. Catalá-López F, Macías Saint-Gerons D, González-Bermejo D, et al. Cardiovascular and renal outcomes of renin-angiotensin system blockade in adult patients with diabetes mellitus: a systematic review with network meta-analyses. *PLoS Med* 2016;13:e1001971
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
61. Palmer SC, Mavridis D, Navarese E, et al. Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis. *Lancet* 2015;385:2047–2056
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
62. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, et al.; ALLHAT Collaborative Research Group. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004;6:116–125
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
63. Weber MA, Bakris GL, Jamerson K, et al.; ACCOMPLISH Investigators. Cardiovascular events during differing hypertension therapies in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:77–85
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
64. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259
[Crossref](#) [PubMed](#)
65. Arnold SV, Bhatt DL, Barsness GW, et al.; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health and Council on Clinical Cardiology. Clinical management of stable coronary artery disease in patients with type 2 diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2020;141:e779–e806
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
66. Yusuf S, Teo K, Anderson C, et al.; Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACE iNtolerant subjects with cardiovascular Disease (TRANSCEND) Investigators. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet* 2008;372:1174–1183
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
67. Qiao Y, Shin JI, Chen TK, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Intern Med* 2020;180:718–726
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
68. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438
[Google Scholar](#)[PubMed](#)
69. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004;364:1684–1689
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
70. Murphy SP, Ibrahim NE, Januzzi JL Jr. Heart failure with reduced ejection fraction: a review. *JAMA* 2020;324:488–504
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
71. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559
[Google Scholar](#)[PubMed](#)
72. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
73. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2013;346:f360

Google ScholarCrossref PubMed

74. Zhao P, Xu P, Wan C, Wang Z. Evening versus morning dosing regimen drug therapy for hypertension. *Cochrane Database Syst Rev* 2011 (10):CD004184

Google Scholar

75. Hermida RC, Ayala DE, Mojón A, Fernández JR. Influence of time of day of blood pressure-lowering treatment on cardiovascular risk in hypertensive patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1270–1276

Google ScholarCrossref PubMed

76. Rahman M, Greene T, Phillips RA, et al. A trial of 2 strategies to reduce nocturnal blood pressure in Blacks with chronic kidney disease. *Hypertension* 2013;61:82–88

Google ScholarCrossref PubMed

77. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlov J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017;245:277–284

Google ScholarCrossref PubMed

78. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005428

Google ScholarCrossref PubMed

79. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:245–252

Google ScholarCrossref PubMed

80. James MT, Grams ME, Woodward M, et al.; CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015;66:602–612

Google ScholarCrossref PubMed

81. Williams B, MacDonald TM, Morant S, et al.; British Hypertension Society's PATHWAY Studies Group. Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* 2015;386:2059–2068

Google ScholarCrossref PubMed

82. Sato A, Hayashi K, Naruse M, Saruta T. Effectiveness of aldosterone blockade in patients with diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003;41:64–68

Google ScholarCrossref PubMed

83. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:2641–2650

Google ScholarCrossref PubMed

84. Bakris GL, Agarwal R, Chan JC, et al.; Mineralocorticoid Receptor Antagonist Tolerability Study–Diabetic Nephropathy (ARTS-DN) Study Group. Effect of finerenone on albuminuria in patients with diabetic nephropathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:884–894

Google ScholarCrossref PubMed

85. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; Obesity Society. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *J Am Coll Cardiol* 2014;63(25 Pt B):2985–3023

Google ScholarPubMed

86. Eckel RH, Jakicic JM, Ard JD, et al. 2013 AHA/ACC guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013;129:S76–S99

Google ScholarPubMed

87. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2019;140:e596–e646

Google ScholarPubMed

88. Chasman DI, Posada D, Subrahmanyam L, Cook NR, Stanton VP Jr, Ridker PM. Pharmacogenetic study of statin therapy and cholesterol reduction. *JAMA* 2004;291:2821–2827

Google ScholarCrossref PubMed

89. Meek C, Wierzbicki AS, Jewkes C, et al. Daily and intermittent rosuvastatin 5 mg therapy in statin intolerant patients: an observational study. *Curr Med Res Opin* 2012;28:371–378

Google ScholarCrossref PubMed

90. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012;380:581–590

Google ScholarCrossref PubMed

91. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* 2005;366:1267–1278

Google ScholarPubMed

92. Pyörälä K, Pedersen TR, Kjekshus J, Faergeman O, Olsson AG, Thorgeirsson G. Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. A subgroup analysis of the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Diabetes Care* 1997;20:614–620

Google ScholarCrossref PubMed

93. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleight P; Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:2005–2016

Google ScholarCrossref PubMed

94. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM, et al.; The Care Investigators. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels: subgroup analyses in the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) trial. *Circulation* 1998;98:2513–2519

Google ScholarCrossref PubMed

95. Shepherd J, Barter P, Carmena R, et al. Effect of lowering LDL cholesterol substantially below currently recommended levels in patients with coronary heart disease and diabetes: the Treating to New Targets (TNT) study. *Diabetes Care* 2006;29:1220–1226

Google ScholarCrossref PubMed

96. Sever PS, Poulter NR, Dahlöf B, et al. Reduction in cardiovascular events with atorvastatin in 2,532 patients with type 2 diabetes: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial--lipid-lowering arm (ASCOT-LLA). *Diabetes Care* 2005;28:1151–1157

Google ScholarCrossref PubMed

97. Knopp RH, d'Emden M, Smilde JG, Pocock SJ. Efficacy and safety of atorvastatin in the prevention of cardiovascular end points in subjects with type 2 diabetes: the Atorvastatin Study for Prevention of Coronary Heart Disease Endpoints in non-insulin-dependent diabetes mellitus (ASPEN). *Diabetes Care* 2006;29:1478–1485

Google ScholarCrossref PubMed

98. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al.; CARDS investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;364:685–696

Google ScholarCrossref PubMed

99. Kearney PM, Blackwell L, Collins R, et al.; Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy of cholesterol-lowering therapy in 18,686 people with diabetes in 14 randomised trials of statins: a meta-analysis. *Lancet* 2008;371:117–125

Google ScholarCrossref PubMed

100. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;1:CD004816

Google Scholar

101. Carter AA, Gomes T, Camacho X, Juurlink DN, Shah BR, Mamdani MM. Risk of incident diabetes among patients treated with statins: population based study. *BMJ* 2013;346:f2610–f2610

Google ScholarCrossref PubMed

102. Jellinger PS, Handelsman Y, Rosenblit PD, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology guidelines for management of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Endocr Pract* 2017;23(Suppl. 2):1–87

Google ScholarCrossref PubMed

103. Goldberg RB, Stone NJ, Grundy SM. The 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guidelines on the management of blood cholesterol in diabetes. *Diabetes Care* 2020;43:1673–1678

Google ScholarCrossref PubMed

104. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020;41:111–188

Google ScholarCrossref PubMed

105. Cannon CP, Blazing MA, Giugliano RP, et al.; IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2015;372:2387–2397

Google ScholarCrossref PubMed

106. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2843–2863

Google ScholarCrossref PubMed

107. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, et al.; Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495–1504

Google ScholarCrossref PubMed

108. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, et al.; FOURIER Steering Committee and Investigators. Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2017;376:1713–1722

Google ScholarCrossref PubMed

109. Giugliano RP, Cannon CP, Blazing MA, et al.; IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial) Investigators. Benefit of adding ezetimibe to statin therapy on cardiovascular outcomes and safety in patients with versus without diabetes mellitus: results from IMPROVE-IT (Improved Reduction of Outcomes: Vytorin Efficacy International Trial). *Circulation* 2018;137:1571–1582

Google ScholarCrossref PubMed

110. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2018;379:2097–2107

Google ScholarCrossref PubMed

111. Ray KK, Colhoun HM, Szarek M, et al.; ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. Effects of alirocumab on cardiovascular and metabolic outcomes after acute coronary syndrome in patients with or without diabetes: a prespecified analysis of the ODYSSEY OUTCOMES randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:618–628

Google ScholarCrossref PubMed

112. Sabatine MS, Leiter LA, Wiviott SD, et al. Cardiovascular safety and efficacy of the PCSK9 inhibitor evolocumab in patients with and without diabetes and the effect of evolocumab on glycaemia and risk of new-onset diabetes: a prespecified analysis of the FOURIER randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:941–950

Google ScholarCrossref PubMed

113. Moriarty PM, Jacobson TA, Bruckert E, et al. Efficacy and safety of alirocumab, a monoclonal antibody to PCSK9, in statin-intolerant patients: design and rationale of ODYSSEY ALTERNATIVE, a randomized phase 3 trial. *J Clin Lipidol* 2014;8:554–561

Google ScholarCrossref PubMed

114. Zhang XL, Zhu QQ, Zhu L, et al. Safety and efficacy of anti-PCSK9 antibodies: a meta-analysis of 25 randomized, controlled trials. *BMC Med* 2015;13:123

Google ScholarCrossref PubMed

115. Giugliano RP, Pedersen TR, Saver JL, et al.; FOURIER Investigators. Stroke prevention with the PCSK9 (proprotein convertase subtilisin-kexin type 9) inhibitor evolocumab added to statin in high-risk patients with stable atherosclerosis. *Stroke* 2020;51:1546–1554

Google ScholarCrossref PubMed

116. Ray KK, Wright RS, Kallend D, et al.; ORION-10 and ORION-11 Investigators. Two phase 3 trials of inclisiran in patients with elevated LDL cholesterol. *N Engl J Med* 2020;382:1507–1519

Google ScholarCrossref PubMed

117. University of Oxford. A Randomized Trial Assessing the Effects of Inclisiran on Clinical Outcomes Among People With Cardiovascular Disease (ORION-4). In: *ClinicalTrials.gov*. Bethesda, MD, National Library of Medicine. NLM Identifier: NCT03705234. Accessed 15 October 2022. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03705234>

118. Dai L, Zuo Y, You Q, Zeng H, Cao S. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Prev Cardiol* 2021;28:825–83

Google ScholarCrossref PubMed

119. Di Minno A, Lupoli R, Calcaterra I, et al. Efficacy and safety of bempedoic acid in patients with hypercholesterolemia: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e016262

Google ScholarCrossref PubMed

120. Berglund L, Brunzell JD, Goldberg AC, et al.; Endocrine society. Evaluation and treatment of hypertriglyceridemia: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:2969–2989

Google ScholarCrossref PubMed

121. Bhatt DL, Steg PG, Miller M, et al.; REDUCE-IT Investigators. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 2019;380:11–22

Google ScholarCrossref PubMed

122. Nicholls SJ, Lincoff AM, Garcia M, et al. Effect of high-dose omega-3 fatty acids vs corn oil on major adverse cardiovascular events in patients at high cardiovascular risk: the STRENGTH randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324:2268–2280

Google ScholarCrossref PubMed

123. Singh IM, Shishehbor MH, Ansell BJ. High-density lipoprotein as a therapeutic target: a systematic review. *JAMA* 2007;298:786–798

Google ScholarCrossref PubMed

124. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1849–1861

Google ScholarPubMed

125. Jones PH, Davidson MH. Reporting rate of rhabdomyolysis with fenofibrate + statin versus gemfibrozil + any statin. *Am J Cardiol* 2005;95:120–122

Google ScholarCrossref PubMed

126. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC, et al.; ACCORD Study Group. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1563–1574

Google ScholarPubMed

127. Boden WE, Probstfield JL, Anderson T, et al.; AIM-HIGH Investigators. Niacin in patients with low HDL cholesterol levels receiving intensive statin therapy. *N Engl J Med* 2011;365:2255–2267

Google ScholarPubMed

128. Landray MJ, Haynes R, Hopewell JC, et al.; HPS2-THRIVE Collaborative Group. Effects of extended-release niacin with laropiprant in high-risk patients. *N Engl J Med* 2014;371:203–212

Google ScholarPubMed

129. Rajpathak SN, Kumbhani DJ, Crandall J, Barzilai N, Alderman M, Ridker PM. Statin therapy and risk of developing type 2 diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2009;32:1924–1929

Google ScholarCrossref PubMed

130. Sattar N, Preiss D, Murray HM, et al. Statins and risk of incident diabetes: a collaborative meta-analysis of randomised statin trials. *Lancet* 2010;375:735–742

Google ScholarCrossref PubMed

131. Ridker PM, Pradhan A, MacFadyen JG, Libby P, Glynn RJ. Cardiovascular benefits and diabetes risks of statin therapy in primary prevention: an analysis from the JUPITER trial. *Lancet* 2012;380:565–571

Google ScholarCrossref PubMed

132. Mach F, Ray KK, Wiklund O, et al.; European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Adverse effects of statin therapy: perception vs. the evidence - focus on glucose homeostasis, cognitive, renal and hepatic function, haemorrhagic stroke and cataract. *Eur Heart J* 2018;39:2526–2539

Google ScholarCrossref PubMed

133. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2002;360:7–22

Crossref PubMed

134. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al.; PROSPER study group. PROSpective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:1623–1630

Google ScholarCrossref PubMed

135. Trompet S, van Vliet P, de Craen AJM, et al. Pravastatin and cognitive function in the elderly. Results of the PROSPER study. *J Neurol* 2010;257:85–90

Google ScholarCrossref PubMed

136. Yusuf S, Bosch J, Dagenais G, et al.; HOPE-3 Investigators. Cholesterol lowering in intermediate-risk persons without cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2016;374:2021–2031

Google ScholarCrossref PubMed

137. Giugliano RP, Mach F, Zavitz K, et al.; EBBINGHAUS Investigators. Cognitive function in a randomized trial of evolocumab. *N Engl J Med* 2017;377:633–643

Google ScholarCrossref PubMed

138. Richardson K, Schoen M, French B, et al. Statins and cognitive function: a systematic review. *Ann Intern Med* 2013;159:688–697

Google ScholarCrossref PubMed

139. Baigent C, Blackwell L, Collins R, et al.; Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373:1849–1860

Google ScholarPubMed

140. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al.; European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012;33:1635–1701

Google ScholarPubMed

141. Belch J, MacCuish A, Campbell I, et al.; Prevention of Progression of Arterial Disease and Diabetes Study Group; Diabetes Registry Group; Royal College of Physicians Edinburgh. The prevention of progression of arterial disease and diabetes (POPADAD) trial: factorial randomised placebo controlled trial of aspirin and antioxidants in patients with diabetes and asymptomatic peripheral arterial disease. *BMJ* 2008;337:a1840–a1840
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
142. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;87:211–218
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
143. De Berardis G, Sacco M, Strippoli GFM, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in people with diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2009;339:b4531
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
144. ASCEND Study Collaborative Group. Effects of aspirin for primary prevention in persons with diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2018;379:1529–1539
[Crossref](#)[PubMed](#)
145. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al.; ARRIVE Executive Committee. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1036–1046
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
146. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, et al.; ASPREE Investigator Group. Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *N Engl J Med* 2018;379:1509–1518
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
147. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. *Ann Intern Med* 2006;144:326–336
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
148. Huxley RR, Peters SAE, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:198–206
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
149. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events. *Diabetologia* 2014;57:1542–1551
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
150. Kalyani RR, Lazo M, Ouyang P, et al. Sex differences in diabetes and risk of incident coronary artery disease in healthy young and middle-aged adults. *Diabetes Care* 2014;37:830–838
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
151. Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as a risk factor for stroke in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts, including 775,385 individuals and 12,539 strokes. *Lancet* 2014;383:1973–1980
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
152. Miedema MD, Duprez DA, Misialek JR, et al. Use of coronary artery calcium testing to guide aspirin utilization for primary prevention: estimates from the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014;7:453–460
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
153. Dimitriu-Leen AC, Scholte AJHA, van Rosendaal AR, et al. Value of coronary computed tomography angiography in tailoring aspirin therapy for primary prevention of atherosclerotic events in patients at high risk with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2016;117:887–893
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
154. Mora S, Ames JM, Manson JE. Low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease: shared decision making in clinical practice. *JAMA* 2016;316:709–710
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
155. Campbell CL, Smyth S, Montalescot G, Steinhubl SR. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *JAMA* 2007;297:2018–2024
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
156. Jones WS, Mulder H, Wruck LM, et al.; ADAPTABLE Team. Comparative effectiveness of aspirin dosing in cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2021;384:1981–1990
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
157. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482–2494
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)
158. Larsen SB, Grove EL, Neergaard-Petersen S, Würtz M, Hvas AM, Kristensen SD. Determinants of reduced antiplatelet effect of aspirin in patients with stable coronary artery disease. *PLoS One* 2015;10:e0126767
[Google Scholar](#)[Crossref](#)[PubMed](#)

159. Zaccardi F, Rizzi A, Petrucci G, et al. In vivo platelet activation and aspirin responsiveness in type 1 diabetes. *Diabetes* 2016;65:503–509
 Google ScholarCrossref PubMed
160. Bethel MA, Harrison P, Sourij H, et al. Randomized controlled trial comparing impact on platelet reactivity of twice-daily with once-daily aspirin in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2016;33:224–230
 Google ScholarCrossref PubMed
161. Rothwell PM, Cook NR, Gaziano JM, et al. Effects of aspirin on risks of vascular events and cancer according to bodyweight and dose: analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2018;392:387–399
 Google ScholarCrossref PubMed
162. Vandvik PO, Lincoff AM, Gore JM, et al. Primary and secondary prevention of cardiovascular disease: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(Suppl.):e637S–e668S
 Google ScholarCrossref PubMed
163. Bhatt DL, Bonaca MP, Bansilal S, et al. Reduction in ischemic events with ticagrelor in diabetic patients with prior myocardial infarction in PEGASUS-TIMI 54. *J Am Coll Cardiol* 2016;67:2732–2740
 Google ScholarCrossref PubMed
164. Steg PG, Bhatt DL, Simon T, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with stable coronary disease and diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1309–1320
 Google ScholarCrossref PubMed
165. Bhatt DL, Steg PG, Mehta SR, et al.; THEMIS Steering Committee and Investigators. Ticagrelor in patients with diabetes and stable coronary artery disease with a history of previous percutaneous coronary intervention (THEMIS-PCI): a phase 3, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2019;394:1169–1180
 Google ScholarCrossref PubMed
166. Angiolillo DJ, Baber U, Sartori S, et al. Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2403–2413
 Google ScholarCrossref PubMed
167. Wiebe J, Ndrepepa G, Kufner S, et al. Early aspirin discontinuation after coronary stenting: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc* 2021;10:e018304
 Google ScholarCrossref PubMed
168. Bhatt DL, Eikelboom JW, Connolly SJ, et al.; COMPASS Steering Committee and Investigators. Role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes mellitus and cardiovascular disease: insights from the COMPASS trial. *Circulation* 2020;141:1841–1854
 Google ScholarCrossref PubMed
169. Connolly SJ, Eikelboom JW, Bosch J, et al.; COMPASS investigators. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable coronary artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;391:205–218
 Google ScholarCrossref PubMed
170. Bonaca MP, Bauersachs RM, Anand SS, et al. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization. *N Engl J Med* 2020;382:1994–2004
 Google ScholarCrossref PubMed
171. Bax JJ, Young LH, Frye RL, Bonow RO, Steinberg HO; ADA. Screening for coronary artery disease in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2729–2736
 Google ScholarCrossref PubMed
172. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al.; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503–1516
 Google ScholarCrossref PubMed
173. Frye RL, August P, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503–2515
 Google ScholarPubMed
174. Wackers FJT, Chyun DA, Young LH, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) Investigators. Resolution of asymptomatic myocardial ischemia in patients with type 2 diabetes in the Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics (DIAD) study. *Diabetes Care* 2007;30:2892–2898
 Google ScholarCrossref PubMed
175. Elkeles RS, Godsland IF, Feher MD, et al.; PREDICT Study Group. Coronary calcium measurement improves prediction of cardiovascular events in asymptomatic patients with type 2 diabetes: the PREDICT study. *Eur Heart J* 2008;29:2244–2251
 Google ScholarCrossref PubMed
176. Raggi P, Shaw LJ, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of coronary artery calcium screening in subjects with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:1663–1669
 Google ScholarCrossref PubMed

177. Anand DV, Lim E, Hopkins D, et al. Risk stratification in uncomplicated type 2 diabetes: prospective evaluation of the combined use of coronary artery calcium imaging and selective myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2006;27:713–721
 Google ScholarCrossref PubMed
178. Young LH, Wackers FJT, Chyun DA, et al.; DIAD Investigators. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2009;301:1547–1555
 Google ScholarCrossref PubMed
179. Wackers FJT, Young LH, Inzucchi SE, et al.; Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics Investigators. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: the DIAD study. *Diabetes Care* 2004;27:1954–1961
 Google ScholarCrossref PubMed
180. Scognamiglio R, Negut C, Ramondo A, Tiengo A, Avogaro A. Detection of coronary artery disease in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:65–71
 Google ScholarCrossref PubMed
181. Hadamitzky M, Hein F, Meyer T, et al. Prognostic value of coronary computed tomographic angiography in diabetic patients without known coronary artery disease. *Diabetes Care* 2010;33:1358–1363
 Google ScholarCrossref PubMed
182. Choi EK, Chun EJ, Choi SI, et al. Assessment of subclinical coronary atherosclerosis in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus with single photon emission computed tomography and coronary computed tomography angiography. *Am J Cardiol* 2009;104:890–896
 Google ScholarCrossref PubMed
183. Malik S, Zhao Y, Budoff M, et al. Coronary artery calcium score for long-term risk classification in individuals with type 2 diabetes and metabolic syndrome from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *JAMA Cardiol* 2017;2:1332–1340
 Google ScholarCrossref PubMed
184. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154
 Google ScholarPubMed
185. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al.; PEACE Trial Investigators. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;351:2058–2068
 Google ScholarPubMed
186. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263
 Google ScholarCrossref PubMed
187. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Finerenone reduces risk of incident heart failure in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes: analyses from the FIGARO-DKD trial. *Circulation* 2022;145:437–447
 Google ScholarCrossref PubMed
188. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484
 Google ScholarCrossref PubMed
189. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461
 Google ScholarCrossref PubMed
190. Kezerashvili A, Marzo K, De Leon J. Beta blocker use after acute myocardial infarction in the patient with normal systolic function: when is it “ok” to discontinue? *Curr Cardiol Rev* 2012;8:77–84
 Google ScholarCrossref PubMed
191. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al.; American College of Cardiology Foundation; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; American College of Physicians; American Association for Thoracic Surgery; Preventive Cardiovascular Nurses Association; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Thoracic Surgeons. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:e44–e164
 Google ScholarCrossref PubMed
192. U.S. Food and Drug Administration. Guidance for industry. Diabetes mellitus—evaluating cardiovascular risk in new antidiabetic therapies to treat type 2 diabetes. Silver Spring, MD, 2008. Accessed 21 October 2022. Available from

- <https://www.federalregister.gov/documents/2008/12/19/E8-30086/guidance-for-industry-on-diabetes-mellitus-evaluating-cardiovascular-risk-in-new-antidiabetic>
193. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al.; CARMELINA Investigators. Effect of linagliptin vs placebo on major cardiovascular events in adults with type 2 diabetes and high cardiovascular and renal risk: the CARMELINA randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:69–79
Google ScholarCrossref PubMed
 194. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al.; CREDENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019;380:2295–2306
Google ScholarCrossref PubMed
 195. Neal B, Perkovic V, Matthews DR, et al.; CANVAS-R Trial Collaborative Group. Rationale, design and baseline characteristics of the CANagliflozin cardioVascular Assessment Study-Renal (CANVAS-R): A randomized, placebo-controlled trial. *Diabetes Obes Metab* 2017;19:387–393
Google ScholarCrossref PubMed
 196. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al.; DECLARE–TIMI 58 Investigators. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357
Google ScholarCrossref PubMed
 197. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446
Google ScholarCrossref PubMed
 198. Nassif ME, Windsor SL, Borlaug BA, et al. The SGLT2 inhibitor dapagliflozin in heart failure with preserved ejection fraction: a multicenter randomized trial. *Nat Med* 2021;27:1954–1960
Google ScholarCrossref PubMed
 199. Solomon SD, McMurray JJV, Claggett B, et al.; DELIVER Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in heart failure with mildly reduced or preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2022;387:1089–1098
Google ScholarCrossref PubMed
 200. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424
Google ScholarCrossref PubMed
 201. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al.; VERTIS CV Investigators. Cardiovascular outcomes with ertugliflozin in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:1425–1435
Google ScholarCrossref PubMed
 202. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al.; SCORED Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2021;384:129–139
Google ScholarCrossref PubMed
 203. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322
Google ScholarCrossref PubMed
 204. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844
Google ScholarCrossref PubMed
 205. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:841–851
Google ScholarCrossref PubMed
 206. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al.; Harmony Outcomes committees and investigators. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2018;392:1519–1529
Google ScholarCrossref PubMed
 207. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al.; REWIND Investigators. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2019;394:121–130
Google ScholarCrossref PubMed
 208. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015;373:2247–2257
Google ScholarCrossref PubMed
 209. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al.; EXSCEL Study Group. Effects of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1228–1239
Google ScholarCrossref PubMed
 210. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–2031

Google ScholarCrossref PubMed

211. Palmer SC, Tendal B, Mustafa RA, et al. Sodium-glucose cotransporter protein-2 (SGLT-2) inhibitors and glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonists for type 2 diabetes: systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2021;372:m4573

Google ScholarPubMed

212. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, 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* 2019;393:31–39

Google ScholarCrossref PubMed

213. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148–158

Google ScholarCrossref PubMed

214. Gerstein HC, Sattar N, Rosenstock J, et al. Cardiovascular and renal outcomes with epeglenatide in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:896–907

Google ScholarCrossref PubMed

215. Lam CSP, Ramasundarahettige C, Branch KRH, et al. Epeglenatide and clinical outcomes with and without concomitant sodium-glucose cotransporter-2 inhibition use in type 2 diabetes: exploratory analysis of the AMPLITUDE-O Trial. *Circulation* 2022;145:565–574

Google ScholarCrossref PubMed

216. Kannel WB, Hjortland M, Castelli WP. Role of diabetes in congestive heart failure: the Framingham study. *Am J Cardiol* 1974;34:29–34

Google ScholarCrossref PubMed

217. Dunlay SM, Givertz MM, Aguilar D, et al.; American Heart Association Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Heart Failure Society of America. Type 2 diabetes mellitus and heart failure, a scientific statement from the American Heart Association and Heart Failure Society of America. *J Card Fail* 2019;25:584–619

Google ScholarCrossref PubMed

218. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA, et al.; PROactive Investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279–1289

Google ScholarCrossref PubMed

219. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007;298:1189–1195

Google ScholarCrossref PubMed

220. Lincoff AM, Wolski K, Nicholls SJ, Nissen SE. Pioglitazone and risk of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2007;298:1180–1188

Google ScholarCrossref PubMed

221. Inzucchi SE, Masoudi FA, McGuire DK. Metformin in heart failure. *Diabetes Care* 2007;30:e129–e129

Google ScholarCrossref PubMed

222. Eurich DT, Majumdar SR, McAlister FA, Tsuyuki RT, Johnson JA. Improved clinical outcomes associated with metformin in patients with diabetes and heart failure. *Diabetes Care* 2005;28:2345–2351

Google ScholarCrossref PubMed

223. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function, 2016. Accessed 21 October 2022. Available from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>

224. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317–1326

Google ScholarCrossref PubMed

225. Zannad F, Cannon CP, Cushman WC, et al.; EXAMINE Investigators. Heart failure and mortality outcomes in patients with type 2 diabetes taking alogliptin versus placebo in EXAMINE: a multicentre, randomised, double-blind trial. *Lancet* 2015;385:2067–2076

Google ScholarCrossref PubMed

226. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242

Google ScholarCrossref PubMed

227. Vaduganathan M, Docherty KF, Claggett BL, et al. SGLT-2 inhibitors in patients with heart failure: a comprehensive meta-analysis of five randomised controlled trials. *Lancet* 2022;400:757–767

Google ScholarCrossref PubMed

228. Bhatt DL, Szarek M, Steg PG, et al.; SOLOIST-WHF Trial Investigators. Sotagliflozin in patients with diabetes and recent worsening heart failure. *N Engl J Med* 2021;384:117–128
 Google ScholarCrossref PubMed
229. Packer M, Anker SD, Butler J, et al. Effect of empagliflozin on the clinical stability of patients with heart failure and a reduced ejection fraction: the EMPEROR-Reduced trial. *Circulation* 2021;143:326–336
 Google ScholarCrossref PubMed
230. Voors AA, Angermann CE, Teerlink JR, et al. The SGLT2 inhibitor empagliflozin in patients hospitalized for acute heart failure: a multinational randomized trial. *Nat Med* 2022;28:568–574
 Google ScholarCrossref PubMed
231. Spertus JA, Birmingham MC, Nassif M, et al. The SGLT2 inhibitor canagliflozin in heart failure: the CHIEF-HF remote, patient-centered randomized trial. *Nat Med* 2022;28:809–813
 Google ScholarCrossref PubMed
232. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet* 2013;382:339–352
 Google ScholarCrossref PubMed
233. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229
 Google ScholarCrossref PubMed
234. 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: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020;76:1117–1145
 Google ScholarCrossref PubMed
235. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335
 Google ScholarCrossref PubMed
236. Rosenstock J, Perkovic V, Alexander JH, et al.; CARMELINA investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the CARdiovascular safety and Renal Microvascular outcomE study with LINagliptin (CARMELINA): a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes and high cardio-renal risk. *Cardiovasc Diabetol* 2018;17:39
 Google ScholarCrossref PubMed
237. Marx N, Rosenstock J, Kahn SE, et al. Design and baseline characteristics of the CARdiovascular Outcome Trial of LINAgliptin Versus Glimepiride in Type 2 Diabetes (CAROLINA®). *Diab Vasc Dis Res* 2015;12:164–174
 Google ScholarCrossref PubMed
238. Cefalu WT, Kaul S, Gerstein HC, et al. Cardiovascular outcomes trials in type 2 diabetes: where do we go from here? Reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2018;41:14–31
 Google ScholarCrossref PubMed
239. Wheeler DC, Stefansson BV, Batiushin M, et al. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease (DAPA-CKD) trial: baseline characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2020;35:1700–1711
 Google ScholarCrossref PubMed
240. Cannon CP, McGuire DK, Pratley R, et al.; VERTIS-CV Investigators. Design and baseline characteristics of the eValuation of ERTugliflozin efficacy and Safety CardioVascular outcomes trial (VERTIS-CV). *Am Heart J* 2018;206:11–23
 Google ScholarCrossref PubMed
241. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Baseline characteristics of patients with heart failure with preserved ejection fraction in the EMPEROR-Preserved trial. *Eur J Heart Fail* 2020;22:2383–2392
 Google ScholarCrossref PubMed
242. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392–1406
 Google ScholarCrossref PubMed

11. Хронічна хвороба нирок та управління ризиками: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2023 (оновлення)

ХРОНІЧНА ХВОРОБА НИРОК

Скринінг

Рекомендації

11.1a Принаймні, щороку альбумін сечі (наприклад, відношення альбуміну до креатиніну) та рШКФ слід оцінювати у пацієнтів із ЦД 1 типу тривалістю ≥ 5 років та в усіх пацієнтів із ЦД 2 типу незалежно від лікування. **В**

11.1b У осіб з встановленою діабетичною хворобою нирок слід контролювати альбумін сечі (наприклад, точкове співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі) і розрахункову швидкість клубочкової фільтрації 1–4 рази на рік залежно від стадії захворювання (мал. 11.1). **В**

Лікування

Рекомендації

11.2 Оптимізуйте контроль рівня глюкози, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування ХХН. **А**

11.3 Оптимізуйте контроль артеріального тиску та зменшіть його варіабельність, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування ХХН. **А**

11.4a У невагітних пацієток з ЦД та артеріальною гіпертензією рекомендовано застосування інгібіторів АПФ та блокаторів рецепторів ангіотензину з помірним підвищенням співвідношення альбуміну до креатиніну (30–299 мг/г креатиніну) (**В**) та є обов'язковим у пацієнтів з співвідношенням альбуміну до креатиніну ≥ 300 мг/г креатиніну та/або розрахунковою швидкістю клубочкової фільтрації < 60 мл/хв/1,73 м². **А**

11.4b Періодично контролюйте рівень креатиніну та рівень калію для попередження підвищення рівня креатиніну або змін рівня калію при застосуванні інгібіторів АПФ, блокаторів рецепторів ангіотензину, антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів або гіпокаліємії при застосуванні діуретиків. **В**

11.4в Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину не рекомендується застосовувати для первинної профілактики ХХН у пацієнтів із цукровим діабетом, які мають нормальний артеріальний тиск, нормальне співвідношення альбуміну до креатиніну (< 30 мг/г креатиніну) та нормальною розрахунковою ШКФ. **А**

11.4г Не припиняйте блокаду ренін-ангіотензинової системи при незначному збільшенні рівня креатиніну в сироватці крові ($< 30\%$) за відсутності виснаження об'ємом. **А**

11.5a Для пацієнтів із ЦД 2 типу та діабетичною хворобою нирок рекомендується застосування інгібіторів натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 типу для зменшення прогресування ХХН та серцево-судинних подій у пацієнтів із розрахунковою ШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² та альбуміном у сечі > 200 мг/г креатиніну. **А**

11.5b У пацієнтів з ЦД 2 типу та діабетичною хворобою нирок рекомендується застосування інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 для зменшення прогресування ХХН та серцево-судинного ризику, коли розрахункова ШКФ ≥ 20 мл/хв/1,73 м² та співвідношення альбуміну до креатиніну у сечі є в діапазоні від норми до 200 мг/г відповідно. **В**

11.5в У пацієнтів з ЦД 2 типу та діабетичною хворобою нирок слід розглянути можливість використання інгібіторів НЗКТГ2 (якщо рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м²) агоністів рецептору глюкагоноподібного пептиду 1 або нестероїдного антагоністу мінералокортикоїдних рецепторів (якщо рШКФ ≥ 25 мл/хв/1,73 м²) додатково для зниження серцево-судинного ризику. **А**

11.5г У людей з хронічною хворобою нирок та альбумінурією, які мають підвищений ризик серцево-судинних подій або прогресування хронічної хвороби нирок, нестероїдний антагоніст мінералокортикоїдних рецепторів, який показав свою ефективність у клінічних випробуваннях, рекомендується для зменшення прогресування хронічної хвороби нирок та серцево-судинних подій. **А**

11.6 У людей з хронічною хворобою нирок, які мають ≥ 300 мг/г альбуміну в сечі, рекомендується зниження на 30% або більше в мг/г альбуміну сечі для уповільнення прогресування ХХН. **В**

11.7 Для людей з ХХН, що не залежить від діалізу 3 стадії і вище, споживання білка з їжею має становити приблизно 0,8 г/кг маси тіла на день. **А** Для пацієнтів, які на діалізі, слід

враховувати більш високий рівень споживання білка з їжею, оскільки недоїдання є основною проблемою у деяких пацієнтів на діалізі. **В**

11.8 Пацієнтів слід направляти на консультацію до лікаря нефролога, якщо у них постійно підвищується рівень альбуміну в сечі та/або постійно знижується рШКФ та якщо розрахункова швидкість клубочкової фільтрації становить <30 мл/хв/1,73 м². **А**

11.9 негайно зверніться до лікаря нефролога, з приводу невизначеності щодо етіології хвороби нирок, труднощів лікування та швидко прогресуючої хвороби нирок. **А**

Епідеміологія цукрового діабету та ХХН

ХХН діагностується у випадку постійної наявності підвищеної екскреції альбуміну з сечею (альбумінурія), низькій розрахунковій ШКФ, інших проявах ураження нирок (1,2). У цьому розділі основна увага приділяється ХХН, пов'язаній із ЦД (діабетичною хворобою нирок), яка зустрічається у 20-40% пацієнтів із ЦД (1,3-5). ХХН, зазвичай, розвивається після 10 років захворювання на ЦД 1 типу (найбільш поширені прояви - через 5-15 років після діагностики діабету 1 типу), але може бути діагностована при ЦД 2 типу. ХХН може перерости в термінальну стадію захворювання нирок (ТСХН), що вимагає діалізу або трансплантації нирки, і є основною причиною ТСХН у США (6). Крім того, серед пацієнтів із ЦД 1 або 2 типу наявність ХХН помітно збільшує серцево-судинні ризики та витрати на охорону здоров'я (7).

Оцінка альбумінурії та розрахункова ШКФ

Скринінг на наявність альбумінурії найпростіше провести за допомогою визначення співвідношення альбуміну до креатиніну у випадковій порції сечі (UACR) (1,2). Одногодинний або 24-годинний збір сечі є більш обтяжливими і мало впливає на точність та прогноз. Вимірювання випадкової порції сечі лише на альбумін (за допомогою імунологічного аналізу або за допомогою чутливої тест-смужки, специфічного для альбумінурії) без одночасного вимірювання рівня креатиніну у сечі (Cr) є менш дорогим, але призводить до хибнонегативних та хибнопозитивних визначень у результаті зміни концентрації сечі внаслідок гідратації (8). Таким чином, щоб бути корисними для скринінгу пацієнтів, напівкількісні або якісні скринінгові тести (тест-смужки) повинні бути $>85\%$ позитивними в осіб з помірно підвищеною альбумінурією (≥ 30 мг/г) і підтвердженими значеннями альбумін-креатинін в акредитованій лабораторії (9,10). Отже, краще просто зібрати випадковий зразок сечі для співвідношення альбуміну до креатиніну, тому що це в кінцевому підсумку потрібно буде зробити.

Нормальний показник UACR визначається як < 30 мг/г Cr, помірно підвищена альбумінурія – як ≥ 30 – 300 мг/г креатиніну, а висока екскреція альбуміну з сечею визначається як ≥ 300 мг/г Cr. Однак UACR – це безперервне вимірювання, а відмінності в межах норми та відхилення від норми пов'язані з нирковими та серцево-судинними наслідками (7,11,12). Крім того, через високу біологічну мінливість, що становить 20 % між вимірами екскреції альбуміну в сечі, два зразки UACR, зібрані протягом 3-6 місяців, повинні бути з відхиленнями від норми, перш ніж вважати пацієнта як пацієнта з високим рівнем альбумінурії (1,2,13,14). Впрями протягом 24 годин, інфекція, лихоманка, застійна серцева недостатність, виражена гіперглікемія, менструація та виражена гіпертонія можуть підвищити UACR незалежно від ураження нирок (15).

рШКФ (eGFR) слід розраховувати на основі креатиніну в сироватці крові за допомогою перевіреної формули (16). The Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) зазвичай є кращою формулою (2). ШКФ регулярно повідомляється лабораторіями з креатиніном у сироватці крові, а калькулятори eGFR доступні в Інтернеті на сайті nckdep.nih.gov. Показник eGFR стійко < 60 мл/хв/1,73 м² одночасно зі значенням альбуміну в сечі >30 мг/г креатиніну вважається відхиленням від норми, хоча оптимальні порогові значення для клінічного діагнозу у літніх людей старше 70 років є спірним питанням (2,17). Історично склалося так, що поправочний коефіцієнт на м'язову масу був включений в модифіковану формулу для афроамериканців; однак раса є соціальною, а не біологічною конструкцією, що робить проблематичним застосування раси до клінічних алгоритмів, а необхідність просування справедливості в галузі охорони здоров'я та соціальної справедливості очевидна. Таким чином, було вирішено, що формулу слід змінити

таким чином, щоб вона застосовувалася до всіх (16). Таким чином, був скликаний комітет, в результаті якого було рекомендовано негайно впровадити переобладнання рівняння креатиніну СКД-ЕРІ без расової змінної у всіх лабораторіях США. Крім того, рекомендується більш широке використання цистатину С (іншого маркера eGFR) у поєднанні з креатиніном сироватки, оскільки поєднання маркерів фільтрації (креатиніну та цистатину С) є більш точним і підтримуватиме кращі клінічні рішення, ніж будь-який маркер окремо.

Коментар робочої групи: З урахуванням варіабельності для встановлення діагнозу ДН необхідно не менше ніж 2-разове дослідження співвідношення альбуміну до креатиніну або концентрації альбуміну в разовій порції сечі (тільки кількісними методами) та ШКФ у період від 1 до 3 міс. Минуще підвищення екскреції альбуміну з сечею можливе при значній гіперглікемії, інтенсивному фізичному навантаженні, високобілковому харчуванні, лихоманці, менструації. ШКФ обчислюється з урахуванням рівня креатиніну плазми з використанням валідизованої формули (переважно формула СКД-ЕРІ, що найкраще співвідноситься з референтними (кліренсовими) методами визначення). Визначення ШКФ кліренсовими методами необхідне при вагітності, морбідному ожирінні ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$), дефіциті маси тіла ($IMT \leq 15 \text{ кг/м}^2$), вегетаріанстві, міодистрофії, паралегії, квадриплегії, нестандартних розмірах тіла (ампутовані кінцівки), нирковому трансплантаті, призначенні нефротоксичних препаратів, визначенні початку замісної ниркової терапії. При швидко наростаючій альбумінурії, раптовому розвитку нефротичного синдрому, швидкому зниженні ШКФ, зміні осаду сечі (гематурія, лейкоцитурія, циліндрурія) можна припустити альтернативну або додаткову причину ниркової патології.

ХХН класифікується на підставі:				Діапазони альбумінурії		
				A1	A2	A3
				Норма або м'яке зростання	помірне зростання	сильне зростання
				< 30 мг/г < 3 мг/ммоль	30-299 мг/г 3-299 мг/ммоль	≥ 300 мг/г ≥ 30 мг/ммоль
ШКФ категорія (мг/хв/1,73м ²) опис та діапазон	G1	від нормального до високого	≥ 90	1 якщо ХХН	Лікування 1	Направлення * 2
	G2	середнє зниження	60-89	1 якщо ХХН	Лікування 1	Направлення * 2
	G3a	від середнього до помірного зниження	45-59	Лікування 1	Лікування 2	Направлення 3
	G3b	від помірного до сильного зниження	30-44	Лікування 2	Лікування 3	Направлення 3
	G4	сильне зниження	15-29	Направлення * 3	Направлення * 3	Направлення 4+
	G5	ниркова недостатність	< 15	Направлення 4+	Направлення 4+	Направлення 4+

Рисунок 11.1. Ризик прогресування хронічної хвороби нирок (ХНН), частота візитів і направлення до нефролога відповідно до швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) та альбумінурії. Сітка ШКФ та альбумінурії відображає ризик прогресування, захворюваності та смертності кольором, від найкращого до гіршого (зелений, жовтий, оранжевий, червоний, темно-

червоний). Цифри в клітинках орієнтуються на частоту відвідувань (кількість разів на рік). Зелений колір може відображати ХХН нормальна ШКФ та співвідношення альбуміну та креатиніну лише за наявності інших маркерів ураження нирок, таких як візуалізація полікістозу нирок або аномалії біопсії нирки з подальшими вимірюваннями щорічно; жовтий вимагає обережності та вимірювань хоча б раз на рік; помаранчевий вимагає вимірювань двічі на рік; червоний вимагає вимірювань тричі на рік; а темно-червоний вимагає вимірювань чотири рази на рік.

Це лише загальні параметри, які базуються на експертній думці та основних супутніх захворюваннях і стані захворювання, а також ймовірність впливу необхідно враховувати зміни в лікуванні кожного окремого пацієнта. «Направити» означає, що рекомендовані нефрологічні послуги.

*Направлення клініцисти можуть обговорити зі своєю нефрологічною службою залежно від місцевих домовленостей щодо лікування або направлення. Передруковано з дозволу від Vassalotti et al. (121).

Діагностика діабетичної хвороби нирок

Діабетична хвороба нирок – це, як правило, клінічний діагноз, який ставиться на основі наявності альбумінурії та/або зниженого коефіцієнта ШКФ за відсутності ознак або симптомів інших основних причин пошкодження нирок. Вважається, що типовий прояв діабетичної хвороби нирок включає тривалий перебіг діабету, ретинопатію, альбумінурію без макрогематурії та поступово прогресуючу втрату ШКФ. Однак ознаки ХХН можуть бути наявними при встановленні діагнозу або без ретинопатії при цукровому діабеті 2 типу. Зниження ШКФ без альбумінурії часто реєструється при цукровому діабеті 1 та 2 типу і з часом стає все більш поширеним, оскільки поширеність діабету в США зростає (3,4,18,19).

Активний сечовий осад (що містить червоні або білі кров'яні клітини), швидко наростаюча альбумінурія або нефротичний синдром, швидко знижується ШКФ або відсутність ретинопатії (при ЦД 1 типу) вказує на альтернативні або додаткові причини захворювань нирок. Для пацієнтів з цими особливостями слід розглянути направлення до лікаря нефролога для подальшої діагностики, включаючи можливість біопсії нирок. У пацієнтів з ЦД 1 типу рідко розвивається хвороба нирок без ретинопатії. При ЦД 2 типу ретинопатія є лише помірно чутливою та специфічною для ХХН, спричиненої діабетом, що підтверджується біопсією нирок (20).

Стадії хронічної хвороби нирок

Стадії 1-2 ХХН визначаються даними високої альбумінурії з рШКФ ≥ 60 мл/хв/1,73 м², тоді як стадії 3-5 ХХН визначаються поступово знижуваними діапазонами рШКФ (21) (рис. 11.1). При будь-якому коефіцієнті ШКФ ступінь альбумінурії асоціюється з ризиком ССЗ, прогресуванням ХХН та смертністю (7). Таким чином, «Хвороба нирок: поліпшення глобальних результатів» (KDIGO) рекомендує більш всебічну класифікацію за стадіями ХХН, яка включає альбумінурію на усіх стадіях ШКФ; ця система більш тісно пов'язана з ризиком, але також є більш складною і не перекладається безпосередньо на рішення про лікування (2). Таким чином, на основі поточної системи класифікації як коефіцієнт ШКФ, так і альбумінурія повинні бути оцінені кількісно, щоб прийняти рішення щодо лікування. Це також важливо, оскільки рівні ШКФ є важливими для зміни дозування ліків або обмеження використання (рис. 11.1) (22,233). Ступінь альбумінурії може впливати на вибір антигіпертензивних засобів (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками) або знижуваних рівень глюкози препаратів (див. нижче). Наявна в анамнезі втрата ШКФ (яка також була пов'язана з ризиком прогресування ХХН та іншими несприятливими наслідками для здоров'я) та причина пошкодження нирок (включаючи можливі причини інших захворювань окрім діабету) може впливати на ці рішення (24).

Таблиця 11.1. Деякі ускладнення хронічної хвороби нирок

Ускладнення	Медико-лабораторна оцінка
-------------	---------------------------

Підвищений артеріальний тиск > 130/80 мм рт.ст.	Артеріальний тиск, маса тіла
Збільшення розмірів	Анамнез, фізикальне обстеження, маса тіла
Електролітні аномалії	Електроліти сироватки
Метаболічний ацидоз	Електроліти сироватки
Анемія	Гемоглобін; аналіз заліза за показаннями
Метаболічні захворювання кісток	Сироватковий кальцій, фосфат, ПТГ, вітамін 25(OH)D

Ускладнення хронічної хвороби нирок (ХХН) зазвичай стають поширеними при оцінці швидкість клубочкової фільтрації падає нижче 60 мл/хв/1,73 м² (стадія 3 ХХН або вище) і стає більш поширеною та важкою у міру прогресування ХХН. Оцінка підвищеного артеріального тиску та об'єму перевантаження має виникати при кожному можливому клінічному контакті; лабораторні оцінки, як правило показані кожні 6-12 місяців при ХХН 3 стадії, кожні 3-5 місяців при ХХН 4 стадії та кожні 1-3 місяці для 5 стадії ХХН або за показаннями для оцінки симптомів або змін у терапії. ПТГ, паратгормон; 25(OH)D, 25-гідроксивітамін D.

Гостре пошкодження нирки

Гостре пошкодження нирки (ГПН) діагностується з 50% або більш стійким підвищенням рівня креатиніну в сироватці крові протягом короткого періоду часу, що також відображається, як швидке зниження показника ШКФ (25,26). Люди, які страждають на цукровий діабет, схильні до більш високого ризику розвитку ГПН, ніж ті, хто не хворіє на діабет (27). Інші фактори ризику ГПН включають існуючу ХХН, використання ліків, що викликають пошкодження нирок (наприклад, нестероїдні протизапальні препарати), і вживання ліків, що змінюють нирковий кровотік та внутрішньониркову гемодинаміку. Зокрема, багато антигіпертензивних ліків (наприклад, діуретики, інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину [БРА]) можуть зменшити внутрішньосудинний об'єм, нирковий кровотік та/або ШКФ. Було занепокоєння тим, що інгібітори натрій-залежного ко-транспортера глюкози 2 (SGLT2) можуть сприяти розвитку ГПН через зниження ОЦК, особливо у поєднанні з діуретиками та іншими лікарськими засобами, що зменшують клубочкову фільтрацію; однак це не було відображено у результатах рандомізованих клінічних досліджень у розвитку пізньої стадії хвороби нирок (28) або високого ризику серцево-судинних захворювань із нормальною функцією нирок (29-31). Примітно також, що нестероїдні антагоністи мінералокортикоїдних рецепторів (МРА) не підвищують ризик розвитку ГПН при використанні для уповільнення прогресування захворювання нирок (32). Своєчасне виявлення та лікування ГПН є важливим, оскільки ГПН пов'язані із підвищеними ризиками прогресуючої ХХН та інших негативних наслідків для здоров'я (33).

Невеликі підвищення рівня креатиніну в сироватці крові (до 30% від вихідного рівня) при застосуванні блокаторів системи ренінангіотензинів (такі як інгібітори АПФ і БРА) не слід плутати з ГПН (34). Аналіз досліджень «Дія для контролю серцево-судинного ризику при діабеті та підвищеному артеріальному тиску (ACCORD BP) демонструє, що випадки інтенсивного зниження тиску крові з підвищенням до 30% рівня креатиніну в сироватці крові не мали збільшення смертності та прогресування захворювань нирок (35-38). Більше того, вимірювання маркерів для ГПН не показала значного збільшення жодних маркерів зі збільшеним креатиніном (37). Відповідно, інгібітори АПФ та БРА не слід припиняти через незначне підвищення рівня сироваткового креатиніну (< 30%), за відсутності виснаження об'єму.

Нарешті, слід зазначити, що інгібітори АПФ та БРА зазвичай не дозуються в максимальних переносимих дозах через побоювання, що креатинін сироватки підвищиться. Як зазначалося вище, це помилка. Зверніть увагу, що у всіх клінічних дослідженнях, які демонстрували ефективність інгібіторів АПФ та БРА для уповільнення прогресування захворювання нирок, застосовувалися максимально переносимі дози – не дуже низькі дози, які не приносять користі. Більше того, в даний час існують дослідження, що демонструють переваги результатів як смертності, так і уповільненого прогресування ХХН у людей з діабетом, які мають eGFR <30 мл/хв/1,73 м² (38). Крім того, коли підвищення рівня креатиніну сироватки досягає 30% без супутньої гіперкаліємії, слід продовжити блокаду РАС (36,39).

Спостереження

Слід регулярно контролювати альбумінурію та ШКФ, щоб забезпечити своєчасну діагностику ХХН, відстежувати прогресування ХХН, виявляти накладені захворювання нирок, включаючи ГПН, оцінювати ризик ускладнень ХХН, дозувати препарати належним чином та визначати, чи потрібне направлення до лікаря нефролога. Серед людей з наявними захворюваннями нирок альбумінурія та ШКФ можуть змінюватися внаслідок прогресування ХХН, розвитку окремої накладеної причини хвороби нирок, ГПН або інших ефектів ліків, як зазначено вище. Слід також контролювати вміст калію в сироватці крові у пацієнтів, які отримують інгібітори АПФ, БРА та діуретики, оскільки ці ліки можуть спричинити гіперкаліємію або гіпокаліємію, що пов'язано із серцево-судинним ризиком та смертністю (40-42). Для пацієнтів із ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м², які отримують іАПФ, БРА або АМР слід періодично вимірювати рівень калію в сироватці крові. Крім того, пацієнтів з нижчою рШКФ слід перевірити відповідне дозування ліків, мінімізувати вплив нефротоксинів (наприклад, нестероїдних протизапальних препаратів та йодовмісного контрасту) та оцінити потенційні ускладнення ХХН (таблиця 11.1).

Існує очевидна необхідність щорічної кількісної оцінки екскреції альбуміну з сечею. Це особливо актуально після діагностики альбумінурії, встановлення інгібіторів АПФ або терапії БРА до максимально переносимих доз та досягнення контролю артеріального тиску. Ранні зміни функції нирок можуть бути виявлені по збільшенню альбумінурії до змін eGFR (43), і це також істотно впливає на серцево-судинний ризик. Крім того, початкове зниження на $>30\%$ від вихідного рівня, яке згодом підтримувалося протягом щонайменше 2 років, вважається дійсним сурогатом користі для нирок Відділом кардіології та нефрології Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) (10). Тривале спостереження може оцінити як відповідь на терапію, так і прогресування захворювання і може допомогти оцінити участь у терапії інгібіторами АПФ або БРА. Крім того, у клінічних випробуваннях інгібіторів АПФ або терапії БРА при цукровому діабеті 2 типу зменшення альбумінурії з рівня ≥ 300 мг/г Cr або на $>30\%$ асоціювалось із поліпшенням показників ниркової та серцево-судинної систем, що призводить до того, що деякі з них припускають, що ліки слід титрувати для максимального зниження САК. Дані пост-хок аналізу демонструють меншу користь для кардіоренальних результатів при половинних дозах блокади RAS (44). При цукровому діабеті 1 типу ремісія альбумінурії може наступити спонтанно, і когортні дослідження, що оцінюють асоціації змін альбумінурії з клінічними результатами, повідомляють про суперечливі результати (45,46).

Поширеність ускладнень ХХН корелює з ШКФ (42). Коли коефіцієнт ШКФ становить < 60 мл/хв/1,73 м², показано проводити скринінг на ускладнення ХХН (таблиця 11.1). Рання вакцинація проти гепатиту В показана пацієнтам, які більш схильні до прогресування ХХН до термінальної стадії хвороби нирок (див. Розділ 4 «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань» для отримання додаткової інформації про імунізацію).

Профілактика

Єдиними доведеними первинними профілактичними заходами при ХХН є глюкоза в крові і контроль артеріального тиску. Немає доказів того, що інгібітори ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) або будь-які інші втручання запобігають розвитку діабетичної хвороби нирок. Таким чином, Американська діабетична асоціація не рекомендує рутинне застосування цих медикаментів виключно з метою профілактики розвитку діабетичної хвороби нирок.

Втручання

Харчування

Для людей з ХХН, що не залежить від діалізу, споживання білка з раціоном має становити $\sim 0,8$ г/кг маси тіла на добу (рекомендована щоденна норма) (1). У порівнянні з більш високим рівнем споживання білків з їжею, цей рівень сповільнює зниження рівень ШКФ, що

свідчить про більший ефект з часом. Більш високий рівень споживання білка з їжею (> 20% добової калорійності білка або > 1,3 г/кг/добу) асоціюється із збільшенням альбумінурії, більш швидкою втратою функції нирок та смертністю від серцево-судинних захворювань, тому цього слід уникати. Зменшувати кількість дієтичного білка нижче рекомендованого щоденного прийому на 0,8 г/кг/день не рекомендується, оскільки це не змінює глікемічних показників, рівнів серцево-судинного ризику або перебіг зниження ШКФ (47).

Обмеження дієтичного натрію (до < 2300 мг на добу) може бути корисним для контролю артеріального тиску та зменшення серцево-судинного ризику (48,49), а також обмеження дієтичного калію для контролю концентрації калію в сироватці крові (27,40-42). Ці втручання можуть бути найважливішими для пацієнтів зі зниженим рівнем ШКФ, у яких може бути порушена екскреція натрію та калію з сечею. Для пацієнтів, які перебувають на діалізі, слід враховувати вищі рівні дієтичного вживання білків, оскільки недоїдання є основною проблемою у деяких хворих на діаліз (50). Рекомендації щодо дієтичного вживання натрію та калію слід індивідуалізувати на основі супутніх захворювань, застосування ліків, артеріального тиску та лабораторних даних.

Глікемічні цілі

У великих проспективних рандомізованих дослідженнях було показано, що інтенсивний глікемічний контроль з метою досягнення майже нормоглікемії затримує початок та прогресування альбумінурії та зниження розрахункової ШКФ у пацієнтів із діабетом 1 типу (51,52) та діабетом 2 типу (1,53-58). Для зниження рівня глюкози в крові у дослідженні щодо діабету контролю та ускладнень (DCCT)/епідеміології втручань та ускладнень ЦД (EDIC) використовували лише інсулін, а у клінічних випробуваннях ЦД 2 типу використовували різноманітні засоби, підтверджуючи висновок, що лише глікемічний контроль допомагає запобігти ХХН та її прогресуванню. Ефекти терапії, що знижують рівень глюкози, на ХХН допомогли визначити цілі А1С (див. таблицю 6.2).

Наявність ХХН впливає на ризики та переваги інтенсивного контролю глікемії та ряду конкретних ліків, що знижують рівень глюкози. У дослідженні «Дія з контролю серцево-судинного ризику при діабеті» (ACCORD) при цукровому діабеті 2 типу несприятливі ефекти інтенсивного контролю глікемії (гіпоглікемія та смертність) були вищі серед пацієнтів із захворюваннями нирок на початковому рівні (59,60). Більше того, існує час затримки щонайменше 2 років при ЦД 2 типу до понад 10 років у випадку ЦД 1 типу, щоб ефекти інтенсивного контролю глюкози проявлялись як покращені результати ШКФ (56,60,61). Отже, у деяких пацієнтів із поширеною ХХН та значною супутньою патологією цільові рівні А1С можуть бути менш інтенсивними (1,62).

Артеріальний тиск і застосування інгібіторів РААС

Інгібування РААС залишається основою лікування для людей з діабетичною хворобою нирок з альбумінурією та для лікування гіпертонії у людей з діабетом (з діабетичною хворобою нирок або без неї). Дійсно, всі дослідження, які оцінювали переваги інгібування SGLT2 або ефектів нестероїдних антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів, проводилися в осіб, які лікувалися інгібіторами АПФ або БРА, в деяких дослідженнях до максимальних переносимих доз.

Гіпертонія є сильним фактором ризику розвитку та прогресії ХХН (63). Антигіпертензивна терапія знижує ризик розвитку альбумінурії (64-67), і серед пацієнтів із ЦД типу 1 або 2 із встановленою ХХН (ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та САК ≥ 300 мг/г), інгібітори АПФ або БРА зменшує ризик прогресування до ТХН (68-70,74-80). Більше того, антигіпертензивна терапія зменшує ризики серцево-судинних захворювань (64).

Як правило, рекомендується рівень артеріального тиску < 130/80 мм рт.ст. для зменшення смертності від ССЗ та повільного прогресування ХХН серед усіх пацієнтів із ЦД. Для пацієнтів слід враховувати зниження цільових показників артеріального тиску (наприклад < 130/80 мм рт.ст.) на основі передбачуваних користі та ризиків. Пацієнти з ХХН мають підвищений ризик прогресування ХХН (зокрема, пацієнти з альбумінурією) та серцево-судинних захворювань, і

тому можуть бути придатними в деяких випадках для зниження цільового рівня артеріального тиску, особливо у пацієнтів із альбумінурією ≥ 300 мг/г.

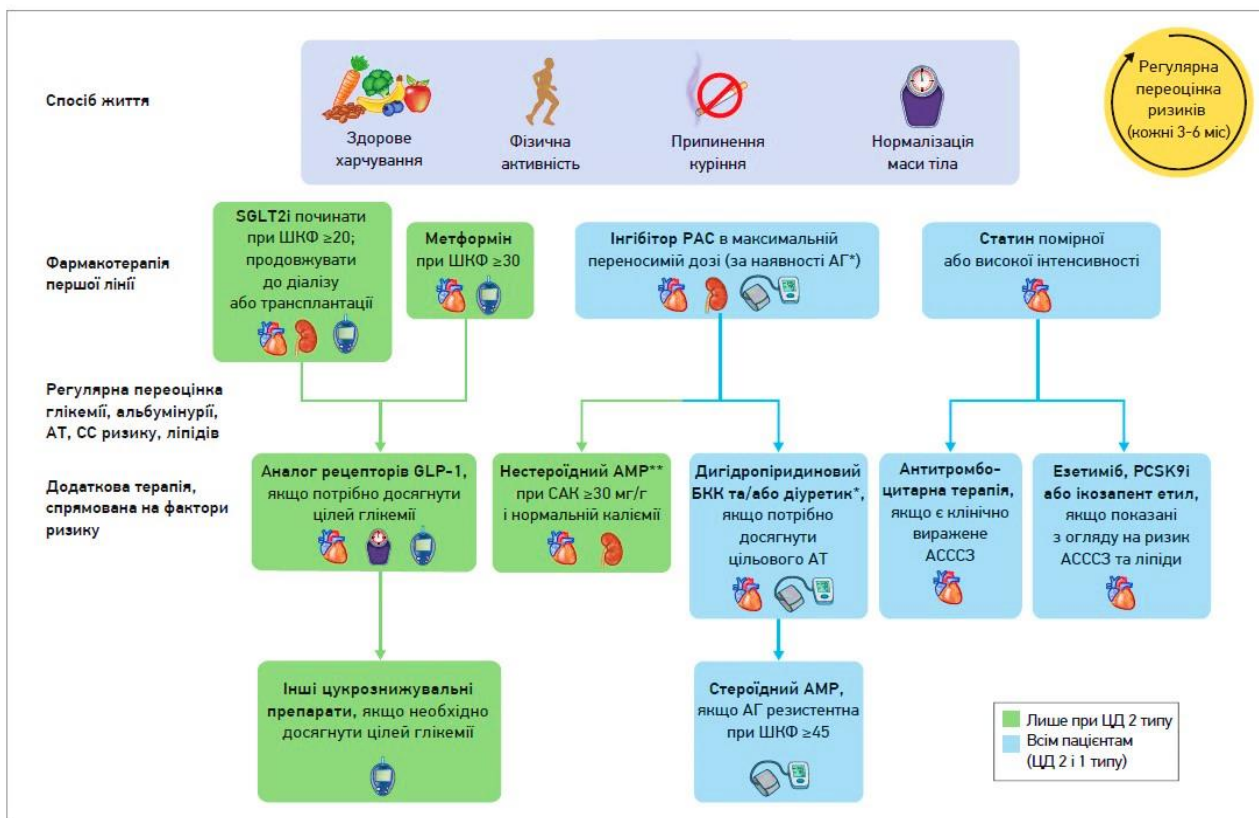
Інгібітори АПФ або БРА є найкращим препаратом першої лінії для лікування артеріального тиску серед хворих на цукровий діабет, гіпертонічну хворобу при ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² та САК ≥ 300 мг/г Сг, тому що їх доведена користь для профілактики прогресування ХХН (68,69,74). Загалом, вважається, що інгібітори АПФ та БРА мають подібні переваги (94,95) та ризики. В умовах нижчих рівнів альбумінурії (30-299 мг/г Сг) було продемонстровано, що інгібітор АПФ або терапія БРА зменшує прогресування до більш розвиненої альбумінурії (≥ 300 мг/г Сг) та серцево-судинні події, але не прогресує до ТСНН (74,77). Хоча інгібітори АПФ або БРА часто призначаються при помірно підвищеній альбумінурії без гіпертонії, випробування результатів не проводились, щоб визначити, чи покращує це повторні результати. Більш того, дворічні, подвійні сліпі дослідження не демонструють зворотного захисного ефекту ні інгібіторів АПФ, ні БРА при діабеті 1 і 2 типу серед тих, хто були з нормальним АТ з високою альбумінурією або без неї (раніше мікроальбумінурія) (78,79).

При відсутності захворювань нирок, інгібітори АПФ або БРА є корисними для контролю артеріального тиску, але не довели, що вони перевершують альтернативні класи антигіпертензивної терапії, включаючи тiazидні діуретики та дигідропіридинові блокатори кальцієвих каналів (80). У дослідженні людей, хворих на цукровий діабет 2 типу та нормальну екскрецію альбуміну з сечею, БРА зменшував або пригнічував розвиток альбумінурії, але збільшував частоту серцево-судинних подій (81). У дослідженні людей з ЦД 1 типу, у яких не виявляли ні альбумінурії, ні гіпертонії, інгібітори АПФ або БРА не перешкоджали розвитку діабетичної гломерулопатії, оціненої біопсією нирок (78). Це було підтверджено аналогічним дослідженням у пацієнтів з ЦД 2 типу (79).

У двох клінічних випробуваннях вивчали комбінації інгібіторів АПФ та БРА та не виявили користі при ССЗ або ХХН, а комбінація препаратів мала вищі показники несприятливих подій (гіперкаліємія та/або ГПН) (82,83). Тому слід уникати комбінованого застосування інгібіторів АПФ та БРА.

Коментар робочої групи: робоча група вважає доцільним доповнити дану клінічну настанову інформацією щодо консенсусних рекомендацій з лікування ЦД при ХХН, згідно яких запропонований цілісний підхід до покращення прогнозу в пацієнтів із ЦД і ХХН, наданих ADA та Глобальною ініціативаю з покращення результатів лікування захворювань нирок (KDIGO) запропоновано (de Boer IH, Khuntia K, Sadusky T, Tuttle KR, Neumiller JJ, Rhee CM, et al. *Diabetes Management in Chronic Kidney Disease: A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*. *Diabetes Care*. 2022 Oct 3; dci220027. doi: 10.2337/dci22-0027):

Цілісний підхід до покращення прогнозу в пацієнтів із ЦД і ХХН (ADA/KDIGO, 2022)



Примітки: * ІАПФ або БРА (в максимальних переносимих дозах) мають бути терапією першої лінії гіпертензії за наявності альбумінурії. В іншому випадку також можна розглянути дигідропіридинний блокатор кальцієвих каналів або діуретик; усі три класи часто необхідні для досягнення цільових показників АТ; **Фінеренон наразі є єдиним нестероїдним АМР із доведеними клінічними перевагами для нирок і серцево-судинної системи. АГ – артеріальна гіпертензія; БКК – блокатор кальцієвих каналів; РАС – ренін-ангіотензинова система; САК – співвідношення альбумін/креатинін.

Прямий вплив на нирки ліків, що знижують глюкозу

Деякі ліки, що знижують глюкозу, також впливають на нирки безпосередньо, тобто не опосередковано через глікемію. Наприклад, інгібітори НЗКТГ2 зменшують ниркову канальцеву абсорбцію глюкози, вагу, системний артеріальний тиск, внутрішньогломерулярний тиск та альбумінурію та сповільнюють втрату ШКФ за допомогою механізмів, які виявляються незалежними від глікемії (30,84-87). Більш того, останні дані підтверджують думку, що інгібітори НЗКТГ2 знижують окислювальний стрес у нирках на $> 50\%$ і різко збільшують рівень ангіотензиногену, а також зменшують NLP3-залежну активність запалення (88-90). Агоністи рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (РП GLP-1) також мають прямий вплив на нирки і, як повідомляється, покращують ниркові результати порівняно з плацебо (91-95). Стан нирок слід враховувати при виборі антигіперглікемічних засобів (див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до глюкозознижувачої терапії»).

Вибір ліків, що знижують глюкозу, для пацієнтів із хронічною хворобою нирок

Для пацієнтів з ЦД 2 типу та встановленою ХХН особливі міркування щодо вибору ліків, що знижують рівень глюкози, включають обмеження доступних ліків, коли ШКФ знижується, і бажання зменшити високий ризик прогресування ХХН, ССЗ та гіпоглікемії (96,97). Дозування препарату може вимагати модифікації ШКФ < 60 мл/хв/1,73 м² (1).

Американська служба з контролю за продуктами харчування та лікарськими препаратами (FDA) переглянула свої вказівки щодо застосування метформіну при ХХН у 2016 році (98), рекомендуючи використовувати ШКФ замість креатиніну в сироватці для керівництва лікуванням та розширення групи пацієнтів із захворюваннями нирок, для яких лікування метформіном повинно розглядатися. Переглянуті настанови FDA про те, що метформін протипоказаний пацієнтам із ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²; ШКФ слід контролювати під час прийому

метформіну; користь та ризику продовження лікування слід переоцінити, коли розрахункова ШКФ падає до $< 45 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ (99,100); метформін не слід починати призначати для пацієнтів із ШКФ $< 45 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$; а використання метформіну слід тимчасово припинити на час проведення або до процедур візуалізації з застосуванням йодовмісного контрасту у пацієнтів із ШКФ $30\text{-}60 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$.

Ряд недавніх досліджень показав захист серцево-судинної системи від інгібіторів НЗКТГ2 і арГПП-1, а також захист нирок від інгібіторів НЗКТГ2 і, можливо, від арГПП-1. Вибір препаратів, що знижують рівень глюкози, повинен ґрунтуватися на звичайних критеріях індивідуального ризику пацієнта (серцево-судинних і ниркових на додаток до контролю глюкози), а також зручності та вартості.

Інгібітори НЗКТГ2 рекомендуються людям з ХХН стадії 3 або вище і цукровим діабетом 2 типу, оскільки вони уповільнюють прогресування ХХН і знижують ризик серцевої недостатності незалежно від контролю рівня глюкози (101). арГПП-1 рекомендуються для зниження серцево-судинного ризику, якщо такий ризик є домінуючою проблемою, оскільки вони знижують ризик виникнення ССЗ та гіпоглікемії і, можливо, уповільнюють прогресування ХХН (102-105).

Ряд великих досліджень щодо серцево-судинних результатів у пацієнтів з діабетом 2 типу та високим ризиком ССЗ або з наявними ССЗ вивчав ниркові ефекти, як вторинні результати. Ці дослідження включають EMPAREG REUTCOME [BI 10773 (емпагліфлозин) Cardiovascular Outult Event Trial in Patients of Diabetes Mellitus Patients], CANVAS (Дослідження оцінки серцево-судинної системи: канагліфлозин), LEADER (Вплив і дія ліраглутиду при ЦД: оцінка результатів серцево-судинної системи) та SUSTAIN-6 (Оцінка серцево-судинних та інших довгострокових результатів із семаглутидом у пацієнтів із ЦД 2 типу) (71,86,91,94,102). Зокрема, у порівнянні з плацебо, емплагліфлозин знижує ризик випадкової або погіршення уже існуючої нефропатії (складова прогресування до САК $> 300 \text{ мг/г Cr}$, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, термінальна стадія хвороби нирок (ТСХН) або смерть від ТСХН) на 39% та ризик подвоєння сироваткового креатиніну під супровід $\text{GFR} \leq 45 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ на 44%; канагліфлозин знизив ризик прогресування альбумінурії на 27% та ризик зниження рШКФ, ШОЕ або смерті від ШОЕ на 40%; ліраглутид знижував ризик виникнення нової або погіршення нефропатії (композиція стійкої макроальбумінурії, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові, ТСХН або смерті від ТСХН) на 22%; а семаглутид знизив ризик виникнення нової або погіршення уже існуючої нефропатії (суміш постійної $\text{UACR} > 300 \text{ мг/г Cr}$, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або ТСХН) на 36% (кожен $P < 0,01$). Ці аналізи були обмежені оцінкою досліджуваних груп, не відібраних переважно для ХХН, та вивчення ниркових ефектів як вторинних результатів.

Кілька великих клінічних випробувань інгібіторів SGLT2, орієнтованих на пацієнтів із запущеною ХХН, та оцінка первинних ниркових наслідків завершена або триває. «Канагліфлозин та ниркові події при цукровому діабеті з встановленою клінічною оцінкою нефропатії» (CREDENCE), плацебо-контрольоване дослідження канагліфлозину серед 4401 дорослих з ЦД 2 типу, САК $\geq 300\text{-}5000 \text{ мг/г Cr}$ та значенням ШКФ $30\text{-}90 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ із середнє значення рШКФ $56 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$ та середнім рівнем альбумінурії понад 900 мг/добу , мали первинну складну кінцеву точку ТСНН, подвоєння рівня креатиніну в сироватці крові або ниркову або серцево-судинну смерть (28,72). Дослідження було зупинено достроково через позитивну ефективність і показало зниження ризику на 32% щодо розвитку ТСХН над контролем (28). Крім того, розвиток первинної кінцевої точки, яка включала хронічний діаліз протягом ≥ 30 днів, трансплантацію нирки або ШКФ $< 15 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$, підтримується на рівні ≥ 30 днів за центральною лабораторною оцінкою, що вдвічі перевищує середній рівень креатиніну в сироватці, який підтримується на рівні, протягом ≥ 30 днів за центральною лабораторною оцінкою, ниркова, або серцево-судинна смерть, була зменшена на 30%. Ця користь виявилася на тлі інгібіторів АПФ або терапії БРА у 99% пацієнтів (28). Більше того, у цій просунутій групі з ХХН були чіткі переваги щодо серцево-судинних наслідків, що демонструвало 31% зменшення серцево-судинної смерті або госпіталізації із серцевою недостатністю та 20% зменшення серцево-судинної смерті, нефатального інфаркту міокарда або нефатального інсульту (28,73,105).

Другим дослідженням прогресуючої діабетичної хвороби нирок було дослідження «Дапагліфлозин і профілактика несприятливих результатів при хронічній хворобі нирок»

(DAPA-СКД) (106). Це дослідження вивчало когорту, подібну до тієї, що була в CREDENCE, за винятком того, що 67,5% учасників мали діабет 2 типу та ХХН (інша третина мала ХХН без діабету 2 типу), і кінцеві точки були дещо іншими. Первинним результатом був час до першої появи будь-якого з компонентів композиту, включаючи стійке зниження eGFR на $\geq 50\%$ або досягнення ТСНН або серцево-судинної смерті, або ниркової смерті. Показники вторинного результату включали час до першої появи будь-якого з компонентів складеного результату з нирок ($\geq 50\%$ стійке зниження eGFR або досягнення ТСНН або ниркової смерті), час до першої появи будь-якого з компонентів серцево-судинного композиту (серцево-судинна смерть або госпіталізація з приводу серцевої недостатності) і час до смерті від будь-якої причини. У дослідженні взяли участь 4 304 учасники із середнім показником eGFR на початковому рівні $43,1 \pm 12,4$ мл/хв/1,73 м² (діапазон 25–75 мл/хв/1,73 м²) та середньою САК 949 мг/г (діапазон 200–5000 мг/г). Дапагліфлозин отримав значну користь для первинної кінцевої точки (співвідношення ризиків [HR] 0,61 [95% ДІ 0,51–0,72]; $P < 0,001$) (106).

Співвідношення ризиків для нирок, складеного при стійкому зниженні eGFR на $\geq 50\%$, ТСНН або смерті від ниркових причин, становив 0,56 (95% ДІ 0,45–0,68; $P < 0,001$). Співвідношення ризиків для композиту смерті від серцево-судинних причин або госпіталізації з приводу серцевої недостатності становила 0,71 (95% ДІ 0,55–0,92; $P = 0,009$). Нарешті, смертність з усіх причин була знижена в групі дапагліфлозину порівняно з групою плацебо ($P < 0,004$).

На додаток до ниркових ефектів, деякі інгібітори SGLT2 та РА GLP-1 продемонстрували позитивний вплив на серцево-судинну систему. А саме, у EMPA-REG OUTCOME, CANVAS, DECLARE-TIMI 58, LEADER та SUSTAIN-6, емплагліфлозин, канагліфлозин, дапагліфлозин, ліраглутид та семаглутид, відповідно, кожне зменшення серцево-судинних подій, оцінених як первинні результати, порівняно з плацебо (див. Розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» для подальшого обговорення). Хоча ефекти щодо зниження глюкози інгібіторів SGLT2 зменшуються при ШКФ < 45 мл/хв/1,73 м², ниркові та серцево-судинні переваги все ще спостерігаються до рівня ШКФ 30 мл/хв/1,73 м² без суттєвих змін у рівнях глюкози (28,30,51,62,71,94,106,107). У більшості учасників з ХХН в даних дослідження також діагностували АССЗ; у 28% учасників CANVAS з ХХН не діагностували АССЗ (31).

На підставі доказів з дослідження CREDENCE та DAPA-СКД і вторинного аналізу досліджень серцево-судинних наслідків з інгібіторами НЗКТГ-2, серцево-судинні і ниркові події були знижені при використанні інгібіторів НЗКТГ-2 у пацієнтів з рШКФ 20 мл/хв/1,73 м², незалежно від глюкозознижуючих ефектів (73,105).

Зниження серцево-судинного ризику асоційоване із застосуванням АР ГПП-1 у пацієнтів з діабетом 2 типу і ХХН, доказом переваг щодо ниркових наслідків стали результати триваючого дослідження FLOW (дослідження з вивчення того, як діє семаглутид порівняно з плацебо у пацієнтів з ЦД 2 типу та хронічною хворобою нирок) з ін'єкційним семаглутидом (108). Як зазначалося вище, опубліковані дані стосуються обмеженої групи хворих на ХХН, переважно із супутніми АССЗ. Однак ниркові події вивчались як первинні, так і вторинні результати в опублікованих великих матеріалах. Також слід враховувати профілі несприятливих подій цих агентів. Будь ласка, зверніться до таблиці 9.1 щодо специфічних для препарату факторів, включаючи інформацію про несприятливі події, для цих препаратів. Проводяться додаткові клінічні випробування, що зосереджуються на результатах ХХН та серцево-судинних захворювань у пацієнтів з ХХН, і про них буде повідомлено в найближчі кілька років.

Для пацієнтів з діабетом 2 типу та ХХН вибір конкретних засобів може залежати від супутньої захворюваності та стадії ХХН. Інгібітори НЗКТГ2 можуть бути більш корисними для пацієнтів з високим ризиком прогресування ХХН (тобто з альбумінурією в анамнезі або зафіксованим зниженням ШКФ) (рис. 9.1), оскільки вони, як видається, мають великий сприятливий вплив на захворюваність на ХХН. Однак пацієнтам з цукровим діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок рекомендується застосування інгібітора НЗКТГ2 особам з eGFR ≥ 20 мл/хв/1,73 м² та САК ≥ 200 мг/г креатиніну для зменшення прогресування ХХН та серцево-судинних подій. Це зміна eGFR порівняно з попередніми рекомендаціями, які пропонували рівень eGFR > 25 мл/хв/1,73 м². Причина нижньої межі eGFR полягає в наступному. Основними клінічними випробуваннями інгібіторів SGLT2, які показали користь для людей з діабетичною

хворобою нирок, є CREDESCENCE і DAPA-CKD (28,105). Критерії реєстрації CREDESCENCE включали eGFR >30 мл/хв/1,73 м² та САК >300 мг/г (28,105). Включені в DAPA-CKD особи з eGFR >25 мл/хв/1,73 м² та САК >200 мг/г. Аналізи підгруп з DAPA-CKD (109) та аналізи випробувань серцевої недостатності EMPEROR показують, що інгібітори НЗКТГ2 безпечні та ефективні при рівнях eGFR >20 мл/хв/1,73 м². У дослідженні результатів емплагліфлозину у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю зі збереженою фракцією викиду (EMPEROR-Preserved) взяли участь 5 998 учасників (110), а в дослідженні результатів емплагліфлозину у пацієнтів з хронічною серцевою недостатністю та зниженою фракцією викиду (EMPEROR-Reduce) взяли участь 3 730 учасників (111); Критерії включення включали eGFR >60 мл/хв/1,73 м², але ефективність спостерігалася при eGFR >20 мл/хв/1,73 м² у людей із серцевою недостатністю. Отже, нова рекомендація полягає у використанні інгібіторів НЗКТГ2 у осіб з eGFR від 20 мл/хв/1,73 м². Крім того, дослідження DECLARE-TIMI 58 показало ефективність в учасників з нормальним рівнем альбуміну в сечі (112). Загалом, людям з діабетом 2 типу та діабетичною хворобою нирок рекомендується використовувати інгібітор НЗКТГ2 для зменшення прогресування ХХН та серцево-судинних подій у людей з eGFR \geq 20 мл/хв/1,73 м².

Слід зазначити, що арГПП-1 також можуть використовуватися при низькому рівні eGFR для захисту серцево-судинної системи, але можуть вимагати корекції дози (113).

Ниркові та серцево-судинні наслідки антагоністів мінералокортикоїдних рецепторів при хронічній хворобі нирок

АМР історично не були добре вивчені при діабетичній хворобі нирок через ризик гіперкаліємії (114,115). Однак існуючі дані свідчать про стійку користь від зменшення альбумінурії. Існує два різних класи АМР, стероїдні та нестероїдні, причому одна група не екстраполюється на іншу (116). Наприкінці 2020 року результати першого з двох випробувань, дослідження Finerenone in Reduce Kidney Failure and Disease Progression in Diabetic Kidney Disease (FIDELIO-DKD), в якому вивчалися ниркові ефекти фінеренону, продемонстрували значне зниження прогресування діабетичної хвороби нирок та серцево-судинних подій у людей із прогресуючою діабетичною хворобою нирок (32,117). Це дослідження мало первинну кінцеву точку часу до першої настання складеної кінцевої точки початку ниркової недостатності, стійке зниження eGFR >40% від вихідного рівня протягом принаймні 4 тижнів або ниркова смерть. Заздалегідь визначений вторинний результат був час до першої настання складеної кінцевої точки серцево-судинної смерті або несмертельних серцево-судинних подій (інфаркт міокарда, інсульт або госпіталізація з приводу серцевої недостатності). Інші вторинні результати включали смертність з усіх причин, час до госпіталізації з усіх причин та зміну САК від вихідного рівня до 4-го місяця, а також час до першої настання наступної комбінованої кінцевої точки: початок ниркової недостатності, стійке зниження eGFR на \geq 57% від вихідного рівня протягом щонайменше 4 тижнів або ниркова смерть.

Подвійне сліпе, плацебо-контрольоване дослідження рандомізувало 5 734 осіб із ХХН та діабетом 2 типу, щоб отримати фінеренон, нову нестероїдну АМР або плацебо. Учасники, які відповідали вимогам, мали САК від 30 до <300 мг/г, eGFR від 25 до <60 мл/хв/1,73 м², діабетичну ретинопатію або САК 300-5000 мг/г та eGFR від 25 до <75 мл/хв/1,73 м². Середній вік учасників склав 65,6 років, 30% були жінками. Середня eGFR становила 44,3 мл/хв/1,73 м², а середня альбумінурія — 852 мг/г (міжквартильний діапазон 446-1644 мг/г). Первинна кінцева точка була знижена при застосуванні фінеренону порівняно з плацебо (ЧС 0,82 [95% ДІ 0,73–0,93]; P = 0,001), як і ключовий вторинний композит серцево-судинного результату (HR 0,86 [95% ДІ 0,75–0,99]; P = 0,03). Гіперкаліємія призводила до припинення лікування у 2,3 % у досліджуваній групі порівняно з 0,9 % у групі плацебо. Однак дослідження було завершено, і смертей, пов'язаних з гіперкаліємією, не було. Слід зазначити, що 4,5% від загальної групи отримували інгібітори НЗКТГ2.

Дослідження фінеренону в зниженні серцево-судинної смертності та захворюваності при діабетичній хворобі нирок (FIGARO-DKD) оцінювало безпеку та ефективність фінеренону у

зменшенні серцево-судинних подій серед людей з діабетом 2 типу та ХХН з підвищеним рівнем САК (від 30 до <300 мг/г креатиніну) та eGFR 25–90 мл/хв/1,73 м² (118). Дослідження рандомізувало суб'єктів, які мають право на отримання фінеренону (n = 3,686) або плацебо (n = 3,666). Учасники з eGFR 25–60 мл/хв/1,73 м² під час скринінгового візиту отримували початкову дозу 10 мг один раз на добу, а якщо eGFR під час скринінгу становила ≥60 мл/хв/1,73 м², початкова доза становила 20 мг один раз на добу. Збільшення дози з 10 до 20 мг один раз на добу заохочувалося через 1 місяць за умови, що рівень калію в сироватці крові становив ≤4,8 ммоль/л, а eGFR був стабільним. Середній вік учасників становив 64,1 року (31% жінок), а середня тривалість спостереження становила 3,4 року. Медіана А1С становила 7,7%, середній систолічний артеріальний тиск становив 136 мм рт.ст., а середня ШКФ - 67,8 мл/хв/1,73 м². Люди з серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду і неконтрольованою артеріальною гіпертензією були виключені.

Первинним комбінованим результатом була серцево-судинна смерть, інфаркт міокарда, інсульт та госпіталізація з приводу серцевої недостатності. Група фінеренону показала зниження первинної кінцевої точки на 13% порівняно з групою плацебо (12,4% проти 14,2%; HR 0,87 [95% ДІ 0,76–0,98]; P = 0,03). Ця перевага була зумовлена насамперед зниженням госпіталізацій із серцевою недостатністю: 3,2% проти 4,4% у групі плацебо (ЧСС 0,71 [95% ДІ 0,56–0,90]).

З вторинних результатів найбільш примітним було зниження термінальної стадії захворювання нирок на 36%: 0,9% проти 1,3% у групі плацебо (HR 0,64 [95% ДІ 0,41–0,995]). Спостерігалася вища частота гіперкаліємії в групі фінеренонів, 10,8% проти 5,3%, хоча лише 1,2% з 3 686 осіб, які отримували фінеренон, припинили дослідження через гіперкаліємію (0,6% проти 0,4% у групі плацебо).

Попередньо визначений FIDELITY об'єднаний аналіз ефективності та безпеки включав осіб з досліджень FIGARO-DKD та FIDELIO-DKD (N = 13 171), щоб дозволити оцінити весь спектр тяжкості ХХН, оскільки популяції були різними (з невеликим збігом), а проекти дослідження були подібними (119). Аналіз показав зниження композитної серцево-судинної смерті на 14%, несмертельного інфаркту міокарда, несмертельного інсульту та госпіталізації з приводу серцевої недостатності для фінеренону порівняно з плацебо (12,7% проти 14,4%; HR 0,86 [95% ДІ 0,78–0,95]; P = 0,0018).

Він також продемонстрував зниження композитного результату для нирок на 23%, що складається зі стійкого зниження рівня eGFR на ≥57% порівняно з вихідним рівнем протягом ≥4 тижнів або ниркової смерті для фінеренону порівняно з плацебо (5,5% проти 7,1%; HR 0,77 [95% ДІ 0,67–0,88]; P = 0,0002).

Об'єднаний аналіз дослідження FIDELITY підтверджує та посилює позитивні серцево-судинні та ниркові результати при застосуванні фінеренону в усьому спектрі ХХН, незалежно від початкового анамнезу АССЗ (за винятком пацієнтів із серцевою недостатністю зі зниженою фракцією викиду).

Направлення до лікаря нефролога

Розгляньте можливість звернення до лікаря, якщо пацієнт має постійно зростаючі рівні САК та/або постійно знижується рШКФ, коли існує невизначеність щодо етіології хвороби нирок, для важких пацієнтів у питаннях менеджменту (анемія, вторинний гіперпаратиреоз, значне збільшення альбумінурії, метаболічний хвороба кісток, резистентна гіпертензія або електролітні порушення) або коли є запущена хвороба нирок (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²), що вимагає обговорення ниркової замісної терапії при термінальній стадії захворювання нирок (ТСЗН) (2). Поріг для направлення може змінюватися залежно від кількості пацієнтів з ЦД та захворюваннями нирок, яких лікує лікар. Встановлено, що консультація лікаря нефролога при розвитку ХХН на стадії 4 (ШКФ < 30 мл/хв/1,73 м²) зменшує вартість, покращує якість медичної допомоги та затримує необхідність діалізу (120). Однак, інші спеціалісти та надавачі медичних послуг повинні також проінформувати своїх пацієнтів про прогресуючий характер ХХН,

переваги збереження нирок від проактивного лікування артеріального тиску та глюкози в крові та потенційну потребу у нирковозамісній терапії нирок.

Список літератури

1. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37:2864–2883
Google ScholarCrossref PubMed
2. National Kidney Foundation. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl* 2013;3:1–150
Crossref
3. Afkarian M, Zelnick LR, Hall YN, et al. Clinical manifestations of kidney disease among US adults with diabetes, 1988–2014. *JAMA* 2016;316:602–610
Google ScholarCrossref PubMed
4. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA* 2011;305:2532–2539
Google ScholarCrossref PubMed
5. de Boer IH; DCCT/EDIC Research Group. Kidney disease and related findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2014;37:24–30
Google ScholarCrossref PubMed
6. Johansen KL, Chertow GM, Foley RN, et al. US Renal Data System 2020 annual data report: epidemiology of kidney disease in the United States. *Am J Kidney Dis* 2021;77(Suppl. 1):A7–A8
Google ScholarCrossref PubMed
7. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. *Lancet* 2012;380:1662–1673
Google ScholarCrossref PubMed
8. Yarnoff BO, Hoerger TJ, Simpson SK, et al.; Centers for Disease Control and Prevention CKD Initiative. The cost-effectiveness of using chronic kidney disease risk scores to screen for early-stage chronic kidney disease. *BMC Nephrol* 2017;18:85
Google ScholarCrossref PubMed
9. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al.; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium and Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019;7:115–127
Google ScholarCrossref PubMed
10. Levey AS, Gansevoort RT, Coresh J, et al. Change in albuminuria and GFR as end points for clinical trials in early stages of CKD: a scientific workshop sponsored by the National Kidney Foundation in collaboration with the US Food and Drug Administration and European Medicines Agency. *Am J Kidney Dis* 2020;75:84–104
Google ScholarCrossref PubMed
11. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2013;24:302–308
Google ScholarCrossref PubMed
12. Groop P-H, Thomas MC, Moran JL, et al.; FinnDiane Study Group. The presence and severity of chronic kidney disease predicts all-cause mortality in type 1 diabetes. *Diabetes* 2009;58:1651–1658
Google ScholarCrossref PubMed
13. Gomes MB, Gonçalves MF. Is there a physiological variability for albumin excretion rate? Study in patients with diabetes type 1 and non-diabetic individuals. *Clin Chim Acta* 2001;304:117–123
Google ScholarCrossref PubMed
14. Naresh CN, Hayen A, Weening A, Craig JC, Chadban SJ. Day-to-day variability in spot urine albumin-creatinine ratio. *Am J Kidney Dis* 2013;62:1095–1101
Google ScholarCrossref PubMed
15. Tankeu AT, Kaze FF, Noubiap JJ, Chelo D, Dehayem MY, Sobngwi E. Exercise-induced albuminuria and circadian blood pressure abnormalities in type 2 diabetes. *World J Nephrol* 2017;6:209–216
Google ScholarCrossref PubMed
16. Delanaye P, Glasscock RJ, Pottel H, Rule AD. An age-calibrated definition of chronic kidney disease: rationale and benefits. *Clin Biochem Rev* 2016;37:17–26
Google ScholarPubMed
17. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu C-Y. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2003;289:3273–3277
Google ScholarCrossref PubMed
18. Molitch ME, Steffes M, Sun W, et al.; Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Group. Development and progression of renal insufficiency with and without albuminuria in adults with type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial and the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Diabetes Care* 2010;33:1536–1543

Google ScholarCrossref PubMed

19. He F, Xia X, Wu XF, Yu XQ, Huang FX. Diabetic retinopathy in predicting diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes and renal disease: a meta-analysis. *Diabetologia* 2013;56:457–466

Google ScholarCrossref PubMed

20. Levey AS, Coresh J, Balk E, et al.; National Kidney Foundation. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139:137–147

Google ScholarCrossref PubMed

21. Flynn C, Bakris GL. Noninsulin glucose-lowering agents for the treatment of patients on dialysis. *Nat Rev Nephrol* 2013;9:147–153

Google ScholarCrossref PubMed

22. Matzke GR, Aronoff GR, Atkinson AJ Jr, et al. Drug dosing consideration in patients with acute and chronic kidney disease—a clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2011;80:1122–1137

Google ScholarCrossref PubMed

23. Coresh J, Turin TC, Matsushita K, et al. Decline in estimated glomerular filtration rate and subsequent risk of end-stage renal disease and mortality. *JAMA* 2014;311:2518–2531

Google ScholarCrossref PubMed

24. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *Am J Med* 2016;129:153–162.e7

Google ScholarCrossref PubMed

25. Zhou J, Liu Y, Tang Y, et al. A comparison of RIFLE, AKIN, KDIGO, and Cys-C criteria for the definition of acute kidney injury in critically ill patients. *Int Urol Nephrol* 2016;48:125–132

Google ScholarCrossref PubMed

26. Hoste EAJ, Kellum JA, Selby NM, et al. Global epidemiology and outcomes of acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2018;14:607–625

Google ScholarCrossref PubMed

27. James MT, Grams ME, Woodward M, et al.; CKD Prognosis Consortium. A meta-analysis of the association of estimated GFR, albuminuria, diabetes mellitus, and hypertension with acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2015;66:602–612

Google ScholarCrossref PubMed

28. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380:2295–2306

Google ScholarCrossref PubMed

29. Nadkarni GN, Ferrandino R, Chang A, et al. Acute kidney injury in patients on SGLT2 inhibitors: a propensity-matched analysis. *Diabetes Care* 2017;40:1479–1485

Google ScholarCrossref PubMed

30. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:323–334

Google ScholarCrossref PubMed

31. Neuen BL, Ohkuma T, Neal B, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin according to baseline kidney function: data from the CANVAS Program. *Circulation* 2018;138:1537–1550

Google ScholarCrossref PubMed

32. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020;383:2219–2229

Google ScholarCrossref PubMed

33. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2567–2572

Google ScholarCrossref PubMed

34. Bakris GL, Weir MR. Angiotensin-converting enzyme inhibitor-associated elevations in serum creatinine: is this a cause for concern? *Arch Intern Med* 2000;160:685–693

Google ScholarCrossref PubMed

35. Beddhu S, Greene T, Boucher R, et al. Intensive systolic blood pressure control and incident chronic kidney disease in people with and without diabetes mellitus: secondary analyses of two randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:555–563

Google ScholarCrossref PubMed

36. Collard D, Brouwer TF, Peters RJG, Vogt L, van den Born BH. Creatinine rise during blood pressure therapy and the risk of adverse clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2018;72:1337–1344

Google ScholarCrossref PubMed

37. Malhotra R, Craven T, Ambrosius WT, et al.; SPRINT Research Group. Effects of intensive blood pressure lowering on kidney tubule injury in CKD: a longitudinal subgroup analysis in SPRINT. *Am J Kidney Dis* 2019;73:21–30

Google ScholarCrossref PubMed

38. Qiao Y, Shin J-I, Chen TK, et al. Association between renin-angiotensin system blockade discontinuation and all-cause mortality among persons with low estimated glomerular filtration rate. *JAMA Intern Med* 2020;180:718–726

Google ScholarCrossref PubMed

39. Ohkuma T, Jun M, Rodgers A, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Acute increases in serum creatinine after starting angiotensin-converting enzyme inhibitor-based therapy and effects of its continuation on major clinical outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Hypertension* 2019;73:84–91
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
40. Hughes-Austin JM, Rifkin DE, Beben T, et al. The relation of serum potassium concentration with cardiovascular events and mortality in community-living individuals. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:245–252
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
41. Bandak G, Sang Y, Gasparini A, et al. Hyperkalemia after initiating renin-angiotensin system blockade: the Stockholm Creatinine Measurements (SCREAM) project. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e005428
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
42. Nilsson E, Gasparini A, Ärnlöv J, et al. Incidence and determinants of hyperkalemia and hypokalemia in a large healthcare system. *Int J Cardiol* 2017;245:277–284
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
43. Zelniker TA, Raz I, Mosenzon O, et al. Effect of dapagliflozin on cardiovascular outcomes according to baseline kidney function and albuminuria status in patients with type 2 diabetes: a prespecified secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Cardiol* 2021;6:801–810
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
44. Epstein M, Reaven NL, Funk SE, McGaughey KJ, Oestreicher N, Knispel J. Evaluation of the treatment gap between clinical guidelines and the utilization of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors. *Am J Manag Care* 2015;21(Suppl.):S212–S220
[Google Scholar](#) [PubMed](#)
45. de Boer IH, Gao X, Cleary PA, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Research Group. Albuminuria changes and cardiovascular and renal outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2016;11:1969–1977
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
46. Sumida K, Molnar MZ, Potukuchi PK, et al. Changes in albuminuria and subsequent risk of incident kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2017;12:1941–1949
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
47. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al.; Modification of Diet in Renal Disease Study Group. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. *N Engl J Med* 1994;330:877–884
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
48. Mills KT, Chen J, Yang W, et al.; Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study Investigators. Sodium excretion and the risk of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *JAMA* 2016;315:2200–2210
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
49. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* 2018;71:1269–1324
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
50. Murray DP, Young L, Waller J, et al. Is dietary protein intake predictive of 1-year mortality in dialysis patients? *Am J Med Sci* 2018;356:234–243
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
51. DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on albuminuria in type 1 diabetes: long-term follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial and Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:793–800
[Crossref](#) [PubMed](#)
52. de Boer IH, Sun W, Cleary PA, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2011;365:2366–2376
[Google Scholar](#) [PubMed](#)
53. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
[Crossref](#) [PubMed](#)
54. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
55. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)
56. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014;371:1392–1406
[Google Scholar](#)[Crossref](#) [PubMed](#)

57. Zoungas S, Arima H, Gerstein HC, et al.; Collaborators on Trials of Lowering Glucose (CONTROL) group. Effects of intensive glucose control on microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:431–437
Google ScholarCrossref PubMed
58. Agrawal L, Azad N, Bahn GD, et al.; VADT Study Group. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetologia* 2018;61:295–299
Google ScholarCrossref PubMed
59. Papademetriou V, Lovato L, Doumas M, et al.; ACCORD Study Group. Chronic kidney disease and intensive glycemic control increase cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2015;87:649–659
Google ScholarCrossref PubMed
60. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int* 2013;83:517–523
Google ScholarCrossref PubMed
61. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al.; ADVANCE-ON Collaborative Group. Long-term benefits of intensive glucose control for preventing end-stage kidney disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care* 2016;39:694–700
Google ScholarCrossref PubMed
62. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for diabetes and CKD: 2012 update. *Am J Kidney Dis* 2012;60:850–886
Crossref PubMed
63. Leehey DJ, Zhang JH, Emanuele NV, et al.; VA NEPHRON-D Study Group. BP and renal outcomes in diabetic kidney disease: the Veterans Affairs Nephropathy in Diabetes Trial. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:2159–2169
Google ScholarCrossref PubMed
64. Emdin CA, Rahimi K, Neal B, Callender T, Perkovic V, Patel A. Blood pressure lowering in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2015;313:603–615
Google ScholarCrossref PubMed
65. Cushman WC, Evans GW, Byington RP, et al.; ACCORD Study Group. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010;362:1575–1585
Google ScholarPubMed
66. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998;317:703–713
Crossref PubMed
67. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273–1284
Google ScholarCrossref PubMed
68. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al.; RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345:861–869
Google ScholarCrossref PubMed
69. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP; The Collaborative Study Group. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 1993;329:1456–1462
Google ScholarCrossref PubMed
70. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al.; Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:851–860
Google ScholarCrossref PubMed
71. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2117–2128
Google ScholarCrossref PubMed
72. Jardine MJ, Mahaffey KW, Neal B, et al.; CREDENCE study investigators. The Canagliflozin and Renal Endpoints in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation (CREDENCE) study rationale, design, and baseline characteristics. *Am J Nephrol* 2017;46:462–472
Google ScholarCrossref PubMed
73. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation* 2019;140:739–750
Google ScholarCrossref PubMed
74. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. *Lancet* 2000;355:253–259
Crossref PubMed
75. Barnett AH, Bain SC, Bouter P, et al.; Diabetics Exposed to Telmisartan and Enalapril Study Group. Angiotensin-receptor blockade versus converting-enzyme inhibition in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2004;351:1952–1961
Google ScholarCrossref PubMed

76. Wu HY, Peng CL, Chen PC, et al. Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers for major renal outcomes in patients with diabetes: a 15-year cohort study. *PLoS One* 2017;12:e0177654
 Google ScholarCrossref PubMed
77. Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S; Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001;345:870–878
 Google ScholarCrossref PubMed
78. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;361:40–51
 Google ScholarCrossref PubMed
79. Weil EJ, Fufaa G, Jones LI, et al. Effect of losartan on prevention and progression of early diabetic nephropathy in American Indians with type 2 diabetes. *Diabetes* 2013;62:3224–3231
 Google ScholarCrossref PubMed
80. Bangalore S, Fakheri R, Toklu B, Messerli FH. Diabetes mellitus as a compelling indication for use of renin angiotensin system blockers: systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 2016;352:i438
 Google ScholarPubMed
81. Haller H, Ito S, Izzo JL Jr, et al.; ROADMAP Trial Investigators. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2011;364:907–917
 Google ScholarCrossref PubMed
82. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, et al.; ONTARGET Investigators. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008;358:1547–1559
 Google ScholarPubMed
83. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al.; VA NEPHRON-D Investigators. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* 2013;369:1892–1903
 Google ScholarCrossref PubMed
84. Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal hemodynamic effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibition in patients with type 1 diabetes mellitus. *Circulation* 2014;129:587–597
 Google ScholarCrossref PubMed
85. Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, Balis D, Meininger G, Perkovic V. Canagliflozin slows progression of renal function decline independently of glycemic effects. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:368–375
 Google ScholarCrossref PubMed
86. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644–657
 Google ScholarCrossref PubMed
87. Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and renal effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibitors in diabetes: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:1845–1855
 Google ScholarCrossref PubMed
88. Woods TC, Satou R, Miyata K, et al. Canagliflozin prevents intrarenal angiotensinogen augmentation and mitigates kidney injury and hypertension in mouse model of type 2 diabetes mellitus. *Am J Nephrol* 2019;49:331–342
 Google ScholarCrossref PubMed
89. Heerspink HJL, Perco P, Mulder S, et al. Canagliflozin reduces inflammation and fibrosis biomarkers: a potential mechanism of action for beneficial effects of SGLT2 inhibitors in diabetic kidney disease. *Diabetologia* 2019;62:1154–1166
 Google ScholarCrossref PubMed
90. Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, Katsiki N, Sahebkar A. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: possible molecular pathways. *J Cell Physiol* 2018;234:223–230
 Google ScholarCrossref PubMed
91. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:311–322
 Google ScholarCrossref PubMed
92. Cooper ME, Perkovic V, McGill JB, et al. Kidney disease end points in a pooled analysis of individual patient-level data from a large clinical trials program of the dipeptidyl peptidase 4 inhibitor linagliptin in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis* 2015;66:441–449
 Google ScholarCrossref PubMed
93. Mann JFE, Ørsted DD, Brown-Frandsen K, Marso SP, Poulter NR, Rasmussen S, et al. Liraglutide and renal outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2017;377:839–848
 Google ScholarCrossref PubMed
94. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al.; SUSTAIN-6 Investigators. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375:1834–1844
 Google ScholarCrossref PubMed
95. Shaman AM, Bain SC, Bakris GL, et al. Effect of the glucagon-like peptide-1 receptor agonists semaglutide and liraglutide on kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: pooled analysis of SUSTAIN 6 and LEADER. *Circulation* 2022;145:575–585

Google ScholarCrossref PubMed

96. Karter AJ, Warton EM, Lipska KJ, et al. Development and validation of a tool to identify patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycemia-related emergency department or hospital use. *JAMA Intern Med* 2017;177:1461–1470

Google ScholarCrossref PubMed

97. Moen MF, Zhan M, Hsu VD, et al. Frequency of hypoglycemia and its significance in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1121–1127

Google ScholarCrossref PubMed

98. U.S. Food and Drug Administration. FDA drug safety communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function, 2017. Accessed 20 October 2022. Available from <https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain>

99. Lalau JD, Kajbaf F, Bennis Y, Hurtel-Lemaire AS, Belpaire F, De Broe ME. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. *Diabetes Care* 2018;41:547–553

Google ScholarCrossref PubMed

100. Chu PY, Hackstadt AJ, Chipman J, et al. Hospitalization for lactic acidosis among patients with reduced kidney function treated with metformin or sulfonylureas. *Diabetes Care* 2020;43:1462–1470

Google ScholarCrossref PubMed

101. McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 inhibitors with cardiovascular and kidney outcomes in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. *JAMA Cardiol* 2021;6:148–158

Google ScholarCrossref PubMed

102. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. *Circulation* 2019;139:2022–2031

Google ScholarCrossref PubMed

103. Mann JFE, Hansen T, Idorn T, et al. Effects of once-weekly subcutaneous semaglutide on kidney function and safety in patients with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the SUSTAIN 1-7 randomised controlled trials. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2020;8:880–893

Google ScholarCrossref PubMed

104. Mann JFE, Muskiet MHA. Incretin-based drugs and the kidney in type 2 diabetes: choosing between DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists. *Kidney Int* 2021;99:314–318

Google ScholarCrossref PubMed

105. Bakris GL. Major advancements in slowing diabetic kidney disease progression: focus on SGLT2 inhibitors. *Am J Kidney Dis* 2019;74:573–575

Google ScholarCrossref PubMed

106. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med* 2020;383:1436–1446

Google ScholarCrossref PubMed

107. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380:347–357

Google ScholarCrossref PubMed

108. Novo Nordisk A/S. A research study to see how semaglutide works compared to placebo in people with type 2 diabetes and chronic kidney disease (FLOW). In: ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD, National Library of Medicine, 2019. Accessed 20 October 2022. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03819153>

109. Chertow GM, Vart P, Jongs N, et al.; DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Effects of dapagliflozin in stage 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2021;32:2352–2361

Google ScholarCrossref PubMed

110. Anker SD, Butler J, Filippatos G, et al.; EMPEROR-Preserved Trial Investigators. Empagliflozin in heart failure with a preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2021;385:1451–1461

Google ScholarCrossref PubMed

111. Packer M, Anker SD, Butler J, et al.; EMPEROR-Reduced Trial Investigators. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383:1413–1424

Google ScholarCrossref PubMed

112. Mosenzon O, Wiviott SD, Heerspink HJL, et al. The effect of dapagliflozin on albuminuria in DECLARE-TIMI 58. *Diabetes Care* 2021;44:1805–1815

Google ScholarCrossref PubMed

113. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasola F, Gomez-Peralta F, Reviriego J. A review of practical issues on the use of glucagon-like peptide-1 receptor agonists for the management of type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2019;10:5–19

Google ScholarCrossref PubMed

114. Bomback AS, Kshirsagar AV, Amamoo MA, Klemmer PJ. Change in proteinuria after adding aldosterone blockers to ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers in CKD: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2008;51:199–211

Google ScholarCrossref PubMed

115. Sarafidis P, Papadopoulos CE, Kamperidis V, Giannakoulas G, Dumas M. Cardiovascular protection with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and mineralocorticoid receptor antagonists in chronic kidney disease: a milestone achieved. *Hypertension* 2021;77:1442–1455
Google ScholarCrossref PubMed
116. Agarwal R, Kolkhof P, Bakris G, et al. Steroidal and non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists in cardiorenal medicine. *Eur Heart J* 2021;42:152–161
Google ScholarCrossref PubMed
117. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, et al.; FIDELIO-DKD Investigators. Finerenone and cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease and type 2 diabetes. *Circulation* 2021;143:540–552
Google ScholarCrossref PubMed
118. Pitt B, Filippatos G, Agarwal R, et al.; FIGARO-DKD Investigators. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021;385:2252–2263
Google ScholarCrossref PubMed
119. Agarwal R, Filippatos G, Pitt B, et al.; FIDELIO-DKD and FIGARO-DKD investigators. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: the FIDELITY pooled analysis. *Eur Heart J* 2022;43:474–484
Google ScholarCrossref PubMed
120. Smart NA, Dieberg G, Ladhani M, Titus T. Early referral to specialist nephrology services for preventing the progression to end-stage kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;6:CD007333
Google Scholar
121. Vassalotti JA, Centor R, Turner BJ, Greer RC, Choi M; National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Practical approach to detection and management of chronic kidney disease for the primary care clinician. *Am J Med* 2016;129:153–162.e7
Google ScholarCrossref PubMed

12. Ретинопатія, нейропатія та догляд за ногами: стандарти лікування діабету 2023 (оновлення)

ДІАБЕТИЧНА РЕТИНОПАТІЯ

Рекомендації

12.1 Оптимізуйте глікемічний контроль для зменшення ризику або уповільнення прогресування діабетичної ретинопатії. **A**

12.12 Оптимізуйте артеріальний тиск та контроль рівня ліпідів у сироватці крові, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування діабетичної ретинопатії. **A**

Діабетична ретинопатія є специфічним мікросудинним ускладненням ЦД 1 типу, 2 типу з поширеністю, сильно пов'язаною як з тривалістю діабету, так і з рівнем глікемічного контролю (1). Діабетична ретинопатія є найчастішою причиною нових випадків сліпоти серед дорослих у віці 20-74 років в розвинених країнах. Глаукома, катаракта та інші порушення зору спостерігаються у більш ранньому віці і частіше в осіб з ЦД.

Окрім тривалості ЦД, до факторів, що підвищують ризик ретинопатії або пов'язані з нею, належать хронічна гіперглікемія (2,3), нефропатія (4), АГ (5) та дисліпідемія (6). Інтенсивне лікування діабету з метою досягнення майже нормоглікемії було показано у великих проспективних рандомізованих дослідженнях для запобігання та/або затримки виникнення та прогресування діабетичної ретинопатії, зменшення потреби в майбутніх очних хірургічних процедурах та потенційного покращення візуальної функції, про яку повідомляють пацієнти (2,7-10). Мета-аналіз даних досліджень серцево-судинних результатів не показав зв'язку між лікуванням агоністами рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (арГПП-1) та ретинопатією як такою, за винятком зв'язку між ретинопатією та середнім зниженням А1С на 3-місячному та 1-річному спостереженні. Довгостроковий вплив поліпшеного глікемічного контролю на ретинопатію не вивчався в цих дослідженнях. Статус ретинопатії слід оцінювати при посиленні глюкозознижуючої терапії, такої як ті, що використовують арГПП-1, оскільки швидке зниження рівня А1С може бути пов'язане з початковим погіршенням ретинопатії (11).

Скринінг

Рекомендації

12.3 Дорослим з ЦД 1 типу слід провести всебічне та розширене обстеження очей у кабінеті офтальмолога або оптометриста протягом 5 років після встановлення початку ЦД. **В**

12.4 Пацієнтам із ЦД 2 типу на момент встановлення діагнозу цукрового діабету слід пройти первинне розширене та всебічне обстеження очей офтальмологом або оптометристом. **В**

12.5 Якщо відсутні дані щодо наявності ретинопатії для одного або декількох річних випробувань на глікемію, яка добре контролюється, може бути розглянуто як скринінг кожні 1-2 роки. Якщо будь-який рівень діабетичної ретинопатії присутній, наступні розширені огляди сітківки слід повторювати щонайменше щороку у лікаря-офтальмолога, оптометриста. Якщо ретинопатія прогресує або загрожує зору, тоді обстеження потрібно буде проводити частіше. **В**

12.6 Програми, які використовують ретинальну фотозйомку (з повторним читанням чи використанням перевіреного інструменту оцінки) для покращення доступу до скринінгу діабетичної ретинопатії, можуть бути відповідними стратегіями скринінгу діабетичної ретинопатії. Такі програми потребують забезпечення шляхів для своєчасного направлення на всебічне очне обстеження за необхідності. **В**

12.7 Жінкам із раніше існуючим ЦД 1 та 2 типів, які планують вагітність або уже завагітніли, повинні бути проконсультовані щодо ризику розвитку і/або прогресування діабетичної ретинопатії. **В**

12.8 Огляди очей повинні проводитись перед вагітністю або в першому триместрі у пацієнток із раніше існуючим ЦД 1 або 2 типу, а потім пацієнток слід спостерігати кожен триместр і протягом 1 року після пологів, це визначається ступенем ретинопатії. **В**

Профілактична дія терапії та той факт, що пацієнти з проліферативною діабетичною ретинопатією (ПДР) або макулярним набряком можуть бути безсимптомними, забезпечують потужну підтримку скринінгу для виявлення діабетичної ретинопатії. Своєчасна діагностика дозволяє сортувати пацієнтів і своєчасно проводити втручання, яке може запобігти втраті зору у безсимптомних осіб, незважаючи на запущену діабетичну хворобу очей.

Скринінг діабетичної ретинопатії слід проводити із застосуванням апробованих підходів та методологій. Молодь із ЦД 1 або 2 типу також піддається ризику ускладнень і потребує обстеження на наявність діабетичної ретинопатії (12) (див. розділ 14, «Діти та підлітки»). Якщо діабетична ретинопатія виявляється на скринінгу, рекомендується негайне звернення до офтальмолога. Подальші обстеження для пацієнтів з ЦД 1 або 2 типу, як правило, щороку повторюються для пацієнтів з мінімальною або відсутністю ретинопатії. Обстеження кожні 1-2 роки можуть бути ефективнішими після одного або декількох нормальних оглядів очей. У популяції з добре контрольованим ЦД типу 2 фактично не існує ризику розвитку значної ретинопатії протягом 3-річного інтервалу після нормального обстеження (13), і в моделюванні менш часті інтервали можуть бути потенційно ефективними при скринінгу діабетичної ретинопатії у пацієнтів без діабетичної ретинопатії (14). Якщо прогресує ретинопатія, будуть потрібні більш часті огляди у офтальмолога.

Фотозйомка сітківки за допомогою дистанційного зчитування експертами має великий потенціал для надання скринінгових послуг у районах, де кваліфіковані спеціалісти з догляду за очима недоступні (15-17). Фотографії очного дна можуть виявити більшість клінічно значущих діабетичних ретинопатій. Інтерпретація зображень повинна проводитися кваліфікованим спеціалістом з догляду за очима. Фотографія сітківки також може підвищити ефективність та зниження витрат, коли досвід офтальмологів може бути використаний для більш складних обстежень та терапії (15,18,19). Персональний/офтальмологічний огляд все ще необхідний, коли фотографії сітківки ока є неприйнятною якості, і для подальшого спостереження у разі виявлення відхилень. Фотографії сітківки не замінюють комплексних оглядів очей, які слід проводити принаймні спочатку та з інтервалом після цього, як рекомендує фахівець лікар офтальмолог. Системи штучного інтелекту, що виявляють більш ніж легку діабетичну ретинопатію та діабетичний макулярний набряк, дозволені FDA, представляють альтернативу традиційним скринінговим підходам (20). Однак переваги та оптимальне використання цього виду скринінгу

ще не були повністю визначені. Результати очних оглядів повинні бути задокументовані та передані направляючому медичному працівнику.

ЦД 1 типу

Оскільки ретинопатія оцінюється як мінімум через 5 років після початку гіперглікемії, пацієнти з ЦД 1 типу повинні мати початкове розширене та всебічне обстеження очей протягом 5 років після діагностики діабету (21).

ЦД 2 типу

Пацієнти з ЦД 2 типу, які, можливо, мали роки недиагностованого діабету та мають значний ризик поширеної діабетичної ретинопатії на момент встановлення діагнозу, тому повинен бути проведений розширений і комплексний огляд на момент діагностики.

Вагітність

Особи, у яких розвивається гестаційний цукровий діабет, не потребують обстеження очей під час вагітності, оскільки вони не мають підвищеного ризику розвитку діабетичної ретинопатії під час вагітності (22). Жінкам із раніше існуючим ЦД 1 або 2 типу, які планують вагітність або які завагітніли, слід проконсультуватися з приводу розвитку та/або прогресування діабетичної ретинопатії. У систематичному огляді та мета-аналізі 18 обсерваційних досліджень вагітних осіб з існуючим діабетом 1 або 2 типу поширеність будь-якої діабетичної ретинопатії та ПДР на ранніх термінах вагітності становила 52,3% та 6,1% відповідно. Об'єднаний коефіцієнт прогресування на 100 вагітностей для розвитку нової діабетичної ретинопатії становив 15,0 (95% ДІ 9,9–20,8), погіршення непроліферативної діабетичної ретинопатії становив 31,0 (95% ДІ 23,2–39,2), об'єднаний рівень прогресування небезпечного для зору від непроліферативної діабетичної ретинопатії до ПДР становив 6,3 (95% ДІ 3,3–10,0), а погіршення ПДР становив 37,0 (95% ДІ 21,2–54,0), демонструючи, що під час вагітності слід підтримувати ретельне спостереження, щоб запобігти втраті зору (23). Крім того, швидке впровадження інтенсивного управління глікемією в умовах ретинопатії пов'язане з раннім погіршенням стану ретинопатії (24).

Систематичний огляд і мета-аналіз і контрольоване проспективне дослідження показують, що вагітність у осіб з діабетом 1 типу може посилити ретинопатію і загрозувати зору, особливо коли глікемічний контроль поганий або тяжкість ретинопатії більша на момент зачаття (23,24). Хірургія лазерної фотокоагуляції може мінімізувати ризик втрати зору під час вагітності для осіб з високим ризиком ПДР або діабетичним макулярним набряком із залученням до центру (24). Антисудинні препарати фактора росту ендотелію (anti-VEGF) не слід застосовувати у вагітних осіб з діабетом через теоретичні ризики для судинної системи плода, що розвивається.

Лікування

Рекомендації

12.9 негайно направляти пацієнтів з будь-яким рівнем макулярного набряку, важкою непроліферативною ретинопатією (попередником проліферативної ретинопатії) або будь-якою проліферативною ретинопатією до офтальмолога, який має знання та досвід у лікуванні діабетичної ретинопатії. **A**

12.10 Традиційне стандартне лікування, терапія панретинальною лазерною фотокоагуляцією, призначена для зменшення ризику втрати зору у пацієнтів з високим ризиком проліферативної діабетичної ретинопатії та, в деяких випадках, важкої непроліферативної діабетичної ретинопатії. **A**

12.11 Інтравітреальні ін'єкції блокатора фактора росту ендотелію судин не поступаються традиційній панретинальній лазерній фотокоагуляції і також показані для зниження ризику втрати зору у пацієнтів з проліферативною діабетичною ретинопатією. **A**

12.12 Інтравітреальні ін'єкції блокатора фактора росту ендотелію судин показані при центральному діабетичному макулярному набряку, який знаходиться під фовеальним центром і може загрозувати зору. **A**

12.13 Макулярно-вогнищева/сітчаста фотокоагуляція та інтравітреальні ін'єкції кортикостероїдів є обґрунтованими методами лікування очей зі стійким діабетичним макулярним набряком, незважаючи на попередню терапію антисудинним фактором росту ендотелію або очами, які не є кандидатами на цей підхід першої лінії. А

12.14 Наявність ретинопатії не є протипоказанням до терапії аспірином для кардіопротекції, оскільки аспірин не збільшує ризик крововиливів у сітківку. А

Дві основні мотивації скринінгу на діабетичну ретинопатію – запобігання втраті зору та втручання у лікування, коли втраті зору можна запобігти або змінити.

Хірургічна фотокоагуляція

Два основних дослідження – дослідження діабетичної ретинопатії (ДДР) у пацієнтів з ПДР та дослідження раннього лікування діабетичної ретинопатії (ETDRS) у пацієнтів з макулярним набряком забезпечують найсильнішу підтримку терапевтичних переваг хірургічної фотокоагуляції. ДДР (25) показало у 1978 р., що хірургічна операція фотокоагуляції зменшила ризик серйозної втрати зору від ПДР з 15,9% у не лікованих пацієнтів до 6,4% у лікованих з найбільшим співвідношенням користі у тих, хто має більш розвинене вихідне захворювання (неоваскуляризація дисків або крововилив у склоподібне тіло). У 1985 р. ETDRS також перевірило переваги панретинальної фотокоагуляції для ПДР високого ризику та у пацієнтів старшого віку з тяжкою непроліферативною діабетичною ретинопатією або ПДР менш високого ризику. Панретинальна лазерна фотокоагуляція все ще використовується для лікування ускладнень діабетичної ретинопатії, які включають неоваскуляризацію сітківки та її ускладнення. Більш шадна, макулярно-вогнищева / сітчаста лазерна техніка фотокоагуляції була показана в ETDRS як ефективна при лікуванні очей з клінічно значущим макулярним набряком від діабету (26), але зараз це в основному вважається терапією другої лінії діабетичного макулярного набряку.

Лікування блокаторами фактора росту ендотелію судин

Недавні дані Мережі клінічних досліджень діабетичної ретинопатії (the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) та інші демонструють, що інтравітреальні ін'єкції блокаторів фактора росту ендотелію судин (anti-VEGF), зокрема ранібізумабу, призвели до покращення результатів гостроти зору, які не поступалися тим, що спостерігались у пацієнтів, які отримували лікування панретинальним лазером, через 2 роки подальшого спостереження (27,28). Крім того, було помічено, що у пацієнтів, які отримували ранібізумаб, спостерігалось менше втрат периферичного поля зору, менше операцій вітректомії з приводу вторинних ускладнень від їх проліферативного захворювання та менший ризик розвитку діабетичного макулярного набряку. Однак, потенційним недоліком використання терапії анти-VEGF для управління проліферативною хворобою є те, що пацієнти повинні були відвідувати лікарню більшу кількість раз і отримували більшу кількість процедур, ніж це зазвичай потрібно для лікування за допомогою панретинального лазера, який для деяких пацієнтів не може бути оптимальним. FDA схвалило афліберцепт і ранібізумаб для лікування очей з діабетичною ретинопатією. В даний час проводяться пошуки інших нових методів лікування ретинопатії, які дають змогу використовувати стійку/тривалу інтравітреальну доставку фармакологічних препаратів. Було продемонстровано, що анти-VEGF лікування очей з непроліферативною діабетичною ретинопатією зменшує подальший розвиток неоваскуляризації сітківки та діабетичного макулярного набряку, але не було показано, що покращує візуальні результати протягом 2 років терапії, і тому рутинно не рекомендується для цього показання (29).

Хоча ETDRS (26) встановило перевагу фокальної лазерної фотокоагуляції ока з клінічно значущим макулярним набряком (визначається як набряк сітківки, розташований в центрі або в межах 500 мкм від центру макули/жовтої плями), сучасні дані добре розроблених клінічних випробувань демонструють, що інтравітреальні засоби anti-VEGF забезпечують більш ефективну схему лікування центрального діабетичного набряку макули, ніж монотерапія або навіть комбінована терапія лазером (30,31). Більшість пацієнтів потребують майже щомісячного введення інтравітреальної терапії анти-VEGF препаратами протягом перших 12 місяців

лікування, при цьому в наступні роки необхідно менше ін'єкцій для підтримки ремісії від центрального діабетичного макулярного набряку. У даний час існують три засоби anti-VEGF, які зазвичай використовуються для лікування очей центрального діабетичного макулярного набряку - бевацизумабом, ранібізумабом та афліберсепт (1), і порівняльне дослідження ефективності показало, що афліберсепт забезпечує результати зору, що перевершують показники бевацизумабу, коли очі мають помірні порушення зору (зір 20/50 або гірше) від діабетичного макулярного набряку (32). Для очей з хорошим зором (20/25 або краще), незважаючи на діабетичний макулярний набряк, ретельний моніторинг з початком анти-VEGF терапії при погіршенні зору забезпечує аналогічні 2-річні результати зору порівняно з негайним початком анти-VEGF терапії (33).

Очі, які мають постійний діабетичний макулярний набряк, незважаючи на лікування анти-VEGF, можуть отримати користь від макулярної лазерної фотокоагуляції або інтравітреальної терапії кортикостероїдами. Обидві ці терапії також є розумними підходами першої лінії для осіб, які не є кандидатами на лікування анти-VEGF через системні міркування, такі як вагітність.

Додаткова терапія

Показано, що зниження артеріального тиску зменшує прогресування ретинопатії, хоча жорсткі цілі (систоличний артеріальний тиск < 120 мм рт.ст.) не мають додаткової користі (8). У пацієнтів з дисліпідемією, прогресування ретинопатії може сповільнюватися додаванням фенофібрату, особливо при дуже легкій непроліферативній діабетичній ретинопатії на початковому рівні (34,35).

НЕЙРОПАТІЯ

Скринінг

Рекомендації

12.15 Усі пацієнти повинні пройти оцінку на предмет діабетичної периферичної нейропатії на початку діагностованого ЦД 2 типу і через 5 років після діагностованого ЦД 1 типу, і щонайменше 1 раз на рік після цього. **В**

12.16 Оцінка дистальної симетричної полінейропатії повинна включати ретельний анамнез та оцінку температурної або больової чутливості (функція периферичних нервів) та вібраційну чутливість за допомогою камертона 128 Гц (для функції великого волокна). Усім пацієнтам слід проводити щорічне тестування монофіламентом 10 г, щоб виявити стопи з ризиком розвитку виразок та ампутації. **В**

12.17 Симптоми та ознаки вегетативної нейропатії слід оцінювати у пацієнтів з діабетом, починаючи з діагностики цукрового діабету 2 типу та через 5 років після встановлення діагнозу цукрового діабету 1 типу та принаймні щорічно після цього, а також з ознаками інших мікросудинних ускладнень, зокрема захворювань нирок та діабетичної периферичної нейропатії. Скринінг може включати запитання про ортостатичне запаморочення, непритомність або суху тріщину шкіри кінцівок. Ознаки вегетативної нейропатії включають ортостатичну гіпотензію, тахікардію у спокої або ознаки периферичної сухості або тріщин шкіри. **Е**

Діабетичні невропатії – це різноманітна група розладів з різноманітними клінічними проявами. Важливим є раннє розпізнавання та відповідне лікування невропатії у пацієнта з ЦД. Слід пам'ятати про наступне:

1. Діабетична нейропатія – це діагноз виключення. Недіабетичні невропатії можуть бути присутніми у хворих на ЦД і можуть піддаватися лікуванню.

2. До 50% діабетичної периферичної нейропатії можуть бути симптоматичними. Якщо її не розпізнають і якщо профілактичний догляд за ногами не виконується, пацієнти ризикують отримати травми, а також піддаються ризику виникнення виразок та ампутацій.

3. Розпізнавання та лікування вегетативної нейропатії може покращити симптоми, зменшити наслідки та покращити якість життя.

Специфічне лікування основного пошкодження нерва, крім покращеного контролю глікемії, наразі недоступне. Контроль глікемії може ефективно запобігати діабетичній периферичній нейропатії (ДПН) та автономна нейропатія серця (АНС) при цукровому діабеті 1 типу (36,37) і може помірковано уповільнювати їх прогресування при цукровому діабеті 2 (38), але це не зменшує втрату нейронів. Терапевтичні стратегії (фармакологічні та нефармакологічні) для полегшення болючої ДПН та симптомів автономної нейропатії можуть потенційно зменшити біль (42) та покращити якість життя.

Діагностика

Діабетична периферична нейропатія (ДПН)

Пацієнти з ЦД 1 типу протягом 5 років і більше, а також всі пацієнти з ЦД 2 типу повинні щорічно обстежуватися на ДПН, використовуючи анамнез та прості клінічні тести (42). Симптоми варіюються залежно від класу сенсорних волокон. Найбільш поширені ранні симптоми викликані залученням дрібних волокон і включають біль та дизестезію (неприємні відчуття печіння та поколювання). Залучення великих волокон може спричинити оніміння та втрату захисного відчуття (LOPS). LOPS вказує на наявність дистальної сенсомоторної полінейропатії та є фактором ризику діабетичної виразки стопи. Наступні клінічні обстеження можуть бути використані для оцінки функції великих волокон та захисних відчуттів:

1. Функція малих волокон: больова та температурна чутливість.
2. Функція великих волокон: сприйняття вібрації та монофіламент 10 г.
3. Захисна чутливість: монофіламент 10 г.

Ці тести не тільки перевіряють наявність дисфункції, але й передбачають майбутній ризик ускладнень. Електрофізіологічне обстеження або звернення до невролога потрібні рідко, за винятком випадків, коли клінічні особливості нетипові, а діагноз незрозумілий.

В усіх пацієнтів з ЦД та ДПН слід враховувати причини невропатії, крім діабету, включаючи токсини (наприклад, алкоголь), нейротоксичні препарати (наприклад, хіміотерапія), дефіцит вітаміну В₁₂, гіпотиреоз, ниркові захворювання, злоякісні утворення (наприклад, множинна мієлома, бронхогенна карцинома), інфекції (наприклад, ВІЛ), хронічна запальна демієлінізуюча невропатія, спадкові невропатії та васкуліт (43). Детальніше див. заяву позиції Американської діабетичної асоціації (ADA) «Діабетична нейропатія» (42).

Коментар робочої групи: Крім того необхідно пам'ятати, що клінічна картина великої кількості інших захворювань має подібні скарги, неспецифічні для ДН. Таким чином, при збиранні анамнезу необхідно звернути увагу на наявність супутніх, безпосередньо не пов'язаних із ЦД захворювань, які можуть бути причиною виникнення больового синдрому в нижніх кінцівках (артрози, венозна недостатність, радикулопатії тощо). Усім пацієнтам із ЦД 2 та трофічними виразками стоп необхідно провести оцінку виразкових дефектів для виявлення нейропатичних ран. Необхідно пам'ятати, що перенесені раніше травми, оперативні втручання на нижніх кінцівках, гостре порушення мозкового кровообігу, що супроводжуються різним ступенем вираженості ураженням нервової провідності в нижніх кінцівках, можуть призводити до однобічної зміни чутливості. Слід дотримуватись загальних принципів лікування будь-яких нейропатичних виразок у пацієнтів із ЦД.

Діабетична автономна / вегетативна нейропатія

Особи, які хворіли на цукровий діабет 1 типу протягом ≥ 5 років, і всі особи з діабетом 2 типу повинні щорічно оцінюватися на предмет вегетативної нейропатії (42). Симптоми та ознаки вегетативної нейропатії слід ретельно виявляти під час анамнезу та фізичного обстеження. Основні клінічні прояви діабетичної вегетативної нейропатії включають порушення усвідомлення гіпоглікемії, тахікардію спокою, ортостатичну гіпотензію, гастропарез, запор, діарею, нетримання калу, еректильну дисфункцію, нейрогенний сечовий міхур та судомоторну дисфункцію (порушення терморегуляції) з підвищеним або зниженим потовиділенням. Скринінг симптомів вегетативної нейропатії включає запитання про симптоми ортостатичної

непереносимості (запаморочення, запаморочення або слабкість стоячи), непритомності, непереносимості фізичних навантажень, запорів, діареї, затримки сечі, нетримання сечі або зміни функції потовиділення. Подальше тестування може бути розглянуте, якщо присутні симптоми, і буде залежати від залученого кінцевого органу, але може включати серцево-судинне вегетативне тестування, тестування на піт, уродинамічні дослідження, спорожнення шлунка або ендоскопію/колоноскопію. Порушення контррегуляторних реакцій на гіпоглікемію при діабеті 1 і 2 типу може призвести до необізнаності про гіпоглікемію, але не пов'язані безпосередньо з вегетативною нейропатією.

Автономна нейропатія серця (АНП)

АНП асоціюється зі смертністю незалежно від інших факторів серцево-судинного ризику (44,45). На ранніх стадіях, АНП може бути абсолютно безсимптомною і виявляється лише за зменшенням варіабельності серцевого ритму при глибокому диханні. Захворювання, що розвивається, може бути пов'язане з тахікардією спокою (> 100 ударів на хвилину) та ортостатичною гіпотензією (падіння систолічного або діастолічного артеріального тиску на > 20 мм рт.ст. або > 10 мм рт.ст., без належного збільшення частоти серцевих скорочень). Лікування АНП, як правило, спрямоване на полегшення симптомів.

Шлунково-кишкові невропатії

Невропатії шлунково-кишкового тракту можуть охоплювати будь-яку частину шлунково-кишкового тракту з проявами, включаючи порушення моторики стравоходу, гастропарез, запор, діарею та нетримання калу. Слід запідозрити гастропарез у осіб із непостійним контролем глікемії із симптомами верхніх відділів шлунково-кишкового тракту без іншої встановленої причини. Виключення органічних причин обструкції шлункового отвору або виразкової хвороби (з езофагогастроуденоскопією або променеві методи дослідження шлунку з сульфат барію) необхідне перед розглядом діагнозу або спеціалізованим тестом на гастропарез. Діагностичним золотим стандартом для гастропарезу є вимірювання спорожнення шлунка за допомогою сцинтиграфії засвоєваних твердих речовин з інтервалом у 15 хвилин 4 години після прийому їжі. Застосування 13 C-дихального тесту з октановою кислотою стає життєздатною альтернативою.

Порушення сечостатевої сфери

Діабетична автономна нейропатія може також викликати сечостатеві порушення, включаючи статеву дисфункцію та дисфункцію сечового міхура. У чоловіків діабетична вегетативна нейропатія може спричинити еректильну дисфункцію та/або ретроградну еякуляцію (42). Жіноча статева дисфункція частіше виникає у пацієток хворих на цукровий діабет і проявляється як зменшення статевого потягу, посилення болю під час статевого акту, зменшення статевого збудження та неадекватне змащення (46). Симптоми нижніх сечовивідних шляхів проявляються, як нетримання сечі та дисфункція сечового міхура (ніктурія, часте сечовипускання, імперативний позив до сечовипускання (ургентність) та слабкий потік сечі). Оцінку функції сечового міхура слід проводити для осіб із діабетом, який має поточні інфекції сечовивідних шляхів, пієлонефрит, нетримання або відсутній сечовий міхур.

Лікування

Рекомендації

12.18 Оптимізуйте контроль рівня глюкози для запобігання або затримки розвитку нейропатії у пацієнтів з ЦД 1 типу **A** та для уповільнення прогресування нейропатії у пацієнтів з ЦД 2 типу. **C**. Оптимізуйте артеріальний тиск і контроль ліпідів сироватки, щоб зменшити ризик або уповільнити прогресування діабетичної нейропатії. **B**

12.19 Оцініть та лікуйте пацієнтів для зменшення болю, пов'язаного з діабетичною периферичною нейропатією **B** та симптомами автономної/вегетативної нейропатії, та для поліпшення якості життя. **E**

12.20 Габапентиніди, інгібітори зворотного захоплення серотонін-норадреналіну, трициклічні антидепресанти та блокатори натрієвих каналів рекомендуються як початкове

фармакологічне лікування невропатичного болю при діабеті. **А** Зверніться до невролога або фахівця з болю, коли контроль болю не досягається в рамках практики лікуючого лікаря. **Е**

Контроль глікемії

Показано, що майже нормальний глікемічний контроль, що застосовується на початку діабету, ефективно затримує або запобігає розвитку ДПН та CAN у пацієнтів з ЦД 1 типу (47-50). Хоча докази переваг майже нормального контролю глікемії не такі сильні для ЦД 2 типу, деякі дослідження продемонстрували помірне уповільнення прогресування без зворотних втрат нейронів (38,51). Конкретні стратегії зниження рівня глюкози можуть мати різні ефекти. У post hoc аналізі учасники дослідження, зокрема чоловіки, у дослідженні байпасної ангіопластики при ЦД типу 2 (BARI 2D), що отримували сенситайзери інсуліну, мали меншу частоту дистальних симетричних полінейропатій протягом 4 років, ніж у тих, хто отримував інсулін/сульфонілсечовину (52). Крім того, недавні дані дослідження «Дії щодо контролю серцево-судинного ризику при діабеті» (ACCORD) показали явну користь інтенсивного контролю глюкози і АТ для профілактики АНС при діабеті 2 типу (53).

Контроль ліпідів

Дисліпідемія є ключовим фактором розвитку нейропатії у людей з діабетом 2 типу і може сприяти ризику нейропатії у людей з діабетом 1 типу (54,55). Хоча докази зв'язку між ліпідами та розвитком нейропатії стають все більш очевидними при діабеті 2 типу, оптимальне терапевтичне втручання не було визначено. Повідомлялося про позитивні ефекти фізичної активності, втрати ваги і бариатричної хірургії у осіб з ДПН, але використання звичайної ліпідознижучої фармакотерапії (наприклад, статинів або фенофібратів) не виявляється ефективним в лікуванні або профілактиці розвитку ДПН (56).

Контроль артеріального тиску

Існує кілька причин для контролю артеріального тиску у людей з діабетом, але прогресування нейропатії (особливо при діабеті 2 типу) тепер додано до цього списку. Хоча дані багатьох досліджень підтверджують роль гіпертонії в ризику розвитку нейропатії, недавній мета-аналіз даних з 14 країн в дослідженні International Prevalence and Treatment of Diabetes and Depression (INTERPRET-DD) виявив, що гіпертонія є незалежним ризиком розвитку ДПН зі співвідношенням шансів 1,58 (57). У дослідженні ACCORD інтенсивне втручання артеріального тиску знизило ризик АНС на 25% (53).

Невропатичний біль

Невропатичний біль може бути сильним і може впливати на якість життя, обмежувати рухливість та сприяти депресії та соціальній дисфункції (58). Не існує переконливих доказів на підтримку контролю глікемії або управління способом життя, як терапії невропатичного болю при цукровому діабеті або предіабеті, що залишає лише фармацевтичні втручання (59). Недавнє керівництво Американської академії неврології рекомендує, щоб початкове лікування болю також було зосереджено на паралельному лікуванні як розладів сну, так і настрою через збільшення частоти цих проблем у осіб з ДПН (60).

Існує ряд фармакологічних методів лікування болю при цукровому діабеті. Оновлення Американської академії неврології припустило, що габапентиноїди, інгібітори зворотного захоплення серотонін-норадреналіну (ІЗЗС), блокатори натрієвих каналів, трициклічні антидепресанти (ТЦА) та SNRI/опіоїдні двомеханізмні агенти можуть бути розглянуті при лікуванні болю при ДПН (60). Ці рекомендації Американської академії неврології є доповненням до недавньої монографії Американської діабетичної асоціації про біль, хоча існують деякі розбіжності, особливо навколо СІЗЗС/опіоїдних двомеханізмних агентів (61). Нещодавне дослідження запропонувало терапевтичну еквівалентність для ТСА, SNRI та габапентиноїдів при лікуванні болю при ДПН (62). Дослідження також підтвердило роль комбінованої терапії над монотерапією для лікування болю при ДПН.

Габапентиноїди.

Габапентиноїди включають кілька лігандів субодиноць кальцієвого каналу $\alpha 2$ - δ . Вісім високоякісних досліджень і сім досліджень середньої якості підтверджують роль прегабаліну в лікуванні болю при ДПН. Одне високоякісне дослідження і безліч невеликих досліджень підтверджують роль габапентину в лікуванні болю при ДПН. Два дослідження середньої якості показують, що мікрогабалін має невеликий вплив на біль при ДПН (60). Побічні ефекти можуть бути більш серйозними у осіб похилого віку (63) і можуть бути ослаблені нижчими початковими дозами та більш поступовим титруванням.

СІЗЗС.

СІЗЗС включають дулоксетин, венлафаксин та десвенлафаксин, усі СІЗЗС. Два високоякісних дослідження і п'ять досліджень середньої якості підтверджують роль дулоксетину в лікуванні болю при ДПН. Високоякісне дослідження підтверджує роль венлафаксину в лікуванні болю при ДПН. Тільки одне дослідження середньої якості підтверджує можливу роль десвенлафаксину для лікування болю в ДПН (60). Побічні реакції можуть бути більш серйозними у людей похилого віку, але можуть бути ослаблені при застосуванні нижчих доз і повільнішому титруванні дулоксетину.

Тапентадол і Грамадол.

Тапентадол і грамадол є опіоїдними анальгетиками центральної дії, які надають свій знеболюючий ефект як через агонізм μ -опіоїдних рецепторів, так і інгібування зворотного захоплення норадреналіну та серотоніну. СІЗЗС/опіоїдні препарати, ймовірно, ефективні при лікуванні болю при ДПН. Однак використання будь-яких опіоїдів для лікування хронічного невропатичного болю несе ризик звикання і його слід уникати.

Трициклічні антидепресанти.

Трициклічні антидепресанти були вивчені для лікування болю, і більшість відповідних даних були отримані в результаті випробувань амітриптиліну і включають два високоякісних дослідження і два дослідження середньої якості, що підтримують лікування болю при ДПН (60,62). Антихолінергічні побічні ефекти можуть обмежувати дозу та обмежувати застосування особам віком ≥ 65 років.

Блокатори натрієвих каналів.

Блокатори натрієвих каналів включають ламотриджин, лакосамід, окскарбазепін і вальпроєву кислоту. П'ять досліджень середньої якості підтверджують роль блокаторів натрієвих каналів в лікуванні болю при ДПН (60).

Капсаїцин.

Капсаїцин отримав схвалення FDA для лікування болю при ДПН з використанням пластиру 8%, при цьому повідомляється про одне високоякісне дослідження. Повідомлялося про одне дослідження середньої якості 0,075% крему з капсаїцином. У пацієнтів з протипоказаннями до пероральної фармакотерапії або які віддають перевагу місцевому лікуванню, можна розглянути застосування місцевого капсаїцину.

Карбамазепін і α -ліпоєва кислота.

Карбамазепін і α -ліпоєва кислота, хоча і не схвалені для лікування больової ДПН, можуть бути ефективними і розглядатися для лікування больової ДПН (41,54,56).

***Коментар робочої групи:** Станом на 01.02.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою тапентадол в Україні не зареєстрований.*

Капсаїцин в Україні не зареєстрований як монопрепарат, проте зареєстровані комбіновані лікарські засоби для зовнішнього застосування, до складу яких включено капсаїцин.

Ортостатична гіпотонія

Лікування ортостатичної гіпотензії є складним завданням. Терапевтична мета – мінімізувати постуральні симптоми, а не відновити нормотензію. Більшість пацієнтів потребують, як нефармакологічних заходів (наприклад, забезпечення адекватного прийому солі, уникнення прийому ліків, що посилюють гіпотонію, або використання стискаючих предметів одягу на ногах і животі), так і фармакологічних заходів. Слід заохочувати фізичну активність та

фізичні вправи, щоб уникнути декондиціонування, яке, як відомо, посилює ортостатичну непереносимість, а заповнення об'єму рідинами та сіллю є критичним. Були клінічні дослідження, які оцінювали вплив підходу, що включає згадані вище нефармакологічні заходи. Крім того, артеріальний тиск у лежачому положенні, як правило, набагато вищий у цих пацієнтів, часто вимагаючи лікування артеріального тиску перед сном препаратами короткої дії, які також впливають на активність барорецепторів, такими як гуанфацин або клонідин, блокатори кальцію більш короткої дії (наприклад, ізрадипін) або b-блокатори короткої дії, такі як атенолол або метопролол тартрат. Альтернативи можуть включати еналаприл, якщо пацієнти не можуть переносити препарати, яким надається перевага (64-66). Мідодрин та дроксидапа схвалені FDA для лікування ортостатичної гіпотензії.

***Коментар робочої групи:** Станом на 01.02.2024 лікарські засоби з міжнародними непатентованими назвами ізрадипін, мідодрин та дроксидапа в Україні не зареєстровані.*

Гастропарез

Лікування діабетичного гастропарезу може бути дуже складним завданням. План з низьким вмістом клітковини та жиру може бути корисним при невеликих частих прийомах їжі з більшою часткою рідких калорій (67-69). Крім того, їжа з невеликим розміром частинок може покращити ключові симптоми (70). Відміна препаратів з несприятливим впливом на перистальтику шлунково-кишкового тракту, включаючи опіоїди, антихолінергічні засоби, трициклічні антидепресанти, арГПП-1, прамлінтид та, можливо, інгібітори дипептидилпептидази-4, також може поліпшити перистальтику кишечника (67,71). У випадках важкого гастропарезу необхідні фармакологічні втручання. Лише метоклопрамід, прокінетичний засіб, схвалений FDA для лікування гастропарезу. Однак рівень доказів щодо користі метоклопраміду для лікування гастропарезу є слабким, а враховуючи ризик серйозних побічних ефектів (екстрапірамідні ознаки, такі як гострі дистонічні реакції, індукований медикаментозний паркінсонізм, акатизія та пізня дискінезія), його застосування в лікуванні гастропарезу після більше 12 тижнів не рекомендується FDA або Європейським агентством з лікарських засобів. Він повинен бути зарезервований для важких випадків, які не піддаються іншій терапії (173). Інші варіанти лікування включають домперидон (доступний за межами США) та еритроміцин, який ефективний лише для короточасного застосування через тахіфілаксії (72,73). Електрична стимуляція шлунка за допомогою хірургічного імплантованого пристрою отримала схвалення від FDA, хоча його ефективність варіюється, і застосування обмежується пацієнтам з важкими симптомами, які не підтримують інші методи лікування (74).

***Коментар робочої групи:** Станом на 01.02.2024 лікарський засіб з міжнародною непатентованою назвою прамлінтид в Україні не зареєстрований.*

Імпотенція

На додаток до лікування гіпогонадізму, якщо він присутній, лікування еректильної дисфункції може включати інгібітори фосфодіестерази 5 типу, інтракорпоральні або інтрауретральні простагландини, вакуумні пристрої або протези статевого члена. Як і при лікуванні ДПН, ці втручання не змінюють основної патології та природної історії хвороби, але можуть покращити якість життя пацієнта.

ДОГЛЯД ЗА НОГАМИ

Рекомендації

12.21 Проводити всебічну оцінку стопи принаймні щороку для виявлення факторів ризику розвитку виразок та ампутацій. **A**

12.22 Обстеження повинно включати огляд шкіри, оцінку деформацій стопи, неврологічну оцінку (монофіламент 10 г з принаймні ще одним обстеженням: больова чутливість

(поколювання шпильками), температура, вібрація) та судинну оцінку, включаючи пульс на ногах і стопах. **В**

12.23 Пацієнтам із ознаками втрати чутливості або попередньої виразки або ампутації слід оглядати ноги під час кожного візиту. **А**

12.24 Отримати попередній анамнез виразки, ампутації, стопи Шарко, ангіопластики або судинної хірургії, куріння сигарет, ретинопатії та захворювань нирок та оцінити поточні симптоми нейропатії (біль, печіння, оніміння) та судинних захворювань (втома ніг, кульгавість). **В**

12.25 Початковий скринінг захворювання периферичних артерій повинен включати оцінку пульсації нижніх кінцівок, часу наповнення капілярів, залежності рубіну, блідості на підйомі та часу наповнення вен. Пацієнтів із симптомами втоми ніг, кульгавості, болю в стані спокою, зниженими або відсутніми пульсом на стопах слід направляти на гомілково-плечовий індекс та для подальшої судинної оцінки, якщо це необхідно. **В**

12.26 Багатопрофільні підходи, рекомендовані для осіб при виразці стопи та стопах високого ризику (наприклад, пацієнти на діалізі та хворі на стопу Шарко або попередні виразки або ампутація, а також тим, хто має ЗПА). **В**

12.27 Направляйте пацієнтів, які палять або мають анамнез попередніх ускладнень на нижніх кінцівках, втрати захисного відчуття, структурних відхилень або захворювань периферичних артерій, до спеціалістів з догляду за ногами для постійного профілактичного догляду та нагляду протягом усього життя. **В**

12.28 Забезпечити надання профілактичної інформації щодо самообстеження ніг усім хворим на ЦД, включаючи тих, хто втратив захисні відчуття, щодо відповідних способів огляду своїх ніг (пальпація або візуальний огляд дзеркалом, що не порушується) для щоденного спостереження за ранніми проблемами стопи. **В**

12.29 Використання спеціалізованого терапевтичного взуття рекомендується пацієнтам із ЦД високого ризику, включаючи пацієнтів з важкою невропатією, деформацією стопи, виразками, мозолевим утворенням, слабкою периферичною циркуляцією або ампутацією в анамнезі. **В**

12.30 Для хронічних виразок діабетичної стопи, які не змогли загоїтися лише за допомогою оптимального стандартного лікування, слід розглянути можливість додаткового лікування препаратами, перевіреними в РКД передовими методами. Розгляд може включати терапію ран негативним тиском, плацентарні мембрани, біоінженерні замінники шкіри, кілька ацелюлярних матриць, аутологічні пластирі з фібрину та лейкоцитарних тромбоцитів та місцеву кисневу терапію. **А**

Виразки стоп та ампутація є поширеними наслідками діабету. Це можуть бути наслідки декількох факторів, включаючи периферичну нейропатію та/або периферичних артеріальних захворювань (ЗПА) і деформацію стопи. Вони є основними причинами захворюваності та смертності у людей з ЦД. Раннє розпізнавання та лікування пацієнтів хворих на цукровий діабет та стопи з ризиком розвитку виразок та ампутацій може затримати або запобігти несприятливим наслідкам.

Раннє розпізнавання вимагає розуміння тих факторів, які піддають людей з діабетом підвищеному ризику виразок і ампутацій. Ризик виразки або ампутації збільшується у людей, які мають такі фактори ризику:

- Поганий глікемічний контроль
- Периферична нейропатія з LOPS
- ЗПА
- Куріння сигарет
- Деформації стопи (суглоб Шарко і т.д.)
- Передвиразкова мозоль або нарост
- Виразка стопи в анамнезі
- Ампутація

- Ретинопатія
- ХХН (особливо пацієнти, які перебувають на діалізі).

Визначення стоп групи ризику починається з детального анамнезу, що документує контроль діабету, історію куріння, толерантність до фізичних навантажень, кульгавість або біль у спокої, а також попередні виразки або ампутації. Ретельний огляд стоп слід проводити щорічно у всіх людей з діабетом і частіше у осіб з групи ризику (75). Обстеження повинно включати оцінку цілісності шкіри, оцінку LOPS з використанням 10-g монофіламенту разом з принаймні одним іншим інструментом неврологічної оцінки, пульсове обстеження задніх великогомілкових артерій, а також оцінку деформацій стопи, таких як кістки, молотки та видатні плесна, які збільшують тиск на підошовну стопу та збільшують ризик виразок. Особи з груп ризику повинні проходити обстеження під час кожного візиту та направлятися до спеціалістів з догляду за ногами для постійного профілактичного догляду та спостереження. Фізикальне обстеження може стратифікувати пацієнтів на різні категорії та визначити частоту цих відвідувань (76)

***Коментар робочої групи:** Для діагностики діабетичної нейропатії можна використовувати діагностичні шкали, наприклад, шкала симптомів нейропатії (Neuropathy Symptom Score, NSS). Сума балів > 5 говорить про наявність вираженої нейропатії; Мічиганський опитувальник для скринінгу нейропатії (MNSI). Сума балів > 2 дозволяє підозрювати наявність нейропатії; опитувальник DN4 для діагностики больової нейропатії. Сума балів > 4 свідчить про нейропатичний характер болю.*

Оцінка втрати захисного відчуття

Наявність периферичної сенсорної нейропатії є єдиною найбільш поширеною причиною виразки стопи. У багатоцентровому дослідженні було виявлено, що периферична нейропатія є основною причиною у 78% людей з діабетом з виразками, а тріада: периферична сенсорна нейропатія, незначна травма та деформація стопи була присутня у >63% учасників (77). Всі люди з діабетом повинні проходити комплексне обстеження стопи принаймні щорічно або частіше для тих, хто знаходиться в категоріях підвищеного ризику (75,76).

LOPS має життєво важливе значення для оцінки ризиків. Одним з найбільш корисних тестів для визначення LOPS є тест 10-g монофіламентом. Дослідження показали, що клінічне обстеження і тест на мононитку 10-г є двома найбільш чутливими тестами при виявленні стопи, схильної до виразки (78). Тест на монофіламент слід проводити принаймні з одним іншим інструментом неврологічної оцінки (наприклад, укол, сприйняття температури, гомілковостопні рефлeksi або вібраційне сприйняття за допомогою камертона 128 Гц або подібного пристрою). Відсутність відчуття монофіламенту та ще один аномальний тест підтверджує наявність LOPS. Подальші неврологічні тести, такі як нервова провідність, електроміографія, біопсія нерва або біопсія щільності внутрішньоепідермальних нервових волокон, рідко показані для діагностики периферичної сенсорної нейропатії (42).

Оцінка захворювань периферичних артерій (ЗПА)

Початковий скринінг для ЗПА повинен включати історію зниження швидкості ходьби, втоми ніг, кульгавості, біль у стані спокою. Фізикальне обстеження для ЗПА повинно включати оцінку пульсації нижніх кінцівок, часу наповнення капілярів, рубіляра залежності, блідості на підйомі та часу наповнення вен (75,79). Будь-якого пацієнта, у якого виявляються ознаки та симптоми ЗПА, слід направити на неінвазивні артеріальні дослідження у формі ультразвукової доплерографії з записами об'єму пульсу. Хоча гомілковостопно-плечові індекси будуть розраховані, їх слід інтерпретувати обережно, оскільки вони, як відомо, неточні у людей з діабетом через судини, що не стискаються. Систолічний артеріальний тиск пальців ніг має тенденцію бути більш точним. Систолічний артеріальний тиск пальців ніг <30 мм рт.ст. вказує на ЗПА і нездатність залікувати виразки стопи (80). Особи з аномальним об'ємом пульсу, що реєструють відстеження та тиск на пальцях ніг <30 мм рт.ст. з виразками стопи, повинні бути направлені на негайну судинну оцінку. Через високу поширеність ЗПА у людей з діабетом,

Товариство судинної хірургії та Американська подіатрична медична асоціація рекомендували у своїх рекомендаціях 2016 року, що всі люди з діабетом >50 років повинні пройти скринінг за допомогою неінвазивних артеріальних досліджень (79,81). Якщо все нормально, їх слід повторювати кожні 5 років (79).

Освіта пацієнта

Всі пацієнти з діабетом (та їхні сім'ї), особливо ті, хто має вищезгадані захворювання високого ризику, повинні отримати загальну освіту по догляду за ногами, включаючи відповідні стратегії управління (82-84). Ця освіта повинна надаватися всім вперше діагностованим людям з діабетом в рамках щорічного комплексного обстеження та особам із захворюваннями високого ризику під час кожного візиту. Недавні дослідження показали, що, хоча освіта покращує знання про проблеми діабетичної стопи та самообслуговування стопи, вона не покращує поведінку, пов'язану з активною участю в їх загальній допомозі при діабеті та досягненні особистих цілей щодо здоров'я (85). Дані також свідчать про те, що, хоча навчання пацієнтів і сім'ї є важливими, знання швидко забуваються і їх потрібно регулярно закріплювати (86).

Особи, які вважаються схильними до ризику, повинні розуміти наслідки деформацій стопи, LOPS та ЗПА; правильний догляд за стопою, включаючи догляд за нігтями і шкірою; і важливість щоденних оглядів ніг. Особи з LOPS повинні бути проінформовані про відповідні способи огляду своїх ніг (пальпація або візуальний огляд з дзеркалом) для щоденного спостереження за ранніми проблемами стопи. Пацієнти також повинні бути проінформовані про важливість направлення до фахівців з догляду за ногами. Недавнє дослідження показало, що людям з діабетом і захворюваннями ніг не вистачає обізнаності про свій статус ризику і про те, чому їх направляють до мультидисциплінарної команди фахівців з догляду за ногами. Крім того, вони виявили різний ступінь інтересу до подальшого вивчення ускладнень стопи (87).

Слід оцінити розуміння пацієнтами цих проблем та їх фізичну здатність проводити належний нагляд за ногами. Ті, хто має зорові труднощі, фізичні обмеження, що перешкоджають руху, або когнітивні проблеми, які погіршують їх здатність оцінювати стан стопи та впроваджувати відповідні реакції, потребуватимуть інших людей, таких як члени сім'ї, щоб допомогти з їхнім доглядом.

Також слід обговорити вибір відповідного взуття та взуття вдома (наприклад, не ходити босоніж, уникати взуття з відкритим носком). Було показано, що терапевтичне взуття з ортопедичними пристроями, виготовленими на замовлення, знижує піковий підошовний тиск (84). Більшість досліджень використовують зниження пікового підошовного тиску як результат, на відміну від профілактики виразки. Певні конструктивні особливості ортезів, такі як коромисла і плеснові акомодатії, можуть знизити піковий підошовний тиск більш значно, ніж одні тільки устілки. Систематичний огляд, однак, показав, що не було значного зниження захворюваності на виразку через 18 місяців порівняно зі стандартними устілками та взуттям екстра-глибини. Крім того, також було відзначено, що доказів запобігання першим виразкам не існувало (88).

Лікування

Рекомендації щодо лікування пацієнтів з діабетом будуть визначатися їх категорією ризику. Особами без ризику або з низьким ризиком часто можна керувати за допомогою освіти та самообслуговування. Люди з категорії середнього та високого ризику повинні бути направлені до спеціалістів з догляду за ногами для подальшого обстеження та регулярного нагляду. Сюди входять особи з LOPS, ЗПА та / або структурними деформаціями стопи, такими як стопа Шарко. Особи з будь-якими відкритими виразками або незрозумілим набряком, еритемою або підвищеною температурою шкіри повинні бути терміново направлені до фахівця з догляду за ногами або мультидисциплінарної команди.

Початкові рекомендації по лікуванню повинні включати щоденний огляд стоп, використання зволожуючих засобів для сухої, лускаючої шкіри і уникнення самостійного догляду за врослими нігтями і мозолями. Добре підігнане спортивне або прогулянкове взуття з індивідуальними ортезами для зняття тиску має бути частиною початкових рекомендацій для людей з підвищеним підошовним тиском (про що свідчать підошовні мозолі). Особам з

каліцтвами, може знадобитися спеціалізоване взуття, таке як взуття екстра-глибини. Тим, у кого ще більш значні каліцтва, як при захворюванні суглобів Шарко, може знадобитися взуття на замовлення.

Особливу увагу слід приділити особам з невропатією, які мають теплу, опухлу, червону ногу з травмою або без неї в анамнезі та без відкритої виразки. Ці особи потребують ретельного обстеження на предмет можливої нейроартропатії Шарко (89). Рання діагностика та лікування цього стану має першорядне значення для запобігання деформацій та нестабільності, які можуть призвести до виразки та ампутації. Ці особи вимагають термінового направлення до спеціаліста з догляду за ногами для подальшого лікування. Рентгенографія стопи та гомілковостопного суглоба повинна проводитися всім особам з вищезазначеними клінічними ознаками.

За ці роки було зроблено ряд розробок в лікуванні виразок (90). До них відносяться терапія негативним тиском, фактори росту, біоінженерна тканина, тканина аклітинного матриксу, терапія стовбуровими клітинами, гіпербарична киснева терапія і, останнім часом, місцева киснева терапія (91-93). Хоча існує література для підтримки багатьох методів, які в даний час використовуються для лікування діабетичних ран стопи, надійних рандомізованих контрольованих досліджень (РКД) часто не вистачає. Однак узгоджено, що початкове лікування та оцінка виразок включають наступні п'ять основних принципів лікування виразки:

- Розвантаження підошовних виразок
- Обробка некротичних, нежиттєздатних тканин
- Реваскуляризація ішемічних ран при необхідності
- Управління інфекцією: м'які тканини або кістки
- Використання фізіологічних і місцевих пов'язок

Однак, незважаючи на дотримання вищевказаних принципів, деякі виразки стануть хронічними і не загояться. У таких ситуаціях може зіграти роль передова терапія ран. Коли використовувати передову терапію ран, було предметом багатьох дискусій, оскільки терапія часто досить дорога. Було встановлено, що якщо рана не демонструє зменшення на 50 % або більше через 4 тижні належного лікування рани (тобто п'ять основних принципів, наведених вище), слід розглянути можливість використання розширеної терапії ран (94). Лікування цих хронічних ран найкраще проводити в мультидисциплінарних умовах.

Докази на підтримку передової терапії ран важко отримати та оцінити. Рандомізація учасників дослідження є складною, оскільки існує багато змінних, які можуть вплинути на загоєння ран. Крім того, багато РКД виключають певні когорти людей, наприклад, осіб з хронічним захворюванням нирок або тих, хто перебуває на діалізі. Нарешті, засліплення учасників і клініцистів не завжди можливо. Мета-аналіз та систематичні огляди обсерваційних досліджень використовуються для визначення клінічної ефективності цих методів. Такі дослідження можуть доповнити формальні РКД, включивши більшу різноманітність учасників у різних клінічних умовах, які, як правило, виключені з більш жорстко структурованих клінічних випробувань.

Розширену ранову терапію можна розділити на дев'ять широких категорій (90). Місцеві фактори росту, ацелюлярні матричні тканини та біоінженерна клітинна терапія зазвичай використовуються в офісах та центрах догляду за ранами для прискорення загоєння хронічних, більш поверхневих виразок. Численні клінічні звіти та ретроспективні дослідження продемонстрували клінічну ефективність кожного з цих методів. Протягом багатьох років з'являється все більше доказів на підтримку використання цих методів. Тим не менш, слід надавати перевагу застосуванню цих препаратів або препаратів із надійними РКД або систематичними оглядами, а не тим, які не мають доказів рівня 1.

Терапія ран негативним тиском була вперше введена на початку-середині 1990-х років. Він став особливо корисним при підготовці до ран для шкірних трансплантатів і клаптів і допомагає в закритті глибоких, великих ран (95,96). На ринку існують різноманітні типи і варіюються від електричних до механічних приводів різних розмірів залежно від конкретних вимог до ран.

Електрична стимуляція, імпульсна радіочастотна енергія та екстракорпоральна ударно-хвильова терапія є біофізичними методами, які, як вважають, посилюють фактори росту або цитокіни для стимуляції загоєння ран, тоді як низькочастотний безконтактний ультразвук використовується для обробки ран. Однак більшість досліджень, що виступають за використання цих методів, були ретроспективними спостережними або неякісними РКД.

Гіпербарична киснева терапія - це доставка кисню через камеру, як індивідуальну, так і багатомісну, з метою збільшення оксигенації тканин для збільшення перфузії та неоваскуляризації тканин, боротьби зі стійкими бактеріями та стимуляції загоєння ран. Хоча існував великий інтерес до того, щоб цей метод міг прискорити загоєння хронічних виразок діабетичної стопи (DFU), за останнє десятиліття було опубліковано лише один позитивний РКД, який повідомив про збільшення швидкості загоєння через 9 і 12 місяців порівняно з контрольними суб'єктами (97). Пізніші дослідження зі значними недоліками дизайну та відсівом учасників не змогли надати підтверджуючих доказів того, що гіпербарична киснева терапія повинна широко використовуватися для лікування незагойних DFU (98,99). Хоча може бути певна користь у профілактиці ампутації при окремих хронічних нейроішемічних виразках, останні дослідження не показали ніякої користі в лікуванні DFU за відсутності ішемії та / або інфекції (93-100).

Місцева киснева терапія вивчалася досить енергійно в останні роки, з кількома високоякісними РКД і принаймні п'ятьма систематичними оглядами та мета-аналізами, які підтверджують її ефективність у лікуванні хронічних ДФУ протягом 12 тижнів (19,20,30–34,91,92,101–105). Доступні три типи місцевих кисневих пристроїв, включаючи методи безперервної доставки, низького постійного тиску та циклічного тиску. Важливо, що місцеві пристрої кисневої терапії забезпечують домашню терапію, а не необхідність щоденного відвідування спеціалізованих центрів. Дуже висока участь з дуже малою кількістю зареєстрованих побічних явищ у поєднанні з поліпшенням швидкості загоєння робить цю терапію ще одним привабливим варіантом для розширеного догляду за ранами.

Якщо DFU не заживають, незважаючи на відповідний догляд за ранами, слід запровадити додаткову передову терапію, яку найкраще лікувати мультидисциплінарним способом. Після зцілення всі люди повинні бути включені в офіційну комплексну програму профілактики, орієнтовану на зниження частоти повторних виразок і подальших ампутацій (75,106,107).

Список літератури

1. Solomon SD, Chew E, Duh EJ, et al. Diabetic retinopathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:412–418
Google ScholarCrossref PubMed
2. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J, et al. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977–986
Google ScholarPubMed
3. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia* 2001;44:156–163
Google ScholarCrossref PubMed
4. Estacio RO, McFarling E, Biggerstaff S, Jeffers BW, Johnson D, Schrier RW. Overt albuminuria predicts diabetic retinopathy in Hispanics with NIDDM. *Am J Kidney Dis* 1998;31:947–953
Google ScholarCrossref PubMed
5. Yau JWY, Rogers SL, Kawasaki R, et al.; Meta-Analysis for Eye Disease (META-EYE) Study Group. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–564
Google ScholarCrossref PubMed
6. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia* 2019;62:1539–1549
Google ScholarCrossref PubMed

7. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837–853
Crossref PubMed
8. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al.; ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010;363:233–244
Google ScholarPubMed
9. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group; Gubitosi-Klug RA, Sun W, Cleary PA, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:137–145
Google ScholarPubMed
10. Aiello LP, Sun W, Das A, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;372:1722–1733
Google ScholarPubMed
11. Bethel MA, Diaz R, Castellana N, Bhattacharya I, Gerstein HC, Lakshmanan MC. HbA1c change and diabetic retinopathy during GLP-1 receptor agonist cardiovascular outcome trials: a meta-analysis and meta-regression. *Diabetes Care* 2021;44:290–296
Google ScholarCrossref PubMed
12. Dabelea D, Stafford JM, Mayer-Davis EJ, D’Agostino R, Dolan L, Imperatore G, et al. Association of type 1 diabetes vs type 2 diabetes diagnosed during childhood and adolescence with complications during teenage years and young adulthood. *JAMA* 2017;317:825–835
Google ScholarCrossref PubMed
13. Agardh E, Tababat-Khani P. Adopting 3-year screening intervals for sight-threatening retinal vascular lesions in type 2 diabetic subjects without retinopathy. *Diabetes Care* 2011;34:1318–1319
Google ScholarCrossref PubMed
14. Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1507–1516
Google ScholarPubMed
15. Silva PS, Horton MB, Clary D, et al. Identification of diabetic retinopathy and ungradable image rate with ultrawide field imaging in a national teleophthalmology program. *Ophthalmology* 2016;123:1360–1367
Google ScholarCrossref PubMed
16. Bragge P, Gruen RL, Chau M, Forbes A, Taylor HR. Screening for presence or absence of diabetic retinopathy: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2011;129:435–444
Google ScholarCrossref PubMed
17. Walton OB 4th, Garoon RB, Weng CY, et al. Evaluation of automated teleretinal screening program for diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:204–209
Google ScholarCrossref PubMed
18. Daskivich LP, Vasquez C, Martinez C Jr, Tseng CH, Mangione CM. Implementation and evaluation of a large-scale teleretinal diabetic retinopathy screening program in the Los Angeles County Department of Health Services. *JAMA Intern Med* 2017;177:642–649
Google ScholarCrossref PubMed
19. Sim DA, Mistry D, Alexander P, et al. The evolution of teleophthalmology programs in the United Kingdom: beyond diabetic retinopathy screening. *J Diabetes Sci Technol* 2016;10:308–317
Google ScholarCrossref PubMed
20. Abramoff MD, Lavin PT, Birch M, Shah N, Folk JC. Pivotal trial of an autonomous AI-based diagnostic system for detection of diabetic retinopathy in primary care offices. *NPJ Digit Med* 2018;1:1–8
Google ScholarCrossref PubMed
21. Hooper P, Boucher MC, Cruess A, Dawson KG, Delpero W, Greve M, et al. Canadian Ophthalmological Society evidence-based clinical practice guidelines for the management of diabetic retinopathy. *Can J Ophthalmol* 2012;47(2 Suppl):S1–S54
Google ScholarCrossref PubMed
22. Gunderson EP, Lewis CE, Tsai AL, et al. A 20-year prospective study of childbearing and incidence of diabetes in young women, controlling for glycemia before conception: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *Diabetes* 2007;56:2990–2996
Google ScholarCrossref PubMed
23. Widyaputri F, Rogers SL, Kandasamy R, Shub A, Symons RCA, Lim LL. Global estimates of diabetic retinopathy prevalence and progression in pregnant women with preexisting diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2022;140:486–494
Google ScholarCrossref PubMed
24. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes Care* 2000;23:1084–1091
Crossref PubMed

25. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmol* 1976;81:383–396
Crossref PubMed
26. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806
Crossref PubMed
27. Gross JG, Glassman AR, Jampol LM, et al.; Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314:2137–2146
Google ScholarPubMed
28. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC, et al.; CLARITY Study Group. Clinical efficacy of intravitreal aflibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;389:2193–2203
Google ScholarCrossref PubMed
29. Maturi RK, Glassman AR, Josic K, et al.; DRCR Retina Network. Effect of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor vs sham treatment for prevention of vision-threatening complications of diabetic retinopathy: the Protocol W randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2021;139:701–712
Google ScholarCrossref PubMed
30. Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:609–614
Google ScholarCrossref PubMed
31. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al.; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615–625
Google ScholarCrossref PubMed
32. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al.; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193–1203
Google ScholarPubMed
33. Baker CW, Glassman AR, Beaulieu WT, et al.; DRCR Retina Network. Effect of initial management with aflibercept vs laser photocoagulation vs observation on vision loss among patients with diabetic macular edema involving the center of the macula and good visual acuity: a randomized clinical trial. *JAMA* 2019;321:1880–1894
Google ScholarCrossref PubMed
34. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) eye study. *Ophthalmology* 2014;121:2443–2451
Google ScholarCrossref PubMed
35. Shi R, Zhao L, Wang F, et al. Effects of lipid-lowering agents on diabetic retinopathy: a Meta-analysis and systematic review. *Int J Ophthalmol* 2018;11:287–295
Google ScholarPubMed
36. Ang L, Jaiswal M, Martin C, Pop-Busui R. Glucose control and diabetic neuropathy: lessons from recent large clinical trials. *Curr Diab Rep* 2014;14:528
Google ScholarCrossref PubMed
37. Martin CL, Albers JW; DCCT/EDIC Research Group. Neuropathy and related findings in the diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study. *Diabetes Care* 2014;37:31–38
Google ScholarCrossref PubMed
38. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al.; ACCORD trial group. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet* 2010;376:419–430
Google ScholarCrossref PubMed
39. Bashir M, Elhadd T, Dabbous Z, et al. Optimal glycaemic and blood pressure but not lipid targets are related to a lower prevalence of diabetic microvascular complications. *Diabetes Metab Syndr* 2021;15:102241
Google ScholarCrossref PubMed
40. Look AHEAD Research Group. Effects of a long-term lifestyle modification programme on peripheral neuropathy in overweight or obese adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *Diabetologia* 2017;60:980–988
Crossref PubMed
41. Callaghan BC, Reynolds EL, Banerjee M, et al. Dietary weight loss in people with severe obesity stabilizes neuropathy and improves symptomatology. *Obesity (Silver Spring)* 2021;29:2108–2118
Google ScholarCrossref PubMed
42. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136–154
Google ScholarCrossref PubMed

43. Freeman R. Not all neuropathy in diabetes is of diabetic etiology: differential diagnosis of diabetic neuropathy. *Curr Diab Rep* 2009;9:423–431
 Google ScholarCrossref PubMed
44. Pop-Busui R, Evans GW, Gerstein HC, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of cardiac autonomic dysfunction on mortality risk in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Diabetes Care* 2010;33:1578–1584
 Google ScholarCrossref PubMed
45. Pop-Busui R, Cleary PA, Braffett BH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Association between cardiovascular autonomic neuropathy and left ventricular dysfunction: DCCT/EDIC study (Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:447–454
 Google ScholarCrossref PubMed
46. Smith AG, Lessard M, Reyna S, Doudova M, Singleton JR. The diagnostic utility of Sudoscan for distal symmetric peripheral neuropathy. *J Diabetes Complications* 2014;28:511–516
 Google ScholarCrossref PubMed
47. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869–880
 Crossref PubMed
48. CDC Study Group. The effect of intensive diabetes therapy on measures of autonomic nervous system function in the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *Diabetologia* 1998;41:416–423
 Crossref PubMed
49. Albers JW, Herman WH, Pop-Busui R, et al.; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of prior intensive insulin treatment during the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) on peripheral neuropathy in type 1 diabetes during the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *Diabetes Care* 2010;33:1090–1096
 Google ScholarCrossref PubMed
50. Pop-Busui R, Low PA, Waberski BH, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive insulin therapy on cardiac autonomic nervous system function in type 1 diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications study (DCCT/EDIC). *Circulation* 2009;119:2886–2893
 Google ScholarCrossref PubMed
51. Callaghan BC, Little AA, Feldman EL, Hughes RAC. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;6:CD007543
 Google ScholarPubMed
52. Pop-Busui R, Lu J, Brooks MM, et al.; BARI 2D Study Group. Impact of glycemic control strategies on the progression of diabetic peripheral neuropathy in the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) cohort. *Diabetes Care* 2013;36:3208–3215
 Google ScholarCrossref PubMed
53. Tang Y, Shah H, Bueno Junior CR, et al. Intensive risk factor management and cardiovascular autonomic neuropathy in type 2 diabetes: the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2021;44:164–173
 Google ScholarCrossref PubMed
54. Callaghan BC, Xia R, Banerjee M, et al.; Health ABC Study. Metabolic syndrome components are associated with symptomatic polyneuropathy independent of glycemic status. *Diabetes Care* 2016;39:801–807
 Google ScholarCrossref PubMed
55. Andersen ST, Witte DR, Dalsgaard EM, et al. Risk factors for incident diabetic polyneuropathy in a cohort with screen-detected type 2 diabetes followed for 13 years: ADDITION-Denmark. *Diabetes Care* 2018;41:1068–1075
 Google ScholarCrossref PubMed
56. Afshinnia F, Reynolds EL, Rajendiran TM, et al. Serum lipidomic determinants of human diabetic neuropathy in type 2 diabetes. *Ann Clin Transl Neurol* 2022;9:1392–1404
 Google ScholarCrossref PubMed
57. Lu Y, Xing P, Cai X, et al. Prevalence and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients from 14 countries: estimates of the INTERPRET-DD study. *Front Public Health* 2020;8:534372
 Google ScholarCrossref PubMed
58. Sadosky A, Schaefer C, Mann R, et al. Burden of illness associated with painful diabetic peripheral neuropathy among adults seeking treatment in the US: results from a retrospective chart review and cross-sectional survey. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2013;6:79–92
 Google ScholarPubMed
59. Waldfoegel JM, Nesbit SA, Dy SM, et al. Pharmacotherapy for diabetic peripheral neuropathy pain and quality of life: a systematic review. *Neurology* 2017;88:1958–1967
 Google ScholarCrossref PubMed
60. Price R, Smith D, Franklin G, et al. Oral and topical treatment of painful diabetic polyneuropathy: practice guideline update summary: report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology* 2022;98:31–43
 Google ScholarCrossref PubMed
61. Pop-Busui R, Ang L, Boulton AJM, et al. *Diagnosis and Treatment of Painful Diabetic Peripheral Neuropathy*. Arlington, VA, American Diabetes Association, 2022

Google ScholarCrossref PubMed

62. Tesfaye S, Sloan G, Petrie J, et al.; OPTION-DM trial group. Comparison of amitriptyline supplemented with pregabalin, pregabalin supplemented with amitriptyline, and duloxetine supplemented with pregabalin for the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain (OPTION-DM): a multicentre, double-blind, randomised crossover trial. *Lancet* 2022;400:680–690

Google ScholarCrossref PubMed

63. Dworkin RH, Jensen MP, Gammaitoni AR, Olaleye DO, Galer BS. Symptom profiles differ in patients with neuropathic versus non-neuropathic pain. *J Pain* 2007;8:118–126

Google ScholarCrossref PubMed

64. Briasoulis A, Silver A, Yano Y, Bakris GL. Orthostatic hypotension associated with baroreceptor dysfunction: treatment approaches. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2014;16:141–148

Google ScholarCrossref PubMed

65. Figueroa JJ, Basford JR, Low PA. Preventing and treating orthostatic hypotension: as easy as A, B, C. *Cleve Clin J Med* 2010;77:298–306

Google ScholarCrossref PubMed

66. Jordan J, Fanciulli A, Tank J, et al. Management of supine hypertension in patients with neurogenic orthostatic hypotension: scientific statement of the American Autonomic Society, European Federation of Autonomic Societies, and the European Society of Hypertension. *J Hypertens* 2019;37:1541–1546

Google ScholarCrossref PubMed

67. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, Abell TL; American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:18–37

Google ScholarCrossref PubMed

68. Parrish CR, Pastors JG. Nutritional management of gastroparesis in people with diabetes. *Diabetes Spectr* 2007;20:231–234

Google ScholarCrossref

69. Parkman HP, Yates KP, Hasler WL, et al.; NIDDK Gastroparesis Clinical Research Consortium. Dietary intake and nutritional deficiencies in patients with diabetic or idiopathic gastroparesis. *Gastroenterology* 2011;141:486–498, 498.e1–498.e7

Google ScholarCrossref PubMed

70. Olausson EA, Störsrud S, Grundin H, Isaksson M, Attvall S, Simrén M. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial. *Am J Gastroenterol* 2014;109:375–385

Google ScholarCrossref PubMed

71. Umpierrez GE (Ed.) *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 6th ed. Arlington, VA, American Diabetes Association; 2014

Google Scholar

72. Sugumar A, Singh A, Pasricha PJ. A systematic review of the efficacy of domperidone for the treatment of diabetic gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:726–733

Google ScholarCrossref PubMed

73. Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 2003;98:259–263

Google ScholarPubMed

74. McCallum RW, Snape W, Brody F, Wo J, Parkman HP, Nowak T. Gastric electrical stimulation with Enterra therapy improves symptoms from diabetic gastroparesis in a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:947–954; quiz e116

Google ScholarCrossref PubMed

75. Boulton AJM, Armstrong DG, Albert SF, et al.; American Diabetes Association; American Association of Clinical Endocrinologists. Comprehensive foot examination and risk assessment: a report of the task force of the foot care interest group of the American Diabetes Association, with endorsement by the American Association of Clinical Endocrinologists. *Diabetes Care* 2008;31:1679–1685

Google ScholarCrossref PubMed

76. Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, Bus SA, Hinchliffe RJ; IWGDF Editorial Board. Practical guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl. 1):e3266

Google ScholarCrossref PubMed

77. Reiber GE, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Causal pathways for incident lower-extremity ulcers in patients with diabetes from two settings. *Diabetes Care* 1999;22:157–162

Google ScholarCrossref PubMed

78. Pham H, Armstrong DG, Harvey C, Harkless LB, Giurini JM, Veves A. Screening techniques to identify people at high risk for diabetic foot ulceration: a prospective multicenter trial. *Diabetes Care* 2000;23:606–611

Google ScholarCrossref PubMed

79. Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine. *J Vasc Surg* 2016;63(Suppl.):3S–21S
Google ScholarCrossref PubMed
80. Conte MS, Bradbury AW, Kolh P, White JV, Dick F, FitrIDGE R, et al. Global vascular guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2019;58(1S):S1–S109.e33
Google ScholarCrossref PubMed
81. American Diabetes Association. Peripheral arterial disease in people with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:3333–3341
Crossref PubMed
82. Reaney M, Gladwin T, Churchill S. Information about foot care provided to people with diabetes with or without their partners: Impact on recommended foot care behavior. *Appl Psychol Health Well-Being* 2022;14:465–482
Google ScholarCrossref PubMed
83. Heng ML, Kwan YH, Ilya N, et al. A collaborative approach in patient education for diabetes foot and wound care: A pragmatic randomised controlled trial. *Int Wound J* 2020;17:1678–1686
Google ScholarCrossref PubMed
84. Bus SA, Lavery LA, Monteiro-Soares M, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update). *Diabetes Metab Res Rev* 2020;36(Suppl. 1):e3269
Google ScholarPubMed
85. Goodall RJ, Ellauzi J, Tan MKH, Onida S, Davies AH, Shalhoub J. A systematic review of the impact of foot care education on self efficacy and self care in patients with diabetes. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2020;60:282–292
Google ScholarCrossref PubMed
86. Yuncken J, Williams CM, Stolwyk RJ, Haines TP. People with diabetes do not learn and recall their diabetes foot education: a cohort study. *Endocrine* 2018;62:250–258
Google ScholarCrossref PubMed
87. Walton DV, Edmonds ME, Bates M, Vas PRJ, Petrova NL, Manu CA. People living with diabetes are unaware of their foot risk status or why they are referred to a multidisciplinary foot team. *J Wound Care* 2021;30:598–603
Google ScholarCrossref PubMed
88. Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, Lewis JE, Caravaggi CF; International Working Group on the Diabetic Foot. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl. 1):99–118
Google ScholarCrossref PubMed
89. Rogers LC, Frykberg RG, Armstrong DG, et al. The Charcot foot in diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:2123–2129
Google ScholarCrossref PubMed
90. Frykberg RG, Banks J. Challenges in the treatment of chronic wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)* 2015;4:560–582
Google ScholarCrossref PubMed
91. Carter MJ, Frykberg RG, Oropallo A, Sen CK, Armstrong DG, Nair HKR, et al. Efficacy of topical wound oxygen therapy in healing chronic diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 21 June 2022 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1089/wound.2022.0041
92. Frykberg RG, Franks PJ, Edmonds M, et al.; TWO2 Study Group. A multinational, multicenter, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of cyclical topical wound oxygen (TWO2) therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers: the TWO2 study. *Diabetes Care* 2020;43:616–624
Google ScholarCrossref PubMed
93. Boulton AJM, Armstrong DG, Löndahl M, et al. New Evidence-Based Therapies for Complex Diabetic Foot Wounds. Arlington, VA, American Diabetes Association, 2022
Google ScholarCrossref PubMed
94. Sheehan P, Jones P, Caselli A, Giurini JM, Veves A. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial. *Diabetes Care* 2003;26:1879–1882
Google ScholarCrossref PubMed
95. Blume PA, Walters J, Payne W, Ayala J, Lantis J. Comparison of negative pressure wound therapy using vacuum-assisted closure with advanced moist wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicenter randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2008;31:631–636
Google ScholarCrossref PubMed
96. Argenta LC, Morykwas MJ, Marks MW, DeFranzo AJ, Molnar JA, David LR. Vacuum-assisted closure: state of clinic art. *Plast Reconstr Surg* 2006;117(Suppl.):127S–142S
Google ScholarCrossref PubMed
97. Löndahl M, Katzman P, Nilsson A, Hammarlund C. Hyperbaric oxygen therapy facilitates healing of chronic foot ulcers in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2010;33:998–1003
Google ScholarCrossref PubMed
98. Santema KTB, Stoekenbroek RM, Koelemay MJW, et al.; DAMO2CLES Study Group. Hyperbaric oxygen therapy in the treatment of ischemic lower- extremity ulcers in patients with diabetes: results of the DAMO2CLES multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2018;41:112–119
Google ScholarCrossref PubMed

99. Fedorko L, Bowen JM, Jones W, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2016;39:392–399
Google ScholarCrossref PubMed
100. Laliou RC, Brouwer RJ, Ubbink DT, Hoencamp R, Bol Raap R, van Hulst RA. Hyperbaric oxygen therapy for nonischemic diabetic ulcers: a systematic review. *Wound Repair Regen* 2020;28:266–275
Google ScholarCrossref PubMed
101. Niederauer MQ, Michalek JE, Liu Q, Papas KK, Lavery LA, Armstrong DG. Continuous diffusion of oxygen improves diabetic foot ulcer healing when compared with a placebo control: a randomised, double-blind, multicentre study. *J Wound Care* 2018;27(Suppl. 9):S30–S45
Google ScholarCrossref PubMed
102. Serena TE, Bullock NM, Cole W, Lantis J, Li L, Moore S, et al. Topical oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers: a multicentre, open, randomised controlled clinical trial. *J Wound Care* 2021;30(Suppl. 5):S7–S14
Google ScholarCrossref PubMed
103. Sun XK, Li R, Yang XL, Yuan L. Efficacy and safety of topical oxygen therapy for diabetic foot ulcers: an updated systematic review and meta-analysis. *Int Wound J*. 5 May 2022 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/iwj.13830
104. Frykberg RG. Topical wound oxygen therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers. *Medicina (Kaunas)* 2021;57:917
Google ScholarCrossref PubMed
105. Sethi A, Khambhayta Y, Vas P. Topical oxygen therapy for healing diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis of randomised control trials. *Health Sci Rep* 2022;3:100028
Google Scholar
106. van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, et al.; International Working Group on the Diabetic Foot. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review. *Diabetes Metab Res Rev* 2016;32(Suppl. 1):84–98
Google ScholarCrossref PubMed
107. Frykberg RG, Vileikyte L, Boulton AJM, Armstrong DG. The at-risk diabetic foot: time to focus on prevention. *Diabetes Care* 2022;45:e144–e145
Google ScholarCrossref PubMed

13. Літні люди / люди похилого віку: Стандарти лікування при діабеті 2023 (оновлення)

Рекомендації

13.1 Розгляньте оцінку медичної, психологічної, функціональної (здатності до самокерування) та соціальної геріатричної сфери у літніх людей, щоб створити основу для визначення цілей та терапевтичних підходів до лікування діабету. **В**

13.2 Скринінг геріатричних синдромів (тобто, поліпрагмазії, когнітивних порушень, депресії, нетримання сечі, падінь та постійного болю) у дорослих, оскільки вони можуть впливати на самолікування діабету та знижувати якість життя. **В**

Цукровий діабет є дуже поширеним станом здоров'я серед людей, що старіють. Більше чверті людей у віці старше 65 років страждають на діабет, а половина літніх людей мають преддіабет (1,2), і, як очікується, кількість людей похилого віку, які живуть із цими захворюваннями, швидко зростатиме в найближчі десятиліття. Діабет у літніх людей також є дуже неоднорідним станом. У той час як діабет 2 типу переважає як серед старшого населення, так і серед молодого населення, поліпшення доставки інсуліну, технологій і догляду за останні кілька десятиліть призвело до збільшення кількості людей з діабетом 1 типу в дитинстві і у дорослих, які виживають і процвітають в останні десятиліття. При оцінці літніх людей з діабетом важливо точно класифікувати тип діабету, а також інші фактори, включаючи тривалість діабету, наявність ускладнень і проблеми, пов'язані з лікуванням, такі як страх гіпоглікемії. Скринінг на ускладнення діабету у літніх людей слід індивідуалізувати та періодично переглядати, оскільки результати скринінгових тестів можуть впливати на цілі та терапевтичні підходи (3-5). Люди похилого віку з діабетом мають більш високі показники передчасної смерті, функціональної інвалідності, прискореної втрати м'язової маси та супутніх захворювань, таких як гіпертонія, ішемічна хвороба серця та інсульт, ніж ті, хто не має діабету. У той же час літні люди, які страждають на діабет, також схильні до більшого ризику, ніж інші літні люди, через декілька поширених геріатричних синдромів, таких як поліпрагмазія, когнітивні порушення, депресія, нетримання сечі, травмуючі падіння та постійний біль (1). Ці умови можуть вплинути на здатність самолікуватися на цукровий діабет літніх людей та якість життя, якщо їх не вирішувати

(2,6,7). Див. Розділ 4 «Комплексна медична оцінка та оцінка супутніх захворювань» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S004>), щодо цілого ряду питань, які розглядають, як опікувати літніх людей з діабетом.

Описана вище комплексна оцінка може забезпечити основу для визначення цілей та терапевтичних підходів (8-10), включаючи те, чи є доречним направлення на освіту з самокерування діабетом (коли виникають ускладнюючі фактори або коли відбуваються переходи у догляді), або чи існуючий режим занадто складний для здатності пацієнта до самоконтролю або доглядачів, які надають допомогу (11). Особливу увагу слід приділити ускладненням, які можуть розвинути протягом короткого періоду часу та/або можуть суттєво погіршити функціональний статус, такі як ускладнення нижніх кінцівок. Зверніться до консенсусної доповіді Американської діабетичної асоціації (ADA) «Діабет у літніх людей» (3).

НЕЙРОКОГНІТИВНА ФУНКЦІЯ

Рекомендація

13.3 Скринінг для раннього виявлення легких когнітивних порушень або деменції слід проводити для дорослих віком 65 років і старше під час першого відвідування та щороку відповідно. **B**

Літні люди, які страждають на діабет, мають вищий ризик зниження когнітивних здібностей та інституціоналізації (12,13). Прояви когнітивних порушень варіюється від тонкої виконавчої дисфункції до втрати пам'яті та явної деменції. Люди, які страждають на діабет, мають вищі випадки деменції, хвороби Альцгеймера та судинної деменції, ніж люди з нормальною толерантністю до глюкози (14). Поганий контроль рівня глікемії пов'язаний із зниженням когнітивної функції (15,16), а більша тривалість діабету пов'язана з погіршенням когнітивних функцій. Проводяться постійні дослідження, що визначають, чи запобігання або затримка початку діабету може допомогти підтримати когнітивні функції у літніх людей. Однак дослідження, що вивчають ефекти інтенсивного глікемічного контролю та контролю тиску крові на конкретні цільові показники, не продемонстрували зменшення зниження функції мозку (17,18).

Клінічні випробування конкретних втручань, включаючи інгібітори холінестерази та антагоністи глутаматергії, не показали позитивних терапевтичних переваг у підтримці або суттєвому поліпшенні когнітивної функції або попередженні когнітивного спаду (19). Пілотні дослідження у пацієнтів з легкими когнітивними порушеннями, що оцінюють потенційні переваги інтраназальної інсулінотерапії та терапії метформіном, дають уявлення про майбутні клінічні випробування та механістичні дослідження (20-23).

Незважаючи на нестачу терапії для запобігання або виправлення когнітивного зниження, раннє виявлення когнітивних порушень має важливі наслідки для лікування діабету. Наявність когнітивних порушень може зробити для клініцистів складним завданням допомогти своїм пацієнтам досягти індивідуальних цілей глікемії, артеріального тиску та ліпідів. Когнітивна дисфункція ускладнює пацієнтам виконання складних завдань щодо самообслуговування (24), таких як моніторинг глюкози та регулювання доз інсуліну. Це також заважає їх здатності належним чином підтримувати час прийому їжі та зміст дієти. Коли клініцисти ведуть лікування пацієнтів з когнітивною дисфункцією, дуже важливо спростити схеми прийому препаратів та полегшити та залучити відповідну структуру підтримки, яка допоможе пацієнтові у всіх аспектах догляду.

Літніх людей, які страждають на цукровий діабет, слід ретельно обстежувати та контролювати на предмет когнітивних порушень (2). Для виявлення когнітивних порушень доступні кілька простих інструментів оцінки (24,25), такі як Мінімальне обстеження психічного стану (26), Mini-Cog (27) та Монреальська когнітивна оцінка (28), які можуть допомогти ідентифікувати пацієнтів вимагає нейропсихологічної оцінки, особливо тих, у кого є підозра на деменцію (тобто втрата пам'яті та зниження їхньої основної та інструментальної діяльності у повсякденному житті). Щорічний скринінг призначений для дорослих віком від 65 років для раннього виявлення легких когнітивних порушень або деменції (4,29). Скринінг на когнітивні

порушення слід додатково розглянути, коли у пацієнта спостерігається значне зниження клінічного статусу через посилення проблем із самообслуговуванням, таких як помилки в підрахунку дози інсуліну, складний підрахунок вуглеводів, пропуск їжі, пропущені дози інсуліну та труднощі розпізнавання, запобігання або лікування гіпоглікемії. Люди, які виявили позитивний результат на когнітивні порушення, повинні отримати відповідну діагностичну оцінку, включаючи направлення до лікаря з питань поведінки для офіційної когнітивної / нейропсихологічної оцінки (30).

ГІПОГЛІКЕМІЯ

Рекомендації

13.4 Оскільки у літніх людей, які страждають на діабет, ризик гіпоглікемії більший, ніж у молодих людей, епізоди гіпоглікемії слід з'ясовувати та розглядати під час регулярних відвідувань. **В**

13.5 Для літніх людей з діабетом 1 типу слід розглянути можливість постійного моніторингу глюкози для зменшення гіпоглікемії. **А**

13.6 Для літніх людей з цукровим діабетом 2 типу, які застосовують багаторазові добові дози інсуліну, слід розглянути можливість безперервного моніторингу рівня глюкози для поліпшення глікемічних результатів і зниження варіабельності глюкози. **В**

13.7 Для літніх людей з діабетом 1 типу розглянути можливість використання автоматизованих систем доставки інсуліну **В** та інших передових пристроїв доставки інсуліну, таких як розумні ручки **Е**, для зниження ризику гіпоглікемії, виходячи з індивідуальних здібностей.

Літні люди мають більший ризик гіпоглікемії з багатьох причин, включаючи дефіцит інсуліну, що вимагає терапії інсуліном, та прогресуючу ниркову недостатність (31). Як описано вище, у старших дорослих спостерігаються вищі показники неідентифікованих когнітивних порушень та деменції, що призводить до труднощів у дотриманні складних заходів самообслуговування (наприклад, моніторинг глюкози, корекція дози інсуліну тощо). Зниження когнітивної функції пов'язане з підвищеним ризиком гіпоглікемії, і навпаки, важка гіпоглікемія пов'язана з підвищеним ризиком деменції (32,33). Тому, як обговорювалось у Рекомендації 13.3, важливо регулярно проводити скринінг літніх людей на предмет когнітивних порушень та деменції та обговорювати результати з пацієнтами та їх доглядачами.

Пацієнтів та їх доглядачів слід регулярно запитувати про гіпоглікемію (наприклад, вибрані запитання у профілі діабету) (34) та неінформованість про гіпоглікемію (35). Пацієнтів похилого віку також можна стратифікувати на майбутній ризик розвитку гіпоглікемії за допомогою перевірених калькуляторів ризику (наприклад, модель гіпоглікемії Кайзера) (36). Важливим кроком до зменшення ризику гіпоглікемії є визначення того, чи пропускає пацієнт їжу, чи ненавмисно повторює дози своїх ліків. Можливо, доведеться скоригувати глікемічні цілі та фармакологічні схеми, щоб мінімізувати появу гіпоглікемічних подій (2). Ця рекомендація підтверджується спостереженнями з численних рандомізованих контрольованих досліджень, таких як дослідження «Дія для контролю серцево-судинного ризику при діабеті» (ACCORD) та «Випробування діабету у справах ветеранів» (VADT), які показали, що протоколи інтенсивного лікування, націлені на A1C, складають < 6,0% із складними схемами прийому препаратів суттєво збільшив ризик гіпоглікемії, яка потребує допомоги, порівняно зі стандартним лікуванням (37,38). Однак ці схеми інтенсивного лікування включали широке застосування інсуліну та мінімальне використання агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 (GLP-1), і вони передували наявності інгібіторів натрію-глюкози котранспортер 2 (SGLT2).

Для літніх пацієнтів з діабетом 1 типу постійний моніторинг глюкози (CGM) може бути іншим підходом до зниження ризику гіпоглікемії (39). У Wireless Innovation in Seniors with Diabetes Mellitus/бездротових інноваціях у людей похилого віку під час дослідження цукрового діабету (WISDM) пацієнтів старше 60 років з діабетом 1 типу рандомізували на CGM або стандартний моніторинг глюкози в крові (BGM). Протягом 6 місяців використання CGM

призвело до невеликого, але статистично значущого скорочення часу, проведеного з гіпоглікемією (рівень глюкози < 70 мг/дл), порівняно з рутинним моніторингом тест-смужками за допомогою стандартного BGM (скоригована різниця в лікуванні, - 1,9% [- 27 хв на день] ; 95% ДІ від - 2,8% до -1,1% [від -40 до -16 хв на день]; P < 0,001) (40,41). Серед вторинних результатів глікемічна варіабельність знижувалася при застосуванні СБМГ, що відображалось збільшенням часу перебування в діапазоні від 8 до 95 мг/дл на 6% (0% ДІ 11,5–70,180). Продовження дослідження на 6 місяців продемонструвало, що ці переваги зберігалися до року (42). Ці та інші короткострокові випробування підтверджуються даними спостережень дослідження Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC), яке вказує на те, що серед літніх людей (середній вік 58 років) з давнім діабетом 1 типу рутинне використання CGM та інсулінової помпи було пов'язано з меншою кількістю гіпоглікемічних подій та гіперглікемічних екскурсій та нижчими рівнями А1С (43). Незважаючи на те, що нинішня доказова база для літніх людей передусім стосується діабету 1 типу, CGM може бути варіантом для пацієнтів літнього віку з діабетом 2 типу, які використовують багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну (див. Розділ 7 «Технологія діабету»). Дослідження DIAMOND (багаторазові щоденні ін'єкції та безперервний моніторинг глюкози при діабеті) продемонструвало, що у дорослих ≥ 60 років з діабетом типу 1 або типу 2, які використовують багаторазові щоденні ін'єкції, використання БМРГК було пов'язане з поліпшенням А1С і зниженням глікемічної варіабельності (45). Інша популяція, для якої БМРГК може відігравати все більшу роль, - це люди похилого віку з фізичними або когнітивними обмеженнями, які потребують моніторингу рівня глюкози в крові.

Наявність точних пристроїв БМРГК, які можуть взаємодіяти з інсуліновими помпами через Bluetooth, дозволила розробити передові алгоритми подачі інсуліну для помп. Ці алгоритми поділяються на дві категорії: прогностичні алгоритми низької глюкози суспензії, які автоматично відключають доставку інсуліну, якщо гіпоглікемічна подія неминуча, і гібридні алгоритми замкнутого циклу, які автоматично коригують швидкість інфузії інсуліну на основі зворотного зв'язку від БМРГК, щоб підтримувати рівень глюкози в цільовому діапазоні. Було показано, що передові пристрої доставки інсуліну покращують глікемічні результати як у дітей, так і у дорослих з діабетом 1 типу. Більшість випробувань цих пристроїв включали широке коло людей з діабетом 1 типу, але відносно мало літніх людей. Нещодавно було опубліковано два невеликих рандомізованих контрольованих дослідження за участю літніх людей. Дослідження Senior Adult Closed Loop (ORACL) за участю 30 літніх людей (середній вік 67 років) з діабетом 1 типу показало, що гібридна стратегія доставки інсуліну із замкнутим циклом була пов'язана зі значним поліпшенням часу в діапазоні в порівнянні з помповою терапією з сенсорним доповненням (46). Більше того, вони виявили невеликі, але значні зниження гіпоглікемії за допомогою гібридної стратегії замкнутого циклу. Boughton et al. (47) повідомили про результати відкритого клінічного випробування кросовер-дизайну за участю 37 літніх людей (≥ 60 років), в якому 16 тижнів лікування гібридною вдосконаленою системою доставки інсуліну із замкнутим циклом порівнювалися з помповою терапією з сенсорним доповненням. Вони виявили, що гібридна доставка інсуліну із замкнутим циклом покращила частку часу, коли глюкоза перебувала в діапазоні, в основному завдяки зниженню гіперглікемії. На відміну від дослідження ORACL, істотних відмінностей в гіпоглікемії не спостерігалось. Обидва дослідження включали літніх людей, рівень глюкози в крові яких відносно добре контролювався (середнє значення А1С $\sim 7,4\%$), і обидва використовували кросоверну конструкцію, порівнюючи гібридну доставку інсуліну замкнутого циклу з помповою терапією з сенсорним доповненням. Ці дослідження є першим доказом того, що літні люди з давнім діабетом 1 типу можуть успішно використовувати передові технології доставки інсуліну для поліпшення глікемічних результатів, як це було помічено у молодих груп населення. Використання таких технологій слід періодично переоцінювати, оскільки тягар може переважити переваги у тих, у кого знижується когнітивний або функціональний статус.

ЦІЛІ ЛІКУВАННЯ

Рекомендації

13.8 Літні люди, які в цілому здорові з невеликою кількістю супутніх хронічних захворювань та інтактною когнітивною функцією та функціональним статусом, повинні мати нижчі глікемічні цілі (такі як $A1C < 7,0-7,5\%$ [53-58 ммоль/моль]), тоді як ті, у кого є кілька супутніх хронічних захворювань, когнітивні порушення або функціональна залежність повинні мати менш жорсткі глікемічні цілі (такі як $A1C < 8,0-8,5\%$ [64-69 ммоль/моль]). **C**

13.9 Глікемічні цілі для деяких людей похилого віку можна розумно послабити як частину індивідуального догляду, але гіперглікемії, що призводить до симптомів або ризику гострих ускладнень гіперглікемії, слід уникати у всіх пацієнтів. **C**

13.10 Скринінг на ускладнення діабету повинен бути індивідуальним у літніх людей. Особливу увагу слід приділити ускладненням, які призвели б до функціональних порушень. **C**

13.11 Лікування артеріальної гіпертензії до індивідуальних цільових рівнів показано у більшості літніх людей. **C**

13.12 Лікування інших факторів серцево-судинного ризику повинно бути індивідуальним у дорослих людей з урахуванням часових рамок вигоди. Ліпідознижуюча терапія та терапія аспірином можуть принести користь тим, у кого очікувана тривалість життя, принаймні рівна тимчасовим рамкам досліджень первинної профілактики або вторинного втручання. **E**

Догляд за літніми людьми з діабетом ускладнюється їх клінічною, когнітивною та функціональною неоднорідністю. У деяких людей похилого віку цукровий діабет розвинувся роками раніше та мають суттєві ускладнення, інші нещодавно діагностувались і, можливо, мали роки недіагностованого діабету з наслідками ускладнень, а в інших людей старшого віку може бути справді недавно почате захворювання з незначними ускладненнями (40). У деяких людей похилого віку, які страждають на цукровий діабет, є інші основні хронічні захворювання, суттєва супутня патологія, пов'язана з діабетом, обмежена когнітивна чи фізична робота або слабкість (41,42). Інші люди похилого віку, які страждають на цукровий діабет, мало коморбідні та активні. Тривалість життя дуже варіюється, але часто довша, ніж уявляють клініцисти. Доступні численні прогностичні інструменти щодо тривалості життя для літніх людей (43), включаючи інструменти, спеціально розроблені для літніх людей, які страждають на діабет (44). Надавачі, які доглядають за літніми людьми, хворими на діабет, повинні приймати цю неоднорідність, враховуючи при встановленні та визначенні пріоритетів цілей лікування (9,10) (таблиця 12.1). Крім того, на початку лікування у літніх людей, які страждають на цукровий діабет, слід проводити оцінку знань щодо лікування та самоконтролю, медичної грамотності та математичної грамотності (числення). Див. Рис. 6.2 щодо факторів, пов'язаних із пацієнтом та захворюваннями, які слід враховувати при визначенні індивідуалізованих цілей глікемії.

$A1C$ використовується як стандартний біомаркер для контролю глікемії у всіх пацієнтів з діабетом, але може мати обмеження у пацієнтів, які мають захворювання, що впливають на обмін еритроцитів (див. Розділ 2 «Класифікація та діагностика діабету», <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>, для додаткових деталей щодо обмежень $A1C$) (45). Багато станів, пов'язаних із збільшенням обміну еритроцитів, таких як гемодіаліз, нещодавня втрата крові або переливання крові або терапія еритропоетином, часто спостерігаються у літніх людей і можуть помилково збільшувати або зменшувати рівень $A1C$. У цих випадках для встановлення цілей слід використовувати показники глюкози в крові плазми, які вимірюються тест-смужкою та сенсорними датчиками (таблиця 12.1).

Здорові пацієнти з хорошим функціональним статусом

Існує небагато довгострокових досліджень серед людей похилого віку, які демонструють переваги інтенсивного контролю рівня глікемії, артеріального тиску та ліпідів. Пацієнти, від яких можна очікувати, що вони проживуть достатньо довго, щоб скористатися перевагами довготривалого лікування цукрового діабету, які мають хорошу когнітивну та фізичну функцію та вирішили зробити це шляхом спільного прийняття рішень, можуть лікуватися за допомогою терапевтичних втручань та цілей, подібних до для молодих дорослих з діабетом (таблиця 12.1).

Таблиця 13.1. Основи для розгляду цілей лікування глікемії, артеріального тиску та дисліпідемії у літніх людей з діабетом

Характеристики пацієнта/стан здоров'я	Обґрунтування	Розумна мета А1С ‡	Глюкоза натще або до їжі	Глюкоза перед сном	Кров'яний тиск	Ліпіди
Здоровий (кілька супутніх хронічних захворювань, когнітивний і функціональний статус без порушень)	Більша очікувана тривалість життя	<7,0–7,5% (53–58 ммоль/моль)	80–130 мг/дл (4,4–7,2 ммоль/л)	80–180 мг/дл (4,4–10,0 ммоль/л)	<140/90 мм рт.ст.	Статин, якщо немає протипоказань або непереносимості
Складний/середній (кілька супутніх хронічних захворювань * або 2+ інструментальних порушення ADL або когнітивні порушення легкого та помірного ступеня)	Проміжна тривалість життя, що залишилася, високий тягар лікування, вразливість до гіпоглікемії, ризик падіння	<8,0% (64 ммоль/моль)	90–150 мг/дл (5,0–8,3 ммоль/л)	100–180 мг/дл (5,6–10,0 ммоль/л)	<140/90 мм рт.ст.	Статин, якщо немає протипоказань або непереносимості
Дуже складне/погане здоров'я (ЛТК або термінальна стадія хронічних захворювань ** або когнітивні порушення від помірного до тяжкого або порушення ADL 2+)	Обмежена очікувана тривалість життя робить користь невизначеною	Уникайте покладатися на А1С; Рішення щодо контролю рівня глюкози повинні ґрунтуватися на уникненні гіпоглікемії та симптоматично ї гіперглікемії	100–180 мг/дл (5,6–10,0 ммоль/л)	110–200 мг/дл (6,1–11,1 ммоль/л)	<150/90 мм рт.ст.	Розгляньте ймовірність користі від статину

Ця таблиця представляє консенсусну основу для розгляду цілей лікування глікемії, артеріального тиску та дисліпідемії у людей похилого віку з діабетом. Категорії характеристики хворого є загальними поняттями. Не кожен пацієнт однозначно підпадає під певну категорію. Важливим аспектом індивідуалізації лікування є врахування переваг пацієнта та опікуна. Крім того, стан здоров'я та переваги пацієнта можуть змінюватися з часом. ADL, повсякденна діяльність; LTC, довгостроковий догляд. ‡Нижча ціль А1С може бути встановлена для особи, якщо її можна досягти без рецидивуючої чи тяжкої гіпоглікемії чи надмірного тягаря лікування. *Супутні хронічні захворювання є достатньо серйозними, щоб вимагати прийому ліків або контролю способу життя, і можуть включати артрит, рак, серцеву недостатність, депресію, емфізему легень, падіння, гіпертонію, нетримання сечі, хронічну хворобу нирок 3 або гіршої стадії, інфаркт міокарда та інсульт. «Кілька» означає принаймні три, але у багатьох пацієнтів може бути п'ять або більше (60). **Наявність однієї термінальної стадії хронічного захворювання, такого як серцева недостатність 3–4 стадії або кисневозалежна хвороба легенів, хронічна хвороба нирок, що потребує діалізу, або неконтрольований метастатичний рак, може викликати значні симптоми або погіршення функціонального стану та значно скоротити тривалість життя тривалість. Адаптовано з Kirkman et al. (3).

Як і у всіх хворих на цукровий діабет, освіта щодо самообслуговування діабету та підтримка самоконтролю діабету є життєво важливими компонентами лікування цукрового діабету для людей похилого віку та їхніх доглядачів. Знання та навички самоврядування слід переоцінювати, коли вносяться зміни в режим або коли функціональні здібності людини

зменшуються. Крім того, зниження або погіршення здатності виконувати поведінку щодо самообслуговування діабету може бути ознакою того, що пацієнту потрібне направлення на когнітивну та фізичну функціональну оцінку з використанням нормованих за віком інструментів оцінки, а також допоможе встановити структуру підтримки для лікування діабету (3,29).

Пацієнти з ускладненнями та зниженою функціональністю

Для пацієнтів із запущеними ускладненнями діабету, супутніми захворюваннями, що обмежують життя, або значними когнітивними або функціональними порушеннями, розумно встановлювати менш інтенсивні глікемічні цілі (таблиця 12.1). Фактори, які слід враховувати при індивідуалізації глікемічних цілей, викладені на рис. 6.2. Ці пацієнти рідше отримують вигоду від зменшення ризику розвитку мікросудинних ускладнень і частіше страждають від серйозних побічних ефектів від гіпоглікемії. Однак пацієнти з погано контрольованим діабетом можуть зазнати гострих ускладнень діабету, включаючи дегідратацію, погане загоєння ран та гіперглікемічну гіперосмолярну кому. Глікемічні цілі повинні, як мінімум, уникати цих наслідків.

Вразливі пацієнти в кінці життя

Для пацієнтів, які отримують паліативну допомогу та догляд в кінці життя, основна увага повинна бути спрямована на уникнення гіпоглікемії та симптоматичної гіперглікемії, одночасно зменшуючи тягар управління глікемією. Таким чином, коли розвивається органна недостатність, декілька агентів доведеться деінтенсифікувати або припинити. Для вмираючого пацієнта більшість засобів для лікування діабету 2 типу можуть бути вилучені (46). Однак у цьому сценарії немає єдиної думки щодо лікування діабету 1 типу (47). Для отримання додаткової інформації дивіться розділ ДОГЛЯД В КІНЦІ ЖИТТЯ нижче.

Поза глікемічним контролем

Хоча контроль гіперглікемії може бути важливим у людей старшого віку з діабетом, більше зниження захворюваності та смертності, швидше за все, є результатом контролю інших факторів серцево-судинного ризику, а не лише жорсткого контролю глікемії. У клінічних випробуваннях є вагомі докази значення лікування гіпертонії у літніх людей (48,49), причому лікування гіпертонії до індивідуалізованих цільових рівнів зазначено у більшості. Існує менше доказів гіполіпідемічної терапії та терапії аспірином, хоча користь від цих заходів для первинної профілактики та вторинного втручання, ймовірно, стосуватиметься людей похилого віку, тривалість життя яких дорівнює або перевищує часові рамки клінічних випробувань.

УПРАВЛІННЯ СПОСОБУ ЖИТТЯ

Рекомендації

13.13 Для літніх людей рекомендується оптимальне харчування та споживання білка; слід заохочувати регулярні фізичні вправи, включаючи аеробну активність, фізичні вправи на вагу та/або тренування на стійкість, у всіх літніх людей, які можуть безпечно займатися такими видами діяльності. **В**

13.14 Для людей похилого віку з діабетом 2 типу, надмірною вагою / ожирінням та здатністю безпечно займатися спортом, інтенсивне втручання у спосіб життя, орієнтоване на зміни дієти, фізичну активність помірну втрату маси тіла (наприклад, 5-7%) слід розглядати з огляду на її переваги для якості життя, рухливості та фізичного функціонування та контролю фактора серцево-метаболічного ризику. **А**

Діабет у населення, що старіє, пов'язаний зі зниженням м'язової сили, поганою якістю м'язів та прискореною втратою м'язової маси, що може призвести до саркопенії та/або остеопенії (51,52). Цукровий діабет також визнаний незалежним фактором ризику слабкості. Слабкість характеризується зниженням фізичної працездатності та підвищеним ризиком погіршення стану здоров'я через фізіологічну вразливість та функціональні або психосоціальні стресові фактори.

При недостатньому харчуванні, особливо при недостатньому споживанні білка, може збільшуватися ризик саркопенії та слабкості у літніх людей. Керування слабкості при цукровому діабеті включає оптимальне харчування з достатнім споживанням білка в поєднанні з програмою вправ, що включає аеробні тренування та тренування з опором (53,54).

Багато людей похилого віку з діабетом типу 2 також страждають від надмірної маси тіла або ожиріння, і буде користь від інтенсивного втручання у спосіб життя. Випробування «Дія для охорони здоров'я при діабеті» (Look AHEAD) описано в розділі 8 «Управління ожирінням для лікування діабету типу 2» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S008>). У дослідженні брали участь пацієнти віком від 45 до 74 років і вимагали, щоб пацієнти могли виконати максимальний тест на фізичні навантаження (55,56). Хоча дослідження Look AHEAD не дозволило досягти основного результату зменшення серцево-судинних подій, інтенсивне втручання у спосіб життя мало кілька клінічних переваг, важливих для якості життя пацієнтів старшого віку. Переваги включали втрату маси тіла, поліпшення фізичної напруженості, підвищення рівня холестерину ЛПВЩ, зниження систолічного артеріального тиску, зниження рівня А1С та зменшення окружності талії (57). Крім того, кілька підгруп, включаючи учасників, які втратили щонайменше 10% від базової маси тіла на 1 рік, мали покращені серцево-судинні результати (58). Контроль фактора ризику був покращений завдяки зменшенню використання антигіпертензивних препаратів, статинів та інсуліну (59). В аналізах з віковим розшаруванням пацієнти похилого віку (60 - ранні 70-ті роки) мали подібні переваги порівняно з пацієнтами молодшого віку (60,61). Крім того, втручання у спосіб життя принесло вигоду для відповідних результатів старіння, таких як краща фізична функція та якість життя (62-65).

ФАРМАКОЛОГІЧНА ТЕРАПІЯ

Рекомендації

13.15 Літнім людям із цукровим діабетом 2 типу з підвищеним ризиком гіпоглікемії перевагу надають класам медикаментів із низьким ризиком гіпоглікемії. **В**

13.16 Надмірне лікування діабету є поширеним явищем у літніх людей, і його слід уникати. **В**

13.17 Рекомендується деінтенсифікація цілей лікування для зниження ризику гіпоглікемії, якщо її можна досягти в межах індивідуальної цілі А1С. **В**

13.18 Рекомендується спрощення комплексних планів лікування (особливо інсуліну), щоб зменшити ризик гіпоглікемії та поліпрагмазії та зменшити тягар захворювання, якщо цього можна досягти в межах індивідуальної цілі А1С. **В**

13.19 Враховуйте витрати на лікування та правила страхового покриття під час розробки планів лікування, щоб зменшити ризик пов'язаних з вартістю бар'єрів для дотримання. **В**

Особливої обережності вимагає призначення та моніторинг фармакологічних методів лікування у літніх людей (66). Див. Рис. 9.1 для загальних рекомендацій щодо зниження рівня глюкози для дорослих із діабетом 2 типу та таблиці 9.1 щодо специфічних для пацієнта та препаратів факторів, які слід враховувати при виборі засобів, що знижують рівень глюкози. Вартість може бути важливим фактором, особливо, оскільки літні люди, як правило, отримують багато ліків і живуть на фіксованих доходах (67). Відповідно, витрати на догляд та правила страхового покриття слід враховувати при розробці планів лікування, щоб зменшити ризик невідповідності витрат (68,69). Див. таблицю 9.2 та таблицю 9.3 щодо середньої щомісячної вартості в США неінсулінознижувальних засобів та інсуліну відповідно. Важливе значення має відповідність складності схеми лікування самоздатності пацієнтів літнього віку та їх доступній соціальній та медичній підтримці. Багато людей похилого віку, які страждають на цукровий діабет, намагаються підтримувати часті режими моніторингу глюкози в крові та ін'єкції інсуліну, яких вони дотримувались раніше, можливо, протягом багатьох десятиліть, оскільки вони розвивають захворювання, які можуть погіршити їх здатність безпечно дотримуватися свого режиму. Слід встановити індивідуальні глікемічні цілі (рис. 6.2) та періодично коригувати їх на основі співіснуючих хронічних захворювань, когнітивних функцій та функціонального стану (2).

Жорсткий контроль рівня глікемії у літніх людей з безліччю захворювань вважається необхідним для лікування та пов'язаний із підвищеним ризиком гіпоглікемії; на жаль, надмірне лікування є поширеним явищем у клінічній практиці (50,70-73).

Деінтенсифікація схем у пацієнтів, які приймають неінсулінознижуючі ліки, може бути досягнута або зниженням дози, або припиненням прийому деяких ліків, доки зберігаються індивідуальні глікемічні цілі. Коли виявляється, що пацієнти мають режим інсуліну зі складністю, що перевищує їх здатність до самокерування, зниження дози інсуліну може бути недостатнім (74). Показано, що спрощення режиму прийому інсуліну з урахуванням можливостей самоконтролю людини та їх наявна соціальна та медична підтримка в цих ситуаціях зменшує гіпоглікемію та дистрес пов'язаний з захворюванням, без погіршення глікемічного контролю (75-77). На рисунку 12.1 зображено алгоритм, який можна використовувати для спрощення режиму інсуліну (75). Зараз існує безліч досліджень, що оцінюють протоколи деінтенсифікації, які, як правило, демонструють, що деінтенсифікація є безпечною і, можливо, корисною для літніх людей (78). У таблиці 12.2 наведено приклади та обґрунтування ситуацій, коли спрощення деінтенсифікації та / або інсулінового режиму може бути доречним у літніх людей.

Таблиця 13.2. Міркування щодо спрощення режиму лікування та деінтенсифікації/припинення лікування у літніх людей з діабетом (75,79)

Характеристики пацієнта/стан здоров'я	Розумна мета A1C/лікування	Обґрунтування міркування /	Коли може знадобитися спрощення режиму?	Коли може знадобитися деінтенсифікація/депрескрипція лікування?
Здоровий (кілька супутніх хронічних захворювань, непорушений когнітивний і функціональний статус)	A1C <7,0–7,5% (53–58 ммоль/моль)	<ul style="list-style-type: none"> Загалом пацієнти можуть виконувати складні завдання для підтримки належного глікемічного контролю, коли здоров'я стабільне Під час гострого захворювання пацієнти можуть бути більш схильні до ризику помилок у введенні або дозуванні, що може призвести до гіпоглікемії, падінь, переломів тощо. 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо у пацієнтів, які отримують інсулінотерапію (незалежно від A1C), виникає важка або рецидивуюча гіпоглікемія Якщо спостерігаються значні коливання рівня глюкози Якщо після гострого захворювання відбувається когнітивне або функціональне погіршення 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо тяжка або рецидивна гіпоглікемія виникає у пацієнтів, які отримують неінсулінотерапію, з високим ризиком гіпоглікемії (незалежно від A1C) Якщо спостерігаються значні коливання рівня глюкози За наявності поліпрагмазії
Складний/середній (кілька супутніх хронічних захворювань або 2+ інструментальні порушення ADL або легкі та помірні когнітивні порушення)	A1C <8,0% (64 ммоль/моль)	<ul style="list-style-type: none"> Супутні захворювання можуть вплинути на здатність до самоконтролю та здатність уникати гіпоглікемії Композиції препаратів тривалої дії можуть зменшити навантаження на таблетки та ускладнити схему лікування 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо важка або рецидивуюча гіпоглікемія виникає у пацієнтів, які отримують інсулінотерапію (навіть якщо A1C є відповідним) Якщо не вдається впоратися зі складним режимом інсуліну Якщо є значні зміни в соціальних обставинах, такі як втрата опікуна, 	<ul style="list-style-type: none"> Якщо важка або рецидивна гіпоглікемія виникає у пацієнтів, які отримують неінсулінотерапію, з високим ризиком гіпоглікемії (навіть якщо A1C є відповідним) Якщо спостерігаються значні відхилення рівня глюкози За наявності поліпрагмазії

			зміна життєвої ситуації , або фінансові труднощі	
Пацієнти, які проживають у громаді, отримують догляд у закладі кваліфікованого догляду для короточасної реабілітації	Уникайте покладатися на АІС Цільовий рівень глюкози: 100–200 мг/дл (5,55–11,1 ммоль/л)	<ul style="list-style-type: none"> • Контроль глікемії важливий для одужання, загоєння ран, гідратації та запобігання інфекціям • Пацієнти, які одужують після хвороби, можливо, не повернулися до вихідних когнітивних функцій на момент виписки • Розглянемо тип підтримки, яку пацієнт отримуватиме вдома 	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо під час госпіталізації режим лікування ускладнився, у багатьох випадках доцільно відновити догоспіталізаційний режим лікування під час реабілітації. 	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо госпіталізація з приводу гострого захворювання призвела до втрати ваги, анорексії, короточасного зниження когнітивних функцій та/або втрати фізичної працездатності
Дуже складний/поганий стан здоров'я (хронічні захворювання на термінальній стадії або хронічні захворювання, когнітивні порушення від помірного до тяжкого або порушення ADL 2+)	Уникайте покладатися на АІС. Уникайте гіпоглікемії та симптоматичної гіперглікемії	<ul style="list-style-type: none"> • Жорсткий контроль глікемії не приносить переваг у цій популяції • Слід уникати гіпоглікемії • Найважливішими результатами є підтримка когнітивного та функціонального статусу 	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо пацієнт перебуває на схемі лікування інсуліном і бажає зменшити кількість ін'єкцій і вимірювань рівня глюкози в крові за допомогою пальця щодня • Якщо пацієнт має непослідовний режим харчування 	<ul style="list-style-type: none"> • При застосуванні неінсулінових препаратів із високим ризиком гіпоглікемії в контексті когнітивної дисфункції, депресії, анорексії або непослідовного режиму харчування • Якщо прийом будь-яких ліків без очевидних переваг
Наприкінці життя	Уникайте гіпоглікемії та симптоматичної гіперглікемії	<ul style="list-style-type: none"> • Мета полягає в тому, щоб забезпечити комфорт і уникнути завдань або втручань, які викликають біль або дискомфорт • Опікуни важливі для надання медичної допомоги та підтримки якості життя 	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо є біль або дискомфорт, викликаний лікуванням (наприклад, ін'єкціями або пальцями) 	<ul style="list-style-type: none"> • Якщо опікун відчуває надмірний стрес через складність лікування • Якщо приймаєте будь-які ліки без явної користі щодо покращення симптомів та/або комфорту

Спрощення режиму лікування стосується зміни стратегії для зменшення складності режиму лікування (наприклад, менша кількість разів введення, менше перевірок рівня глюкози в крові) і зменшення потреби в обчисленнях (таких як обчислення інсуліну за ковзною шкалою або обчислення співвідношення інсулін-вуглеводи). Деінтенсифікація/зменшення призначення відноситься до зменшення дози або частоти введення лікування або повного припинення лікування. ADL, повсякденна діяльність; LTC, довгостроковий догляд.

Спрощення режиму лікування стосується зміни стратегії зменшення складності режиму прийому ліків, наприклад, зменшення часу прийому, менше перевірки рівня глюкози в крові та зменшення потреби в розрахунках (таких як розрахунки інсуліну з ковзною шкалою або розрахунки інсуліну та вуглеводів). Деінтенсифікація / депресія стосується зменшення дози або частоти введення лікування або припинення лікування взагалі.

ADL, діяльність у повсякденному житті.

Метформін

Метформін є препаратом першої лінії для літніх людей з діабетом 2 типу. Недавні дослідження показали, що його можна безпечно застосовувати у пацієнтів із розрахунковою

швидкістю клубочкової фільтрації ≥ 30 мл/хв/1,73 м² (81). Однак, він протипоказаний у пацієнтів з підтвердженою нирковою недостатністю і повинен використовуватись з обережністю у пацієнтів з порушенням функції печінки або застійною серцевою недостатністю, оскільки підвищується ризик лактатацидозу. Метформін можна тимчасово припинити перед процедурами, під час госпіталізації та коли гострі захворювання можуть порушити роботу нирок або печінки. Крім того, метформін може спричинити побічні ефекти з боку шлунково-кишкового тракту та зниження апетиту, що може бути проблематичним для деяких літніх людей. Зменшення або елімінація метформіну може бути необхідним для пацієнтів, які відчувають стійкі шлунково-кишкові побічні ефекти.

Тіазолідиніони

Тіазолідиніони, якщо їх взагалі застосовувати, слід обережно застосовувати тим пацієнтам, які перебувають на інсулінотерапії, а також пацієнтам, які страждають на застійну серцеву недостатність, остеопороз, падіння або переломи та / або макулярний набряк (82,83).

Секретагоги інсуліну.

Сульфонілсечовини та інші секретагоги інсуліну пов'язані з гіпоглікемією, і їх слід застосовувати з обережністю. При їх використанні переважними є сульфонілсечовини з меншою тривалістю дії, такі як гліпізид або глімепірид. Глібурид є довготривалою сульфонілсечовиною, і його слід уникати у літніх людей (84).

Терапія на основі інкретину

Пероральні інгібітори дипептидилпептидази 4 (DPP-4) мають незначну кількість побічних ефектів та мінімальний ризик гіпоглікемії, однак їх вартість може стати перешкодою для деяких літніх пацієнтів. Інгібітори DPP-4 не збільшують основних несприятливих наслідків для серцево-судинної системи (85). В ході випробувань цього класу препаратів, схоже, відсутні взаємодії за віковими групами (86-88). Проблема інтерпретації віково-стратифікованих аналізів цього класу лікарських засобів та інших досліджень серцево-судинних результатів полягає в тому, що, хоча більшість цих аналізів були попередньо визначеними, вони не мали можливості виявити відмінності.

Агоністи рецепторів GLP-1 продемонстрували користь для серцево-судинної системи серед пацієнтів із встановленою атеросклеротичною серцево-судинною патологією (ССЗ), і новіші дослідження розширюють наше розуміння їх користі в інших популяціях (85). Див. Розділ 9 «Фармакологічний підхід до глікемічного лікування» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S009>) та розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» (<https://doi.org/10.2337/dc21S010>) для більш широкого обговорення щодо конкретних показань для цього класу. Стратифікований аналіз кількох випробувань цього класу препаратів вказує на складну взаємодію з віком. У дослідженні Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results: Ліраглутид вплив та дія на діабет: Оцінка результатів серцево-судинних результатів (LEADER) з ліраглутидом у пацієнтів віком 50 років із ССЗ на початковому рівні спостерігалось зниження первинного результату ($n = 7,598$; коефіцієнт ризику [HR] 0,83), тоді як у віці ≥ 60 років без встановленого ССЗ мали суттєво несприятливий результат ($n = 1,742$; HR 1,20, $P = 0,04$), за винятком невеликої підгрупи осіб віком ≥ 75 років (89,90). Подібну тенденцію спостерігали в дослідженні Harmony Outcomes з альбіглутидом, порівнюючи учасників віком < 65 років з тими, хто віком 65-75 років, та меншою групою ≥ 75 років (91). Хоча дані щодо цього класу для пацієнтів старшого віку продовжують зростати, існує ряд практичних питань, які слід враховувати для пацієнтів літнього віку. Ці препарати є ін'єкційними препаратами (за винятком перорального семаглутиду) (92), які потребують зорових, рухових та когнітивних навичок для належного введення. Вони також можуть бути пов'язані з нудотою, блювотою та діареєю. З огляду на шлунково-кишкові побічні ефекти цього класу, агоністи рецепторів GLP-1 не можуть бути кращими у пацієнтів літнього віку, які страждають на незрозумілу втрату маси тіла.

Інгібітори натрію – глюкози котранспортер 2

Інгібітори SGLT2 вводяться перорально, що може бути зручним для людей похилого віку з діабетом. У пацієнтів із встановленим АСССЗ ці агенти виявляють корисний вплив (85).

Встановлено, що цей клас засобів також є корисним для пацієнтів із серцевою недостатністю та уповільнює прогресування ХХН. Див. Розділ 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S009>) та розділ 10 «Серцево-судинні захворювання та управління ризиками» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S010>) для більш широкої дискусії щодо показань до цього класу агентів. Стратифікований аналіз випробувань цього класу препаратів показує, що пацієнти старшого віку мають подібні або більші переваги, ніж молоді пацієнти (93-95). Доки розуміння клінічних переваг цього класу еволюціонує, побічні ефекти, такі як виснаження об'єму, можуть бути більшими за частоту у старших пацієнтів.

Інсулінотерапія

Застосування інсулінотерапії вимагає, щоб пацієнти або особи, що доглядають за ними, мали хороші зорові та моторичні здібності та когнітивні здібності. Інсулінотерапія покладається на здатність пацієнта старшого віку вводити інсулін самостійно або за сприянням доглядача. Дози інсуліну слід титрувати для досягнення індивідуальних цілей глікемії та для уникнення гіпоглікемії.

Ін'єкційна терапія базального інсуліну один раз на добу асоціюється з мінімальними побічними ефектами і може бути розумним варіантом у багатьох літніх пацієнтів. Багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну можуть бути занадто складними для пацієнтів старшого віку з розвиненими ускладненнями діабету, супутніми хронічними захворюваннями, або обмеженим функціональним статусом. Рисунок 12.1 забезпечує потенційний підхід до спрощення режиму інсуліну.

Спрощення комплексної інсулінотерапії

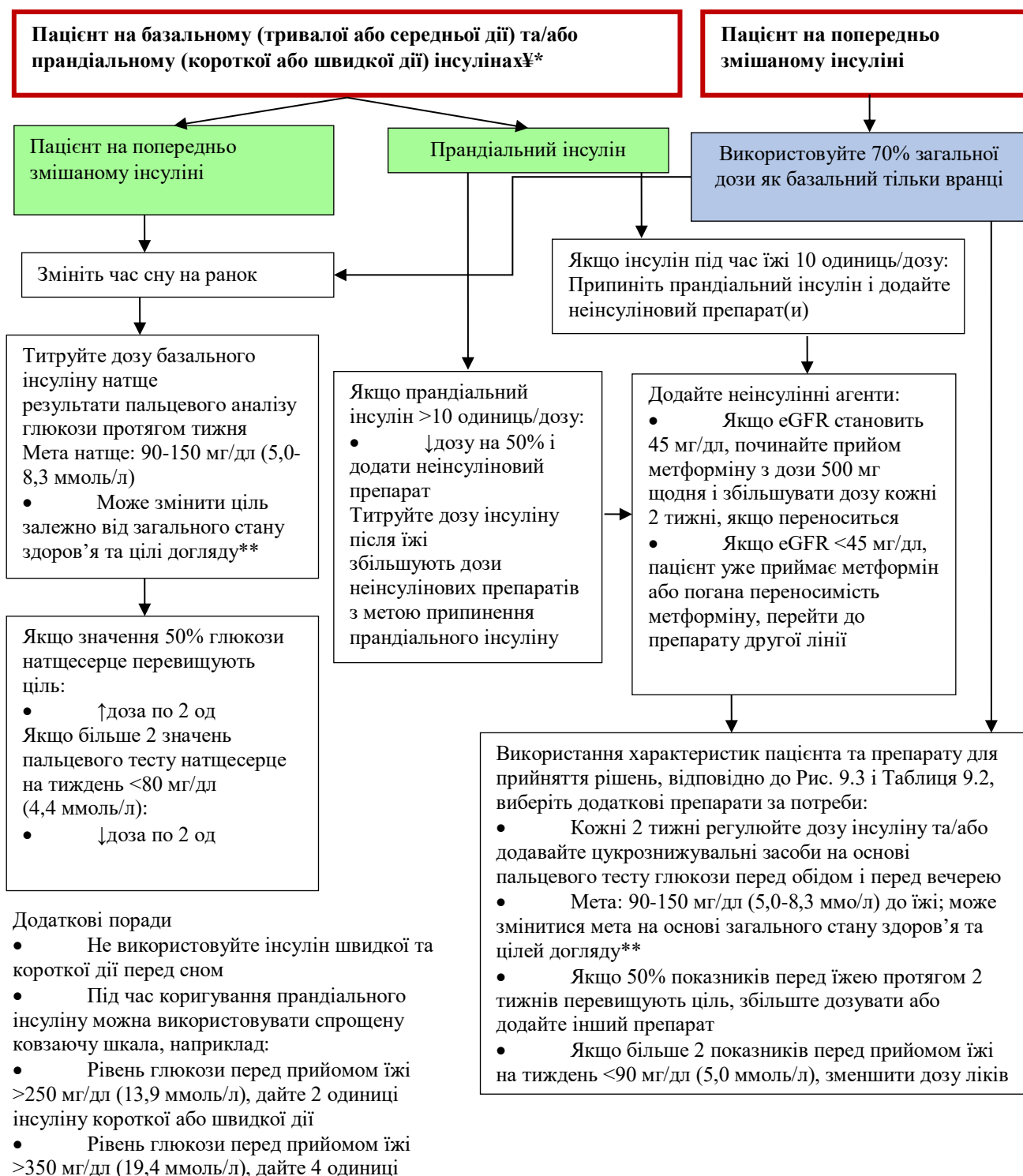


Рисунок 13.1. Алгоритм спрощення режиму введення інсуліну для літніх пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу. eGFR, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації. *Базальні інсуліни: гларгін U-100 і U-300, детемір, деглудек і людський NPH. **Див. таблицю 13.1. †Прандіальні інсуліни: короткої дії (звичайний людський інсулін) або швидкодіючі (лізпро, аспарт, глулізін). §Попередньо змішані інсуліни: продукти 70/30, 75/25 і 50/50. Адаптовано з дозволу Munshi та колег (75,79,80).

Інші фактори, які слід врахувати

Потреби літніх людей, хворих на цукровий діабет, та їхніх опікунів/доглядачів повинні бути оцінені відповідно до розробленого плану допомоги. Порушення соціального функціонування може знизити якість життя цих пацієнтів та підвищити ризик від функціональної залежності (7). Потрібно враховувати життєву ситуацію пацієнта, оскільки це може вплинути на лікування діабету та потреби у підтримці. Мережі соціальної та інструментальної підтримки (наприклад, дорослі діти, особи, що доглядають за ними), які надають інструментальну чи емоційну підтримку людям похилого віку, які страждають на діабет, повинні бути включені в обговорення питань управління діабетом та спільне прийняття рішень.

Літні люди, які перебувають у закладах, що в допоміжних житлових приміщеннях, можуть не мати допомоги у призначенні власних ліків, тоді як ті, хто проживає в будинку для престарілих (громадських центрах), можуть повністю покладатися на план догляду та підтримку медсестер. Тим, хто отримує паліативну допомогу (з хоспісом або без нього), може знадобитися підхід, який підкреслює комфорт та управління симптомами, одночасно деактивуючи суворий контроль обміну речовин та артеріального тиску.

СПЕЦІАЛЬНІ ВАРІАНТИ ДЛЯ ЛІТНІХ ЛЮДЕЙ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

Частково завдяки успіху сучасного лікування діабету, пацієнти з діабетом 1 типу живуть довше, і кількість цих пацієнтів старше 65 років зростає (96-99). Багато рекомендацій у цьому розділі щодо всебічної геріатричної оцінки та персоналізації цілей та методів лікування безпосередньо стосуються людей похилого віку з діабетом 1 типу; однак ця група людей має унікальні проблеми і потребує чітких міркувань щодо лікування (100). Інсулін є важливою життєзберігаючою терапією для хворих на діабет 1 типу, на відміну від хворих на цукровий діабет 2 типу. Щоб уникнути діабетичного кетоацидозу, літнім людям із діабетом 1 типу потрібна форма базового інсуліну, навіть коли вони не можуть приймати їжу. Інсулін може надходити через інсулінову помпу або ін'єкції. CGM схвалений для використання Medicare і може зіграти вирішальну роль у поліпшенні рівня A1C, зменшенні глікемічної мінливості та зменшенні ризику гіпоглікемії (101) (див. Розділ 7 «Технологія діабету», <https://doi.org/10.2337/dc21-S007> та розділ 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії», <https://doi.org/10.2337/dc21S009>). У пацієнтів старшого віку з діабетом 1 типу введення інсуліну може ускладнитися, оскільки виникають ускладнення, когнітивні порушення та функціональні порушення. Це підвищує важливість доглядачів у житті цих пацієнтів. Пацієнтам із похилим віком, які страждають на діабет 1 типу, потрібні місця для довготривалого догляду (long-term care-LTC) (тобто будинків престарілих та кваліфікованих установ для догляду), і, на жаль, ці пацієнти стикаються з надавачами, які не знайомі з інсуліновими помпами або CGM. Деякі надавачі можуть не знати про різницю між діабетом 1 та 2 типу. У цих випадках пацієнт або його сім'я можуть бути більш знайомі з лікуванням діабету, ніж надавачі. Рекомендується навчання відповідного допоміжного персоналу та надавачів послуг з реабілітації та установ LTC щодо дозування інсуліну та використання помп та CGM як частина загальної освіти щодо діабету (див. Рекомендації 12.17 та 12.18).

ЛІКУВАННЯ У КВАЛІФІКОВАНИХ МЕДИЧНИХ ЗАКЛАДАХ І БУДИНКАХ ПРЕСТАРІЛИХ

Рекомендації

13.17 Розгляньте можливість вивчення дисципліни для персоналу служб довготривалого догляду та реабілітації для поліпшення управління літніми людьми, які страждають на цукровий діабет. **Е**

13.18 Пацієнтам із діабетом, які перебувають у закладах довготривалого догляду, потрібна ретельна оцінка, щоб встановити індивідуальні глікемічні цілі та зробити відповідний вибір препаратів, що знижують рівень глюкози, на основі їх клінічного та функціонального стану. **Е**

Лікування діабету в умовах LTC є унікальним. Індивідуалізація медичного обслуговування важлива для всіх пацієнтів; однак практичні вказівки потрібні медичним працівникам, а також персоналу LTC та доглядачам (102). Навчання повинно включати виявлення діабету та інституційну оцінку якості. Установи LTC повинні розробити власну політику та процедури для запобігання та лікування гіпоглікемії.

Ресурси

Співробітники закладів LTC повинні отримати відповідну освіту щодо діабету, щоб поліпшити управління літніми хворими на діабет. Лікування для кожного пацієнта повинно бути індивідуальним. Спеціальні міркування щодо лікування включають необхідність уникати як гіпоглікемії, так і ускладнень гіперглікемії (2,103). Для отримання додаткової інформації дивіться заяву про позицію ADA «Лікування діабету в умовах тривалого догляду та будинках престарілих» (102).

Рекомендації з харчування

Літня людина, який проживає в установі LTC, може мати нерегулярне та непередбачуване споживання їжі, недоїдання, анорексію та порушення ковтання. Більше того, терапевтичні дієти можуть ненавмисно призвести до зменшення споживання їжі та сприятимуть ненавмисній втраті маси тіла та недоїданню. Дієта, пристосована до культури, уподобань та особистих цілей пацієнта, може підвищити якість життя, задоволеність їжею та стан харчування (104). Може бути корисно давати інсулін після їжі, щоб переконатися, що доза відповідає кількості вуглеводів, які пацієнт споживає під час їжі.

Гіпоглікемія

Літні люди, які страждають на цукровий діабет при LTC, особливо вразливі до гіпоглікемії. Вони мають непропорційно велику кількість клінічних ускладнень та супутніх захворювань, які можуть збільшити ризик гіпоглікемії: порушення когнітивної та ниркової функції, уповільнена гормональна регуляція та контррегуляція, неоптимальна гідратація, мінливий апетит та харчування, поліпрагмазія та уповільнена кишкова абсорбція (105). Пероральні препарати можуть досягти глікемічних результатів у популяціях LTC, подібних до базального інсуліну (70,106).

Інше міркування щодо встановлення LTC полягає в тому, що, на відміну від лікарняних, від медичних працівників не вимагається щоденна оцінка пацієнтів. Відповідно до федеральних керівних принципів, оцінки повинні проводитись принаймні кожні 30 днів протягом перших 90 днів після госпіталізації, а потім принаймні раз на 60 днів. Хоча на практиці пацієнтів насправді можна бачити частіше, стурбованість полягає в тому, що пацієнти можуть мати неконтрольований рівень глюкози або більші відхилення від норми без повідомлення лікаря. Надавачі можуть вносити корективи в схеми лікування телефоном, факсом або особисто безпосередньо в установах LTC, за умови, що їм своєчасно повідомляють про проблеми з управлінням глюкозою в крові із стандартизованої системи оповіщення. Можна розглянути таку стратегію оповіщення:

1. негайно зателефонуйте надавачу у випадках низького рівня глюкози в крові (< 70 мг/дл [3,9 ммоль/л]).

2. Телефонуйте якомога швидше, коли:

а) значення глюкози становить 70-100 мг/дл (3,9-5,6 ммоль/л) (може знадобитися коригувати режим),

б) показники глюкози складають > 250 мг/дл (13,9 ммоль/л) з 24-годинним періодом,

в) показники глюкози складають > 300 мг/дл (16,7 ммоль/л) протягом 2 днів поспіль,

г) будь-яке значення занадто велике для глюкометра, або

д) пацієнт хворобливий, має блювоту, симптоматичну гіперглікемію або поганий прийом через рот.

ДОГЛЯД В КІНЦІ ЖИТТЯ

Рекомендації

13.19 Коли паліативна допомога потрібна літнім людям з діабетом, постачальники повинні розпочати бесіди щодо цілей та інтенсивності допомоги. Строгий контроль рівня глюкози та артеріального тиску може не бути необхідним **Е**, і зменшення терапії може бути доцільним. Подібним чином інтенсивність лікування ліпідів може бути послаблена, і скасування ліпідознижуючої терапії може бути доцільним. **А**

13.20 Загальний комфорт, запобігання тяжким симптомам та збереження якості життя та гідності є основними цілями лікування цукрового діабету в кінці життя. **С**

Ведення літньої людини в кінці життя, яка отримує паліативні ліки або догляд у хоспісі, є унікальною ситуацією. Загалом паліативна медицина сприяє підвищенню комфорту, контролю та профілактики симптомів (біль, гіпоглікемія, гіперглікемія та дегідратація), а також збереженню гідності та якості життя у пацієнтів з обмеженою тривалістю життя (103,107). В умовах паліативної допомоги надавачі повинні розпочати бесіди щодо цілей та інтенсивності допомоги при цукровому діабеті; суворий контроль рівня глюкози та артеріального тиску може не узгоджуватися з досягненням комфорту та якості життя. У багатоцентровому дослідженні було встановлено, що призначення статинів серед пацієнтів, які перебувають на паліативній допомозі, покращує якість життя, тоді як подібні дані щодо контролю рівня глюкози та артеріального тиску поки відсутні (108-110). Пацієнт має право відмовитись від тестування та лікування, якщо надавачі можуть розглянути питання про лікування та обмеження діагностичного тестування, включаючи зменшення частоти моніторингу рівня глюкози в крові (111,112). Цілі глюкози повинні бути спрямовані на запобігання гіпоглікемії та гіперглікемії. Лікувальні заходи повинні враховувати якість життя. Необхідний ретельний контроль прийому через рот. У процесі прийняття рішень може знадобитися залучення пацієнта, сім'ї та тих, хто доглядає, що призведе до розробки плану допомоги, який є одночасно зручним та ефективним для цілей лікування (113). Фармакологічна терапія може включати пероральні препарати першої лінії з подальшим спрощеним режимом інсуліну. При необхідності може бути застосований базальний інсулін у супроводі пероральних препаратів і без інсуліну швидкої дії. Агенти, які можуть викликати шлунково-кишкові симптоми, такі як нудота або надмірна втрата маси тіла, можуть бути невдалим вибором у цьому режимі. У міру прогресування симптомів деякі засоби можуть повільно зменшуватися та припинятися.

Були запропоновані різні категорії пацієнтів для лікування діабету у пацієнтів із запущеним захворюванням (47).

1. Стабільний пацієнт: Продовжуйте попередній режим лікування пацієнта, зосереджуючи увагу на профілактиці гіпоглікемії та лікуванні гіперглікемії за допомогою тесту на глюкозу в крові, підтримуючи низький рівень ниркового порогу глюкози. Існує дуже мала роль для моніторингу та зниження рівня А1С.

2. Пацієнт з органною недостатністю: запобігання гіпоглікемії є більш значущим. Необхідно запобігати зневодненню та лікувати його. У людей з діабетом 1 типу введення інсуліну може бути зменшено, оскільки пероральне споживання їжі зменшується, але не слід припиняти. Для тих, хто страждає на діабет 2 типу, слід зменшити дозу препаратів, які можуть спричинити гіпоглікемію. Основна мета – уникнути гіпоглікемії, враховуючи значення глюкози на верхньому рівні бажаного цільового діапазону.

3. Пацієнт, який вмирає: для пацієнтів з діабетом 2 типу припинення прийому всіх ліків може бути розумним підходом, оскільки пацієнти навряд чи прийматимуть перорально. У пацієнтів з діабетом 1 типу єдиної думки немає, але невелика кількість базального інсуліну може підтримувати рівень глюкози та запобігати гострим гіперглікемічним ускладненням.

Список літератури

1. Laiteerapong N, Huang E. Diabetes in older adults. In Diabetes in America. 3rd ed. Cowie C, Casagrande S, Menke A, et al., Eds. Bethesda, MD, National Institutes of Health, 2017, pp. 16.11–16.26 (NIH publ. no. 17-1468)

2. Centers for Disease Control and Prevention. National Diabetes Statistics Report: estimates of diabetes and its burden in the United States, 2020. Accessed 9 October 2020. Available from <https://www.cdc.gov/diabetes/pdfs/data/statistics/national-diabetes-statistics-report.pdf>
3. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults. *Diabetes Care* 2012;35:2650–2664
4. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2126–2140
5. Institute of Medicine of the National Academies. Cognitive Aging: Progress in Understanding and Opportunities for Action, 2015. Accessed 9 October 2020. Available from <http://nationalacademies.org/hmd/Reports/2015/Cognitive-Aging.aspx>
6. Sudore RL, Karter AJ, Huang ES, et al. Symptom burden of adults with type 2 diabetes across the disease course: diabetes & aging study. *J Gen Intern Med* 2012;27:1674–1681
7. Laiteerapong N, Karter AJ, Liu JY, et al. Correlates of quality of life in older adults with diabetes: the diabetes & aging study. *Diabetes Care* 2011;34:1749–1753
8. McClintockMK, DaleW, Laumann EO, Waite L. Empirical redefinition of comprehensive health and well-being in the older adults of the United States. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2016;113:E3071–E3080
9. Laiteerapong N, Iveniuk J, John PM, Laumann EO, Huang ES. Classification of older adults who have diabetes by comorbid conditions, United States, 2005–2006. *Prev Chronic Dis* 2012;9:E100
10. Blaum C, Cigolle CT, Boyd C, et al. Clinical complexity in middle-aged and older adults with diabetes: the Health and Retirement Study. *Med Care* 2010;48:327–334
11. Cukierman T, Gerstein HC, Williamson JD. Cognitive decline and dementia in diabetes– systematic overview of prospective observational studies. *Diabetologia* 2005;48:2460–2469
12. Roberts RO, Knopman DS, Przybelski SA, et al. Association of type 2 diabetes with brain atrophy and cognitive impairment. *Neurology* 2014;82:1132–1141
13. Xu WL, von Strauss E, Qiu CX, Winblad B, Fratiglioni L. Uncontrolled diabetes increases the risk of Alzheimer’s disease: a populationbased cohort study. *Diabetologia* 2009;52: 1031–1039
14. Yaffe K, Falvey C, Hamilton N, et al. Diabetes, glucose control, and 9-year cognitive decline among older adults without dementia. *Arch Neurol* 2012;69:1170–1175
15. Rawlings AM, Sharrett AR, Schneider ALC, et al. Diabetes in midlife and cognitive change over 20 years: a cohort study. *Ann Intern Med* 2014;161:785–793
16. Launer LJ, Miller ME, Williamson JD, et al.; ACCORD MIND investigators. Effects of intensive glucose lowering on brain structure and function in people with type 2 diabetes (ACCORD MIND): a randomised open-label substudy. *Lancet Neurol* 2011;10:969–977
17. Murray AM, Hsu F-C, Williamson JD, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On Memory in Diabetes (ACCORDION MIND) Investigators. ACCORDION MIND: results of the observational extension of the ACCORD MIND randomised trial. *Diabetologia* 2017;60: 69–80
18. Ghezzi L, Scarpini E, Galimberti D. Diseasemodifying drugs in Alzheimer’s disease. *Drug Des Devel Ther* 2013;7:1471–1478
19. Craft S, Baker LD, Montine TJ, et al. Intranasal insulin therapy for Alzheimer disease and amnesic mild cognitive impairment: a pilot clinical trial. *Arch Neurol* 2012;69:29–38
20. Freiherr J, Hallschmid M, Frey WH 2nd, et al. Intranasal insulin as a treatment for Alzheimer’s disease: a review of basic research and clinical evidence. *CNS Drugs* 2013;27:505–514
21. Alagiakrishnan K, Sankaralingam S, GhoshM, Mereu L, Senior P. Antidiabetic drugs and their potential role in treating mild cognitive impairment and Alzheimer’s disease. *Discov Med* 2013; 16:277–286
22. Tomlin A, Sinclair A. The influence of cognition on self-management of type 2 diabetes in older people. *Psychol Res Behav Manag* 2016;9: 7–20
23. National Institute on Aging. Assessing cognitive impairment in older patients. Accessed 9 October 2020. Available from <https://www.nia.nih.gov/health/assessing-cognitive-impairmentolder-patients>
24. Alzheimer’s Association. Cognitive Assessment: Alzheimer’s Disease and Dementia. Accessed 9 October 2020. Available from: <https://alz.org/professionals/healthcare-professionals/cognitive-assessment>
25. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Minimal state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189–198
26. Borson S, Scanlan JM, Chen P, GanguliM. The Mini-Cog as a screen for dementia: validation in a population-based sample. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51:1451–1454
27. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:695–699
28. Moreno G, Mangione CM, Kimbro L, Vaisberg E; American Geriatrics Society Expert Panel on Care of Older Adults with Diabetes Mellitus. Guidelines abstracted from the American Geriatrics Society Guidelines for Improving the Care of Older Adults with Diabetes Mellitus: 2013 update. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:2020–2026
29. American Psychological Association. Guidelines for the evaluation of dementia and age-related cognitive change. Accessed 9 October 2020. Available from <http://www.apa.org/practice/guidelines/dementia.aspx>
30. Lee AK, Lee CJ, Huang ES, Sharrett AR, Coresh J, Selvin E. Risk factors for severe hypoglycemia in black and white adults with diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Diabetes Care* 2017;40:1661–1667

31. Feinkohl I, Aung PP, Keller M, et al.; Edinburgh Type 2 Diabetes Study (ET2DS) Investigators. Severe hypoglycemia and cognitive decline in older people with type 2 diabetes: the Edinburgh type 2 diabetes study. *Diabetes Care* 2014; 37:507–515
32. Lee AK, Rawlings AM, Lee CJ, et al. Severe hypoglycaemia, mild cognitive impairment, dementia and brain volumes in older adults with type 2 diabetes: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) cohort study. *Diabetologia* 2018;61:1956–1965
33. Fitzgerald JT, DavisWK, Connell CM, Hess GE, Funnell MM, Hiss RG. Development and validation of the Diabetes Care Profile. *Eval Health Prof* 1996;19:208–230
34. Clarke WL, Cox DJ, Gonder-Frederick LA, Julian D, Schlundt D, Polonsky W. Reduced awareness of hypoglycemia in adults with IDDM: a prospective study of hypoglycemic frequency and associated symptoms. *Diabetes Care* 1995;18: 517–522
35. Karter AJ, Warton EM, Lipska KJ, et al. Development and validation of a tool to identify patients with type 2 diabetes at high risk of hypoglycemia-related emergency department or hospital use. *JAMA Intern Med* 2017;177:1461– 1470
36. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al.; Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358: 2545–2559
37. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2009;360:129–139
38. Carlson AL, Kanapka LG, Miller KM, et al.; WISDM Study Group. Hypoglycemia and glycemic control in older adults with type 1 diabetes: baseline results from the WISDM study. *J Diabetes Sci Technol* 21 December 2019 [Epub ahead of print]. DOI: 1932296819894974
39. Pratley RE, Kanapka LG, Rickels MR, et al.; Wireless Innovation for Seniors With Diabetes Mellitus (WISDM) Study Group. Effect of continuous glucose monitoring on hypoglycemia in older adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2397–2406
40. Selvin E, Coresh J, Brancati FL. The burden and treatment of diabetes in elderly individuals in the U.S. *Diabetes Care* 2006;29:2415–2419
41. Bandeen-Roche K, Seplaki CL, Huang J, et al. Frailty in older adults: a nationally representative profile in the United States. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:1427–1434
42. Kalyani RR, Tian J, Xue Q-L, et al. Hyperglycemia and incidence of frailty and lower extremity mobility limitations in older women. *J Am Geriatr Soc* 2012;60:1701–1707
43. Pilla SJ, Schoenborn NL, Maruthur NM, Huang ES. Approaches to risk assessment among older patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2019; 19:59
44. Griffith KN, Prentice JC, Mohr DC, Conlin PR. Predicting 5- and 10-year mortality risk in older adults with diabetes. *Diabetes Care* 2020;43: 1724–1731
45. NGSP. Factors that interfere with HbA1c test results. Accessed 9 October 2020. Available from <http://www.ngsp.org/factors.asp>
46. Sinclair A, Dunning T, Colagiuri S. IDF Global Guideline For Managing Older People With Type 2 Diabetes. Brussels, Belgium, International Diabetes Federation, 2013
47. Angelo M, Ruchalski C, Sproge BJ. An approach to diabetes mellitus in hospice and palliative medicine. *J Palliat Med* 2011;14:83–87
48. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med* 2008;358:1887–1898
49. de Boer IH, Bangalore S, Benetos A, et al. Diabetes and hypertension: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:1273–1284
50. Arnold SV, Lipska KJ, Wang J, Seman L, Mehta SN, Kosiborod M. Use of intensive glycemic management in older adults with diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc* 2018;66:1190– 1194
51. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al. Decreased muscle strength and quality in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes* 2006;55:1813–1818
52. Park SW, Goodpaster BH, Strotmeyer ES, et al.; Health, Aging, and Body Composition Study. Accelerated loss of skeletal muscle strength in older adults with type 2 diabetes: the health, aging, and body composition study. *Diabetes Care* 2007;30:1507–1512
53. Villareal DT, Chode S, Parimi N, et al. Weight loss, exercise, or both and physical function in obese older adults. *N Engl J Med* 2011;364:1218– 1229
54. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, et al. Aerobic or resistance exercise, or both, in dieting obese older adults. *N Engl J Med* 2017;376:1943– 1955
55. Curtis JM, Horton ES, Bahnson J, et al.; Look AHEAD Research Group. Prevalence and predictors of abnormal cardiovascular responses to exercise testing among individuals with type 2 diabetes: the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diabetes Care* 2010;33:901– 907
56. Bray G, Gregg E, Haffner S, et al.; Look Ahead Research Group. Baseline characteristics of the randomised cohort from the Look AHEAD (Action for Health in Diabetes) study. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:202–215
57. Wing RR, Bolin P, Brancati FL, et al.; Look AHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:145–154

58. Gregg EW, Jakicic JM, Blackburn G, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of the magnitude of weight loss and changes in physical fitness with long-term cardiovascular disease outcomes in overweight or obese people with type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the Look AHEAD randomised clinical trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2016;4:913–921
59. Gregg EW, Chen H, Wagenknecht LE, et al.; Look AHEAD Research Group. Association of an intensive lifestyle intervention with remission of type 2 diabetes. *JAMA* 2012;308: 2489–2496
60. Rejeski WJ, Bray GA, Chen S-H, et al.; Look AHEAD Research Group. Aging and physical function in type 2 diabetes: 8 years of an intensive lifestyle intervention. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2015;70:345–353
61. Espeland MA, Rejeski WJ, West DS, et al.; Action for Health in Diabetes Research Group. Intensive weight loss intervention in older individuals: results from the Action for Health in Diabetes Type 2 diabetes mellitus trial. *J Am Geriatr Soc* 2013;61:912–922
62. Houston DK, Neiberg RH, Miller ME, et al. Physical function following a long-term lifestyle intervention among middle aged and older adults with type 2 diabetes: the Look AHEAD study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2018;73:1552–1559
63. Simpson FR, Pajewski NM, Nicklas B, et al.; Indices for Accelerated Aging in Obesity and Diabetes Ancillary Study of the Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) Trial. Impact of multidomain lifestyle intervention on frailty through the lens of deficit accumulation in adults with type 2 diabetes mellitus. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2020;75:1921–1927
64. Espeland MA, Gaussoin SA, Bahnson J, et al. Impact of an 8-year intensive lifestyle intervention on an index of multimorbidity. *J Am Geriatr Soc* 2020;68:2249–2256
65. Gregg EW, Lin J, Bardenheier B, et al.; Look AHEAD Study Group. Impact of intensive lifestyle intervention on disability-free life expectancy: the Look AHEAD study. *Diabetes Care* 2018;41: 1040–1048
66. Valencia WM, Florez H. Pharmacological treatment of diabetes in older people. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:1192–1203
67. Zhang JX, Bhaumik D, Huang ES, Meltzer DO. Change in insurance status and cost-related medication non-adherence among older U.S. adults with diabetes from 2010 to 2014. *J Health Econ* 2018;4:7
68. Schmittiel JA, Steers N, Duru OK, et al. Patient-provider communication regarding drug costs in Medicare Part D beneficiaries with diabetes: a TRIAD study. *BMC Health Serv Res* 2010;10:164
69. Patel MR, Resnicow K, Lang I, Kraus K, Heisler M. Solutions to address diabetes-related financial burden and cost-related nonadherence: results from a pilot study. *Health Educ Behav* 2018; 45:101–111
70. Andreassen LM, Sandberg S, Kristensen GBB, Sølvik UØ, Kjome RLS. Nursing home patients with diabetes: prevalence, drug treatment and glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105:102–109
71. Lipska KJ, Ross JS, Miao Y, Shah ND, Lee SJ, Steinman MA. Potential overtreatment of diabetes mellitus in older adults with tight glycemic control. *JAMA Intern Med* 2015;175: 356–362
72. Thorpe CT, Gellad WF, Good CB, et al. Tight glycemic control and use of hypoglycemic medications in older veterans with type 2 diabetes and comorbid dementia. *Diabetes Care* 2015;38: 588–595
73. McAlister FA, Youngson E, Eurich DT. Treatment deintensification is uncommon in adults with type 2 diabetes mellitus: a retrospective cohort study. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003514
74. Weiner JZ, Gopalan A, Mishra P, et al. Use and discontinuation of insulin treatment among adults aged 75 to 79 years with type 2 diabetes. *JAMA Intern Med* 2019;179: 1633–1641
75. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Simplification of insulin regimen in older adults and risk of hypoglycemia. *JAMA Intern Med* 2016;176:1023–1025
76. Sussman JB, Kerr EA, Saini SD, et al. Rates of deintensification of blood pressure and glycemic medication treatment based on levels of control and life expectancy in older patients with diabetes mellitus. *JAMA Intern Med* 2015;175: 1942–1949
77. Abdelhafiz AH, Sinclair AJ. Deintensification of hypoglycaemic medications—use of a systematic review approach to highlight safety concerns in older people with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2018;32:444–450
78. Seidu S, Kunutsor SK, Topsever P, Hambling CE, Cos FX, Khunti K. Deintensification in older patients with type 2 diabetes: a systematic review of approaches, rates and outcomes. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:1668–1679
79. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Liberating A1C goals in older adults may not protect against the risk of hypoglycemia. *J Diabetes Complications* 2017;31:1197–1199
80. Leung E, Wongrakpanich S, Munshi MN. Diabetes management in the elderly. *Diabetes Spectr* 2018;31:245–253
81. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, Bailey CJ, McGuire DK. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. *JAMA* 2014;312:2668–2675
82. Schwartz AV, Chen H, Ambrosius WT, et al. Effects of TZD use and discontinuation on fracture rates in ACCORD Bone Study. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:4059–4066
83. Billington EO, Grey A, Bolland MJ. The effect of thiazolidinediones on bone mineral density and bone turnover: systematic review and metaanalysis. *Diabetologia* 2015;58:2238–2246
84. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc* 2015;63:2227– 2246
85. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2018;41:2669–2701
86. Leiter LA, Teoh H, Braunwald E, et al.; SAVORTIMI 53 Steering Committee and Investigators. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. *Diabetes Care* 2015;38:1145–1153

87. Green JB, Bethel MA, Armstrong PW, et al.; TECOS Study Group. Effect of sitagliptin on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:232–242
88. White WB, Cannon CP, Heller SR, et al.; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013;369:1327–1335
89. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al.; LEADER Steering Committee; LEADER Trial Investigators. Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016;375: 311–322
90. Gilbert MP, Bain SC, Franek E, Jodar-Gimeno E, Nauck MA, Pratley R, et al. Effect of liraglutide on cardiovascular outcomes in elderly patients: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 2019;170:423–426
91. 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. *The Lancet* 2018;392:1519–1529
92. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019; 381:841–51
93. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al.; EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373: 2117–2128
94. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al.; CANVAS Program Collaborative Group. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:644– 657
95. Wiviott SD, Raz I, Bonaccorri MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A, et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380:347–357
96. Livingstone SJ, Levin D, Looker HC, et al.; Scottish Diabetes Research Network epidemiology group; Scottish Renal Registry. Estimated life expectancy in a Scottish cohort with type 1 diabetes, 2008–2010. *JAMA* 2015;313:37–44
97. Miller RG, Secrest AM, Sharma RK, Songer TJ, Orchard TJ. Improvements in the life expectancy of type 1 diabetes: the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications study cohort. *Diabetes* 2012;61:2987–2992
98. Bullard KM. Prevalence of diagnosed diabetes in adults by diabetes typed United States, 2016. *MMWR* 30 March 2018;67;359–361
99. Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LMB, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37:2034–2054
100. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004; 53:1614–1620
101. Ruedy KJ, Parkin CG, Riddlesworth TD, Graham C; DIAMOND Study Group. Continuous glucose monitoring in older adults with type 1 and type 2 diabetes using multiple daily injections of insulin: results from the DIAMOND trial. *J Diabetes Sci Technol* 2017;11: 1138–1146
102. Munshi MN, Florez H, Huang ES, et al. Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:308–318
103. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Manas L, ~ et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497–502
104. Dorner B, Friedrich EK, Posthauer ME. Practice paper of the American Dietetic Association: Individualized nutrition approaches for older adults in health care communities. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1554–1563
105. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpierrez GE. Update on diabetes in the elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:627–632.e2
106. Pasquel FJ, Powell W, Peng L, et al. A randomized controlled trial comparing treatment with oral agents and basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes in long-term care facilities. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3: e000104
107. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:275–286
108. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175: 691–700
109. Dunning T, Martin P. Palliative and end of life care of people with diabetes: issues, challenges and strategies. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:454–463
110. Bouça-Machado R, Rosario M, Alarcão J, ´Correia-Guedes L, Abreu D, Ferreira JJ. Clinical trials in palliative care: a systematic review of their methodological characteristics and of the quality of their reporting. *BMC Palliat Care* 2017; 16:10
111. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. Management of diabetes during the last days of life: attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med* 2006;20:197–203
112. Petrillo LA, Gan S, Jing B, Lang-Brown S, Boscardin WJ, Lee SJ. Hypoglycemia in hospice patients with type 2 diabetes in a national sample of nursing homes. *JAMA Intern Med* 2018;178: 713–715
113. Mallery LH, Ransom T, Steeves B, Cook B, Dunbar P, Moorhouse P. Evidence-informed guidelines for treating frail older adults with type 2 diabetes: from the Diabetes Care Program of Nova Scotia (DCPNS) and the Palliative and Therapeutic Harmonization (PATH) program. *J Am Med Dir Assoc* 2013; 14:801–808
114. Heise T, Nosek L, Rønn BB, et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1614–1620
115. Munshi MN, Florez H, Huang ES, et al. Management of diabetes in long-term care and skilled nursing facilities: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:308–318

116. Sinclair A, Morley JE, Rodriguez-Mañas L, et al. Diabetes mellitus in older people: position statement on behalf of the International Association of Gerontology and Geriatrics (IAGG), the European Diabetes Working Party for Older People (EDWPOP), and the International Task Force of Experts in Diabetes. *J Am Med Dir Assoc* 2012;13:497–502
117. Dorner B, Friedrich EK, Posthauer ME. Practice paper of the American Dietetic Association: individualized nutrition approaches for older adults in health care communities. *J Am Diet Assoc* 2010;110:1554–1563
118. Migdal A, Yarandi SS, Smiley D, Umpierrez GE. Update on diabetes in the elderly and in nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc* 2011;12:627–632.e2
119. Pasquel FJ, Powell W, Peng L, et al. A randomized controlled trial comparing treatment with oral agents and basal insulin in elderly patients with type 2 diabetes in long-term care facilities. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3:e000104
120. Quinn K, Hudson P, Dunning T. Diabetes management in patients receiving palliative care. *J Pain Symptom Manage* 2006;32:275–286
121. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH Jr, et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015;175:691–700
122. Dunning T, Martin P. Palliative and end of life care of people with diabetes: issues, challenges and strategies. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;143:454–463
123. Bouça-Machado R, Rosário M, Alarcão J, Correia-Guedes L, Abreu D, Ferreira JJ. Clinical trials in palliative care: a systematic review of their methodological characteristics and of the quality of their reporting. *BMC Palliat Care* 2017;16:10
124. Sheppard JP, Burt J, Lown M, et al.; OPTIMISE Investigators. Effect of antihypertensive medication reduction vs usual care on short-term blood pressure control in patients with hypertension aged 80 years and older: the OPTIMISE randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2039–2051
125. Ford-Dunn S, Smith A, Quin J. Management of diabetes during the last days of life: attitudes of consultant diabetologists and consultant palliative care physicians in the UK. *Palliat Med* 2006;20:197–203
126. Petrillo LA, Gan S, Jing B, Lang-Brown S, Boscardin WJ, Lee SJ. Hypoglycemia in hospice patients with type 2 diabetes in a national sample of nursing homes. *JAMA Intern Med* 2018;178:713–715
127. Mallery LH, Ransom T, Steeves B, Cook B, Dunbar P, Moorhouse P. Evidence-informed guidelines for treating frail older adults with type 2 diabetes: from the Diabetes Care Program of Nova Scotia (DCPNS) and the Palliative and Therapeutic Harmonization (PATH) program. *J Am Med Dir Assoc* 2013;14:801–808
128. Munshi MN, Slyne C, Segal AR, Saul N, Lyons C, Weinger K. Liberating A1C goals in older adults may not protect against the risk of hypoglycemia. *J Diabetes Complications* 2017;31:1197–1199

14. Діти та підлітки: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Лікування діабету у дітей та підлітків не може бути просто отримано із допомоги, яка регулярно надається дорослим з діабетом. Епідеміологія, патофізіологія, міркування щодо розвитку та відповідь на терапію при діабеті відрізняються від діабету у дорослих. Існують також відмінності в рекомендованому догляді за дітьми та підлітками з діабетом 1 типу, діабетом 2 типу та іншими формами дитячого діабету. Перший розділ стосується догляду за дітьми та підлітками з діабетом 1 типу, а наступний - догляду за дітьми та підлітками з діабетом 2 типу. Моногенний діабет (неонатальний діабет та діабет з настанням зрілості у молодих [MODY]) та діабет, пов'язаний з кістозним фіброзом/муковісцидозом, який часто є молодим, обговорюється у Розділі 2 «Класифікація та діагностика діабету» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S002>). Нарешті, у цьому розділі наведено вказівки щодо переходу медичної допомоги з педіатричної на дорослу особу, щоб переконатися, що континуум допомоги є належним, оскільки підліток з діабетом стає дорослим. Зважаючи на характер клінічних педіатричних досліджень, рекомендації для дітей та підлітків з діабетом рідше ґрунтуються на даних клінічних випробувань. Однак висновки експертів та огляд наявних та відповідних експериментальних даних узагальнені у висловлюваннях позицій Американської діабетичної асоціації (ADA) «Діабет 1 типу у дітей та підлітків» (1) та «Оцінка та лікування діабету 2 типу, що виник у молоді» (2). Консенсусний звіт ADA «Звіт про консенсусний діабет типу 2 молоді: сучасний стан, виклики та пріоритети» (3) характеризує діабет 2 типу у дітей та оцінює варіанти лікування, а також обговорює прогалини в знаннях та проблеми щодо набору в клінічних та трансляційних дослідженнях серед дебюту діабету 2 типу у молоді.

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 1 ТИПУ

Цукровий діабет 1 типу є найпоширенішою формою діабету у молоді (4), хоча дані свідчать про те, що це може бути великою часткою випадків діагностики у дорослому житті (5). Надавач повинен враховувати унікальні аспекти догляду та управління дітьми та підлітками з діабетом 1

типу, такі як зміни чутливості до інсуліну, пов'язані з фізичним зростанням та статевим дозріванням, здатність до самообслуговування, нагляд у догляді за дітьми та шкільних умовах, неврологічна вразливість до гіпоглікемії та гіперглікемія у дітей раннього віку та можливі несприятливі нейрокогнітивні ефекти діабетичного кетоацидозу (ДКА) (6,7). Увага при динаміці сім'ї, стадіях розвитку та фізіологічних відмінностях, пов'язаних із статевою зрілістю, є важливою при розробці та реалізації оптимального плану лікування діабету (8).

Мультидисциплінарна група спеціалістів, яка пройшла підготовку з лікування дитячого діабету та чутлива до проблем дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, та їх сімей повинна забезпечувати догляд за цією популяцією. Важливо, щоб при діагностиці регулярно надавались освіта та підтримка самообслуговування діабету, терапія лікувальним харчуванням та психосоціальна підтримка, а також регулярно у відповідному для розвитку форматі, який ґрунтується на попередніх знаннях осіб, які мають досвід біологічних, освітніх, харчових, поведінкових та емоційні потреби зростаючої дитини та сім'ї. Відповідний баланс між наглядом дорослих та самостійною самообслуговуванням слід визначити при першій взаємодії та переоцінити під час наступних візитів, з розрахунком, що він буде розвиватися у міру того, як підліток поступово стане дорослим.

Освіта та підтримка самокерування діабету

Рекомендація

14.1 Молодь із діабетом 1 типу та її батьки / опікуни (для пацієнтів віком < 18 років) повинні отримувати культурно чутливу та відповідну до розвитку індивідуалізовану освіту з самокерування діабетом та підтримку відповідно до національних стандартів при діагностиці та, як правило, після цього. **В**

Яким би надійним не був медичний режим, він може бути ефективним лише в тому випадку, якщо сім'я та/або постраждалі особи можуть його застосовувати. Залучення сім'ї є життєво важливим компонентом оптимального лікування діабету в дитинстві та підлітковому віці. Команда педіатричної служби з діабету повинна бути здатною оцінювати освітні, поведінкові, емоційні та психосоціальні фактори, що впливають на реалізацію плану лікування, і повинна працювати з людиною та сім'єю, щоб подолати бар'єри або визначити цілі відповідно до необхідності. Навчання та підтримка самокерування діабету вимагає періодичної переоцінки, особливо в міру того, як молодь росте, розвивається та набуває потреби в більших навичках самостійної самообслуговування. Крім того, необхідно оцінити освітні потреби та навички та забезпечити навчання працівників денного догляду, шкільних медсестер та шкільного персоналу, які відповідають за догляд та нагляд за дитиною, яка страждає на діабет (9-11).

Харчова / нутритивна терапія

Рекомендації

14.2 Індивідуальна лікувальна дієта рекомендується дітям та підліткам з діабетом 1 типу як важливий компонент загального плану лікування. **А**

14.3 Моніторинг споживання вуглеводів, будь то підрахунок вуглеводів або оцінка на основі досвіду, є ключовим для досягнення оптимального контролю глікемії. **В**

14.4 Комплексне просвітницьке навчання з питань діагностики, яке щорічно оновлюється, досвідченим зареєстрованим дієтологом-нутриціологом рекомендується оцінювати споживання калорій та їжі стосовно стану маси тіла та факторів ризику серцево-судинних захворювань та інформувати про вибір макроелементів. **Е**

Управління дієтою повинно бути індивідуалізованим: слід враховувати сімейні звички, переваги в їжі, релігійні чи культурні потреби, фінанси, розпорядок, фізичну активність, а також здібності пацієнта та сім'ї щодо рахунку, грамотності та самоврядування. Відвідування зареєстрованого дієтолога-нутриціолога повинні включати оцінку змін харчових уподобань з часом, доступу до їжі, росту та розвитку, стану маси тіла, серцево-судинного ризику та

потенціалу розладів харчування. Дотримання дієти пов'язане з кращим контролем глікемії у молодих людей із діабетом 1 типу (12).

Фізична активність та фізичні вправи

Рекомендації

14.5 Вправи рекомендуються всім дітям та підліткам з цукровим діабетом 1 типу з метою аеробної активності середньої та високою інтенсивності 60 хв щодня, з активними вправами для зміцнення м'язів та кісток принаймні 3 дні на тиждень. **С**

14.6 Навчання щодо особливостей частого розвитку глікемії під час та після фізичних вправ, яке може включати початкову транзиторну гіперглікемію з подальшою гіпоглікемією, є важливим. Сім'ї також повинні отримати освіту з профілактики та управління гіпоглікемією під час та після фізичних вправ, включаючи забезпечення рівня глюкози перед тренуванням 90-250 мг/дл (5,0-13,9 ммоль/л) та доступних вуглеводів до, під час та після занять у діяльності, індивідуалізованої відповідно до виду / інтенсивності запланованих фізичних навантажень. **Е**

14.7 Пацієнтам слід навчитись стратегіям запобігання гіпоглікемії під час фізичних вправ, після фізичних навантажень і протягом ночі після фізичних вправ, що може включати зменшення дозування первинного інсуліну для їжі / перекусу, що передує (і, якщо потрібно, наступне), зменшення базових доз інсуліну, споживання вуглеводів, перекусу перед сном та/або використання постійного контролю глюкози. **С**

14.8 Частий моніторинг рівня глюкози до, під час та після фізичних вправ, з використанням або без використання постійного моніторингу глюкози, важливий для запобігання, виявлення та лікування гіпоглікемії та гіперглікемії фізичними вправами. **С**

Вправи позитивно впливають на метаболізм та психологічне здоров'я дітей із діабетом 1 типу (13). Незважаючи на те, що вони впливають на чутливість до інсуліну, фізичну стійкість, формування сили, управління вагою, соціальну взаємодію, настрій, формування самооцінки та створення здорових звичок у дорослому віці, також можуть спричинити як гіпоглікемію, так і гіперглікемію.

Нижче наведено стратегії зменшення ризику гіпоглікемії та мінімізації гіперглікемії за допомогою фізичних вправ. Поглиблене обговорення див. у нещодавно опублікованих оглядах та рекомендаціях (14-16).

Загалом, рекомендується молоді брати участь протягом 60 хв середньої (наприклад, швидкої ходьби, танців) до енергійної (наприклад, бігу, стрибків через скакалку) аеробної активності щодня, включаючи тренування опору та гнучкості (17). Хоча це нечасто у педіатричній популяції, пацієнти повинні проходити медичне обстеження на наявність супутніх захворювань або ускладнень діабету, які можуть обмежити участь у програмі фізичних вправ. Оскільки гіперглікемія може виникати до, під час та після фізичної активності, важливо переконатись, що підвищений рівень глюкози не пов'язаний з дефіцитом інсуліну, що призведе до погіршення гіперглікемії при фізичному навантаженні та ризику кетозу. Інтенсивну активність слід відкласти з вираженою гіперглікемією (глюкоза \geq 350 мг/дл [19,4 ммоль/л]), кетонами сечі від помірного до великого та/або β -гидроксибутиратом (В-ОНВ) $>$ 1,5 ммоль/л. Обережність може знадобитися, коли рівні В-ОНВ становлять $>$ 0,6 ммоль/л (12,14).

Профілактика та лікування гіпоглікемії, пов'язаної з фізичними навантаженнями, включає зменшення величини інсуліну для їжі / закуски перед фізичними вправами та/або збільшення споживання їжі. Пацієнти, які перебувають на інсулінових помпах, можуть знизити базальний показник на \sim 10-50% або більше або призупинити на 1-2 години під час фізичних вправ (18). Зменшення базальної швидкості або доз інсуліну тривалої дії на \sim 20% після фізичних вправ може зменшити гіпоглікемію, спричинену затримкою фізичних вправ (19). Доступні швидкодіючі вуглеводи та часте спостереження за вмістом глюкози в крові до, під час та після тренування, з постійним контролем глюкози або без нього, забезпечують максимальну безпеку під час фізичних вправ.

Перед вправами цільовий рівень глюкози в крові повинні становити 90-250 мг/дл (5,0-13,9 ммоль/л). Подумайте про додаткове споживання вуглеводів під час та/або після

фізичних вправ, залежно від тривалості та інтенсивності фізичних навантажень, щоб запобігти гіпоглікемії. Для аеробних вправ з низькою та середньою інтенсивністю (30-60 хв), а якщо пацієнт голодує, 10-15 г вуглеводів можуть запобігти гіпоглікемії (20). Після болюсу інсуліну (відносна гіперінсулінемія) враховуйте 0,5-1,0 г вуглеводів / кг на годину фізичних вправ (~ 30-60 г), що аналогічно потребам вуглеводів для оптимізації роботи спортсменів без діабету 1 типу (21-23).

Крім того, ожиріння зустрічається настільки ж часто у дітей та підлітків, які страждають на діабет 1 типу, як і у тих, хто не хворіє на діабет. Це пов'язано з більшою частотою серцево-судинних факторів ризику, і це непропорційно впливає на расові / етнічні меншини в США (24-28). Тому надавачі послуг з діабету повинні контролювати стан маси тіла та заохочувати здорове харчування, фізичні вправи та здорову вагу як ключові компоненти дитячого догляду за діабетом 1 типу.

Школа та догляд за дітьми

Оскільки велика частину дня дитини проводиться в школі та/або денному догляді, навчання шкільного або денного персоналу для надання допомоги відповідно до індивідуального плану медичного лікування дитини з діабетом є важливим для оптимального ведення діабету та безпечного доступу до всієї школи або спонсоровані можливості денного догляду (10,11,29). Крім того, федеральні закони та закони штатів вимагають від шкіл, закладів денного догляду та інших організацій надання необхідного догляду за цукровим діабетом, щоб забезпечити дитині безпечний доступ до школи чи денного догляду. Зверніться до заяв про позицію ADA «Догляд за діабетом у шкільних умовах» (10) та «Догляд за дітьми, які страждають на цукровий діабет, у дитячих установах» (11) та веб-сайт ADA «Безпека в школі» (<https://www.diabetes.org/resources/know-your-rights/safe-atschool-state-zakosi>) для отримання додаткової інформації.

Психосоціальні питання

Рекомендації

14.9 Під час діагностики та під час звичайного подальшого догляду оцінюйте психосоціальні проблеми та стреси в сім'ї, які можуть вплинути на лікування діабету, та надайте відповідні рекомендації кваліфікованими спеціалістами з психічного здоров'я, бажано досвідченим у дитячому діабеті. **Е**

14.10 Фахівці з питань психічного здоров'я повинні розглядатися як невід'ємні члени багатoproфільної групи дитячого діабету. **Е**

14.11 Заохочуйте участь сім'ї у вирішенні завдань з лікування діабету для дітей та підлітків, визнаючи, що передчасне передання допомоги дітям з діабету може призвести до діабетичного вигорання, недотримання режиму лікування та погіршення рівня глікемічного контролю. **А**

14.12 Надавачі повинні оцінити продовольчу безпеку, стабільність житла / безпритульність, медичну грамотність, фінансові бар'єри та соціальну підтримку / підтримку громади та застосовувати цю інформацію до рішень щодо лікування. **Е**

14.13 Надавачі повинні розглянути питання молоді та їх батьків щодо соціальної адаптації (стосунків з однолітками) та результатів роботи школи, щоб визначити, чи потрібно подальше втручання. **В**

14.14 Оцініть молодь, яка страждає на діабет, на предмет психосоціального та діабетичного дистресу, як правило, починаючи з 7-8 років. **В**

14.15 Запропонуйте підліткам самостійно провести час із надавачем (-ами) медичної допомоги, починаючи з 12 років або, коли це доцільно відповідно розвитку підлітка. **Е**

14.16 Починаючи з періоду статевого дозрівання, консультування перед зачаттям слід включати до звичайного лікування цукрового діабету для всіх дівчат. **А**

14.17 Почніть скринінг молоді з діабетом 1 типу на порушення харчової поведінки у віці від 10 до 12 років. Перегляньте Опитування щодо проблем діабету з їжею (DEPS-R) є надійним, дійсним та коротким скринінговим інструментом для виявлення порушеної харчової поведінки. **В**

Швидкі та динамічні когнітивні, розвиваючі та емоційні зміни відбуваються у дитинстві, юності та дорослому віці. Ведення діабету в дитинстві та підлітковому віці накладає значні тягарі на молодь та сім'ю, що вимагає постійної оцінки психосоціального статусу, соціальних факторів, що визначають стан здоров'я, та страждань на діабет у пацієнта та вихователя під час звичайних відвідувань діабету (30-38). Важливо враховувати вплив діабету на якість життя, а також розвиток проблем психічного здоров'я, пов'язаних із діабетичним дистресом, страхом перед гіпоглікемією (та гіперглікемією), симптомами тривоги, порушенням харчової поведінки та розладами харчування та симптомами депресії. (39). Подумайте про те, щоб провести скринінг на діабетичний дистрес, як правило, починаючи з 7 або 8 років (40). Подумайте про скринінг на депресію та неупорядковану харчову поведінку, використовуючи доступні інструменти скринінгу (30,41). Раннє виявлення депресії, тривоги, розладів харчової поведінки та порушення навчання може полегшити ефективні варіанти лікування та допомогти мінімізувати несприятливі наслідки для лікування діабету та результатів захворювання (35,40). Існують перевірені інструменти, такі як Проблемні області у діабету підлітків (PAID-T) та батьків (P-PAID-T) (36), які можуть бути використані для оцінки специфічних для діабету дистрес у молоді, починаючи з 12 років та у батьків, які виховують. Більше того, складність управління діабетом вимагає постійного залучення батьків до догляду протягом усього дитинства з відповідною сімейною колективною роботою між зростаючою дитиною / підлітком та батьками, щоб зберегти прихильність та запобігти погіршенню глікемічного контролю (42,43). Оскільки специфічні для діабету сімейні конфлікти пов'язані з гіршою прихильністю та контролем глікемії, доцільно запитати про такий конфлікт під час візитів або допомогти у переговорах щодо вирішення питання про вирішення проблеми або звернутися до відповідного спеціаліста з психічного здоров'я (44). Моніторинг соціальної адаптації (взаємини з однолітками) та навчальних результатів може сприяти як добробуту, так і навчальним досягненням (45). Субоптимальний контроль глікемії є фактором ризику недостатньої успішності в школі та збільшення прогулів (46).

Спільне прийняття рішень з молоддю щодо компонентів режиму та поведінки самоменеджменту може покращити самоефективність діабету, прихильність до лікування та метаболічні результати (25,47). Хоча когнітивні здібності різняться, часто прийнята етична позиція є «правилом зрілого неповнолітнього», згідно з яким діти після 12 або 13 років, які здаються «зрілими», мають право давати згоду на загальне медичне лікування або давати попередню згоду на нього, за винятком випадків в яких відмова суттєво загрожує здоров'ю (48).

Починаючи з початку статевого дозрівання або при діагностиці діабету, всі дівчата-підлітки та жінки з дітородним потенціалом повинні отримати освіту щодо ризиків вад розвитку, пов'язаних із поганим метаболічним контролем, та використання ефективної контрацепції для запобігання незапланованій вагітності. Консультація перед зачаттям з використанням освітніх інструментів, що відповідають розвитку, дозволяє дівчатам-підліткам приймати обґрунтовані рішення (49). Ресурси для попередження зачаття, спеціально розроблені для підлітків, доступні безкоштовно за допомогою ADA (50). Детальніше див. у заяві про позицію ADA «Психосоціальна допомога людям, хворим на діабет» для отримання більш детальної інформації (40).

Молодь із діабетом 1 типу має підвищений ризик порушення поведінки у харчуванні, а також клінічних розладів харчування з серйозними короточасними та довгостроковими негативними наслідками для результатів діабету та здоров'я в цілому. Важливо визнати унікальну та небезпечну нерегульовану харчову поведінку пропуску інсуліну для контролю маси тіла при цукровому діабеті 1 типу (51), використовуючи такі інструменти, як переглянуте Опитування щодо проблем харчування з діабетом (DEPS-R), щоб забезпечити ранню діагностику та втручання (41,52-54).

Присутність спеціаліста з питань психічного здоров'я у дитячих мультидисциплінарних групах підкреслює важливість звернення до психосоціальних проблем діабету. Ці психосоціальні фактори суттєво пов'язані з труднощами самоуправління, неоптимальним глікемічним контролем, зниженням якості життя та вищими показниками гострих та хронічних ускладнень діабету.

Контроль глікемії

Рекомендації

14.18 Коли це можливо, дітей та підлітків, хворих на цукровий діабет 1 типу, слід лікувати інтенсивними схемами інсуліну, або шляхом багаторазових щоденних ін'єкцій, або безперервної підшкірної інфузії інсуліну. **A**

14.19 Усі діти та підлітки з діабетом 1 типу повинні самостійно контролювати рівень глюкози кілька разів на день (до 6-10 разів на день за допомогою глюкометра або постійного контролю глюкози), включаючи перед їжею та закусками, перед сном та за потреби безпека в конкретних ситуаціях, таких як фізичні вправи, водіння автомобіля або наявність симптомів гіпоглікемії. **B**

14.20 При правильному застосуванні постійний моніторинг глюкози в режимі реального часу разом із інсулінотерапією є корисним інструментом для зниження та/або підтримання рівня A1C та/або зменшення гіпоглікемії. **A**

14.21 При правильному застосуванні періодично сканований постійний моніторинг глюкози разом із інсулінотерапією може бути корисним для заміни самоконтролю рівня глюкози в крові. **B**

14.22 Автоматизовані системи доставки інсуліну можуть розглядатися для покращення глікемічного контролю. **A**

14.23 Цілі A1C повинні бути індивідуалізованими та переоцінені з часом. Багатьом дітям підходить A1C < 7% (53 ммоль/моль). **B**

14.24 Менш жорсткі цілі A1C (наприклад, < 7,5% [58 ммоль/моль]) можуть бути доречними для пацієнтів, які не можуть сформулювати симптоми гіпоглікемії; мають незнання про гіпоглікемію; відсутність доступу до аналогових інсулінів, передової технології доставки інсуліну та/або постійного контролю глюкози; не може регулярно перевіряти рівень глюкози в крові; або мають неглікемічні фактори, що підвищують рівень A1C (наприклад, високі глікатори). **B**

14.25 Навіть менш жорсткі цілі A1C (наприклад < 8% [64 ммоль/моль]) можуть бути доречними для пацієнтів з тяжкою гіпоглікемією в анамнезі, обмеженою тривалістю життя або коли шкода від лікування більша, ніж користь. **B**

14.26 Надавачі можуть обґрунтовано запропонувати більш жорсткі цілі A1C (такі як < 6,5% [48 ммоль/моль]) для окремих окремих пацієнтів, якщо їх можна досягти без суттєвої гіпоглікемії, негативного впливу на самопочуття або необтяженості турботи, або для тих, хто має неглікемічні фактори, що знижують рівень A1C (наприклад, зменшення тривалості життя еритроцитів). Нижчі цілі також можуть бути доречними під час фази «медового місяця». **B**

14.27 Показники постійного моніторингу глюкози (CGM), отримані в результаті використання CGM, протягом останніх 14 днів (або довше для пацієнтів із більшою мінливістю глікемії), включаючи час у діапазонах (у межах цілі, нижче цілі та вище цілі), рекомендується використовувати в у поєднанні з A1C, коли це можливо. **E**

Сучасні стандарти управління діабетом відображають необхідність мінімізувати гіперглікемію якомога безпечніше. Випробування Diabetes Control and Complications (DCCT), яке не включало дітей віком < 13 років, продемонструвало, що майже нормалізації рівня глюкози в крові було важче досягти у підлітків, ніж у дорослих. Тим не менше, збільшення використання базально-болусних схем, інсулінових помп, частий моніторинг рівня глюкози в крові, постановка цілей та покращення освіти пацієнтів були пов'язані з тим, що більша кількість дітей та підлітків досягає цілей глюкози в крові, рекомендованих ADA (55-58), особливо у пацієнтів сімей, у яких батьки та дитина з діабетом беруть спільну участь у виконанні необхідних завдань, пов'язаних з діабетом.

Нижчий рівень A1C у підлітковому та молодому віці асоціюється з меншим ризиком та рівнем мікросудинних та макросудинних ускладнень (59-63) та демонструє ефекти метаболічної пам'яті (64-67).

Крім того, цукровий діабет 1 типу може бути пов'язаний із несприятливим впливом на пізнання в дитинстві та підлітковому віці (6,68,69), а нейрокогнітивні відмінності зображень, пов'язані з гіперглікемією у дітей, є ще однією мотивацією для зниження рівня глікемічних цілей (6). Доведено, що ДКА викликає несприятливий вплив на розвиток та роботу мозку. До додаткових факторів (70-73), що сприяють негативному впливу на розвиток та роботу мозку, належать молодий вік, важка гіпоглікемія у віці < 6 років та хронічна гіперглікемія (74,75). Однак прискіпливе використання нових терапевтичних методів, таких як аналоги інсуліну швидкої та тривалої дії, технологічний прогрес (наприклад, постійний моніторинг глюкози [CGM], посилена сенсорною помпою терапією з автоматичною суспензією низького вмісту глюкози та автоматизовані системи доставки інсуліну), і інтенсивне самоврядування в даний час робить більш досяжним досягнення чудового глікемічного контролю, водночас зменшуючи частоту важкої гіпоглікемії (76-86).

При виборі індивідуалізованих цілей глікемії довгострокові переваги для здоров'я від досягнення нижчого рівня А1С повинні бути збалансовані між ризиками гіпоглікемії та тягарем розвитку інтенсивних схем у дітей та молоді. Останні дані про нові пристрої та інсуліни вказують на те, що ризик гіпоглікемії з нижчим рівнем А1С менший, ніж був раніше (77,87-95). Деякі дані свідчать про те, що може існувати поріг, коли нижчий рівень А1С асоціюється з більшою кількістю гіпоглікемії (96,97); проте інтервали довіри були великими, що свідчить про велику мінливість. Крім того, досягненню нижчих рівнів А1С, ймовірно, сприяє встановлення нижчих цілей А1С (98,99). Нижчі цілі можуть бути можливими під час фази «медового місяця» діабету 1 типу. Особливу увагу слід приділити ризику гіпоглікемії у маленьких дітей (у віці < 6 років), які часто не в змозі розпізнати, сформулювати та/або впоратися з гіпоглікемією. Однак дані реєстру вказують на те, що цілі А1С можна досягти у дітей, у тому числі у віці 6 років, без підвищеного ризику важкої гіпоглікемії (87,98). Недавні дані продемонстрували, що використання CGM у реальному часі знижувало рівень А1С та збільшувало діапазон часу у підлітків та молодих дорослих, а у дітей у віці < 8 років асоціювалось із меншим ризиком гіпоглікемії (100,101).

Існує сильна залежність між частотою моніторингу глюкози в крові та контролем глікемії (78-85,102,103). Усі діти та підлітки з діабетом 1 типу повинні самостійно контролювати рівень глюкози кілька разів на день за допомогою глюкометра або КГМ. У США CGM у режимі реального часу дозволений для неад'юнктивного застосування дітям у віці від 2 років і старше, а сканований CGM із періодичним перебігом дозволений для неад'юнктивного застосування дітям віком від 4 років. Метрики, отримані з CGM, включають відсоток часу в цільовому діапазоні, нижче цільового діапазону та вище цільового діапазону (104). Хоча дослідження вказують на зв'язок між часом у діапазоні та А1С (105,106), все ще невідомо, яким повинен бути ідеальний цільовий час в діапазоні для дітей, і необхідні подальші дослідження. Будь ласка, зверніться до розділу 7 «Технологія діабету» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S007>), щоб отримати додаткову інформацію про використання глюкометрів, CGM та інсулінових помп. Більше інформації про техніку ін'єкції інсуліну можна знайти в Розділі 9 «Фармакологічні підходи до лікування глікемії» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S009>).

Ключові поняття при встановленні глікемічних цілей

- Цілі повинні бути індивідуалізованими, а нижчі цілі можуть бути обґрунтованими на основі оцінки ризику вигоди.
- Цілі глюкози в крові слід модифікувати у дітей з частою гіпоглікемією або несвідомістю гіпоглікемії.
- Показники глюкози в крові після їжі слід вимірювати, коли існує розбіжність між показниками глюкози в крові перед їжею та рівнем А1С, а також для оцінки доз інсуліну перед їжею у тих, хто перебуває на базально-болусному або помповому режимах.

Аутоімунні стани

Рекомендація

14.28 Оцініть наявність додаткових аутоімунних станів незабаром після діагностики діабету 1 типу та розвитку симптомів. **В**

Через збільшення частоти інших аутоімунних захворювань при цукровому діабеті 1 типу слід розглянути скринінг на дисфункцію щитовидної залози та целиацію (107-111). Рекомендується періодичний скринінг у безсимптомних осіб, але оптимальна частота скринінгу незрозуміла.

Хоча набагато рідше, ніж дисфункція щитовидної залози та целиація, інші аутоімунні захворювання, такі як хвороба Аддісона (первинна недостатність надниркових залоз), аутоімунний гепатит, аутоімунний гастрит, дерматоміозит та міастенія, частіше трапляються у населення з діабетом 1 типу, ніж у загальної педіатричної популяції, і їх слід оцінювати та контролювати за клінічними показаннями. Крім того, родичам пацієнтів слід пропонувати тестування на аутоантитіла до острівців в рамках наукових досліджень (наприклад, TrialNet) для ранньої діагностики доклінічного діабету 1 типу (стадії 1 і 2).

Хвороба щитовидної залози

Рекомендації

14.29 Подумайте про тестування дітей з діабетом 1 типу на антитіла до тиреоїдної пероксидази та антитіла до тиреоглобуліну незабаром після постановки діагнозу. **В**

14.30 Виміряйте концентрацію тиреотропного гормону під час діагностики, коли клінічно стабільно або незабаром після встановлення контролю глікемії. Якщо рівень в нормі, рекомендуйте переглядати кожні 1-2 роки або раніше, якщо у пацієнта є позитивні антитіла до щитовидної залози або з'являються симптоми або ознаки, що свідчать про порушення функції щитовидної залози, тиреомегалію, ненормальний темп росту або незрозумілу мінливість глікемії. **В**

Аутоімунне захворювання щитовидної залози є найпоширенішим аутоімунним розладом, пов'язаним з діабетом, і зустрічається у 17-30% пацієнтів із діабетом 1 типу (108,112,113). На момент постановки діагнозу ~25% дітей з діабетом 1 типу мають аутоантитіла до щитовидної залози (114), наявність яких є прогностичним порушенням функції щитовидної залози, найчастіше гіпотиреоз, хоча гіпертиреоз буває у ~0,5% пацієнтів із діабетом 1 типу (115,116).

Щодо аутоантитіл до щитовидної залози, дослідження Швеції показало, що антитіла до тиреоїдної пероксидази були більш прогностичними, ніж антитіла до тиреоїдної пероксидази при багатофакторному аналізі (117). Тести функції щитовидної залози можуть ввести в оману (синдром еутиреоїдної патології), якщо вони проводяться під час діагностики через наслідки попередньої гіперглікемії, кетозу або кетоацидозу, втрати маси тіла тощо. Тому, якщо вони проводяться під час діагностики та мають незначну аномалію, тести на функцію щитовидної залози слід повторити невдовзі після періоду метаболічної стабільності та досягнення глікемічних цілей. Субклінічний гіпотиреоз може бути пов'язаний з підвищеним ризиком симптоматичної гіпоглікемії (118) та зниженням лінійного темпу зростання. Гіпертиреоз змінює метаболізм глюкози і зазвичай спричиняє погіршення рівня глікемічного контролю.

Целиація

Рекомендації

14.31 Проведіть скринінг дітей із діабетом 1 типу на целиацію шляхом вимірювання антитіл до тканинної трансглутамінази IgA (tTG) з документуванням про нормальний загальний рівень Ig A у сироватці, незабаром після діагностики діабету, або IgG до tTG та антитіл до гліадину, якщо IgA дефіцитний. **В**

14.32 Повторіть скринінг протягом 2 років після діагностики діабету, а потім знову через 5 років, а також розгляньте можливість більш частого скринінгу у дітей, які мають симптоми або родича першого ступеня із целиацією. **В**

14.33 Особам з підтвердженою целиацією слід вводити дієту без глютену для лікування та уникнення ускладнень; їм також слід проконсультуватися з дієтологом, який має досвід лікування як діабету, так і целиації. **В**

Целиакія – це імунно-опосередкований розлад, який частіше виникає у пацієнтів з діабетом 1 типу (1,6-16,4% осіб порівняно з 0,3-1% у загальній популяції) (107,110,110,111,119-123). Скринінг хворих на цукровий діабет 1 типу на целиакію додатково виправдовується його асоціацією з остеопорозом, дефіцитом заліза, недостатністю росту та потенційним підвищеним ризиком ретинопатії та альбумінурії (124-127).

Скринінг на целиакію включає вимірювання сироваткових рівнів антитіл до IgA та тканинної трансглутамінази, або, при дефіциті IgA, скринінг може включати вимірювання антитіл IgG до тканинної трансглутамінази або антитіл IgG до гліадинового деамінізованого пептиду. Оскільки більшість випадків целиакії діагностуються протягом перших 5 років після діагностики діабету 1 типу, під час постановки діагнозу слід розглянути скринінг і повторити через 2, а потім 5 років (121), або якщо є клінічні симптоми, наприклад, поганий ріст або збільшення гіпоглікемії (122,124).

Хоча целиакію можна діагностувати більш, ніж через 10 років після діагностики діабету, даних протягом 5 років недостатньо для визначення оптимальної частоти скринінгу. Вимірювання антитіл до тканинної трансглутамінази слід розглядати у пацієнтів із симптомами, що свідчать про целиакію (121). Моніторинг симптомів повинен включати оцінку лінійного зростання та маси тіла (122,124). Для підтвердження діагнозу рекомендується біопсія тонкої кишки у дітей, позитивних до антитіл (128). Європейські вказівки щодо скринінгу на целиакію у дітей (не специфічні для дітей із діабетом 1 типу) припускають, що біопсія може не знадобитися у дітей із симптомами із високим титром антитіл (тобто, що перевищує верхню межу норми в 10 разів) за умови проведення подальшого тестування (перевірка позитивності ендомізіальних антитіл на окремому зразку крові). Чи може такий підхід бути доречним для симптоматичних дітей у групах високого ризику, залишається відкритим питанням, хоча з'являються докази (129). Також бажано перевірити наявність типів HLA, пов'язаних із целиакією, у пацієнтів, яким діагностують без біопсії тонкої кишки. У дітей із симптомами діабету 1 типу та підтвердженої целиакії безглютенові дієти зменшують симптоми та показники гіпоглікемії (130). Складні дієтичні обмеження, пов'язані з наявністю як цукрового діабету, так і целиакії, накладають на людей значне навантаження. Тому рекомендується провести біопсію для підтвердження діагнозу целиакії, особливо у безсимптомних дітей, перед встановленням діагнозу целиакії (131) та схваленням значних змін у харчуванні. Безглютенова дієта була корисною для безсимптомних дорослих з позитивними антитілами, підтвердженими біопсією (132).

Управління факторами серцево-судинного ризику

Скринінг гіпертонії

Рекомендація

14.34 Кров'яний тиск слід вимірювати при кожному звичайному відвідуванні. У дітей виявлено підвищений артеріальний тиск (систоличний кров'яний тиск або діастолічний артеріальний тиск ≥ 90 центиль за віком, статтю та зростом, або, для підлітків ≥ 13 років, систолічний артеріальний тиск 120-129 мм рт.ст. з діастолічним артеріальним тиском < 80 мм рт.ст.) або гіпертонія (систоличний артеріальний тиск або діастолічний артеріальний тиск ≥ 95 центиль за віком, статтю та зростом, або, у підлітків ≥ 13 років, систолічний артеріальний тиск ≥ 130 мм рт.ст. або діастолічний артеріальний тиск ≥ 80 мм рт.ст.), повинно спостерігатися підвищений артеріальний тиск протягом трьох окремих днів. **В**

Лікування гіпертонії

Рекомендації

14.35 Початкове лікування підвищеного артеріального тиску (систоличний артеріальний тиск або діастолічний тиск крові, стабільно ≥ 90 центиль за віком, статтю та зростом, або $\geq 120/80$ мм рт.ст. у підлітків ≥ 13 років) включає модифікацію дієти та збільшення фізичних вправ, якщо це необхідно, спрямованих на контроль маси тіла. Якщо цільовий артеріальний тиск

не досягається протягом 3-6 місяців від початку втручання у спосіб життя, слід розглянути фармакологічне лікування. **Е**

14.36 На додаток до модифікації способу життя слід розглядати фармакологічне лікування гіпертонії (систоличний артеріальний тиск або діастолічний артеріальний тиск, стабільно ≥ 95 процентиль за віком, статтю та зростом, або $\geq 140/90$ мм рт.ст. у підлітків ≥ 13 років), як тільки підтверджується гіпертонія. **Е**

14.37 Інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину слід розглядати для початкового фармакологічного лікування гіпертонії **Е** у дітей та підлітків після репродуктивного консультування через потенційні тератогенні ефекти обох класів препаратів. **Е**

14.38 Метою лікування є постійний артеріальний тиск < 90 процентиль за віком, статтю та зростом, або $< 120/80$ мм, для дітей ≥ 13 років. **Е**

Вимірювання кров'яного тиску слід проводити за допомогою відповідного розміру манжети, коли дитина сидить і розслаблена. Гіпертонію слід підтверджувати щонайменше у три окремі дні. Оцінка повинна проходити клінічно (133). Лікування, як правило, починають інгібітором АПФ, але блокатор рецепторів ангіотензину можна використовувати, якщо інгібітор АПФ не переноситься (наприклад, через кашель) (134).

Тестування на дисліпідемію

Рекомендації

14.39 Первинне тестування ліпідів слід проводити, коли досягнуто початковий контроль глікемії та вік становить ≥ 2 роки. Якщо початковий рівень холестерину ЛПНЩ становить ≤ 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), подальше тестування слід проводити у віці 9-11 років. В Первинне тестування може бути проведене на рівень холестерину не-ЛПВЩ (a nonfasting non-HDL cholesterol level), із підтверджуючим тестуванням з ліпідною панеллю натще.

14.40 Якщо значення холестерину ЛПНЩ перебувають у межах прийнятого рівня ризику (< 100 мг/дл [2,6 ммоль/л]), доцільним є використання ліпідного профілю, що повторюється кожні 3 роки. **Е**

Лікування дисліпідемії

Рекомендації

14.41 Якщо ліпіди ненормальні, початкова терапія повинна полягати в оптимізації контролю глюкози та лікувальної дієтичної терапії, щоб обмежити кількість калорій з жиру до 25-30%, насичених жирів $< 7\%$, холестерину < 200 мг/добу, уникнення трансжирів, та мета $\sim 10\%$ калорій з мононенасичених жирів. **А**

14.42 Після досягнення 10-річного віку можна розглянути можливість додавання статину для пацієнтів, які, незважаючи на медикаментозне харчування та зміни способу життя, продовжують мати рівень холестерину ЛПНЩ > 160 мг/дл (4,1 ммоль/л), або холестерин ЛПНЩ > 130 мг/дл (3,4 ммоль/л) та один, або більше, факторів ризику серцево-судинних захворювань, після репродуктивних консультацій для жінок через потенційні тератогенні ефекти статинів. **Е**

14.43 Метою терапії є показник холестерину ЛПНЩ < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л). **Е**

За підрахунками популяційних досліджень, у 14-45% дітей із діабетом 1 типу є два або більше фактори ризику атеросклеротичних серцево-судинних захворювань (ASCVD) (135-137), а поширеність факторів ризику серцево-судинних захворювань (ССЗ) зростає з віком (137), а також серед расових / етнічних меншин (24), причому дівчата мають більший тягар ризику, ніж хлопці (136).

Патолофізіологія. Атеросклеротичний процес починається в дитячому віці, і хоча не очікується, що події ASCVD відбуватимуться протягом дитинства, спостереження з використанням різноманітних методологій показують, що молодь із діабетом 1 типу може мати субклінічний ССЗ протягом першого десятиліття діагнозу (138-140). Вимірювання товщини інтима-медіа сонної артерії дали суперечливі результати (133,134).

Скринінг. Цукровий діабет схильний до розвитку прискороного атеросклерозу. Оцінка ліпідів для цих пацієнтів сприяє оцінці ризику та визначає важливу частку пацієнтів з дисліпідемією. Тому первинний скринінг слід робити незабаром після встановлення діагнозу. Якщо початковий скринінг є нормальним, наступний скринінг можна робити у віці 9-11 років, що є стабільним часом для оцінки ліпідів у дітей (141). Дітей з первинним розладом ліпідів (наприклад, сімейною гіперліпідемією) слід направити до спеціаліста з ліпідів. Рівень холестерину не-ЛПВЩ, був визначений як важливий провісник наявності атеросклерозу, потужного, як будь-який інший показник ліпопротеїнового холестерину у дітей та підлітків. Як для дітей, так і для дорослих рівень холестерину не-ЛПВЩ, здається більш передбачувальним щодо стійкої дисліпідемії, а отже, атеросклерозу та майбутніх подій, ніж загальний рівень холестерину, холестерину ЛПНЩ або холестерину ЛПВЩ. Головною перевагою холестерину не-ЛПВЩ, є те, що його можна точно розрахувати у не голодному стані, а тому практично отримати в клінічній практиці як скринінговий тест (142). Молодь із діабетом 1 типу має високу поширеність ліпідних відхилень (135,143).

Навіть якщо показники в межах норми, скринінг слід повторити протягом 3 років, оскільки контроль глікемії та інші фактори серцево-судинного ризику можуть різко змінитися протягом підліткового віку (144).

Лікування

Педіатричні рекомендації щодо ліпідів надають певні вказівки, що стосуються дітей із діабетом 1 типу та вторинною дисліпідемією (133,141,145,146); однак досліджень щодо зміни рівня ліпідів у дітей із діабетом 1 типу існує небагато. 6-місячне випробування дієтичного консультування призвело до значного поліпшення рівня ліпідів (147); аналогічним чином, випробування щодо втручання у спосіб життя з 6-місячними фізичними вправами у підлітків продемонструвало покращення рівня ліпідів (148). Дані дослідження SEARCH for Diabetes in Youth (SEARCH) показують, що покращення рівня глюкози протягом 2-річного періоду пов'язане з більш сприятливим профілем ліпідів; однак лише покращена глікемія не призведе до нормалізації ліпідів у молодих людей з діабетом 1 типу та дисліпідемією (144).

Хоча дані про втручання обмежені, Американська кардіологічна асоціація класифікує дітей з діабетом 1 типу на найвищий рівень щодо серцево-судинного ризику та рекомендує як спосіб життя, так і фармакологічне лікування для тих, у кого підвищений рівень холестерину ЛПНЩ (146,149). Початкова терапія повинна проводитися за планом харчування, який обмежує насичені жири до 7% від загальної кількості калорій, а холестерин в їжі - до 200 мг на добу. Дані рандомізованих клінічних випробувань у дітей віком до 7 місяців свідчать про те, що ця дієта безпечна і не заважає нормальному зростанню та розвитку (150).

Ні довготривала безпека, ні ефективність серцево-судинних наслідків терапії статинами для дітей не встановлені; однак дослідження показали короточасну безпеку, еквівалентну тій, що спостерігається у дорослих, та ефективну при зниженні рівня холестерину ЛПНЩ при сімейній гіперхолестеринемії або важкій гіперліпідемії, покращуючи функцію ендотелію та викликаючи регрес потовщення каротидної інтими (151,152). Статини не схвалені для пацієнтів віком < 10 років, і лікування статинами, як правило, не слід застосовувати у дітей з діабетом 1 типу до цього віку. Статини протипоказані при вагітності; тому профілактика незапланованих вагітностей має першорядне значення. Слід уникати статинів у жінок дітородного віку, які є сексуально активними та не використовують надійну контрацепцію (див. Розділ 14 «Управління вагітністю при діабеті», <https://doi.org/10.2337/dc21-S014>, для отримання додаткової інформації). Багатоцентрове, рандомізоване, контрольоване плацебо Дослідження серцево-ниркових втручань у підлітків з діабетом 1 типу (AdDIT) надає дані про безпеку фармакологічного лікування інгібітором АПФ та статином у підлітків із діабетом 1 типу.

Куріння

Рекомендації

14.44 Виявляйте історії куріння під час перших та подальших відвідувань діабету; перешкоджайте палінню у молоді, які не курять та заохочуйте відмову від куріння у тих, хто палить. **A**

14.45 Використання електронних сигарет не рекомендується. **A**

Шкідливі наслідки куріння для здоров'я добре відомі щодо майбутнього ризику раку та ССЗ. Незважаючи на це, рівень куріння значно вищий серед молоді з діабетом, ніж серед молоді без діабету (153,154). У молоді з діабетом важливо уникати додаткових факторів ризику ССЗ. Куріння збільшує ризик появи альбумінурії; тому уникнення куріння є важливим для попередження як мікросудинних, так і макросудинних ускладнень (141,155). Відмова від куріння сигарет, включаючи електронні сигарети (156,157), є важливою частиною звичайного лікування цукрового діабету. У світлі нещодавніх даних Центрів контролю та профілактики захворювань, що свідчать про смерть, пов'язану з вживанням електронних сигарет (158,159), жодним особам не слід рекомендувати користуватися електронними сигаретами як спосіб відмови від куріння тютюну, так і як наркотик для відпочинку. У дітей молодшого віку важливо оцінювати вплив сигаретного диму у будинку через несприятливий вплив пасивного куріння та щоб перешкоджати молоді коли-небудь палити.

Мікросудинні ускладнення

Скринінг нефропатії

Рекомендація

14.46 Щорічний скринінг на альбумінурію з випадковою (переважно ранковий зразок, щоб уникнути наслідків фізичних навантажень) разовою пробою сечі щодо співвідношення альбумін-креатинін слід розглядати в період статевого дозрівання або у віці > 10 років, або раніше, якщо дитина вже 5 років хворіє на діабет. **B**

Лікування нефропатії

Рекомендація

13.47 Інгібітор АПФ або блокатор рецепторів ангіотензину, титруваний до нормалізації виведення альбуміну, може бути розглянутий, коли задокументовано підвищене відношення альбуміну до креатиніну в сечі (> 30 мг/г) (дві з трьох проб сечі, отримані протягом 6-місячного інтервалу зусиль з поліпшення глікемічного контролю та нормалізації артеріального тиску). **E**

Дані від 7 549 учасників, віком < 20 років, у T1DEx Exchange clinic registry наголошують на важливості належного контролю рівня глікемії та артеріального тиску, особливо у міру збільшення тривалості діабету, щоб зменшити ризик діабетичної ниркової хвороби. Дані також підкреслюють важливість рутинного скринінгу для забезпечення ранньої діагностики та своєчасного лікування альбумінурії (160). Оцінку швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), розраховану з використанням рівня ШКФ, що оцінює рівень сироваткового креатиніну, зросту, віку та статі (161), слід розглядати на початковому етапі та повторювати відповідно до клінічного стану, віку, тривалості діабету та терапії. Потрібні вдосконалені методи для виявлення ранньої втрати ШКФ, оскільки оціночна ШКФ є неточною при ШКФ > 0,60 мл/хв/1,73 м² (161,162). Дослідження AdDIT у підлітків із цукровим діабетом типу 1 продемонструвало безпеку лікування інгібіторами АПФ, проте лікування не змінило співвідношення альбумін-креатинін протягом дослідження (133).

Ретинопатія

Рекомендації

14.48 Початкове розширене та всебічне обстеження очей рекомендується для тих, хто мав діабет 1 типу протягом 3-5 років, за умови, що вони досягли віку ≥ 11 років або почалося статево дозрівання, залежно від того, що настане раніше. **B**

14.49 Після первинного обстеження повторюйте розширене та всебічне обстеження очей кожні 2 роки. Рідше обстеження кожні 4 роки можуть бути прийнятними за порадою спеціаліста з догляду за очима, що базується на оцінці фактора ризику, включаючи анамнез контролю рівня глікемії з $A1C < 8\%$. **В**

Ретинопатія (як і альбумінурія) найчастіше виникає після початку статевого дозрівання і після 5-10 років тривалості діабету (163). В даний час визнано, що існує низький ризик розвитку загрози зору ретинальних ушкоджень до 12 років (164,165). Публікація 2019 року, заснована на подальших дослідженнях когортної групи підлітків DCCT, підтримує меншу частоту оглядів очей, ніж рекомендовано раніше, зокрема, у підлітків з $A1C$ ближче до цільового діапазону (166,167). Слід направляти спеціалістів з догляду за очима з досвідом роботи з діабетичною ретинопатією та досвідом консультування педіатричних пацієнтів та сімей щодо важливості профілактики, раннього виявлення та втручання.

Невропатія

Рекомендація

14.50 Розгляньте щорічний комплексний огляд ніг на початку пубертатного віку ≥ 10 років, залежно від того, що настане раніше, якщо молода людина хворіє на діабет 1 типу 5 років. **В**

Діабетична нейропатія рідко трапляється у дітей до пубертатного віку або лише через 1-2 роки діабету (163), хоча дані свідчать про поширеність дистальної периферичної нейропатії у 7% серед 1734 молодих людей із діабетом 1 типу та пов'язаність із наявністю факторів ризику ССЗ (168,169). Комплексне обстеження стопи, що включає огляд, пальпацію тильної сторони стопи та пульсу задньої великогомілкової артерії, а також визначення пропріоцепції, вібрації та відчуття монофіламенту слід проводити щорічно під час оцінки симптомів невропатичного болю (169). Огляд стопи можна проводити під час кожного візиту, щоб просвітити молодь щодо важливості догляду за ногами (див. Розділ 11 «Мікрovasкулярні ускладнення та догляд за ногами»).

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

Інформацію про скринінг на наявність ризику діабету 2 та переддіабету у дітей та підлітків див. у Розділі 2 «Класифікація та діагностика діабету» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S002>). Для додаткової підтримки цих рекомендацій див. Заяву про позицію ADA «Оцінка та лікування діабету 2 типу, що виникає у молоді» (2).

Діабет 2 типу серед молоді збільшився за останні 20 років, і останні оцінки свідчать про захворюваність ~ 5000 нових випадків на рік у США (170). Центри з контролю та профілактики захворювань опублікували прогнози поширеності діабету 2 типу, використовуючи базу даних SEARCH; припускаючи 2,3% річного приросту, поширеність у віці до 20 років за 40 років зросте вчетверо (171,172).

Факти свідчать про те, що діабет 2 типу у молодості відрізняється не тільки від діабету 1 типу, але і від діабету 2 типу у дорослих, і має унікальні особливості, такі як швидше прогресуюче зниження функції В-клітин та прискорений розвиток ускладнень діабету (2,173). Діабет типу 2 непропорційно впливає на молодь етнічних та расових меншин і може виникати в складних психосоціальних та культурних середовищах, що може ускладнити підтримку здорового способу життя та поведінки самоврядування (25,177-177). Додаткові фактори ризику, пов'язані з діабетом 2 типу у молоді, включають ожиріння, сімейний анамнез діабету, жіночу стать та низький соціально-економічний статус (173).

Як і при діабеті 1 типу, молодь із діабетом 2 типу проводить більшу частину дня в школі. Тому тісне спілкування та співпраця шкільного персоналу є важливими для оптимального управління діабетом, безпеки та максимальних академічних можливостей.

Скринінг та діагностика

Рекомендації

14.51 Слід проводити скринінг на наявність ризику переддіабету та/або діабету 2 типу у дітей та підлітків після настання статевого дозрівання або віку ≥ 10 років, залежно від того, що трапиться раніше, із надмірною вагою (ІМТ ≥ 85 процентиль) або ожирінням (ІМТ ≥ 95 процентиль) і які мають один або кілька додаткових факторів ризику діабету (див. таблицю 2.4 для оцінки доказів інших факторів ризику).

14.52 Якщо тести є нормальними, повторіть тестування з інтервалом не менше 3 років **Е** або частіше, якщо ІМТ зростає. **С**

14.53 Глюкоза в плазмі натще, 2-годинна глюкоза в плазмі під час проведення перорального тесту на толерантність до глюкози 75 г та А1С можуть бути використані для тестування на преддіабет або діабет у дітей та підлітків. **В**

14.54 Діти та підлітки з надмірною вагою або ожирінням, у яких розглядається діагноз діабету 2 типу, повинні мати панель аутоантитіл підшлункової залози, для виключення можливості аутоімунного діабету 1 типу. **В**

За останнє десятиліття частота та поширеність діабету 2 типу серед підлітків різко зросла, особливо у представників расових та етнічних меншин (141,178). Декілька досліджень пропонують пероральні тести толерантності до глюкози або показники глюкози натще у плазмі крові як більш підходящі діагностичні тести, ніж А1С, у педіатричній популяції, особливо серед певних національностей (179), хоча лише глюкоза натще може призвести до діагностики діабету у дітей (180,181). Крім того, багато з цих досліджень не визнають, що діагностичні критерії діабету базуються на довгострокових результатах здоров'я, і в даний час підтвердження недоступні для педіатричного населення (182). Недавній аналіз даних Національного обстеження здоров'я та харчування (NHANES) пропонує використовувати А1С для скринінгу молоді з високим ризиком (183). ADA визнає обмежені дані, що підтверджують А1С для діагностики діабету 2 типу у дітей та підлітків. Хоча А1С не рекомендується для діагностики діабету у дітей з муковісцидозом або симптомами, що свідчать про гострий початок діабету 1 типу, і лише аналізи А1С без перешкод підходять для дітей з гемоглобінопатіями, ADA продовжує рекомендувати А1С для діагностики діабету 2 типу у цій популяції (184,185).

Діагностичні виклики

Враховуючи поточну епідемію ожиріння, розрізнити діабет 1 та 2 типу у дітей може бути важко. Надмірна вага та ожиріння часто зустрічаються у дітей з діабетом 1 типу (26), а асоційовані з діабетом аутоантитіла та кетоз можуть бути присутніми у педіатричних пацієнтів із особливостями діабету 2 типу (включаючи ожиріння та чорний акантоз) (180). Наявність острівцевих аутоантитіл асоціюється із швидшим прогресуванням до дефіциту інсуліну (180). На початку ДКА зустрічається у ~ 6% молодих людей у віці 10-19 років з діабетом 2 типу (186). Хоча і нечасто, діабет 2 типу спостерігався в препубертатному періоді дітям віком до 10 років, і, отже, це має бути частиною диференціалу у дітей із сугестивними симптомами (187). Нарешті, ожиріння сприяє розвитку діабету 1 типу у деяких осіб (188), що ще більше стирає межі між типами діабету. Однак точний діагноз є критично важливим, оскільки схеми лікування, освітні підходи, дієтичні рекомендації та результати помітно відрізняються між пацієнтами з двома діагнозами. Значні діагностичні труднощі, поставлені MODY, обговорюються в розділі 2 «Класифікація та діагностика діабету» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S002>). Крім того, є рідкісні та нетипові випадки діабету, які становлять виклик для клініцистів та дослідників.

Управління

Управління способом життя

Рекомендації

14.55 Вся молодь із діабетом 2 типу та їхні сім'ї повинні отримувати комплексне навчання та підтримку щодо самокерування діабету, специфічну для молоді з діабетом 2 типу та культурно відповідною. **В**

14.56 Молоді з надмірною вагою / ожирінням та діабетом 2 типу та їх сім'ям слід забезпечити відповідні до розвитку та культурно доречні комплексні програми способу життя, інтегровані з лікуванням діабету, щоб досягти зменшення надмірної маси тіла на 7-10%. **С**

14.57 Враховуючи необхідність довготривалого контролю маси тіла для дітей та підлітків з діабетом 2 типу, втручання у спосіб життя повинно базуватися на моделі хронічного / постійного догляду та пропонуватися в контексті догляду за діабетом. **Е**

14.58 Молодь з переддіабетом та діабетом 2 типу, як і всім дітям та підліткам, слід заохочувати до участі в щонайменше 60 хв помірних до енергійних фізичних навантажень щодня (з м'язовими та кістковими силовими тренуваннями щонайменше 3 дні на тиждень) **В** та зменшувати сидячу поведінку. **С**

14.59 Харчування для молоді з переддіабетом та діабетом 2 типу, як і для всіх дітей, повинно зосереджуватись на моделях здорового харчування, який підкреслює споживання багатих на поживні речовини продуктів, високоякісних продуктів та зменшення споживання калорійної їжі, бідної поживними речовинами, особливо напоїв із додаванням цукру. **В**

Глікемічні цілі

Рекомендації

14.60 Домашній самоконтроль режиму глюкози в крові повинен бути індивідуальним, беручи до уваги фармакологічне лікування пацієнта. **Е**

14.61 Глікемічний статус слід оцінювати кожні 3 місяці. **Е**

14.62 Розумною ціллю А1С для більшості дітей та підлітків із діабетом 2 типу, які отримують лише пероральні препарати, є $< 7\%$ (53 ммоль/моль). Більш суворі цілі А1С (наприклад, $< 6,5\%$ [48 ммоль/моль]) можуть бути доречними для окремих пацієнтів, якщо їх можна досягти без суттєвої гіпоглікемії та інших несприятливих наслідків лікування. Відповідні пацієнти можуть включати пацієнтів з короткою тривалістю діабету та меншим ступенем дисфункції В-клітин, а також пацієнтів, які дотримуються здорового способу життя або отримують лише метформін, які досягли значного покращення маси тіла. **Е**

14.63 Менш жорсткі цілі А1С (наприклад, 7,5% [58 ммоль/моль]) можуть бути доречними, якщо підвищений ризик гіпоглікемії. **Е**

14.64. Цілі А1С для пацієнтів, які перебувають на інсуліні, повинні бути індивідуалізованими, беручи до уваги відносно низькі показники гіпоглікемії при діабеті 2 типу у молоді. **Е**

Фармакологічний менеджмент

Рекомендації

14.65 При діагностиці діабету 2 типу на додаток до поведінкових консультацій щодо здорового харчування та змін фізичної активності розчати фармакологічну терапію. **А**

14.66 У випадково діагностованих або метаболічно стабільних пацієнтів (А1С $< 8,5\%$ [69 ммоль/моль] і безсимптомно) метформін є первинним фармакологічним лікуванням, якщо функція нирок в нормі. **А**

14.67 Молоді люди з вираженою гіперглікемією (рівень глюкози в крові ≥ 250 мг/дл [13,9 ммоль/л], А1С $\geq 8,5\%$ [69 ммоль/моль]) без ацидозу на момент постановки діагнозу, які мають симптоматику з поліурією, полідипсією, ніктурією та/або втратою маси тіла, повинні спочатку отримати лікування базальним інсуліном, а в той час метформін призначається та титрується. **В**

14.68 У пацієнтів з кетозом / кетоацидозом слід розпочати лікування підшкірним або внутрішньовенним інсуліном, щоб швидко виправити гіперглікемію та порушення метаболізму. Після того, як ацидоз зникне, слід розпочинати лікування метформіном, продовжуючи підшкірну терапію інсуліном. **А**

14.69 У осіб, які мають важку гіперглікемію (рівень глюкози в крові ≥ 600 мг/дл [33,3 ммоль/л]), розгляньте можливість оцінки гіперглікемічного гіперосмолярного некетоїчного синдрому. **А**

14.70 Якщо глікемічні цілі більше не досягаються з метформіном (з базальним інсуліном або без нього), слід розглянути питання про терапію ліраглутидом (агоністом рецептора глюкагоноподібного пептиду 1) у дітей віком 10 років і старше, якщо вони не мали в анамнезі або в сімейному анамнезі захворювання медулярна карцинома щитовидної залози або множинна ендокринна неоплазія типу 2. **A**

14.71 Пацієнтів, які отримують базальний інсулін та не досягають глікемічного цільового рівня, слід переводити на багаторазові щоденні ін'єкції базального та болісного інсуліну перед їжею. **E**

14.72 У пацієнтів, які спочатку лікувались інсуліном та метформіном і які досягають цільових показників глюкози на основі домашнього моніторингу глюкози в крові, інсулін може зменшуватися протягом 2–6 тижнів, зменшуючи дозу інсуліну на 10-30% кожні кілька днів. **B**

14.73 Застосування ліків, не схвалених Управлінням з контролю за продуктами та ліками США для молоді з діабетом 2 типу, не рекомендується поза дослідженнями. **B**

Лікування діабету 2 типу, що розпочався у молоді, повинно включати ведення способу життя, навчання самокеруванню та фармакологічного лікування. Початкове лікування молоді з ожирінням та діабетом повинно враховувати, що тип діабету часто є непевним у перші кілька тижнів лікування через перекриття презентації, і що значний відсоток віку молоді з діабетом 2 типу буде мати клінічно значущий кетоацидоз (189). Отже, початкова терапія повинна розглядати гіперглікемію та пов'язані з цим порушення метаболізму незалежно від остаточного типу діабету, з коригуванням терапії після встановлення метаболічної компенсації та отримання наступної інформації, наприклад результатів аутоантитіл до острівців. На рисунку 14.1 наведено підхід до початкового лікування діабету, що почався у молодих людей із надмірною масою тіла або ожирінням з клінічною підозрою на діабет 2 типу.

Новий діабет у молодих людей із надмірною масою тіла або ожирінням із клінічною підозрою на діабет 2 типу

Розпочніть управління способом життя та навчання при діабеті

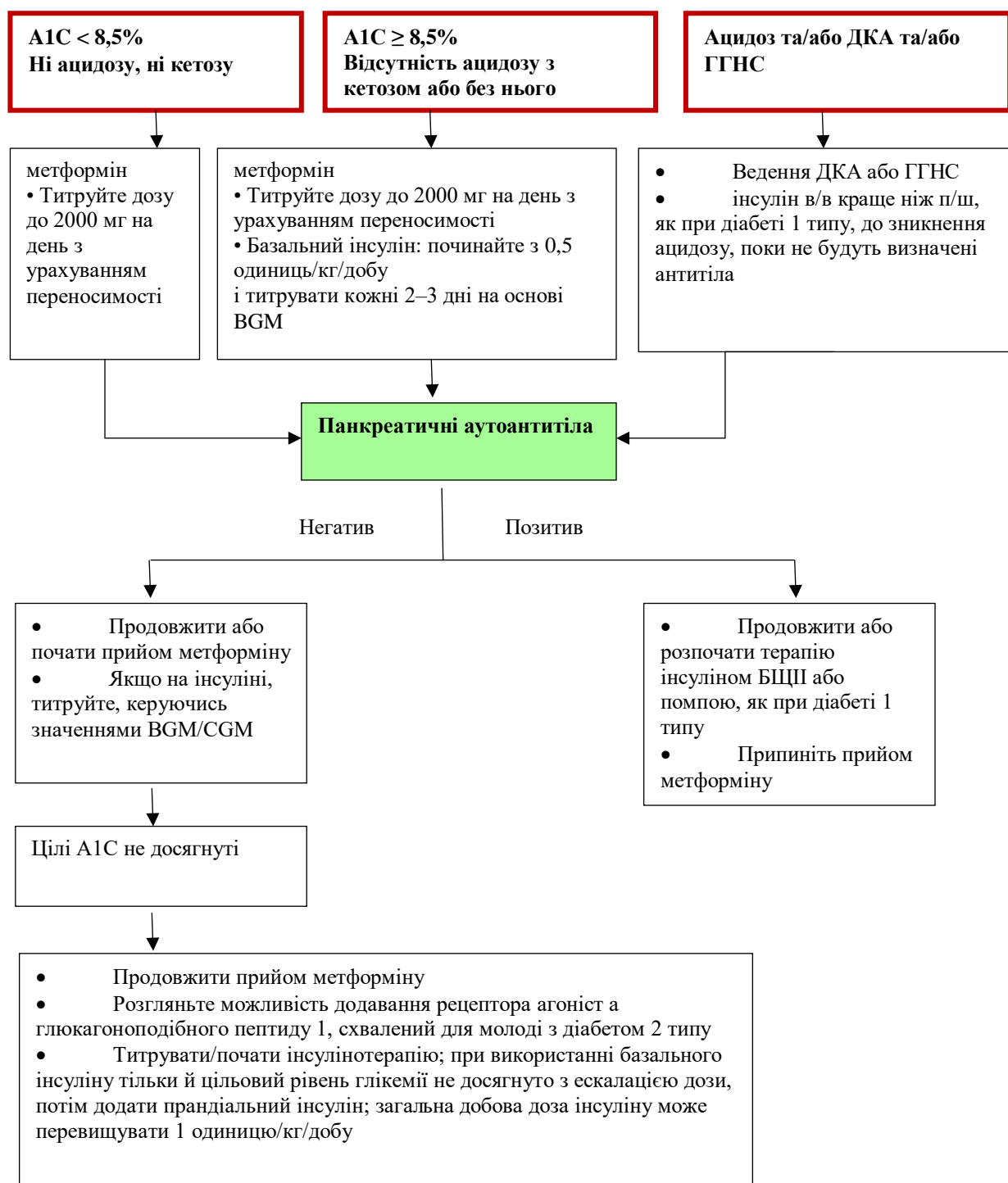


Рисунок 14.1. Лікування вперше виниклого діабету у молодих людей із надмірною вагою або ожирінням із клінічною підозрою на діабет 2 типу. A1C 8,5% 5 69 ммоль/моль. Адаптовано з позиції ADA «Оцінка та лікування діабету типу 2 у молодому віці» (3). BGM, глюкоза крові моніторинг; CGM, постійний моніторинг глюкози; ДКА, діабетичний кетоацидоз; ГГНС, гіперосмолярний гіперглікемічний некетотичний синдром; БЩІ, багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну.

Глікемічні цілі слід індивідуалізувати, враховуючи довгострокові переваги для здоров'я більш суворих цілей та ризик несприятливих наслідків, таких як гіпоглікемія. Нижча ціль A1C у молоді з діабетом 2 типу порівняно з рекомендованою для діабету 1 типу виправдана меншим ризиком гіпоглікемії та вищим ризиком ускладнень (190-193).

Пацієнти та їхні сім'ї повинні отримувати консультації щодо здорового харчування та змін фізичної активності, такі як збалансоване харчування, досягнення та підтримка здорової маси тіла та регулярні фізичні вправи. Фізична активність повинна включати аеробні, зміцнювальні роботи на м'язи та зміцнення кісток (17). Сімейно-орієнтований підхід до зміни харчування та модифікації способу життя є важливим у дітей та підлітків з діабетом 2 типу, а рекомендації щодо харчування повинні відповідати культурі та враховувати сімейні ресурси (див. Розділ 5 «Сприяння змінам поведінки та самопочуття для покращення результатів здоров'я», <https://doi.org/10.2337/dc21-S005>). З огляду на складний соціальний та екологічний контекст, що оточує молодь із діабетом 2 типу, втручання у спосіб життя на індивідуальному рівні може бути недостатнім для цільової складної взаємодії сімейної динаміки, психічного здоров'я, готовності громади та ширшої екологічної системи (2).

Мультидисциплінарна команда діабету, включаючи терапевта, спеціаліста з догляду та виховання діабету, зареєстрованого дієтолога-нутриціолога та психолога чи соціального працівника, є дуже важливою. На додаток до досягнення глікемічних цілей та навчання самоврядуванню (194-196), початкове лікування повинно включати лікування супутніх захворювань, таких як ожиріння, дисліпідемія, гіпертонія та мікросудинні ускладнення.

Сучасні варіанти фармакологічного лікування діабету типу 2 молодого віку обмежені трьома схваленими препаратами інсуліну, метформіну та ліраглутиду (2). Для презентації з кетоацидозом або вираженим кетозом потрібен період інсулінотерапії, поки глікемія натщесерце та постпрандіальне лікування не відновиться до нормального або майже нормального рівня. Терапія інсуліновою помпою може розглядатися як варіант для тих, хто робить тривалі багаторазові щоденні ін'єкції та може безпечно керувати пристроєм. Терапія метформіном може застосовуватися як допоміжний засіб після усунення кетозу / кетоацидозу. Початкове лікування також слід проводити з інсуліном, коли різниця між діабетом 1 типу та 2 типу незрозуміла, а у пацієнтів із випадковою концентрацією глюкози в крові ≥ 250 мг/дл (13,9 ммоль/л) та/або A1C $\geq 8,5\%$ (69 ммоль/моль) (197).

Коли лікування інсуліном не потрібне, рекомендується введення метформіну. У дослідженні Варіанти лікування діабету 2 типу підлітків та молоді (TODAY) показали, що лише метформін забезпечує тривалий глікемічний контроль (A1C $\leq 8\%$ [64 ммоль/моль] протягом 6 місяців) приблизно у половини випробовуваних (198). Консорціум дослідження RISE не продемонструвало відмінностей у показниках збереження глюкози або функцій В-клітин між метформіном та інсуліном, проте було більше ваги в порівнянні з інсуліном (199).

На сьогодні дослідження TODAY є єдиним випробуванням, що поєднує спосіб життя та терапію метформіном серед молоді з діабетом 2 типу; ця комбінація не мала кращих результатів, ніж метформін, лише для досягнення стійкого контролю глікемії (198).

Нещодавнє рандомізоване клінічне дослідження на дітях віком 10-17 років з діабетом 2 типу продемонструвало додавання підшкірного ліраглутиду (до 1,8 мг на добу) до метформіну (з базальним інсуліном або без нього) як безпечного та ефективного для зниження рівня A1C (прогнозоване зменшення на 1,06 процентних пунктів у 26 тижнів та 1,30 у 52 тижні), хоча це і збільшило частоту побічних ефектів з боку шлунково-кишкового тракту (200). Ліраглутид схвалений для лікування діабету 2 типу у молодих людей віком від 10 років (201).

Домашній самоконтроль схем глюкози в крові повинен бути індивідуальним з урахуванням фармакологічного лікування пацієнта. Незважаючи на те, що дані про CGM у молоді з діабетом 2 типу є скупими (202), CGM можна розглянути у осіб, які потребують частого контролю рівня глюкози в крові для лікування діабету.

Метаболічна хірургія

Рекомендації

14.74 Метаболічна хірургія може бути розглянута для лікування підлітків із діабетом 2 типу, які мають важке ожиріння ($IMT > 35$ кг/м²) і які мають неконтрольовану глікемію та/або серйозні супутні захворювання, незважаючи на спосіб життя та фармакологічне втручання. **A**

14.75 Метаболічну операцію повинен виконувати лише досвідчений хірург, який працює в складі добре організованої та залученої багатопрофільної групи, що включає хірурга, ендокринолога, дієтолога-нутриціолога, спеціаліста з питань поведінкового здоров'я та медсестру. **A**

Результати заходів із зниження маси тіла та способу життя щодо ожиріння у дітей та підлітків були невтішними, і жодне ефективне та безпечне фармакологічне втручання не доступне або не схвалене Американською адміністрацією з питань харчових продуктів та медикаментів у молоді. За останнє десятиліття операції зі зниження маси тіла все частіше проводились у підлітків із ожирінням. Невеликі ретроспективні аналізи та перспективні мультицентрові нерандомізовані дослідження дозволяють припустити, що бариатрична або метаболічна хірургія може принести користь підліткам із ожирінням та діабетом 2 типу, подібних до тих, що спостерігаються у дорослих. Підлітки відчувають подібний ступінь втрати маси тіла, ремісії діабету та поліпшення кардіометаболічних факторів ризику принаймні протягом 3 років після операції (203). Вторинний аналіз даних підліткової оцінки бариатричної хірургії (TeenLABS) та TODAY показує, що хірургічне лікування підлітків з важким ожирінням та діабетом 2 типу пов'язане з поліпшенням глікемічного контролю (204); однак, жодного рандомізованого дослідження щоб порівнювало ефективність та безпеку хірургічного втручання з такими, як у звичайних варіантів лікування у підлітків (205). Рекомендації, що використовуються як вказівка для метаболічної хірургії у підлітків, як правило, включають $IMT > 0,35 \text{ кг/м}^2$ із супутніми захворюваннями або $IMT > 40 \text{ кг/м}^2$ із або без супутніх захворювань (206-217). Ряд груп, включаючи дослідницьку групу дитячих бариатричних досліджень та дослідження Teen-LABS, продемонстрували ефективність метаболічної хірургії у підлітків (210-216).

Профілактика та лікування ускладнень діабету

Нефропатія

Рекомендації

14.76 Артеріальний тиск слід вимірювати при кожному відвідуванні. **A**

14.77 Артеріальний тиск слід оптимізувати для зменшення ризику та/або уповільнення прогресування діабетичної хвороби нирок. **A**

14.78 Якщо артеріальний тиск становить ≥ 90 процентиль за віком, статтю та зростом, або у підлітків ≥ 13 років артеріальний тиск становить $\geq 120/80$ мм рт.ст., слід посилити акцент на управлінні способом життя, щоб сприяти зниженню маси тіла. Якщо артеріальний тиск залишається вище 90 процентиль або у підлітків ≥ 13 років артеріальний тиск становить $\geq 120/80$ через 6 місяців, слід розпочати антигіпертензивну терапію. **C**

14.79 Додатково до модифікації способу життя слід розглядати фармакологічне лікування гіпертонії (систоличний артеріальний тиск або діастолічний артеріальний тиск, стабільно ≥ 95 -й процентиль за віком, статтю та зростом, або $\geq 140/90$ мм рт.ст. у підлітків ≥ 13 років), як тільки підтверджується гіпертонія. **E**

14.80 Початкові терапевтичні варіанти включають інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину. За необхідності можуть бути додані інші засоби для зниження артеріального тиску. **C**

14.81 Прийом білка повинен перевищувати рекомендовану добову норму $0,8 \text{ г/кг/день}$. **E**

14.82 Співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі слід отримувати як під час постановки діагнозу, так і щорічно. Підвищене співвідношення альбуміну та креатинінеріації сечі ($> 30 \text{ мг/г}$ креатиніну) має бути підтверджено двома зразками. **B**

14.83 Розрахункову швидкість клубочкової фільтрації слід визначати під час постановки діагнозу та щорічно після цього. **E**

14.84 Невагітним пацієнтам із цукровим діабетом та гіпертонією, інгібітори АПФ або блокатори рецепторів ангіотензину рекомендуються пацієнтам із помірно підвищеним співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі ($30\text{-}299 \text{ мг/г}$ креатиніну) та настійно

рекомендується пацієнтам із співвідношенням альбуміну до креатиніну в сечі > 300 мг/г креатиніну та/або передбачувана швидкість фільтрації клубочків < 60 мл/хв/1,73 м². **Е**

14.85 Для тих, хто страждає нефропатією, постійний моніторинг (щорічне співвідношення альбуміну до креатиніну в сечі, оцінка швидкості фільтрації гломерулярних клітин та калію в сироватці крові) може допомогти оцінити прихильність та виявити прогресування захворювання. **Е**

14.86 Спрямування до нефролога рекомендується у разі невизначеності етіології, погіршення співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі або оцінки швидкості фільтрації клубочків за зниженим вмістом. **Е**

Невропатія

Рекомендації

14.87 Молодь з діабетом 2 типу повинна проходити обстеження на наявність нейропатії шляхом огляду ніг під час постановки діагнозу та щорічно. Обстеження повинно включати огляд, оцінку пульсу стопи, тести для визначення чутливості: пінприк та 10-г монофіламент, тест на відчуття вібрації за допомогою камертона 128 Гц та тести рефлексу щиколотки. **С**

14.88 Профілактика повинна бути зосереджена на досягненні глікемічних цілей. **С**

Ретинопатія

Рекомендації

14.89 Скринінг на ретинопатію слід проводити за допомогою розширеної фундоскопії або фотозйомки сітківки при встановленні діагнозу або незабаром, а також щорічно після цього. **С**

14.90 Рекомендується оптимізувати глікемію для зменшення ризику або уповільнення прогресування ретинопатії. **В**

14.91 Можна розглянути рідше обстеження (кожні 2 роки), якщо є адекватний контроль рівня глікемії та нормальний огляд очей. **С**

Неалкогольна жирова хвороба печінки

Рекомендації

14.92 Оцінку неалкогольної жирової хвороби печінки (шляхом вимірювання AST та ALT) слід проводити під час діагностики та щорічно після цього. **В**

14.93 Слід звернутися до гастроентеролога щодо стійко підвищених або погіршуючих трансаміназ. **В**

Обструктивне апное сну

Рекомендація

14.94 Скринінг на симптоматику апное під час сну слід робити під час кожного візиту, і рекомендується направлення до дитячого спеціаліста зі сну та полісомнограма, якщо підтверджується. Обструктивний апное сну слід лікувати, якщо це задокументовано. **В**

Синдром полікістозу яєчників

Рекомендації

14.95 Оцініть синдром полікістозу яєчників у підлітків жіночої статі з діабетом 2 типу, включаючи лабораторні дослідження, якщо це показано. **В**

14.96 Пероральні контрацептивні таблетки для лікування синдрому полікістозних яєчників не протипоказані дівчатам з діабетом 2 типу. **С**

14.97 На додаток до модифікації способу життя метформін покращує менструальну циклічність та гіперандрогенію у дівчат із діабетом 2 типу. **Е**

Серцево-судинне захворювання

Рекомендація

14.98 Інтенсивні втручання у спосіб життя, спрямовані на зниження маси тіла, дисліпідемію, гіпертонію та дисглікемію, є важливими для запобігання явній макросудинній хворобі на початку дорослого віку. **Е**

Дисліпідемія

Рекомендації

14.99 Тест на ліпіди слід проводити, коли досягнуто початкового контролю глікемії, і щорічно після цього. **В**

14.100 Оптимальними цілями є холестерин ЛПНЩ < 100 мг/дл (2,6 ммоль/л), холестерин ЛПВЩ > 35 мг/дл (0,91 ммоль/л), і тригліцериди < 150 мг/дл (1,7 ммоль/л). **Е**

14.101 Якщо ліпіди ненормальні, початкова терапія повинна полягати в оптимізації контролю глюкози та лікувальної дієтичної терапії з метою обмеження кількості калорій від жиру до 25-30%, насичених жирів до < 7%, холестерину < 200 мг/добу, уникати трансжирів та прагнути до цього ~ 10 % калорій з мононенасичених жирів при підвищеному рівні ЛПНЩ. Щодо підвищених рівнів тригліцеридів, терапія лікувальним харчуванням повинна також зосередитись на зменшенні простого споживання цукру та окремих дієтичних n-3 жирних кислот на додаток до вищезазначених змін. **А**

14.102 Якщо рівень холестерину ЛПНЩ залишається > 130 мг/дл через 6 місяців дієтичного втручання, розпочніть терапію статином з ціллю ЛПНЩ < 100 мг/дл, дотримуючись репродуктивних рекомендацій жінок, оскільки потенційні тератогенні ефекти статинів. **В**

14.103 Якщо тригліцериди складають > 400 мг/дл (4,7 ммоль/л) натще або > 1000 мг/дл (11,6 ммоль/л) не натще, оптимізуйте глікемію і починайте фібрати з ціллю < 400 мг/дл (4,7 ммоль/л)) натще (для зменшення ризику панкреатиту). **С**

Тестування серцевої функції

Рекомендація

14.104 Постійний скринінг на серцеві захворювання за допомогою електрокардіограми, ехокардіограми або стрес-тестування не рекомендується проводити у безсимптомних молодих людей з діабетом 2 типу. **В**

Супутні захворювання можуть бути присутніми під час діагностики діабету 2 типу у молоді (17,218). Тому при діагностиці слід проводити вимірювання артеріального тиску, ліпідну панель натще, оцінку випадкового співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі та розширене очне дослідження. Додаткові медичні умови, які, можливо, доведеться вирішити, включають полікістоз яєчників та інші супутні захворювання, пов'язані з дитячим ожирінням, такі як апное сну, стеатоз печінки, ортопедичні ускладнення та психосоціальні проблеми. Позиція ADA «Оцінка та лікування діабету 2 типу, що виник у молоді» (2) містить вказівки щодо профілактики, скринінгу та лікування діабету 2 типу та супутніх захворювань у дітей та підлітків.

Діабет 2 типу у молоді пов'язаний із значним навантаженням на мікросудинні та макросудинні захворювання та значним збільшенням ризику серцево-судинної захворюваності та смертності у більш ранньому віці, ніж у тих, хто діагностується пізніше у житті (219). Більш високий ризик ускладнень при діабеті 2 типу, що виник раніше, імовірно, пов'язаний з тривалою протягом життя експозицією гіперглікемії та інших атерогенних факторів ризику, включаючи резистентність до інсуліну, дисліпідемію, гіпертонію та хронічні запалення. Існує низький ризик гіпоглікемії у молодих людей з діабетом 2 типу, навіть якщо вони лікуються інсуліном (220), і є високий рівень ускладнень (190-193). Ці супутні захворювання на діабет також виявляються вищими, ніж у молоді з діабетом 1 типу, незважаючи на меншу тривалість діабету та нижчий рівень A1C (218). Крім того, прогресування судинних аномалій виявляється більш вираженим у діабету 2 типу, що виник у молоді, порівняно з діабетом 1 типу подібної тривалості, включаючи ішемічну хворобу серця та інсульт (221).

Психосоціальні фактори

Рекомендації

14.105 Надавачі повинні оцінювати продовольчу безпеку, стабільність житла / безпритульність, медичну грамотність, фінансові бар'єри та соціальну підтримку / підтримку громади та застосовувати цю інформацію до рішень щодо лікування. **Е**

14.106 Використовуйте відповідні стандартизовані та перевірені інструменти, призначені для пацієнтів, для оцінки стресу на діабет та психічного / поведінкового здоров'я у молоді з діабетом 2 типу, з урахуванням симптомів депресії та розладів харчової поведінки та звертайтеся до спеціальної допомоги, коли це підтверджено. **В**

14.107 Вибираючи засоби для зниження рівня глюкози для молодих людей із надмірною вагою або ожирінням та діабетом 2 типу, враховуйте поведінку прийому ліків та їх вплив на вагу. **Е**

14.108 Починаючи з періоду статевого дозрівання, консультації з попередження зачаття повинні бути включені в звичайні відвідування клініки діабету для всіх жінок з дітородним потенціалом через несприятливі наслідки вагітності у цієї популяції. **А**

14.109 Пацієнтам слід пройти перевірку щодо вживання тютюну, електронних сигарет та алкоголю під час діагностики та регулярно після цього. **С**

Більшість молодих людей з діабетом 2 типу походять з груп расових / етнічних меншин, мають низький соціально-економічний статус і часто відчувають численні психосоціальні стресові фактори (25,40,174-177). Розгляд соціокультурного контексту та зусилля, спрямовані на персоналізацію лікування діабету, мають надзвичайно важливе значення для мінімізації бар'єрів у догляді, підвищення прихильності та максимальної реакції на лікування.

Докази щодо психічних розладів та симптомів у молоді з діабетом 2 типу обмежені (222-226), але враховуючи соціокультурний контекст для багатьох молодих людей та медичне навантаження та ожиріння, пов'язані з діабетом 2 типу, постійний нагляд за психічним здоров'ям / поведінковим здоров'ям показаний. Симптоми депресії та неупорядкованого харчування є загальними і пов'язані з гіршим глікемічним контролем (223,227,228).

Багато ліків, що призначаються при цукровому діабеті та психічних розладах, пов'язані із збільшенням маси тіла та можуть посилити занепокоєння пацієнтів з приводу їжі, форми тіла та маси тіла (229,230).

Дослідження TODAY задокументувало (231), що, незважаючи на консультування з урахуванням захворювань та віку, 10,2% жінок у когорті завагітніли в середньому за 3,8 року участі у дослідженні. Слід зазначити, що 26,4% вагітностей закінчилися викиднем, мертвонародженням або внутрішньоутробною смертю, а 20,5% живонароджених немовлят мали велику вроджену аномалію.

ПЕРЕХІД З ПЕДІАТРИЧНОГО ДО ДОРΟΣЛОГО ДОГЛЯДУ

Рекомендації

14.110 Надавачі дитячого діабету повинні почати готувати молодь до переходу на медичне обслуговування дорослих у ранньому підлітковому віці та, як мінімум, щонайменше за 1 рік до переходу. **Е**

14.111 Як педіатричні, так і дорослі особи, що надають послуги з лікування діабету, повинні надавати підтримку та ресурси для переходу молодих дорослих. **Е**

14.112 Молодь з діабетом 2 типу повинна бути передана спеціалісту з діабету, орієнтованому на дорослих, коли пацієнт та надавач послуг вважають це доречним. **Е**

Догляд та пильний нагляд за лікуванням діабету все частіше переходять від батьків та інших дорослих до молоді з діабетом 1 або 2 типу протягом дитинства та підліткового віку. Однак перехід від педіатричного до дорослого медичного персоналу часто відбувається різко, коли старші підлітки переходять до наступного етапу розвитку, який називають наступаючим дорослим життям (232), що є критичним періодом для молодих людей, які страждають на діабет. У цей період основних життєвих перетворень молодь починає виїжджати з домів батьків і

повинна повністю відповідати за догляд за діабетом. Їх нові обов'язки включають самолікування діабету, призначення медичних консультацій та фінансування медичного обслуговування, коли вони більше не охоплюються планами медичного страхування батьків (поточне охоплення до 26 років в даний час доступне відповідно до положень Закон Доступного догляду США). Окрім провалів у медичному спостереженні, це також період, пов'язаний з погіршенням глікемічної стабільності; посилення виникнення гострих ускладнень; психосоціальні, емоційні та поведінкові проблеми; та виникнення хронічних ускладнень (233-236). Перехідний період від педіатричної до допомоги дорослим схильний до фрагментації у наданні медичної допомоги, що може негативно вплинути на якість медичної допомоги, вартість та результати (237). Було задокументовано погіршення результатів здоров'я при діабеті під час переходу на допомогу дорослим та раннього дорослого життя (238,239).

Незважаючи на те, що наукові дані обмежені, очевидно, що всебічне та скоординоване планування, яке починається в ранньому підлітковому віці, необхідне для полегшення плавного переходу від педіатричної медичної допомоги до медичної допомоги дорослим (233,234,240,240). Нові технології та інші заходи намагаються підтримати перехід до допомоги дорослим у молодому дорослому віці (242-246). Всебічне обговорення викликів, з якими стикалися в цей період, включаючи конкретні рекомендації, міститься у заяві позиції ADA «Догляд за діабетом для молодих дорослих: рекомендації щодо переходу від педіатричної системи догляду за діабетом для дорослих» (234). Ендокринне товариство у співпраці з ADA та іншими організаціями розробило інструменти переходу для клініцистів, молоді та сімей (241).

Список літератури

1. Chiang JL, Maahs DM, Garvey KC, et al. Type 1 diabetes in children and adolescents: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41:2026–2044
2. Arslanian S, Bacha F, Grey M, Marcus MD, White NH, Zeitler P. Evaluation and management of youth-onset type 2 diabetes: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2018;41:2648–2668
3. Nadeau KJ, Anderson BJ, Berg EG, et al. Youth-onset type 2 diabetes consensus report: current status, challenges, and priorities. *Diabetes Care* 2016;39:1635–1642
4. Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Incidence trends of type 1 and type 2 diabetes among youths, 2002-2012. *N Engl J Med* 2017; 376:1419–1429
5. Thomas NJ, Jones SE, Weedon MN, Shields BM, Oram RA, Hattersley AT. Frequency and phenotype of type 1 diabetes in the first six decades of life: a cross-sectional, genetically stratified survival analysis from UK Biobank. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018;6:122–129
6. Barnea-Goraly N, Raman M, Mazaika P, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Alterations in white matter structure in young children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:332–340
7. Cameron FJ, Scratch SE, Nadebaum C, et al.; DKA Brain Injury Study Group. Neurological consequences of diabetic ketoacidosis at initial presentation of type 1 diabetes in a prospective cohort study of children. *Diabetes Care* 2014;37: 1554–1562
8. Markowitz JT, Garvey KC, Laffel LMB. Developmental changes in the roles of patients and families in type 1 diabetes management. *Curr Diabetes Rev* 2015;11:231–238
9. Driscoll KA, Volkening LK, Haro H, et al. Are children with type 1 diabetes safe at school? Examining parent perceptions. *Pediatr Diabetes* 2015;16:613–620
10. Jackson CC, Albanese-O'Neill A, Butler KL, et al. Diabetes care in the school setting: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2015;38:1958–1963
11. Siminerio LM, Albanese-O'Neill A, Chiang JL, et al.; American Diabetes Association. Care of young children with diabetes in the child care setting: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2014;37: 2834–2842
12. Mehta SN, Volkening LK, Anderson BJ, et al.; Family Management of Childhood Diabetes Study Steering Committee. Dietary behaviors predict glycemic control in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2008;31:1318–1320
13. Absil H, Baudet L, Robert A, Lysy PA. Benefits of physical activity in children and adolescents with type 1 diabetes: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract* 2019;156:107810
14. Riddell MC, Gallen IW, Smart CE, et al. Exercise management in type 1 diabetes: a consensus statement. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017;5:377–390
15. Colberg SR, Sigal RJ, Yardley JE, et al. Physical activity/exercise and diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2065–2079
16. Robertson K, Adolfsson P, Scheiner G, Hanas R, Riddell MC. Exercise in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009; 10(Suppl. 12):154–168
17. U.S. Department of Health and Human Services. Physical activity guidelines for Americans, 2nd ed., 2018. Accessed 28 October 2020. Available from <https://health.gov/our-work/physicalactivity/current-guidelines>

18. Tsalikian E, Kollman C, Tamborlane WB, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet) Study Group. Prevention of hypoglycemia during exercise in children with type 1 diabetes by suspending basal insulin. *Diabetes Care* 2006;29:2200–2204
19. Taplin CE, Cobry E, Messer L, McFann K, Chase HP, Fiallo-Scharer R. Preventing post-exercise nocturnal hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2010;157:784–788.e1
20. Riddell MC, Milliken J. Preventing exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring and a new carbohydrate intake algorithm: an observational field study. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13:819–825
21. Francescato MP, Stel G, Stenner E, Geat M. Prolonged exercise in type 1 diabetes: performance of a customizable algorithm to estimate the carbohydrate supplements to minimize glycemic imbalances. *PLoS One* 2015;10:e0125220
22. Adolfsson P, Mattsson S, Jendle J. Evaluation of glucose control when a new strategy of increased carbohydrate supply is implemented during prolonged physical exercise in type 1 diabetes. *Eur J Appl Physiol* 2015;115:2599–2607
23. Baker LB, Rollo I, Stein KW, Jeukendrup AE. Acute effects of carbohydrate supplementation on intermittent sports performance. *Nutrients* 2015;7:5733–5763
24. Redondo MJ, Libman I, Cheng P, et al.; Pediatric Diabetes Consortium. Racial/ethnic minority youth with recent-onset type 1 diabetes have poor prognostic factors. *Diabetes Care* 2018;41:1017–1024
25. Liu LL, Lawrence JM, Davis C, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of overweight and obesity in youth with diabetes in USA: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatr Diabetes* 2010;11:4–11
26. DuBose SN, Hermann JM, Tamborlane WV, et al.; Type 1 Diabetes Exchange Clinic Network and Diabetes Prospective Follow-up Registry. Obesity in youth with type 1 diabetes in Germany, Austria, and the United States. *J Pediatr* 2015;167:627–32.e1, 4
27. Corbin KD, Driscoll KA, Pratley RE, Smith SR, Maahs DM, Mayer-Davis EJ; Advancing Care for Type 1 Diabetes and Obesity Network (ACTION). Obesity in type 1 diabetes: pathophysiology, clinical impact, and mechanisms. *Endocr Rev* 2018;39:629–663
28. Redondo MJ, Foster NC, Libman IM, et al. Prevalence of cardiovascular risk factors in youth with type 1 diabetes and elevated body mass index. *Acta Diabetol* 2016;53:271–277
29. American Association of Diabetes Educators. Management of children with diabetes in the school setting. *Diabetes Educ* 2019;45:54–59
30. Corathers SD, Kichler J, Jones N-HY, et al. Improving depression screening for adolescents with type 1 diabetes. *Pediatrics* 2013;132:e1395–e1402
31. Hood KK, Beavers DP, Yi-Frazier J, et al. Psychosocial burden and glycemic control during the first 6 years of diabetes: results from the SEARCH for Diabetes in Youth study. *J Adolesc Health* 2014;55:498–504
32. Ducat L, Philipson LH, Anderson BJ. The mental health comorbidities of diabetes. *JAMA* 2014;312:691–692
33. Hagger V, Hendrieckx C, Sturt J, Skinner TC, Speight J. Diabetes distress among adolescents with type 1 diabetes: a systematic review. *Curr Diab Rep* 2016;16:9
34. Anderson BJ, Laffel LM, Domenger C, et al. Factors associated with diabetes-specific health-related quality of life in youth with type 1 diabetes: the global TEENs study [published correction appears in *Diabetes Care* 2018;41:640]. *Diabetes Care* 2017;40:1002–1009
35. Hilliard ME, De Wit M, Wasserman RM, et al. Screening and support for emotional burdens of youth with type 1 diabetes: strategies for diabetes care providers. *Pediatr Diabetes* 2018;19: 534–543
36. Shapiro JB, Vesco AT, Weil LEG, Evans MA, Hood KK, Weissberg-Benchell J. Psychometric properties of the problem areas in diabetes: teen and parent of teen versions. *J Pediatr Psychol* 2018;43:561–571
37. Iturralde E, Rausch JR, Weissberg-Benchell J, Hood KK. Diabetes-related emotional distress over time. *Pediatrics* 2019;143:e20183011
38. Hill-Briggs F, Adler NE, Berkowitz SA, et al. Social determinants of health and diabetes: a scientific review. *Diabetes Care*. 2 November 2020 [Epub ahead of print]. DOI: 10.2337/dci20-0053
39. Lawrence JM, Yi-Frazier JP, Black MH, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Demographic and clinical correlates of diabetes-related quality of life among youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2012;161:201–207.e2
40. Young-Hyman D, de Groot M, Hill-Briggs F, Gonzalez JS, Hood K, Peyrot M. Psychosocial care for people with diabetes: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2016;39:2126–2140
41. Markowitz JT, Butler DA, Volkening LK, Antisdell JE, Anderson BJ, Laffel LMB. Brief screening tool for disordered eating in diabetes: internal consistency and external validity in a contemporary sample of pediatric patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010;33: 495–500
42. Katz ML, Volkening LK, Butler DA, Anderson BJ, Laffel LM. Family-based psychoeducation and Care Ambassador intervention to improve glycemic control in youth with type 1 diabetes: a randomized trial. *Pediatr Diabetes* 2014;15: 142–150
43. Laffel LMB, Vangsness L, Connell A, Goebel-Fabbri A, Butler D, Anderson BJ. Impact of ambulatory, family-focused teamwork intervention on glycemic control in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2003;142:409–416
44. Anderson BJ, Vangsness L, Connell A, Butler D, Goebel-Fabbri A, Laffel LMB. Family conflict, adherence, and glycaemic control in youth with short duration type 1 diabetes. *DiabetMed* 2002; 19:635–642
45. Helgeson VS, Palladino DK. Implications of psychosocial factors for diabetes outcomes among children with type 1 diabetes: a review. *Soc Personal Psychol Compass* 2012;6:228–242
46. McCarthy AM, Lindgren S, Mengeling MA, Tsalikian E, Engvall J. Factors associated with academic achievement in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:112–117

47. Kuther TL. Medical decision-making and minors: issues of consent and assent. *Adolescence* 2003;38:343–358
48. Coleman DL, Rosoff PM. The legal authority of mature minors to consent to general medical treatment. *Pediatrics* 2013;131:786–793
49. Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:3870–3874
50. Charron-Prochownik D, Downs J. *Diabetes and Reproductive Health for Girls*. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016
51. Wisting L, Frøisland DH, Skriverhaug T, Dahl-Jørgensen K, Rø O. Disturbed eating behavior and omission of insulin in adolescents receiving intensified insulin treatment: a nationwide population-based study. *Diabetes Care* 2013;36: 3382–3387
52. Goebel-Fabbri AE. Disturbed eating behaviors and eating disorders in type 1 diabetes: clinical significance and treatment recommendations. *Curr Diab Rep* 2009;9:133–139
53. Atik Altınok Y, Ozgür S, Meseri R, Özgen S, Darcan S, Gökşen D. Reliability and validity of the Turkish diabetes eating problem survey in Turkish children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017;9:323–328
54. Saßmann H, Albrecht C, Busse-Widmann P, et al. Psychometric properties of the German version of the Diabetes Eating Problem Survey Revised: additional benefit of disease-specific screening in adolescents with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2015;32:1641–1647
55. Rosenbauer J, Dost A, Karges B, et al.; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Improved metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: a trend analysis using prospective multicenter data from Germany and Austria. *Diabetes Care* 2012;35:80–86
56. Cameron FJ, de Beaufort C, Aanstoot HJ, et al.; Hvidoere International Study Group. Lessons from the Hvidoere International Study Group on childhood diabetes: be dogmatic about outcome and flexible in approach. *Pediatr Diabetes* 2013;14:473–480
57. Nimri R, Weintrob N, Benzaquen H, Ofan R, Fayman G, Phillip M. Insulin pump therapy in youth with type 1 diabetes: a retrospective paired study. *Pediatrics* 2006;117:2126–2131
58. Doyle EA, Weinzimer SA, Steffen AT, Ahern JAH, Vincent M, Tamborlane WVA. A randomized, prospective trial comparing the efficacy of continuous subcutaneous insulin infusion with multiple daily injections using insulin glargine. *Diabetes Care* 2004;27:1554–1558
59. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus: Diabetes Control and Complications Trial. *J Pediatr* 1994; 125:177–188
60. White NH, Cleary PA, Dahms W, Goldstein D, Malone J, Tamborlane WV; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). *J Pediatr* 2001;139:804–812
61. Samuelsson U, Steineck I, Gubbjörnsdóttir S. A high mean-HbA1c value 3–15 months after diagnosis of type 1 diabetes in childhood is related to metabolic control, macroalbuminuria, and retinopathy in early adulthood—a pilot study using two nation-wide population based quality registries. *Pediatr Diabetes* 2014;15: 229–235
62. Carlsen S, Skriverhaug T, Thue G, et al. Glycemic control and complications in patients with type 1 diabetes - a registry-based longitudinal study of adolescents and young adults. *Pediatr Diabetes* 2017;18:188–195
63. Lind M, Pivodic A, Svensson A-M, Olafsdóttir AF, Wedel H, Ludvigsson J. HbA1c level as a risk factor for retinopathy and nephropathy in children and adults with type 1 diabetes: Swedish population based cohort study. *BMJ* 2019;366: 14894
64. Genuth SM, Backlund J-YC, Bayless M, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Effects of prior intensive versus conventional therapy and history of glycemia on cardiac function in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC. *Diabetes* 2013;62:3561–3569
65. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA* 2003;290: 2159–2167
66. Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug RA, Sun W, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on patient-reported visual function outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *JAMA Ophthalmol* 2016;134:137–145
67. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, et al.; Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015;313:45–53
68. Foland-Ross LC, Reiss AL, Mazaika PK, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of hippocampus structure in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2018;19:1116–1123
69. Mauras N, Mazaika P, Buckingham B, et al.; Diabetes Research in Children Network (DirecNet). Longitudinal assessment of neuroanatomical and cognitive differences in young children with type 1 diabetes: association with hyperglycemia. *Diabetes* 2015;64:1770–1779
70. Pourabbasi A, Tehrani-Doost M, Qavam SE, Arzaghi SM, Larijani B. Association of diabetes mellitus and structural changes in the central nervous system in children and adolescents: a systematic review. *J Diabetes Metab Disord* 2017;16:10

71. Perantie DC, Wu J, Koller JM, et al. Regional brain volume differences associated with hyperglycemia and severe hypoglycemia in youth with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2331–2337
72. Arbelaez AM, Semenkovich K, Hershey T. Glycemic extremes in youth with T1DM: the structural and functional integrity of the developing brain. *Pediatr Diabetes* 2013;14:541–553
73. Broadley MM, White MJ, Andrew B. A systematic review and meta-analysis of executive function performance in type 1 diabetes mellitus. *Psychosom Med* 2017;79:684–696
74. Ryan CM. Why is cognitive dysfunction associated with the development of diabetes early in life? The diathesis hypothesis. *Pediatr Diabetes* 2006;7:289–297
75. Cameron FJ. The impact of diabetes on brain function in childhood and adolescence. *Pediatr Clin North Am* 2015;62:911–927
76. Campbell MS, Schatz DA, Chen V, et al.; T1D Exchange Clinic Network. A contrast between children and adolescents with excellent and poor control: the T1D Exchange clinic registry experience. *Pediatr Diabetes* 2014;15:110–117
77. Cooper MN, O’Connell SM, Davis EA, Jones TW. A population-based study of risk factors for severe hypoglycaemia in a contemporary cohort of childhood-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2013;56:2164–2170
78. Bergenstal RM, Klonoff DC, Garg SK, et al.; ASPIRE In-Home Study Group. Threshold-based insulin-pump interruption for reduction of hypoglycemia. *N Engl J Med* 2013;369:224–232
79. Abraham MB, Davey R, O’Grady MJ, et al. Effectiveness of a predictive algorithm in the prevention of exercise-induced hypoglycemia in type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2016;18: 543–550
80. Buckingham BA, Bailey TS, Christiansen M, et al. Evaluation of a predictive low-glucose management system in-clinic. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:288–292
81. Nimri R, Muller I, Atlas E, et al. MD-Logic overnight control for 6 weeks of home use in patients with type 1 diabetes: randomized crossover trial. *Diabetes Care* 2014;37:3025–3032
82. Thabit H, Tauschmann M, Allen JM, et al. Home use of an artificial beta cell in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373:2129–2140
83. Bergenstal RM, Garg S, Weinzimer SA, et al. Safety of a hybrid closed-loop insulin delivery system in patients with type 1 diabetes. *JAMA* 2016;316:1407–1408
84. Kovatchev B, Cheng P, Anderson SM, et al. Feasibility of long-term closed-loop control: a multicenter 6-month trial of 24/7 automated insulin delivery. *Diabetes Technol Ther* 2017;19:18–24
85. El-Khatib FH, Balliro C, Hillard MA, et al. Home use of a bihormonal bionic pancreas versus insulin pump therapy in adults with type 1 diabetes: a multicentre randomised crossover trial. *Lancet* 2017;389:369–380
86. Brown SA, Kovatchev BP, Raghinaru D, et al.; iDCL Trial Research Group. Six-month randomized, multicenter trial of closed-loop control in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:1707–1717
87. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, et al.; T1D Exchange, WACDD and DPV registries. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA1c: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. *Pediatr Diabetes* 2017;18:643–650
88. Haynes A, Hermann JM, Clapin H, et al.; WACDD and DPV registries. Decreasing trends in mean HbA1c are not associated with increasing rates of severe hypoglycemia in children: a longitudinal analysis of two contemporary population-based pediatric type 1 diabetes registries from Australia and Germany/Austria between 1995 and 2016. *Diabetes Care* 2019;42:1630–1636
89. Fredheim S, Johansen A, Thorsen SU, et al.; Danish Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Nationwide reduction in the frequency of severe hypoglycemia by half. *Acta Diabetol* 2015;52:591–599
90. Birkebaek NH, Drivvoll AK, Aakeson K, et al. Incidence of severe hypoglycemia in children with type 1 diabetes in the Nordic countries in the period 2008-2012: association with hemoglobin A 1c and treatment modality. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2017;5:e000377
91. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;310:1240–1247
92. Downie E, Craig ME, Hing S, Cusumano J, Chan AKF, Donaghue KC. Continued reduction in the prevalence of retinopathy in adolescents with type 1 diabetes: role of insulin therapy and glycemic control. *Diabetes Care* 2011;34: 2368–2373
93. Karges B, Rosenbauer J, Kapellen T, et al. Hemoglobin A1c levels and risk of severe hypoglycemia in children and young adults with type 1 diabetes from Germany and Austria: a trend analysis in a cohort of 37,539 patients between 1995 and 2012. *PloS Med* 2014;11:e1001742
94. Johnson SR, Cooper MN, Jones TW, Davis EA. Long-term outcome of insulin pump therapy in children with type 1 diabetes assessed in a large population-based case-control study. *Diabetologia* 2013;56:2392–2400
95. Karges B, Kapellen T, Wagner VM, et al.; DPV Initiative. Glycated hemoglobin A1c as a risk factor for severe hypoglycemia in pediatric type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2017;18:51–58
96. Saydah S, Imperatore G, Divers J, et al. Occurrence of severe hypoglycaemic events among US youth and young adults with type 1 or type 2 diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab* 2019;2:e00057
97. Ishtiak-Ahmed K, Carstensen B, PedersenBjergaard U, Jørgensen ME. Incidence trends and predictors of hospitalization for hypoglycemia in 17,230 adult patients with type 1 diabetes: a Danish Register linkage cohort study. *Diabetes Care* 2017;40:226–232

98. Maahs DM, Hermann JM, DuBose SN, et al.; DPV Initiative; T1D Exchange Clinic Network. Contrasting the clinical care and outcomes of 2,622 children with type 1 diabetes less than 6 years of age in the United States T1D Exchange and German/Austrian DPV registries. *Diabetologia* 2014;57:1578–1585
99. Swift PGF, Skinner TC, de Beaufort CE, et al.; Hvidoere Study Group on Childhood Diabetes. Target setting in intensive insulin management is associated with metabolic control: the Hvidoere Childhood Diabetes Study Group Centre Differences Study 2005. *Pediatr Diabetes* 2010;11: 271–278
100. Laffel LM, Kanapka LG, Beck RW, et al.; CGM Intervention in Teens and Young Adults with T1D (CITY) Study Group; CDE10. Effect of continuous glucose monitoring on glycemic control in adolescents and young adults with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;323:2388–2396
101. Jaeb Center for Health Research. Strategies to Enhance New CGM Use in Early Childhood (SENCE). In: *ClinicalTrials.gov*. Accessed 30 October 2020. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02912728>
102. Levine BS, Anderson BJ, Butler DA, Antisdel JE, Brackett J, Laffel LM. Predictors of glycemic control and short-term adverse outcomes in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2001;139:197–203
103. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Evidence of a strong association between frequency of self-monitoring of blood glucose and hemoglobin A1c levels in T1D Exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2013;36:2009–2014
104. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603
105. Vigersky RA, McMahon C. The relationship of hemoglobin A1C to time-in-range in patients with diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2019;21: 81–85
106. Petersson J, Akesson K, Sundberg F, Sarnblad S. Translating glycated hemoglobin A1c into time spent in glucose target range: a multicenter study. *Pediatr Diabetes* 2019;20: 339–344
107. Warncke K, Frohlich-Reiterer EE, Thon A, Hofer SE, Wiemann D, Holl RW; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology; German BMBF Competence Network for Diabetes Mellitus. Polyendocrinopathy in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a multicenter analysis of 28,671 patients from the German/Austrian DPV-Wiss database. *Diabetes Care* 2010;33:2010–2012
108. Nderstigt C, Uitbeijerse BS, Janssen LGM, Corssmit EPM, de Koning EJP, Dekkers OM. Associated auto-immune disease in type 1 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 2019;180: 135–144
109. Kozhakhmetova A, Wyatt RC, Caygill C, et al. A quarter of patients with type 1 diabetes have co-existing non-islet autoimmunity: the findings of a UK population-based family study. *Clin Exp Immunol* 2018;192:251–258
110. Hughes JW, Riddlesworth TD, DiMeglio LA, Miller KM, Rickels MR, McGill JB; T1D Exchange Clinic Network. Autoimmune diseases in children and adults with type 1 diabetes from the T1D Exchange Clinic Registry. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101:4931–4937
111. Kahaly GJ, Hansen MP. Type 1 diabetes associated autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2016; 15:644–648
112. Roldan MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Nutr Metab* 1999;12:27–31
113. Shun CB, Donaghue KC, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Thyroid autoimmunity in type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis. *Diabet Med* 2014;31:126–135
114. Triolo TM, Armstrong TK, McFann K, et al. Additional autoimmune disease found in 33% of patients at type 1 diabetes onset. *Diabetes Care* 2011;34:1211–1213
115. Kordonouri O, Deiss D, Danne T, Dorow A, Bassir C, Gruters-Kieslich A. Predictivity of thyroid autoantibodies for the development of thyroid disorders in children and adolescents with Type 1 diabetes. *Diabet Med* 2002;19:518–521
116. Dost A, Rohrer TR, Frohlich-Reiterer E, et al.; DPV Initiative and the German Competence Network Diabetes Mellitus. Hyperthyroidism in 276 children and adolescents with type 1 diabetes from Germany and Austria. *Horm Res Paediatr* 2015;84:190–198
117. Jonsdottir B, Larsson C, Carlsson A, et al.; Better Diabetes Diagnosis Study Group. Thyroid and islet autoantibodies predict autoimmune thyroid disease at type 1 diabetes diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:1277–1285
118. Mohn A, Di Michele S, Di Luzio R, Tumini S, Chiarelli F. The effect of subclinical hypothyroidism on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Diabet Med* 2002;19:70–73
119. Holmes GKT. Screening for coeliac disease in type 1 diabetes. *Arch Dis Child* 2002;87:495–498
120. Rewers M, Liu E, Simmons J, Redondo MJ, Hoffenberg EJ. Celiac disease associated with type 1 diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2004;33:197–214, xi
121. Pham-Short A, Donaghue KC, Ambler G, Phelan H, Twigg S, Craig ME. Screening for celiac disease in type 1 diabetes: a systematic review. *Pediatrics* 2015;136:e170–e176
122. Craig ME, Prinz N, Boyle CT, et al.; Australasian Diabetes Data Network (ADDN); T1D Exchange Clinic Network (T1DX); National Paediatric Diabetes Audit (NPDA) and the Royal College of Paediatrics and Child Health; Prospective Diabetes Follow-up Registry (DPV) initiative. Prevalence of celiac disease in 52,721 youth with type 1 diabetes: international comparison across three continents. *Diabetes Care* 2017;40:1034–1040
123. Cerutti F, Bruno G, Chiarelli F, Lorini R, Meschi F, Sacchetti C; Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology. Younger age at onset and sex predict celiac disease in children and adolescents with type 1 diabetes: an Italian multicenter study. *Diabetes Care* 2004;27:1294–1298

124. Simmons JH, Foster NC, Riddlesworth TD, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Sex- and agedependent effects of celiac disease on growth and weight gain in children with type 1 diabetes: analysis of the Type 1 Diabetes Exchange Clinic Registry. *Pediatr Diabetes* 2018;19:741–748F
125. Margoni D, Chouliaras G, Ducas G, et al. Bone health in children with celiac disease assessed by dual x-ray absorptiometry: effect of gluten-free diet and predictive value of serum biochemical indices. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:680–684
126. Rohrer TR, Wolf J, Liptay S, et al.; DPV Initiative and the German BMBF Competence Network Diabetes Mellitus. Microvascular complications in childhood-onset type 1 diabetes and celiac disease: a multicenter longitudinal analysis of 56,514 patients from the German-Austrian DPV database. *Diabetes Care* 2015;38:801–807
127. Mollazadegan K, Kugelberg M, Montgomery SM, Sanders DS, Ludvigsson J, Ludvigsson JF. A population-based study of the risk of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes and celiac disease. *Diabetes Care* 2013;36:316–321
128. Rubio-Tapia A, Hill ID, Kelly CP, Calderwood AH, Murray JA; American College of Gastroenterology. ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *Am J Gastroenterol* 2013;108:656–676; quiz 677
129. Paul SP, Sandhu BK, Spray CH, Basude D, Ramani P. Evidence supporting serology-based pathway for diagnosing celiac disease in asymptomatic children from high-risk groups. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:641–644
130. Abid N, McGlone O, Cardwell C, McCallion W, Carson D. Clinical and metabolic effects of gluten free diet in children with type 1 diabetes and coeliac disease. *Pediatr Diabetes* 2011;12: 322–325
131. Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabo IR, et al.; ESPGHAN Working Group on Coeliac Disease Diagnosis; ESPGHAN Gastroenterology Committee; European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:136–160
132. Kurppa K, Paavola A, Collin P, et al. Benefits of a gluten-free diet for asymptomatic patients with serologic markers of celiac disease. *Gastroenterology* 2014;147:610–617.e1
133. Marcovecchio ML, Chiesa ST, Bond S, et al.; AdDIT Study Group. ACE inhibitors and statins in adolescents with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;377:1733–1745
134. de Ferranti SD, de Boer IH, Fonseca V, et al. Type 1 diabetes mellitus and cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. *Circulation* 2014;130:1110–1130
135. Rodriguez BL, Fujimoto WY, Mayer-Davis EJ, et al. Prevalence of cardiovascular disease risk factors in U.S. children and adolescents with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care* 2006;29:1891–1896
136. Margeisdottir HD, Larsen JR, Brunborg C, Overby NC, Dahl-Jørgensen K; Norwegian Study Group for Childhood Diabetes. High prevalence of cardiovascular risk factors in children and adolescents with type 1 diabetes: a population-based study. *Diabetologia* 2008;51:554–561
137. Schwab KO, Doerfer J, Hecker W, et al.; DPV Initiative of the German Working Group for Pediatric Diabetology. Spectrum and prevalence of atherogenic risk factors in 27,358 children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: cross-sectional data from the German diabetes documentation and quality management system (DPV). *Diabetes Care* 2006;29:218–225
138. Singh TP, Groehn H, Kazmers A. Vascular function and carotid intimal-medial thickness in children with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:661–665
139. Haller MJ, Stein J, Shuster J, et al. Peripheral artery tonometry demonstrates altered endothelial function in children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2007;8:193–198
140. Urbina EM, Wadwa RP, Davis C, et al. Prevalence of increased arterial stiffness in children with type 1 diabetes mellitus differs by measurement site and sex: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2010;156:731–737, 737.e1
141. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents; National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics* 2011;128(Suppl. 5): S213–S256
142. Blaha MJ, Blumenthal RS, Brinton EA, Jacobson TA; National Lipid Association Taskforce on Non-HDL Cholesterol. The importance of non-HDL cholesterol reporting in lipid management. *J Clin Lipidol* 2008;2:267–273
143. Kershner AK, Daniels SR, Imperatore G, et al. Lipid abnormalities are prevalent in youth with type 1 and type 2 diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *J Pediatr* 2006;149:314–319
144. Maahs DM, Dabelea D, D’Agostino RB Jr, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Glucose control predicts 2-year change in lipid profile in youth with type 1 diabetes. *J Pediatr* 2013;162:101–107.e1
145. Daniels SR, Greer FR; Committee on Nutrition. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics* 2008;122:198–208

146. Kavey R-EW, Allada V, Daniels SR, et al.; American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; American Heart Association Council on Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention; American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism; American Heart Association Council on High Blood Pressure Research; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American Heart Association Council on the Kidney in Heart Disease; Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation* 2006;114: 2710–2738
147. Cadario F, Prodam F, Pasqualicchio S, et al. Lipid profile and nutritional intake in children and adolescents with type 1 diabetes improve after a structured dietician training to a Mediterranean-style diet. *J Endocrinol Invest* 2012;35:160–168
148. Salem MA, AboElAsrar MA, Elbarbary NS, ElHilaly RA, Refaat YM. Is exercise a therapeutic tool for improvement of cardiovascular risk factors in adolescents with type 1 diabetes mellitus? A randomised controlled trial. *Diabetol Metab Syndr* 2010;2:47
149. McCrindle BW, Urbina EM, Dennison BA, et al.; American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee; American Heart Association Council of Cardiovascular Disease in the Young; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing. Drug therapy of high-risk lipid abnormalities in children and adolescents: a scientific statement from the American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee, Council of Cardiovascular Disease in the Young, with the Council on Cardiovascular Nursing. *Circulation* 2007;115:1948–1967
150. Salo P, Viikari J, Hamalainen M, et al. Serum cholesterol ester fatty acids in 7- and 13-month-old children in a prospective randomized trial of a low-saturated fat, low-cholesterol diet: the STRIP baby project. *Acta Paediatr* 1999;88: 505–512
151. McCrindle BW, Ose L, Marais AD. Efficacy and safety of atorvastatin in children and adolescents with familial hypercholesterolemia or severe hyperlipidemia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2003;143: 74–80
152. Wiegman A, Hutten BA, de Groot E, et al. Efficacy and safety of statin therapy in children with familial hypercholesterolemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:331–337
153. Karter AJ, Stevens MR, Gregg EW, et al. Educational disparities in rates of smoking among diabetic adults: the translating research into action for diabetes study. *Am J Public Health* 2008;98:365–370
154. Reynolds K, Liese AD, Anderson AM, et al. Prevalence of tobacco use and association between cardiometabolic risk factors and cigarette smoking in youth with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr* 2011;158:594–601.e1
155. Scott LJ, Warram JH, Hanna LS, Laffel LM, Ryan L, Krolewski AS. A nonlinear effect of hyperglycemia and current cigarette smoking are major determinants of the onset of microalbuminuria in type 1 diabetes. *Diabetes* 2001; 50:2842–2849
156. Chaffee BW, Watkins SL, Glantz SA. Electronic cigarette use and progression from experimentation to established smoking. *Pediatrics* 2018;141:e20173594
157. Audrain-McGovern J, Stone MD, Barrington-Trimis J, Unger JB, Leventhal AM. Adolescent e-cigarette, hookah, and conventional cigarette use and subsequent marijuana use. *Pediatrics* 2018;142:e20173616
158. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of lung injury associated with e-cigarette use, or vaping. Accessed 30 October 2020. Available from https://www.cdc.gov/tobacco/basic_information/e-cigarettes/severelung-disease.html
159. Miech R, Johnston L, O'Malley PM, Bachman JG, Patrick ME. Trends in adolescent vaping, 2017–2019. *N Engl J Med* 2019;381:1490–1491
160. Daniels M, DuBose SN, Maahs DM, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Factors associated with microalbuminuria in 7,549 children and adolescents with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Diabetes Care* 2013;36: 2639–2645
161. Schwartz GJ, Work DF. Measurement and estimation of GFR in children and adolescents. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:1832–1843
162. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al.; CKD-EPI Investigators. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med* 2012;367:20–29
163. Cho YH, Craig ME, Hing S, et al. Microvascular complications assessment in adolescents with 2- to 5-yr duration of type 1 diabetes from 1990 to 2006. *Pediatr Diabetes* 2011;12:682–689
164. Scanlon PH, Stratton IM, Bachmann MO, Jones C, Leese GP; Four Nations Diabetic Retinopathy Screening Study Group. Risk of diabetic retinopathy at first screen in children at 12 and 13 years of age. *Diabet Med* 2016;33:1655–1658
165. Beauchamp G, Boyle CT, Tamborlane WV, et al.; T1D Exchange Clinic Network. Treatable diabetic retinopathy is extremely rare among pediatric T1D Exchange clinic registry participants. *Diabetes Care* 2016;39:e218–e219
166. Nathan DM, Bebu I, Hainsworth D, et al.; DCCT/EDIC Research Group. Frequency of evidence-based screening for retinopathy in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2017;376:1507–1516
167. Gubitosi-Klug RA, Bebu I, White NH, et al.; Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/ Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group*. Screening eye exams in youth with type 1 diabetes under 18 years of age: once may be enough? *Pediatr Diabetes* 2019;20:743–749

168. Jaiswal M, Divers J, Dabelea D, et al. Prevalence of and risk factors for diabetic peripheral neuropathy in youth with type 1 and type 2 diabetes: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2017;40:1226–1232
169. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2017;40:136–154
170. Lawrence JM, Imperatore G, Pettitt DJ, et al. Incidence of diabetes in United States youth by diabetes type, race/ethnicity, and age, 2008–2009 (Abstract). *Diabetes* 2014;63(Suppl. 1): A407
171. Imperatore G, Boyle JP, Thompson TJ, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Projections of type 1 and type 2 diabetes burden in the U.S. population aged ≥20 years through 2050: dynamic modeling of incidence, mortality, and population growth. *Diabetes Care* 2012;35: 2515–2520
172. Pettitt DJ, Talton J, Dabelea D, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Prevalence of diabetes in U.S. youth in 2009: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care* 2014;37:402–408
173. Copeland KC, Zeitler P, Geffner M, et al.; TODAY Study Group. Characteristics of adolescents and youth with recent-onset type 2 diabetes: the TODAY cohort at baseline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:159–167
174. Arslanian SA. Metabolic differences between Caucasian and African-American children and the relationship to type 2 diabetes mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002;15(Suppl. 1): 509–517
175. Naughton MJ, Ruggiero AM, Lawrence JM, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Health-related quality of life of children and adolescents with type 1 or type 2 diabetes mellitus: SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:649–657
176. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation* 2012;125:1157–1170
177. Whalen DJ, Belden AC, Tillman R, Barch DM, Luby JL. Early adversity, psychopathology, and latent class profiles of global physical health from preschool through early adolescence. *Psychosom Med* 2016;78:1008–1018
178. Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311: 1778–1786
179. Buse JB, Kaufman FR, Linder B, Hirst K, El Ghormli L, Willi S; HEALTHY Study Group. Diabetes screening with hemoglobin A1c versus fasting plasma glucose in a multiethnic middle school cohort. *Diabetes Care* 2013;36:429–435
180. Klingensmith GJ, Pyle L, Arslanian S, et al.; TODAY Study Group. The presence of GAD and IA-2 antibodies in youth with a type 2 diabetes phenotype: results from the TODAY study. *Diabetes Care* 2010;33:1970–1975
181. Hannon TS, Arslanian SA. The changing face of diabetes in youth: lessons learned from studies of type 2 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2015;1353: 113–137
182. Kapadia C, Zeitler P; Drugs and Therapeutics Committee of the Pediatric Endocrine Society. Hemoglobin A1c measurement for the diagnosis of type 2 diabetes in children. *Int J Pediatr Endocrinol* 2012;2012:31
183. Wallace AS, Wang D, Shin J-I, Selvin E. Screening and diagnosis of prediabetes and diabetes in US children and adolescents. *Pediatrics* 2020;146:e20200265
184. Kester LM, Hey H, Hannon TS. Using hemoglobin A1c for prediabetes and diabetes diagnosis in adolescents: can adult recommendations be upheld for pediatric use? *J Adolesc Health* 2012;50:321–323
185. Wu E-L, Kazzi NG, Lee JM. Cost-effectiveness of screening strategies for identifying pediatric diabetes mellitus and dysglycemia. *JAMA Pediatr* 2013;167:32–39
186. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics* 2014;133:e938–e945
187. Hutchins J, Barajas RA, Hale D, Escaname E, Lynch J. Type 2 diabetes in a 5-year-old and single center experience of type 2 diabetes in youth under 10. *Pediatr Diabetes* 2017;18:674–677
188. Ferrara CT, Geyer SM, Liu Y-F, et al.; Type 1 Diabetes TrialNet Study Group. Excess BMI in childhood: a modifiable risk factor for type 1 diabetes development? *Diabetes Care* 2017;40: 698–701
189. Pinhas-Hamiel O, Dolan LM, Zeitler PS. Diabetic ketoacidosis among obese African American adolescents with NIDDM. *Diabetes Care* 1997;20:484–486
190. TODAY Study Group. Safety and tolerability of the treatment of youth-onset type 2 diabetes: the TODAY experience. *Diabetes Care* 2013;36: 1765–1771
191. Group TS; TODAY Study Group. Retinopathy in youth with type 2 diabetes participating in the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013;36: 1772–1774
192. Group TS; TODAY Study Group. Lipid and inflammatory cardiovascular risk worsens over 3 years in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013;36:1758–1764
193. Group TS; TODAY Study Group. Rapid rise in hypertension and nephropathy in youth with type 2 diabetes: the TODAY clinical trial. *Diabetes Care* 2013;36:1735–1741
194. Grey M, Schreiner B, Pyle L. Development of a diabetes education program for youth with type 2 diabetes. *Diabetes Educ* 2009;35:108–116
195. American Diabetes Association. Be Healthy Today; Be Healthy For Life. Accessed 30 October 2020. Available from <http://main.diabetes.org/dorg/PDFs/Type-2-Diabetes-in-Youth/Type-2-Diabetes-in-Youth.pdf>
196. Atkinson A, Radjenovic D. Meeting quality standards for self-management education in pediatric type 2 diabetes. *Diabetes Spectr* 2007;20:40–46
197. Copeland KC, Silverstein J, Moore KR, et al.; American Academy of Pediatrics. Management of newly diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) in children and adolescents. *Pediatrics* 2013;131:364–382

198. Zeitler P, Hirst K, Pyle L, et al.; TODAY Study Group. A clinical trial to maintain glycemic control in youth with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:2247–2256
199. RISE Consortium. Impact of insulin and metformin versus metformin alone on b-cell function in youth with impaired glucose tolerance or recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018;41:1717–1725
200. Tamborlane WV, Barrientos-Perez M, Fainberg U, et al.; Ellipse Trial Investigators. Liraglutide in children and adolescents with type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2019;381:637–646
201. U.S. Food and Drug Administration. FDA approves new treatment for pediatric patients with type 2 diabetes. Accessed 30 October 2020. Available from <http://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-treatment-pediatric-patients-type-2-diabetes>
202. Chan CL. Use of continuous glucose monitoring in youth-onset type 2 diabetes. *Curr Diab Rep* 2017;17:66
203. Inge TH, Courcoulas AP, Jenkins TM, et al.; Teen-LABS Consortium. Weight loss and health status 3 years after bariatric surgery in adolescents. *N Engl J Med* 2016;374:113–123
204. Inge TH, Laffel LM, Jenkins TM, et al.; Teen–Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) and Treatment Options of Type 2 Diabetes in Adolescents and Youth (TODAY) Consortia. Comparison of surgical and medical therapy for type 2 diabetes in severely obese adolescents. *JAMA Pediatr* 2018;172:452–460
205. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al.; Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit. Metabolic surgery in the treatment algorithm for type 2 diabetes: a joint statement by international diabetes organizations. *Diabetes Care* 2016;39:861–877
206. Pratt JSA, Lenders CM, Dionne EA, et al. Best practice updates for pediatric/adolescent weight loss surgery. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17:901–910
207. Dolan K, Creighton L, Hopkins G, Fielding G. Laparoscopic gastric banding in morbidly obese adolescents. *Obes Surg* 2003;13:101–104
208. Sugerman HJ, Sugerman EL, DeMaria EJ, et al. Bariatric surgery for severely obese adolescents. *J Gastrointest Surg* 2003;7:102–108
209. Inge TH, Garcia V, Daniels S, et al. A multidisciplinary approach to the adolescent bariatric surgical patient. *J Pediatr Surg* 2004; 39:442–447; discussion 446–447
210. Lawson ML, Kirk S, Mitchell T, et al.; Pediatric Bariatric Study Group. One-year outcomes of Roux-en-Y gastric bypass for morbidly obese adolescents: a multicenter study from the Pediatric Bariatric Study Group. *J Pediatr Surg* 2006; 41:137–143; discussion 137–143
211. Inge TH, Zeller M, Harmon C, et al. Teen Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery: methodological features of the first prospective multicenter study of adolescent bariatric surgery. *J Pediatr Surg* 2007;42:1969–1971
212. Eells LJ, Mead E, Atkinson G, et al. Surgery for the treatment of obesity in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2015;6: CD011740
213. Michalsky MP, Inge TH, Simmons M, et al.; Teen-LABS Consortium. Cardiovascular risk factors in severely obese adolescents: the Teen Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (Teen-LABS) Study. *JAMA Pediatr* 2015;169: 438–444
214. Zeinodini A, Heidari R, Talebpour M. Laparoscopic gastric plication in morbidly obese adolescents: a prospective study. *SurgObes Relat Dis* 2014;10:1135–1139
215. Gothberg G, Gronowitz E, Flodmark C-E, et al. Laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass in adolescents with morbid obesity—surgical aspects and clinical outcome. *Semin Pediatr Surg* 2014;23:11–16
216. Inge TH, Prigeon RL, Elder DA, et al. Insulin sensitivity and b-cell function improve after gastric bypass in severely obese adolescents. *J Pediatr* 2015;167:1042–1048.e1
217. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity—assessment, treatment, and prevention: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:709–757
218. Eppens MC, Craig ME, Cusumano J, et al. Prevalence of diabetes complications in adolescents with type 2 compared with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:1300–1306
219. Song SH, Hardisty CA. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years—clinical observation from a secondary care cohort. *QJM* 2009;102:799–806
220. Zeitler P, Fu J, Tandon N, et al.; International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Type 2 diabetes in the child and adolescent. *Pediatr Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):26–46
221. Song SH. Complication characteristics between young-onset type 2 versus type 1 diabetes in a UK population. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2015;3:e000044
222. Cefalu WT. “TODAY” reflects on the changing “faces” of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013;36:1732–1734
223. Lawrence JM, Standiford DA, Loots B, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study. Prevalence and correlates of depressed mood among youth with diabetes: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Pediatrics* 2006;117:1348–1358
224. Levitt Katz LE, Swami S, Abraham M, et al. Neuropsychiatric disorders at the presentation of type 2 diabetes mellitus in children. *Pediatr Diabetes* 2005;6:84–89
225. Lewis-Fernandez R, Rotheram-Borus MJ, Betts VT, et al. Rethinking funding priorities in mental health research. *Br J Psychiatry* 2016;208:507–509
226. Reinehr T. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *World J Diabetes* 2013;4:270–281
227. Pinhas-Hamiel O, Hamiel U, Levy-Shraga Y. Eating disorders in adolescents with type 1 diabetes: challenges in diagnosis and treatment. *World J Diabetes* 2015;6:517–526
228. Wilfley D, Berkowitz R, Goebel-Fabbri A, et al.; TODAY Study Group. Binge eating, mood, and quality of life in youth with type 2 diabetes: baseline data from the today study. *Diabetes Care* 2011;34:858–860

229. Shelton RC. Depression, antidepressants, and weight gain in children. *Obesity (Silver Spring)* 2016;24:2450
230. Baeza I, Vigo L, de la Serna E, et al. The effects of antipsychotics on weight gain, weight-related hormones and homocysteine in children and adolescents: a 1-year follow-up study. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2017;26:35–46
231. Klingensmith GJ, Pyle L, Nadeau KJ, et al.; TODAY Study Group. Pregnancy outcomes in youth with type 2 diabetes: the TODAY study experience. *Diabetes Care* 2016;39:122–129
232. Arnett JJ. Emerging adulthood: a theory of development from the late teens through the twenties. *Am Psychol* 2000;55:469–480
233. Weissberg-Benchell J, Wolpert H, Anderson BJ. Transitioning from pediatric to adult care: a new approach to the post-adolescent young person with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:2441–2446
234. Peters A, Laffel L; American Diabetes Association Transitions Working Group. Diabetes care for emerging adults: recommendations for transition from pediatric to adult diabetes care systems: a position statement of the American Diabetes Association, with representation by the American College of Osteopathic Family Physicians, the American Academy of Pediatrics, the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Osteopathic Association, the Centers for Disease Control and Prevention, Children with Diabetes, The Endocrine Society, the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, Juvenile Diabetes Research Foundation International, the National Diabetes Education Program, and the Pediatric Endocrine Society (formerly Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society). *Diabetes Care* 2011;34:2477–2485
235. Bryden KS, Peveler RC, Stein A, Neil A, Mayou RA, Dunger DB. Clinical and psychological course of diabetes from adolescence to young adulthood: a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2001;24:1536–1540
236. Laing SP, Jones ME, Swerdlow AJ, Burden AC, Gatling W. Psychosocial and socioeconomic risk factors for premature death in young people with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28: 1618–1623
237. Mays JA, Jackson KL, Derby TA, et al. An evaluation of recurrent diabetic ketoacidosis, fragmentation of care, and mortality across Chicago, Illinois. *Diabetes Care* 2016;39:1671–1676
238. Lotstein DS, Seid M, Klingensmith G, et al.; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Transition from pediatric to adult care for youth diagnosed with type 1 diabetes in adolescence. *Pediatrics* 2013;131:e1062–e1070
239. Lyons SK, Becker DJ, Helgeson VS. Transfer from pediatric to adult health care: effects on diabetes outcomes. *Pediatr Diabetes* 2014;15:10–17
240. Garvey KC, Foster NC, Agarwal S, et al. Health care transition preparation and experiences in a U.S. national sample of young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2017;40:317–324
241. The Endocrine Society. Transitions of care: a successful approach to managing pediatric to adult transitions of care. Accessed 30 October 2020. Available from <https://www.endocrine.org/improving-practice/patient-resources/transitions>
242. Reid MW, Krishnan S, Berget C, et al. CoYoT1 Clinic: home telemedicine increases young adult engagement in diabetes care. *Diabetes Technol Ther* 2018;20:370–379
243. Spaic T, Robinson T, Goldbloom E, et al.; JDRF Canadian Clinical Trial CCTN1102 Study Group. Closing the gap: results of the multicenter Canadian randomized controlled trial of structured transition in young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:1018–1026
244. White M, O'Connell MA, Cameron FJ. Clinic attendance and disengagement of young adults with type 1 diabetes after transition of care from paediatric to adult services (TrACeD): a randomised, open-label, controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:274–283
245. Schultz AT, Smaldone A. Components of interventions that improve transitions to adult care for adolescents with type 1 diabetes. *J Adolesc Health* 2017;60:133–146
246. Sequeira PA, Pyatak EA, Weigensberg MJ, et al. Let's Empower and Prepare (LEAP): evaluation of a structured transition program for young adults with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:1412–1419

15. Керування діабетом під час вагітності: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ

Не тільки зростає поширеність діабету 1 типу та діабету 2 типу серед жінок репродуктивного віку, але також спостерігається різке збільшення гестаційного цукрового діабету. Діабет призводить до значно вищого ризику для матері та плоду, що значною мірою пов'язано зі ступенем гіперглікемії, але також пов'язано з хронічними ускладненнями та супутніми захворюваннями діабету. Загалом, до специфічних ризиків діабету під час вагітності належать мимовільний аборт, аномалії плода, прееклампсія, загибель плода, макросомія, гіпоглікемія новонароджених, гіпербілірубінемія та респіраторний дистрес-синдром новонароджених. Крім того, діабет під час вагітності може збільшити ризик ожиріння, гіпертонії та діабету 2 типу у нащадків у подальшому житті (1,2).

ПРОВЕДЕННЯ КОНСУЛЬТАЦІЇ

Рекомендації

15.1 Починаючи з періоду статевого дозрівання та продовжуючи у всіх жінок з діабетом та репродуктивним потенціалом, консультації з попередження зачаття повинні бути включені у звичайну допомогу при цукровому діабеті. **A**

15.2 Слід обговорити питання планування сім'ї та застосовувати ефективну контрацепцію (з урахуванням оборотної контрацепції тривалої дії), доки не буде оптимізовано схему лікування жінки та A1C для вагітності. **A**

15.3 Консультування перед зачаттям повинно зважати на важливість досягнення рівнів глюкози якнайближчих до нормальних, наскільки це можливо, в ідеалі A1C < 6,5% (48 ммоль/моль), щоб зменшити ризик вроджених аномалій, прееклампсії, макросомії, передчасних пологів та інших ускладнень. **B**

Всім жінкам дітородного віку, які страждають на діабет, слід інформувати про важливість досягнення та підтримання якомога ближчої еуглікемії до зачаття та протягом всієї вагітності. Спостережні дослідження показують підвищений ризик розвитку діабетичної ембріопатії, особливо аненцефалії, мікроцефалії, вроджених вад серця, аномалій нирок та регресії каудального відділу, прямо пропорційно підвищенню рівня A1C протягом перших 10 тижнів вагітності (3). Незважаючи на те, що спостережні дослідження збентежені зв'язком між підвищеним періконцепційним/період зачаття A1C та іншою поганою поведінкою при догляді за собою, кількість та послідовність даних є переконливими та підтверджують рекомендацію щодо оптимізації глікемії до зачаття, враховуючи, що органогенез відбувається переважно на 5-8 тижнях гестації, при A1C < 6,5% (48 ммоль/моль) асоціюється з найнижчим ризиком вроджених аномалій, прееклампсії та передчасних пологів (3-7).

Існують можливості навчити всіх жінок та підлітків репродуктивного віку, хворих на діабет, про ризики незапланованої вагітності та про покращення результатів для матері та плоду при плануванні вагітності (8). Ефективне консультування до зачаття може запобігти значним обтяженням здоров'я та пов'язаним з цим витратам для нащадків (9). Слід обговорити планування сім'ї, включаючи переваги довготривалої, зворотної контрацепції, а також слід призначати та застосовувати ефективну контрацепцію, поки жінка не буде готова або готується завагітніти (10-14).

Щоб мінімізувати виникнення ускладнень, починаючи з початку статевого дозрівання або з встановлення діагнозу, всі дівчата та жінки, які страждають на діабет дітородного віку, повинні здобути освіту про 1) ризики вад розвитку, пов'язані із незапланованою вагітністю та навіть легкою гіперглікемією та 2) використання ефективної контрацепції в будь-який час для запобігання вагітності. Доконцепційне консультування з використанням освітніх інструментів, що відповідають розвитку, дозволяє дівчатам-підліткам приймати обґрунтовані рішення (8). Ресурси для попередження зачаття, призначені для підлітків, можна безкоштовно отримати через Американську діабетичну асоціацію (ADA) (15).

Догляд до зачаття / прегравідарна підготовка

Рекомендації

15.4 Жінок з уже існуючим діабетом, які планують вагітність, в ідеалі слід керувати, починаючи з періоду до зачаття, в мультидисциплінарній клініці, включаючи ендокринолога, зареєстрованого дієтолога та нутриціолога, та спеціаліста з догляду та навчання діабету, якщо це можливо. **B**

15.5 На додаток до зосередженої уваги на досягненні глікемічних цілей **A**, стандартна допоміжна допомога повинна бути доповнена з особливим акцентом на харчуванні, навчанні діабету та скринінгу на супутні захворювання діабету та ускладнення. **E**

15.6 Жінок з раніше існуючим діабетом 1 або 2 типу, які планують вагітність або які вже завагітніти слід консультувати щодо ризику розвитку та/або прогресування діабетичної ретинопатії. Розширені огляди очей слід проводити в ідеалі до вагітності або в першому триместрі, а потім пацієнтів слід контролювати кожний триместр та протягом 1 року після пологів, відповідно до ступеню ретинопатії та рекомендацій офтальмолога. **B**

Важливість прегравідарного догляду для всіх жінок підкреслюється Американським коледжем акушерів та гінекологів (ACOG) Висновок комітету 762, Консультування щодо вагітності (16). Ключовим моментом є необхідність включення питання про плани жінки щодо вагітності щодо звичайної первинної та гінекологічної допомоги. Доплідний догляд за жінками, які страждають на діабет, повинен включати стандартні скринінги та догляд, рекомендований для всіх жінок, які планують вагітність (16). Перед зачаттям рекомендується призначити пренатальні вітаміни (з принаймні 400 мг фолієвої кислоти та 150 мг йодистого калію (17)). Важливим є огляд та консультування щодо вживання нікотинних продуктів, алкоголю та рекреаційних наркотиків, включаючи марихуану. Стандартна допомога включає скринінг на захворювання, що передаються статевим шляхом, та захворювання щитовидної залози, рекомендовані щеплення, плановий генетичний скринінг, ретельний огляд усіх використовуваних ліків та добавок, що відпускаються за рецептом, та огляд історії подорожей та планів з особливою увагою до районів, які, як відомо, мають вірус Зіка, як зазначено в ACOG. Див. таблицю 14.1 для отримання додаткових відомостей про елементи прегравідарної підготовки (16,18). Рекомендується консультування з приводу конкретних ризиків ожиріння під час вагітності та втручання у спосіб життя для профілактики та лікування ожиріння, включаючи звернення до зареєстрованого дієтолога-нутриціолога (RD/ RDN).

Таблиця 14.1. Контрольний перелік заходів до зачаття для жінок з діабетом (16,18)

Навчання до зачаття має включати:
<input type="checkbox"/> Комплексна оцінка харчування та рекомендації щодо:
• Надмірна вага / ожиріння або недостатня вага
• Планування харчування
• Корекція недоліків дієтичного харчування
• Прийом кофеїну
• Безпечна техніка приготування їжі
<input type="checkbox"/> Рекомендації щодо способу життя для:
• Регулярні помірні фізичні навантаження
• Уникнення гіпертермії (гарячі ванни)
• Повноцінний сон
<input type="checkbox"/> Комплексне навчання самоконтролю діабету
<input type="checkbox"/> Консультування щодо цукрового діабету під час вагітності відповідно до чинних стандартів, включаючи: природну історію резистентності до інсуліну під час вагітності та після пологів; цілі глікемії до зачаття; уникнення ДКА / тяжкої гіперглікемії; уникнення важкої гіпоглікемії; прогресування ретинопатії; СПКЯ (за наявності); фертильність у хворих на діабет; генетика діабету; ризики для вагітності, включаючи викидень, мертвонародження, вроджені вади розвитку, макросомію, передчасні пологи, гіпертензивні розлади під час вагітності тощо
<input type="checkbox"/> Доповнення
• Добавка фолієвої кислоти (400 мкг звичайно)
• Правильне використання безрецептурних ліків і добавок
Медична оцінка та план повинні включати:
<input type="checkbox"/> Загальна оцінка загального стану здоров'я
<input type="checkbox"/> Оцінка діабету та його супутніх захворювань і ускладнень, у тому числі: ДКА / тяжка гіперглікемія; важка гіпоглікемія/несвідомість гіпоглікемії; бар'єри для догляду; супутні захворювання, такі як гіперліпідемія, гіпертонія, НАЖХП, СПКЯ та дисфункція щитовидної залози; такі ускладнення, як макросудинні захворювання, нефропатія, нейропатія (включаючи вегетативну дисфункцію кишечника та сечового міхура) та ретинопатія
<input type="checkbox"/> Оцінка акушерсько-гінекологічного анамнезу, включаючи анамнез: кесаревого розтину, вроджених вад розвитку або втрати плоду, сучасних методів контрацепції, гіпертонічних розладів вагітності, післяпологової кровотечі, передчасних пологів, попередньої макросомії, резус-несумісності та тромботичних подій (ТГВ/ПЕ)

<input type="checkbox"/> Огляд поточних ліків і їх доцільність під час вагітності
Скринінг повинен включати:
<input type="checkbox"/> Ускладнення діабету та супутні захворювання, включаючи: комплексне обстеження стопи; комплексне офтальмологічне обстеження; ЕКГ у жінок віком від 35 років, які мають серцеві ознаки / симптоми або фактори ризику, і, якщо відхилення від норми, подальше обстеження; ліпідна панель; креатинін сироватки крові; ТТГ; і співвідношення білка до креатиніну в сечі
<input type="checkbox"/> Анемія
<input type="checkbox"/> Статус генетичного носія (на основі анамнезу):
• Кістозний фіброз
• Серповидноклітинна анемія
• хвороба Тея-Сакса
• Таласемія
• Інші, якщо вказано
<input type="checkbox"/> Інфекційне захворювання
• <i>Neisseria gonorrhoea/Chlamydia trachomatis</i>
• Гепатит С
• ВІЛ
• Мазок Папаніколау
• Сифіліс
Імунізація повинна включати:
<input type="checkbox"/> Краснуха
<input type="checkbox"/> Вітряна віспа
<input type="checkbox"/> Гепатит В
<input type="checkbox"/> Грип
<input type="checkbox"/> Інші, якщо вказано
План підготовки до зачаття повинен включати:
<input type="checkbox"/> План харчування та прийому ліків для досягнення цільових показників глікемії до зачаття, включаючи відповідне впровадження моніторингу, постійний моніторинг рівня глюкози та технологію насоса
<input type="checkbox"/> План контрацепції для запобігання вагітності до досягнення цільового рівня глікемії
<input type="checkbox"/> План лікування щодо загального стану здоров'я, гінекологічних проблем, супутніх захворювань або ускладнень, якщо вони є, включаючи: гіпертензію, нефропатію, ретинопатію; резус-несумісність; і дисфункція щитовидної залози

ДКА, діабетичний кетоацидоз; ТГВ/ТЕЛА, тромбоз глибоких вен/емболія легеневої артерії; ЕКГ, електрокардіограма; НАЖХП, неалкогольна жирова хвороба печінки; СПКЯ, синдром полікістозних яєчників; ТТГ, тиреотропний гормон.

Консультації щодо діабету повинні включати пояснення ризиків для матері та плоду, пов'язаних із вагітністю, та шляхи зменшення ризику, включаючи встановлення цілей на глікемію, управління способом життя та терапію лікувальним харчуванням. Найважливішим компонентом, що стосується діабету, є допоміжне лікування - досягнення цілей глікемії до зачаття. Специфічне для діабету тестування повинно включати А1С, креатинін та співвідношення альбуміну та креатиніну в сечі. Особливу увагу слід звернути на перегляд списку ліків на потенційно шкідливі ліки (тобто інгібітори АПФ (19,20), блокатори рецепторів ангіотензину (19) та статини (21,22)). Рекомендується направлення на комплексний огляд очей. Жінкам із раніше існуючою діабетичною ретинопатією потрібно буде ретельно спостерігати під час вагітності, щоб оцінити прогресування ретинопатії та надати лікування, якщо це буде показано (23).

Кілька досліджень показали покращення результатів діабету та вагітності, коли мультидисциплінарна група, орієнтована на поліпшення глікемічного контролю, надавала допомогу від періоду до зачаття до вагітності (24-27). Одне дослідження показало, що догляд за

існуючим діабетом у клініках, які включали діабет та акушерських спеціалістів, покращив догляд (27). Однак єдиної думки щодо структури мультидисциплінарної командної допомоги при цукровому діабеті та вагітності немає, а також відсутні дані щодо впливу на результати різних методів надання медичної допомоги (28).

ГЛІКЕМІЧНІ ЦІЛІ В ВАГІТНОСТІ

Рекомендації

15.7 Самоконтроль глюкози в крові натще і після їжі рекомендуються як при гестаційному цукровому діабеті, так і при наявному діабеті під час вагітності для досягнення оптимального рівня глюкози. Глікемічними цілями є глюкоза в плазмі натще < 95 мг/дл (5,3 ммоль/л) і 1-год глюкоза після їжі < 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) або 2-год глюкоза після їжі < 120 мг/дл (6,7 ммоль/л). Деякі жінки з уже існуючим діабетом також повинні попередньо перевіряти рівень глюкози в крові. **В**

15.8 Через збільшення обміну еритроцитів, А1С трохи нижчий при нормальній вагітності, ніж у звичайних не вагітних жінок. В ідеалі ціль А1С під час вагітності становить < 6% (42 ммоль/моль), якщо цього можна досягти без значної гіпоглікемії, але ціль може бути зменшена до < 7% (53 ммоль/моль), якщо це необхідно для запобігання гіпоглікемії. **В**

15.9 Використовуючи на додаток до попереднього та постпрандіального самоконтролю рівня глюкози в крові, постійний моніторинг глюкози може допомогти досягти цільових показників А1С при цукровому діабеті та вагітності. **В**

15.10 При застосуванні на додаток до самоконтролю рівня глюкози в крові, націленого на традиційні цілі до і після їжі, постійний моніторинг глюкози може зменшити макросомію та гіпоглікемію новонароджених під час вагітності, ускладненої діабетом 1 типу. **В**

15.11 Постійні показники моніторингу глюкози можуть використовуватися як допоміжний засіб, але не повинні використовуватися як заміник самоконтролю рівня глюкози в крові для досягнення оптимального рівня глікемії до і після їжі. **Е**

15.12 Загальноновживані розрахункові показники А1С та показники управління рівня глюкози не слід застосовувати під час вагітності в якості оцінки А1С. **С**

Вагітність у жінок з нормальним метаболізмом глюкози характеризується рівнем глюкози в крові натще, що нижчий, ніж у невагітному стані, через незалежно від інсуліну засвоєння глюкози плодом і плацентою, а також через легку гіперглікемію після їжі та непереносимість вуглеводів в результаті діабетогенних плацентарних гормонів. У пацієнтів із діабетом, що вже існував, глікемічні показники зазвичай досягаються комбінацією введення інсуліну та лікувальної дієтичної терапії. Оскільки глікемічні показники під час вагітності суворіші, ніж у невагітних, важливо, щоб жінки з діабетом їли незмінну кількість вуглеводів, щоб відповідати дозуванню інсуліну та уникати гіперглікемії або гіпоглікемії. Посилання на RD / RDN є важливим для встановлення плану харчування та співвідношення інсуліну до вуглеводів та для визначення цілей збільшення маси тіла.

Фізіологія інсуліну

Враховуючи, що вагітність на ранніх термінах - це час підвищеної чутливості до інсуліну та зниження рівня глюкози, у багатьох жінок із діабетом 1 типу буде нижча потреба в інсуліні та підвищений ризик гіпоглікемії (29). Близько 16 тижнів резистентність до інсуліну починає зростати, а загальні добові дози інсуліну збільшуються лінійно, 5% на тиждень до тижня 36. Це, як правило, призводить до подвоєння добової дози інсуліну порівняно з потребою у попередженні вагітності. Потреба в інсуліні знижується до кінця третього триместру зі старінням плаценти. Швидке зниження потреби в інсуліні може свідчити про розвиток плацентарної недостатності (30). У жінок з нормальною функцією підшлункової залози вироблення інсуліну є достатнім для вирішення проблеми цієї фізіологічної резистентності до інсуліну та підтримки нормального рівня глюкози. Однак у жінок з діабетом гіперглікемія виникає, якщо лікування не відрегульоване належним чином.

Моніторинг глюкози

З урахуванням цієї фізіології рекомендується моніторинг рівня глюкози в крові натщесерце та після їжі для досягнення метаболічного контролю у вагітних із діабетом. Також рекомендується передпрандіальне тестування при застосуванні інсулінових насосів або базальної болусної терапії, щоб можна було регулювати дозування швидкодіючої інсуліну перед їжею. Постпрандіальний моніторинг пов'язаний з кращим контролем глікемії та меншим ризиком гестозу (31-33). Не існує адекватних рандомізованих досліджень, що порівнювали б різні міри глікемії натще і після їжі при цукровому діабеті під час вагітності.

Подібно до цілей, рекомендованих ACOG (верхні межі такі самі, як для гестаційного цукрового діабету (ГЦД), описані нижче) (34), рекомендовані ADA цілі для жінок із діабетом 1 або 2 типу наступні:

- Глюкоза натще 70-95 мг/дл (3,9-5,3 ммоль/л) і будь-який
- Одногодина глюкоза після їжі 110-140 мг/дл (6,1-7,8 ммоль/л) або
- Двогодина глюкоза після їжі 100-120 мг/дл (5,6-6,7 ммоль/л)

Нижні межі засновані на середньому рівні нормальної глюкози в крові під час вагітності (35). Нижні межі не поширюються на діабет 2 типу, який контролюється дієтою. Гіпоглікемія під час вагітності визначена та описана в Рекомендаціях 6.9-6.14 (Розділ 6 «Глікемічні цілі», <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>). Ці значення представляють оптимальний контроль, якщо їх можна досягти безпечно. На практиці для жінок з діабетом 1 типу може бути складно досягти цих показників без гіпоглікемії, особливо для жінок з повторною гіпоглікемією або несвідомістю гіпоглікемії. Якщо жінки не можуть досягти цих цілей без значної гіпоглікемії, ADA пропонує менш жорсткі цілі на основі клінічного досвіду та індивідуалізації допомоги.

A1C при вагітності

У дослідженнях жінок, у яких раніше не було діагностовано цукровий діабет, підвищення рівня A1 у межах норми пов'язане з несприятливими наслідками (36). У Дослідженні гіперглікемії та несприятливих наслідків вагітності (НАРО) підвищення рівня глікемії також було пов'язане із погіршенням результатів (37). Спостережні дослідження попереднього діабету та вагітності показують найнижчі показники несприятливих наслідків для плода у поєднанні з A1C < 6-6,5% (42-48 ммоль/моль) на початку гестації (4-6,38). Клінічні випробування не оцінювали ризики та переваги досягнення цих цілей, і цілі лікування повинні враховувати ризик гіпоглікемії матері, що встановлює індивідуальну ціль від < 6% (42 ммоль/моль) до < 7% (53 ммоль/моль). Через фізіологічне збільшення обміну еритроцитів рівень A1C падає під час нормальної вагітності (39,40). Окрім того, оскільки A1C являє собою інтегрований рівень глюкози, він не може повністю охопити гіперглікемію після їжі, яка призводить до макросомії. Таким чином, хоча A1C може бути корисним, його слід використовувати як вторинний захід глікемічного контролю під час вагітності після самостійного контролю рівня глюкози в крові.

У другому та третьому триместрах A1C < 6% (42 ммоль/моль) має найнижчий ризик народження немовлят великого гестаційного віку (38,41,42), передчасних пологів (43) та преєклампсії (1,44). Беручи все це до уваги, показник < 6% (42 ммоль/моль) є оптимальним під час вагітності, якщо його можна досягти без значної гіпоглікемії. Ціль A1C у даного пацієнта повинна бути досягнута без гіпоглікемії, що, крім звичайних несприятливих наслідків, може збільшити ризик низької маси тіла при народженні (45). Враховуючи зміну кінетики еритроцитів під час вагітності та фізіологічні зміни показників глікемії, рівень A1C, можливо, доведеться контролювати частіше, ніж зазвичай (наприклад, щомісяця).

Постійний моніторинг глюкози під час вагітності

CONCEPTT (Безперервний моніторинг глюкози у вагітних із дослідженням діабету 1 типу) являв собою рандомізоване контрольоване дослідження безперервного моніторингу глюкози (CGM) на додаток до стандартного лікування, включаючи оптимізацію цілей глюкози перед їжею та після їжі порівняно зі стандартним доглядом для вагітних із діабетом 1 типу. Він продемонстрував значення CGM при вагітності, ускладненій діабетом 1 типу,

продемонструвавши незначне поліпшення рівня А1С без збільшення гіпоглікемії та зменшення ризику народження немовлят великого гестаційного віку, тривалості перебування в стаціонарі та гіпоглікемії новонароджених (46). Оглядове когортне дослідження, яке оцінювало глікемічні зміни, про які повідомляли за допомогою CGM, показало, що нижча середня кількість глюкози, нижча стандартна девіація та більший відсоток часу в цільовому діапазоні були пов'язані з меншим ризиком народжень у великому гестаційному віці та інших несприятливих наслідків для новонароджених (47). Використання середнього рівня глюкози, про яке повідомляється CGM, перевершує використання оціночного А1С, показника контролю рівня глюкози та інших розрахунків для оцінки А1С, враховуючи зміни до А1С, які відбуваються під час вагітності (48). Час в діапазоні CGM (TIR) може бути використаний для оцінки рівня глікемічного контролю у пацієнтів з діабетом 1 типу, але він не надає дієвих даних для вирішення гіпоглікемії натще і після їжі або гіперглікемії. Немає даних, що підтверджують використання TIR у жінок із діабетом 2 типу або CGM.

Міжнародний консенсус щодо встановленого часу (49) підтверджує цільові діапазони вагітності та цілі щодо TIR для пацієнтів з діабетом 1 типу, які використовують CGM, як повідомляється в амбулаторному профілі глюкози.

- Цільовий діапазон 63-140 мг/дл (3,5-7,8 ммоль/л): МДП, ціль > 70%
- Час нижче діапазону (< 63 мг/дл [3,5 ммоль/л]), ціль < 4%
- Час нижче діапазону (< 54 мг/дл [3,0 ммоль/л]), ціль < 1%
- Час вище діапазону (> 140 мг/дл [7,8 ммоль/л]), ціль < 25%.

ВЕДЕННЯ ГЕСТАЦІЙНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Рекомендації

15.13 Зміна способу життя є важливим компонентом лікування гестаційного цукрового діабету і може бути достатнім для лікування багатьох жінок. Слід додавати інсулін, якщо це необхідно для досягнення глікемічних цілей. **A**

15.14 Інсулін – найкращий препарат для лікування гіперглікемії при гестаційному цукровому діабеті. Метформін та глібурид не слід застосовувати як засоби першої лінії, оскільки обидва проходять через трансплацентарний бар'єр. **A** Інші оральні та неінсулінові ін'єкційні ліки, що знижують рівень глюкози, не мають довгострокових даних про безпеку.

15.15 При застосуванні метформіну для лікування синдрому полікістозних яєчників та індукції овуляції його слід припинити до кінця першого триместру. **A**

ГЦД характеризується підвищеним ризиком народження немовлят великого гестаційного віку та ускладнень новонароджених та вагітної та підвищеним ризиком довгострокового діабету 2 типу матері та порушення обміну глюкози у дітей у дитячому віці. Ці асоціації з результатами перорального тесту на толерантність до глюкози (ПТТГ) матері є постійними, без чітких точок впливу (37,50). Потомство/плід, яке перебуває під впливом нелікованої ГЦД, має знижену чутливість до інсуліну та компенсацію в клітин і, швидше за все, матиме порушення толерантності до глюкози у дитячому віці (51). Іншими словами, короточасні та довгострокові ризики зростають із прогресуючою гіперглікемією матері. Тому всі жінки повинні проходити тестування, як зазначено у Розділі 2 «Класифікація та діагностика діабету» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S002>). Хоча існує певна неоднорідність, багато рандомізованих контрольованих випробувань (RCTs) дозволяють припустити, що протидії ГЦД можуть бути зменшені дієтою, фізичними вправами та консультуванням щодо способу життя, особливо коли втручання розпочато в першому або на початку другого триместру (52-54). Випробувань на втручання у нащадків матерів із ГЦД не проводиться.

Управління способом життя

Після діагностики, лікування починається з лікувальної дієтичної терапії, фізичної активності та контролю маси тіла, залежно від маси тіла, що передують вагітності, як зазначено у розділі нижче про існуючий діабет 2 типу, а також моніторингу глюкози, спрямованого на досягнення цілей, рекомендованих П'ятим міжнародним семінаром Конференція з гестаційного цукрового діабету (54):

- Глюкоза натще < 95 мг/дл (5,3 ммоль/л) та будь-яка з них
- Одногодина глюкоза після їжі < 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) або
- Двогодина глюкоза після їжі < 120 мг/дл (6,7 ммоль/л)

Глікемічні цільові нижні межі, визначені вище для існуючого діабету, застосовуються до ГЦД, що лікується інсуліном. Залежно від популяції, дослідження показують, що 70-85% жінок, яким діагностовано ГЦД під керівництвом Карпентера-Кустана, можуть контролювати ГЦД лише за допомогою модифікації способу життя; передбачається, що ця частка буде ще вищою, якщо використовувати нижчі діагностичні пороги Міжнародної асоціації дослідницьких груп з діабету та вагітності (55).

Медичне харчування / нутритивна терапія

Нутритивна терапія для ГЦД – це індивідуальний план харчування, розроблений між жінкою та RD / RDN, знайомим з веденням ГЦД (56,57). План харчування повинен передбачати достатнє споживання калорій для зміцнення здоров'я плода / новонародженого та матері, досягнення глікемічних цілей та сприяння набору маси тіла відповідно до рекомендацій Інституту медицини 2009 року (58). Не існує чітких досліджень, які б визначали конкретне оптимальне споживання калорій для жінок із ГЦД або припускали, що їхні потреби в калоріях відрізняються від потреб вагітних без ГЦД. План харчування повинен ґрунтуватися на оцінці харчування з вказівкою з довідкових норм дієтичного харчування (DRI). DRI для всіх вагітних рекомендує мінімум 175 г вуглеводів, мінімум 71 г білка та 28 г клітковини. Дієта повинна підкреслювати мононенасичені та поліненасичені жири, обмежуючи при цьому насичені жири та уникаючи трансжирів. Як і для всієї дієтотерапії у хворих на цукровий діабет кількість і тип вуглеводів впливатимуть на рівень глюкози. Прості вуглеводи призведуть до більших змін після їжі.

Фармакологічна терапія

Продемонстровано, що лікування ГЦД способом життя та інсуліном покращує перинатальні результати у двох великих рандомізованих дослідженнях, як підсумовується в огляді робочої групи з питань превентивних послуг США (59). Інсулін є препаратом першої лінії, що рекомендується для лікування ГЦД в США. Хоча окремі РКД підтримують обмежену ефективність метформіну (60,61) та глібуриду (62) у зниженні рівня глюкози для лікування ГЦД, ці препарати не рекомендуються як першої лінії лікування ГЦД, оскільки відомо, що вони проходять через плаценту, і дані про довгострокову безпеку потомства викликають певне занепокоєння (34). Крім того, глібурид та метформін не змогли забезпечити належний глікемічний контроль в окремих РКД у 23% та 25-28% жінок із ГЦД відповідно (63,64).

Сульфонілсечовини

Відомо, що сульфонілсечовини проникають через плаценту і пов'язані із збільшенням гіпоглікемії новонароджених. Концентрація глібуриду в плазмі пуповини становить приблизно 50-70% від рівня матері (63,64). Глібурид був пов'язаний із більш високим рівнем гіпоглікемії та макросомії новонароджених, ніж інсулін або метформін, у метааналізі та систематичному огляді 2015 року (65). Нещодавно не вдалося визначити, що глібурид поступається інсуліну на основі складеного результату новонародженої гіпоглікемії, макросомії та гіпербілірубінемії (66). Дані про довгострокову безпеку потомства, що зазнали дії глібуриду, відсутні (66).

Метформін

Метформін асоціювався з меншим ризиком розвитку у новонароджених гіпоглікемії та меншим збільшенням маси тіла, ніж інсулін, у систематичних оглядах (65,67-69). Однак метформін легко проходить через плаценту, що призводить до того, що рівень метформіну в пуповинній крові високий або вище, ніж одночасний материнський рівні (70,71). У дослідженні метформіну при гестаційному діабеті: подальше спостереження за потомством (MiG TOFU), проведеного в аналізі 7-9-річного потомства, 9-річне потомство, піддане дії метформіну в когорті Окленда для лікування ГЦД, було важчим і більш високе співвідношення талії та зросту та окружності талії, ніж у тих, хто зазнає дії інсуліну (72). Цього не було знайдено в когорті Аделаїди. У двох РКД використання метформіну під час вагітності при синдромі полікістозних

яєчників, спостереження за 4-річним нащадком продемонструвало більш високий ІМТ та збільшення ожиріння у нащадків, які зазнали дії метформіну (73,74).

Подальше дослідження, проведене через 5-10 років, показало, що потомство мало вищий ІМТ, співвідношення маси тіла до зросту, обхват талії та граничне збільшення маси жиру (74,75). Метформін вивчається у двох поточних випробуваннях на діабет 2 типу (Метформін у жінок із діабетом 2 типу на випробуваннях під час вагітності [MiTY] (76) та Медична оптимізація лікування діабету 2 типу, що ускладнює вагітність [MOMPOD] (77)), але тривалий Дані про потомство не будуть доступні деякий час. Недавній метааналіз зробив висновок, що вплив метформіну призводить до зменшення кількості новонароджених з прискоренням постнатального росту, що призводить до вищого ІМТ у дитячому віці (74). Рандомізовані, подвійні сліпі, контрольовані дослідження, що порівнюють метформін з іншими методами лікування індукції овуляції у жінок із синдромом полікістозних яєчників, не продемонстрували переваг у запобіганні спонтанному аборті або ГЦД (78), і немає обґрунтованих доказів необхідності продовжувати застосування метформіну у таких пацієнтів (79-81).

Є деякі жінки з ГЦД, яким потрібна медична терапія, які через вартість, мовні бар'єри, розуміння чи культурний вплив можуть не мати можливості безпечно чи ефективно використовувати інсулін під час вагітності. Пероральні препарати можуть бути альтернативою у цих жінок після обговорення відомих ризиків та необхідності отримання більш довгострокових даних про безпеку у нащадків. Однак через потенціал обмеження росту або ацидозу на тлі недостатності плаценти метформін не слід застосовувати жінкам з гіпертонічною хворобою або преєклампсією або з ризиком внутрішньоутробного обмеження росту (82,83).

Інсулін

Застосування інсуліну має відповідати наведеним нижче вказівкам. Як багаторазові щоденні ін'єкції інсуліну, так і безперервна підшкірна інфузія інсуліну є розумною стратегією доставки, і жодна з них не перевершує інших під час вагітності (84).

ВЕДЕННЯ НАЯВНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 та 2 ТИПУ ТА ТИПОМ 2 ДІАБЕТУ У ВАГІТНИХ

Використання інсуліну

Рекомендації

15.16 Інсулін слід застосовувати для лікування діабету 1 типу у вагітних. А Інсулін – найкращий засіб для лікування діабету 2 типу під час вагітності. **Е**

15.17 Під час вагітності, ускладненої діабетом 1 типу, можна застосовувати багаторазові щоденні ін'єкції або технологію інсулінової помпи. **С**

Фізіологія вагітності вимагає частого титрування інсуліну, щоб відповідати мінливим потребам і під оцінками важливості щоденного та частого самоконтролю рівня глюкози в крові. Через складність лікування інсуліном під час вагітності, звернення до спеціалізованого центру, що пропонує групову допомогу (з членами групи, включаючи спеціаліста з материнської фетальної медицини, ендокринолога або іншого надавача, який має досвід ведення вагітності у жінок із раніше існуючим діабетом, дієтолога, медсестри та соціального працівника, якщо потрібно) рекомендується, якщо цей ресурс доступний.

Не було продемонстровано, що жоден із доступних на даний час препаратів людського інсуліну проходить через плаценту (84-89). Нещодавній Кокранівський систематичний огляд не зміг рекомендувати будь-який конкретний режим інсуліну порівняно з іншим для лікування діабету під час вагітності (90).

Хоча багато надавачів віддають перевагу інсуліновим помпам під час вагітності, незрозуміло, чи вони перевершують багаторазові щоденні ін'єкції (91,92). Гібридні інсулінові помпи із замкнутим циклом, що дозволяють досягти цілей вагітності натщесерце та після їжі, можуть зменшити гіпоглікемію та дозволити більш агресивне прандіальне дозування для досягнення цілей. Не всі гібридні помпи із замкнутим циклом здатні досягти цілей при вагітності.

Діабет 1 типу

Жінки з діабетом 1 типу мають підвищений ризик гіпоглікемії в першому триместрі, і, як і всі жінки, у них змінилася контррегуляторна реакція під час вагітності, що може знизити рівень обізнаності щодо гіпоглікемії. Навчання пацієнтів та членів сім'ї щодо запобігання, розпізнавання та лікування гіпоглікемії має важливе значення до, під час та після вагітності, щоб допомогти запобігти та керувати ризиками гіпоглікемії. Резистентність до інсуліну швидко падає з виходом плаценти.

Вагітність є кетогенним станом, і жінки з діабетом 1 типу і, в меншій мірі, з діабетом 2 типу, схильні до ризику діабетичного кетоацидозу (ДКА) при нижчих рівнях глюкози в крові, ніж у невагітних. Жінкам, які страждають на цукровий діабет 1 типу, слід призначити кетонові смужки та отримати освіту з питань профілактики та виявлення ДКА. ДКА несе великий ризик мертвородження. Жінки з ДКА, які не можуть їсти, часто потребують інфузію 10% декстрази з інсуліном, щоб адекватно задовольнити вищі потреби у вуглеводах плаценти та плода у третьому триместрі, та усунути кетоз.

Ретинопатія особливо турбує вагітних. Необхідна швидка реалізація евілікемії на фоні ретинопатії, що пов'язано з погіршенням ретинопатії (23).

Діабет 2 типу

Діабет 2 типу часто асоціюється з ожирінням. Рекомендований приріст маси тіла під час вагітності для жінок із надмірною вагою становить 15-25 фунтів, а для жінок із ожирінням – 10-20 фунтів (58). Немає адекватних даних щодо оптимального збільшення маси тіла в порівнянні з підтримкою маси тіла у жінок з ІМТ > 35 кг/м².

Глікемічного контролю часто легше досягти у жінок з діабетом 2 типу, ніж у хворих на цукровий діабет 1 типу, але вони можуть потребувати набагато більших доз інсуліну, іноді вимагаючи концентрованих рецептур інсуліну. Як і при діабеті 1 типу, потреби в інсуліні різко падають після пологів.

Ризик асоційованої гіпертонії та інших супутніх захворювань може бути настільки високим або вищим при цукровому діабеті 2 типу, як і при цукровому діабеті 1 типу, навіть якщо цукровий діабет краще контролюється і має меншу тривалість, а втрата вагітності виявляється більш поширеною в третьому триместрі у жінок із типом 2 діабет порівняно з першим триместром у жінок з діабетом 1 типу (93,94).

Прееклампсія та аспірин

Рекомендація

15.18 Жінкам з діабетом 1 або 2 типу слід призначати низькі дози аспірину по 100-150 мг/день, починаючи з 12-16 тижнів вагітності, щоб знизити ризик гестозу. **E** Дозування 162 мг/день може бути прийнятним; в даний час в США низькі дози аспірину доступні в таблетках по 81 мг. **E**

Діабет під час вагітності пов'язаний із підвищеним ризиком гестозу (95). Робоча група з профілактичних служб США рекомендує використовувати низькі дози аспірину (81 мг/добу) як профілактичний препарат на 12 тижні вагітності у жінок, які мають високий ризик гестозу (96). Однак мета-аналіз та додаткове випробування демонструють, що низькі дози аспірину в дозі < 100 мг не ефективні для зменшення прееклампсії. Потрібна доза аспірину > 100 мг (97-99). Аналіз економічної вигоди прийшов до висновку, що такий підхід дозволить зменшити захворюваність, врятувати життя та знизити витрати на охорону здоров'я (100). Однак, недостатньо даних щодо користі аспірину у жінок, які вже мали діабет (98). Потрібні додаткові дослідження для оцінки довгострокових наслідків впливу пренатального аспірину на нащадків (101).

ВАГІТНІСТЬ ТА МЕДИКАМЕНТОЗНЕ ЛІКУВАННЯ

Рекомендації

15.19 У вагітних з діабетом та хронічною гіпертензією пропонується показник артеріального тиску 110-135/85 мм рт.ст. з метою зменшення ризику прискореної материнської гіпертензії А та мінімізації порушення росту плода. **Е**

15.20 Потенційно шкідливі ліки під час вагітності (наприклад, інгібітори АПФ, блокатори рецепторів ангіотензину, статини) слід припинити при зачатті та уникати сексуально активним жінкам дітородного віку, які не використовують надійну контрацепцію. **В**

При нормальній вагітності артеріальний тиск нижчий, ніж у невагітному стані. При вагітності, ускладненій діабетом та хронічною гіпертензією, пропонується цільовий артеріальний тиск 110-135/85 мм рт.ст., щоб зменшити ризик неконтрольованої материнської гіпертензії та мінімізувати порушення росту плода (102-104). Дослідження 2015 року (104) виключило вагітність, ускладнену раніше існуючим діабетом, і лише 6% мали GDM при зарахуванні. Не було різниці у показниках втрати вагітності, догляді за новонародженими та інших неонатальних результатах між групами, у яких більш жорсткий та менш жорсткий контроль артеріальної гіпертензії (104).

Під час вагітності лікування інгібіторами АПФ та блокаторами рецепторів ангіотензину протипоказано, оскільки вони можуть спричинити дисплазію нирок плода, олігогідрамніон/маловоддя, гіпоплазію легенів та обмеження внутрішньоутробного розвитку (19).

Велике дослідження показало, що після адаптації на фактори впливу інгібіторів АПФ першого триместру, схоже, не асоціюється з вродженими вадами розвитку (20). Однак інгібітори АПФ та блокатори рецепторів ангіотензину слід якнайшвидше припинити у першому триместрі, щоб уникнути фетопатії другого та третього триместру (20). До антигіпертензивних препаратів, відомих як ефективні та безпечні при вагітності, належать метилдопа, ніфедипін, лабеталол, дилтіазем, клонідин та празозин. Атенолол не рекомендується застосовувати, але при необхідності можуть застосовуватися інші β -адреноблокатори. Постійне вживання діуретиків під час вагітності не рекомендується, оскільки це пов'язано з обмеженим об'ємом материнської плазми, що може зменшити матково-плацентарну перфузію (105). На підставі наявних доказів слід уникати прийому статинів під час вагітності (106).

Див. ВАГІТНІСТЬ ТА АНТИГІПЕРТЕНЗИВНЕ ЛІКУВАННЯ у Розділі 10 «Хвороби серцево-судинної системи та управління ризиками» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S010>) для отримання додаткової інформації щодо управління артеріальним тиском під час вагітності.

ДОГЛЯД ПІСЛЯ ПОЛОГІВ

Рекомендації

15.21 Резистентність до інсуліну різко знижується відразу після пологів, і потреби в інсуліні потребують оцінки та коригування, оскільки вони часто складають приблизно половину потреби до вагітності протягом перших кількох днів після пологів. **С**

15.22 План контрацепції слід обговорити та впровадити з усіма жінками з діабетом репродуктивного потенціалу. **А**

15.23 Проведіть скринінг жінок із недавньою історією гестаційного цукрового діабету на 4-12 тижнях після пологів, використовуючи 75-г тест на толерантність до глюкози та клінічно відповідні критерії діагностики відсутності вагітності. **В**

15.24 Жінки з гестаційним цукровим діабетом в анамнезі, у яких виявлено преддіабет, повинні інтенсивно втручатися у спосіб життя та / або метформін для профілактики діабету. **А**

15.25 Жінки з гестаційним цукровим діабетом в анамнезі повинні щорічно проходити скринінг на розвиток діабету 2 типу або переддіабету кожні 1-3 роки. **В**

15.26 Жінкам із гестаційним цукровим діабетом в анамнезі слід пройти попередній скринінг на діабет перед зачаттям для виявлення та лікування гіперглікемії та запобігання вродженим вадам розвитку. **Е**

15.27 Догляд після пологів повинен включати психосоціальну оцінку та підтримку самообслуговування. **Е**

Гестаційний цукровий діабет

Початкове тестування

Оскільки ГЦД часто являє собою раніше не діагностований переддіабет, діабет 2 типу, діабет зрілого віку у молодих людей або навіть діабет 1 типу, то жінки з ГЦД повинні проходити тестування на стійкий діабет або переддіабет на 4-12 тижнях після пологів за допомогою 75-г ПТТГ використовуючи критерії відсутності вагітності, як зазначено у Розділі 2 «Класифікація та діагностика діабету» (<https://doi.org/10.2334/dc21-S002>).

Післяпологове спостереження

ПТТГ рекомендується застосовувати замість А1С протягом на 4-12 тижнях після пологів, оскільки на А1С можуть постійно впливати (знижуватись) збільшення обміну еритроцитів, пов'язане з вагітністю, втрата крові при пологах або попередній 3-місячний профіль глюкози. ПТТГ є більш чутливим при виявленні непереносимості глюкози, включаючи як переддіабет, так і діабет. Жінки репродуктивного віку з переддіабетом можуть захворіти на діабет 2 типу до моменту наступної вагітності і потребуватимуть оцінки до зачаття. Оскільки ГЦД асоціюється з підвищеним ризиком розвитку діабету у матері протягом життя, який оцінюється в 50-60% (107,108), жінки також повинні проходити тестування кожні 1-3 роки після цього, якщо 4-12 тижнів після пологів 75-гПТТГ в межах норми. Поточна оцінка може бути проведена з будь-яким рекомендованим глікемічним тестом (наприклад, річний А1С, річний рівень глюкози в плазмі натще або трирічний ПТТГ із використанням невагітних порогів).

Гестаційний цукровий діабет та діабет 2 типу

У жінок з ГЦД в анамнезі з часом значно збільшується ризик переходу на діабет 2 типу (108). Жінки з ГЦД мають в 10 разів підвищений ризик розвитку діабету 2 типу порівняно з жінками без ГЦД (107). Абсолютний ризик лінійно зростає протягом життя жінки, складаючи приблизно 20% через 10 років, 30% через 20 років, 40% у 30 років, 50% у 40 років та 60% у 50 років (108). У проспективному дослідженні Nurses' Health Study II (NHS II) подальший ризик діабету після анамнезу ГЦД був значно нижчим у жінок, які дотримувались здорового харчування (109). Коригування ІМТ послаблювало цю асоціацію помірно, але не повністю. Період вагітності або збільшення маси тіла після пологів асоціюється з підвищеним ризиком несприятливих наслідків вагітності при наступних вагітностях (110) та більш раннім переходом до діабету 2 типу.

Як метформін, так і інтенсивне втручання у спосіб життя запобігають або затримують прогресування діабету у жінок з переддіабетом та ГЦД в анамнезі. Серед жінок, які в анамнезі мали ГЦД та переддіабет, лише 5-6 жінок потребують лікування будь-яким із втручань, щоб запобігти одному випадку діабету протягом 3 років (111). У цих жінок втручання у спосіб життя та метформін зменшували прогресування діабету на 35% та 40% відповідно протягом 10 років порівняно з плацебо (112). Якщо вагітність стимулювала прийняття більш здорової дієти, рекомендується спиратися на ці досягнення для підтримки втрати маси тіла у післяпологовий період.

Наявний діабет 1 і 2 типу

Чутливість до інсуліну різко зростає з відходженням плаценти. В одному дослідженні потреби в інсуліні у безпосередній післяпологовий період приблизно на 34% нижчі, ніж потреби в інсуліні перед вагітністю (113,114). Потім чутливість до інсуліну повертається до рівня до вагітності протягом наступних 1-2 тижнів. У жінок, які приймають інсулін, особливу увагу слід приділяти профілактиці гіпоглікемії в умовах годування груддю та нестабільного сну та прийому їжі (115).

Лактація

У світлі безпосередніх харчових та імунологічних переваг грудного вигодовування дитини, всі жінки, включаючи хворих на діабет, повинні отримувати підтримку в спробах годувати

грудьми. Грудне вигодовування може також надавати довгострокові метаболічні переваги як матері (116), так і нащадкам (117). Однак лактація може збільшити ризик гіпоглікемії протягом ночі, і, можливо, доведеться коригувати дозування інсуліну.

Контрацепція

Основним бар'єром на шляху ефективної допомоги перед зачаттям є той факт, що більшість вагітностей є незапланованими. Планування вагітності є критично важливим для жінок із існуючим діабетом через необхідність контролю за глікемією перед зачаттям, щоб запобігти вродженим вадам розвитку та зменшити ризик інших ускладнень. Тому всі жінки, які страждають на діабет дітородного віку, повинні регулярно переглядати варіанти планування сім'ї, щоб переконатись, що ефективна контрацепція впроваджується та підтримується. Це стосується жінок у безпосередній післяпологовий період. Жінки, які страждають на цукровий діабет, мають ті самі варіанти контрацепції та рекомендації, що і ті, хто не страждає на діабет. Контрацепція тривалої дії, яка може бути зворотньою, може бути ідеальною для багатьох жінок. Ризик незапланованої вагітності перевищує ризик будь-якого з варіантів контрацепції.

Список літератури

1. Dabelea D, Hanson RL, Lindsay RS, et al. Intrauterine exposure to diabetes conveys risks for type 2 diabetes and obesity: a study of discordant sibships. *Diabetes* 2000;49:2208–2211
2. Holmes VA, Young IS, Patterson CC, et al.; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Optimal glycemic control, preeclampsia, and gestational hypertension in women with type 1 diabetes in the diabetes and pre-eclampsia intervention trial. *Diabetes Care* 2011;34:1683–1688
3. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:1920–1925
4. Jensen DM, Korsholm L, Ovesen P, et al. Periconceptual A1C and risk of serious adverse pregnancy outcome in 933 women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1046–1048
5. Nielsen GL, Møller M, Sørensen HT. HbA1c in early diabetic pregnancy and pregnancy outcomes: a Danish population-based cohort study of 573 pregnancies in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2006;29:2612–2616
6. Suhonen L, Hiilesmaa V, Teramo K. Glycaemic control during early pregnancy and fetal malformations in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 2000;43:79–82
7. Ludvigsson JF, Neovius M, Soderling J, et al. Maternal glycemic control in type 1 diabetes and the risk for preterm birth: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2019;170:691–701
8. Charron-Prochownik D, Sereika SM, Becker D, et al. Long-term effects of the booster-enhanced READY-Girls preconception counseling program on intentions and behaviors for family planning in teens with diabetes. *Diabetes Care* 2013;36: 3870–3874
9. Peterson C, Grosse SD, Li R, et al. Preventable health and cost burden of adverse birth outcomes associated with pregestational diabetes in the United States. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212:74.e1–74.e9
10. Britton LE, Hussey JM, Berry DC, Crandell JL, Brooks JL, Bryant AG. Contraceptive use among women with prediabetes and diabetes in a US national sample. *J Midwifery Womens Health* 2019;64:36–45
11. Morris JR, Tepper NK. Description and comparison of postpartum use of effective contraception among women with and without diabetes. *Contraception* 2019;100:474–479
12. Goldstuck ND, Steyn PS. The intrauterine device in women with diabetes mellitus type I and II: a systematic review. *ISRN Obstet Gynecol* 2013;2013:814062
13. Wu JP, Moniz MH, Ursu AN. Long-acting reversible contraception: highly efficacious, safe, and underutilized. *JAMA* 2018;320:397–398
14. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 201: Pregestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;132:e228–e248
15. Charron-Prochownik D, Downs J. Diabetes and Reproductive Health for Girls. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016
16. ACOG Committee Opinion No. 762: Prepregnancy Counseling. *Obstet Gynecol* 2019;133: e78–e89
17. Alexander EK, Pearce EN, Brent GA, et al. 2017 guidelines of the American Thyroid Association for the diagnosis and management of thyroid disease during pregnancy and the postpartum. *Thyroid* 2017;27:315–389
18. Ramos DE. Preconception health: changing the paradigm on well-woman health. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2019;46:399–408
19. Bullo M, Tschumi S, Bucher BS, Bianchetti MG, Simonetti GD. Pregnancy outcome following exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor antagonists: a systematic review. *Hypertension* 2012;60: 444–450
20. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. *Obstet Gynecol* 2017;129:174–184
21. Taguchi N, Rubin ET, Hosokawa A, et al. Prenatal exposure to HMG-CoA reductase inhibitors: effects on fetal and neonatal outcomes. *Reprod Toxicol* 2008;26:175–177

22. Bateman BT, Hernandez-Diaz S, Fischer MA, et al. Statins and congenital malformations: cohort study. *BMJ* 2015;350:h1035
23. Chew EY, Mills JL, Metzger BE, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Metabolic control and progression of retinopathy. The Diabetes in Early Pregnancy Study. *Diabetes Care* 1995;18:631–637
24. McElvy SS, Miodovnik M, Rosenn B, et al. A focused preconceptional and early pregnancy program in women with type 1 diabetes reduces perinatal mortality and malformation rates to general population levels. *J Matern Fetal Med* 2000;9:14–20
25. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care* 2010;33:2514–2520
26. Elixhauser A, Weschler JM, Kitzmiller JL, et al. Cost-benefit analysis of preconception care for women with established diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1993;16:1146–1157
27. Owens LA, Avalos G, Kirwan B, Carmody L, Dunne F. ATLANTIC DIP: closing the loop: a change in clinical practice can improve outcomes for women with pregestational diabetes. *Diabetes Care* 2012;35:1669–1671
28. Taylor C, McCance DR, Chappell L, et al. Implementation of guidelines for multidisciplinary team management of pregnancy in women with pre-existing diabetes or cardiac conditions: results from a UK national survey. *BMC Pregnancy Childbirth* 2017;17:434
29. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia* 2010;53:446–451
30. Padmanabhan S, Lee VW, Mclean M, et al. The association of falling insulin requirements with maternal biomarkers and placental dysfunction: a prospective study of women with preexisting diabetes in pregnancy. *Diabetes Care* 2017; 40:1323–1330
31. Manderson JG, Patterson CC, Hadden DR, Traub AI, Ennis C, McCance DR. Preprandial versus postprandial blood glucose monitoring in type 1 diabetic pregnancy: a randomized controlled clinical trial. *Am J Obstet Gynecol* 2003;189:507–512
32. de Veciana M, Major CA, Morgan MA, et al. Postprandial versus preprandial blood glucose monitoring in women with gestational diabetes mellitus requiring insulin therapy. *N Engl J Med* 1995;333:1237–1241
33. Jovanovic-Peterson L, Peterson CM, Reed GF, et al.; National Institute of Child Health and Human Development Diabetes in Early Pregnancy Study. Maternal postprandial glucose levels and infant birth weight: the Diabetes in Early Pregnancy Study. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164: 103–111
34. Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 190: Gestational Diabetes Mellitus. *Obstet Gynecol* 2018;131:e49– e64
35. Hernandez TL, Friedman JE, Van Pelt RE, Barbour LA. Patterns of glycemia in normal pregnancy: should the current therapeutic targets be challenged? *Diabetes Care* 2011;34: 1660–1668
36. Ho Y-R, Wang P, Lu M-C, Tseng S-T, Yang C-P, Yan Y-H. Associations of mid-pregnancy HbA1c with gestational diabetes and risk of adverse pregnancy outcomes in high-risk Taiwanese women. *PLoS One* 2017;12:e0177563
37. HAPO Study Cooperative Research Group; Metzger BE, Lowe LP, Dyer AR, et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 2008;358:1991–2002
38. Maresh MJA, Holmes VA, Patterson CC, et al.; Diabetes and Pre-eclampsia Intervention Trial Study Group. Glycemic targets in the second and third trimester of pregnancy for women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:34–42
39. Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. *Diabetes Care* 2004;27:1200–1201
40. Mosca A, Paleari R, Dalfrà MG, et al. Reference intervals for hemoglobin A1c in pregnant women: data from an Italian multicenter study. *Clin Chem* 2006;52:1138–1143
41. Hummel M, Marienfeld S, Huppmann M, et al. Fetal growth is increased by maternal type 1 diabetes and HLA DR4-related gene interactions. *Diabetologia* 2007;50:850–858
42. Cyganek K, Skupien J, Katra B, et al. Risk of macrosomia remains glucose-dependent in a cohort of women with pregestational type 1 diabetes and good glycemic control. *Endocrine* 2017;55:447–455
43. Abell SK, Boyle JA, de Courten B, et al. Impact of type 2 diabetes, obesity and glycaemic control on pregnancy outcomes. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2017;57:308–314
44. Temple RC, Aldridge V, Stanley K, Murphy HR. Glycaemic control throughout pregnancy and risk of pre-eclampsia in women with type I diabetes. *BJOG* 2006;113:1329–1332
45. Combs CA, Gunderson E, Kitzmiller JL, Gavin LA, Main EK. Relationship of fetal macrosomia to maternal postprandial glucose control during pregnancy. *Diabetes Care* 1992;15:1251–1257
46. Feig DS, Donovan LE, Corcoy R, et al.; CONCEPTT Collaborative Group. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes (CONCEPTT): a multicentre international randomised controlled trial. *Lancet* 2017;390: 2347–2359
47. Kristensen K, Ogge LE, Sengpiel V, et al. Continuous glucose monitoring in pregnant women with type 1 diabetes: an observational cohort study of 186 pregnancies. *Diabetologia* 2019;62:1143–1153
48. Law GR, Gilthorpe MS, Secher AL, et al. Translating HbA1c measurements into estimated average glucose values in pregnant women with diabetes. *Diabetologia* 2017;60:618–624
49. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019;42:1593–1603

50. Scholtens DM, Kuang A, Lowe LP, et al.; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group; HAPO Follow-Up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): maternal glycemia and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019;42:381–392
51. Lowe WL Jr, Scholtens DM, Kuang A, et al.; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care* 2019;42:372–380
52. Koivusalo SB, Ronkainen K, Klemetti MM, et al. Gestational diabetes mellitus can be prevented by lifestyle intervention: the Finnish Gestational Diabetes Prevention Study (RADIEL): a randomized controlled trial. *Diabetes Care* 2016;39:24–30
53. Wang C, Wei Y, Zhang X, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2017;216:340–351
54. Metzger BE, Buchanan TA, Coustan DR, et al. Summary and recommendations of the Fifth International Workshop-Conference on Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2007; 30(Suppl. 2):S251–S260
55. Mayo K, Melamed N, Vandenberghe H, Berger H. The impact of adoption of the International Association of Diabetes In Pregnancy Study Group criteria for the screening and diagnosis of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2015;212:224.e1–224.e9
56. Han S, Crowther CA, Middleton P, Heatley E. Different types of dietary advice for women with gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;CD009275
57. Viana LV, Gross JL, Azevedo MJ. Dietary intervention in patients with gestational diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of randomized clinical trials on maternal and newborn outcomes. *Diabetes Care* 2014;37: 3345–3355
58. Institute of Medicine and National Research Council. *Weight Gain During Pregnancy: Reexamining the Guidelines*. Washington, D.C., National Academies Press, 2009
59. Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, Muise M, Vandermeer B, Donovan L. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U.S. Preventive Services Task Force and the National Institutes of Health Office of Medical Applications of Research. *Ann Intern Med* 2013;159: 123–129
60. Rowan JA, Hague WM, Gao W, Battin MR, Moore MP; MiG Trial Investigators. Metformin versus insulin for the treatment of gestational diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2003–2015
61. Gui J, Liu Q, Feng L. Metformin vs insulin in the management of gestational diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2013;8:e64585
62. Langer O, Conway DL, Berkus MD, Xenakis EM-J, Gonzales O. A comparison of glyburide and insulin in women with gestational diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000;343:1134–1138
63. Hebert MF, Ma X, Naraharisetti SB, et al.; Obstetric-Fetal Pharmacology Research Unit Network. Are we optimizing gestational diabetes treatment with glyburide? The pharmacologic basis for better clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85:607–614
64. Malek R, Davis SN. Pharmacokinetics, efficacy and safety of glyburide for treatment of gestational diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12:691–699
65. Balsells M, Garcia-Patterson A, Sola I, Roquero M, Gich I, Corcoy R. Glibenclamide, metformin, and insulin for the treatment of gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2015;350:h102
66. Senat M-V, Affres H, Letourneau A, et al.; Groupe de Recherche en Obstetrique et Gynecologie (GROG). Effect of glyburide vs subcutaneous insulin on perinatal complications among women with gestational diabetes: a randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:1773–1780
67. Silva JC, Pacheco C, Bizato J, de Souza BV, Ribeiro TE, Bertini AM. Metformin compared with glyburide for the management of gestational diabetes. *Int J Gynaecol Obstet* 2010;111:37–40
68. Nachum Z, Zafran N, Salim R, et al. Glyburide versus metformin and their combination for the treatment of gestational diabetes mellitus: a randomized controlled study. *Diabetes Care* 2017; 40:332–337
69. Jiang Y-F, Chen X-Y, Ding T, Wang X-F, Zhu ZN, Su S-W. Comparative efficacy and safety of OADs in management of GDM: network metaanalysis of randomized controlled trials. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:2071–2080
70. Vanky E, Zahlsen K, Spigset O, Carlsen SM. Placental passage of metformin in women with polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2005;83: 1575–1578
71. Charles B, Norris R, Xiao X, Hague W. Population pharmacokinetics of metformin in late pregnancy. *Ther Drug Monit* 2006;28:67–72
72. Rowan JA, Rush EC, Plank LD, et al. Metformin in gestational diabetes: the offspring follow-up (MiG TOFU): body composition and metabolic outcomes at 7-9 years of age. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000456
73. Hanem LGE, Stridsklev S, Julinsson PB, et al. Metformin use in PCOS pregnancies increases the risk of offspring overweight at 4 years of age: follow-up of two RCTs. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103:1612–1621
74. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: a systematic review and metaanalysis. *PLoS Med* 2019;16:e1002848
75. Hanem LGE, Salvesen Ø, Juliusson PB, et al. Intrauterine metformin exposure and offspring cardiometabolic risk factors (PedMet study): a 5-10-year follow-up of the PregMet randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2019;3:166–174
76. Mount Sinai Hospital, Canada. Metformin in Women With Type 2 Diabetes in Pregnancy Trial (MiTy). Bethesda, MD, National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. Accessed 3 October 2019. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01353391>

77. University of North Carolina, Chapel Hill. Medical Optimization of Management of Type 2 Diabetes Complicating Pregnancy (MOMPOD). Bethesda, MD, National Library of Medicine, ClinicalTrials.gov. Accessed 3 October 2019. Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02932475>
78. Vanky E, Stridsklev S, Heimstad R, et al. Metformin versus placebo from first trimester to delivery in polycystic ovary syndrome: a randomized, controlled multicenter study. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:E448–E455
79. Legro RS, Barnhart HX, Schlaff WD, et al.; Cooperative Multicenter Reproductive Medicine Network. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med* 2007;356:551–566
80. Palomba S, Orio F Jr, Falbo A, et al. Prospective parallel randomized, double-blind, double-dummy controlled clinical trial comparing clomiphene citrate and metformin as the first-line treatment for ovulation induction in nonobese anovulatory women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4068–4074
81. Palomba S, Orio F Jr, Nardo LG, et al. Metformin administration versus laparoscopic ovarian diathermy in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome: a prospective parallel randomized double-blind placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:4801–4809
82. Barbour LA, Scifres C, Valent AM, et al. A cautionary response to SMFM statement: pharmacological treatment of gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol* 2018;219:367.e1–367.e7
83. Barbour LA, Feig DS. Metformin for gestational diabetes mellitus: progeny, perspective, and a personalized approach. *Diabetes Care* 2019;42:396–399
84. Farrar D, Tuffnell DJ, West J, West HM. Continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections of insulin for pregnant women with diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD005542
85. Pollex EK, Feig DS, Lubetsky A, Yip PM, Koren G. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. *Diabetes Care* 2010;33: 29–33
86. Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O, et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;115:117–118
87. Boskovic R, Feig DS, Derewlany L, Knie B, Portnoi G, Koren G. Transfer of insulin lispro across the human placenta: in vitro perfusion studies. *Diabetes Care* 2003;26:1390–1394
88. McCance DR, Damm P, Mathiesen ER, et al. Evaluation of insulin antibodies and placental transfer of insulin aspart in pregnant women with type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2008;51: 2141–2143
89. Suffecool K, Rosenn B, Niederkofler EE, et al. Insulin detemir does not cross the human placenta. *Diabetes Care* 2015;38:e20–e21
90. O'Neill SM, Kenny LC, Khashan AS, West HM, Smyth RM, Kearney PM. Different insulin types and regimens for pregnant women with preexisting diabetes. *Cochrane Database Syst Rev* 2017;2:CD011880
91. Carta Q, Meriggi E, Trossarelli GF, et al. Continuous subcutaneous insulin infusion versus intensive conventional insulin therapy in type I and type II diabetic pregnancy. *Diabete Metab* 1986;12:121–129
92. Kernaghan D, Farrell T, Hammond P, Owen P. Fetal growth in women managed with insulin pump therapy compared to conventional insulin. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008;137:47–49
93. Clausen TD, Mathiesen E, Ekbom P, Hellmuth E, Mandrup-Poulsen T, Damm P. Poor pregnancy outcome in women with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:323–328
94. Cundy T, Gamble G, Neale L, et al. Differing causes of pregnancy loss in type 1 and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2603–2607
95. Duckitt K, Harrington D. Risk factors for preeclampsia at antenatal booking: systematic review of controlled studies. *BMJ* 2005;330:565
96. Henderson JT, Whitlock EP, O'Conner E, Senger CA, Thompson JH, Rowland MG. Low-Dose Aspirin for the Prevention of Morbidity and Mortality From Preeclampsia: A Systematic Evidence Review for the U.S. Preventive Services Task Force. Rockville, MD, Agency for Healthcare Research and Quality, 2014 (Evidence Syntheses, No. 112). Accessed 21 June 2020. Available from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK196392/>
97. Roberge S, Bujold E, Nicolaides KH. Aspirin for the prevention of preterm and term preeclampsia: systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2018;218:287–293.e1
98. Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia. *N Engl J Med* 2017;377: 613–622
99. Hoffman MK, Goudar SS, Kodkany BS, et al.; ASPIRIN Study Group. Low-dose aspirin for the prevention of preterm delivery in nulliparous women with a singleton pregnancy (ASPIRIN): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2020;395:285–293
100. Werner EF, Hauspurg AK, Rouse DJ. A costbenefit analysis of low-dose aspirin prophylaxis for the prevention of preeclampsia in the United States. *Obstet Gynecol* 2015;126:1242–1250
101. Voutetakis A, Pervanidou P, KanakaGantenbein C. Aspirin for the prevention of preeclampsia and potential consequences for fetal brain development. *JAMA Pediatr* 2019; 173:619–620
102. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al.; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018;72:24–43
103. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203: Chronic Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2019;133:e26–e50
104. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, et al. Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. *N Engl J Med* 2015;372:407–417

105. Sibai BM. Treatment of hypertension in pregnant women. *N Engl J Med* 1996;335:257–265
106. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G. Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 2007;29:906–908
107. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2020;369:m1361
108. Li Z, Cheng Y, Wang D, et al. Incidence rate of type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis of 170,139 women. *J Diabetes Res* 2020; 2020:3076463
109. Tobias DK, Hu FB, Chavarro J, Rosner B, Mozaffarian D, Zhang C. Healthful dietary patterns and type 2 diabetes mellitus risk among women with a history of gestational diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2012;172:1566–1572
110. Villamor E, Cnattingius S. Interpregnancy weight change and risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Lancet* 2006; 368:1164–1170
111. Ratner RE, Christophi CA, Metzger BE, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. Prevention of diabetes in women with a history of gestational diabetes: effects of metformin and lifestyle interventions. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4774–4779
112. Aroda VR, Christophi CA, Edelstein SL, et al.; Diabetes Prevention Program Research Group. The effect of lifestyle intervention and metformin on preventing or delaying diabetes among women with and without gestational diabetes: the Diabetes Prevention Program outcomes study 10-year follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:1646–1653
113. Achong N, Duncan EL, McIntyre HD, Callaway L. Peripartum management of glycemia in women with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:364–371
114. Roeder HA, Moore TR, Ramos GA. Changes in postpartum insulin requirements for patients with well-controlled type 1 diabetes. *Am J Perinatol* 2016;33:683–687
115. Riviello C, Mello G, Jovanovic LG. Breastfeeding and the basal insulin requirement in type 1 diabetic women. *Endocr Pract* 2009;15: 187–193
116. Stuebe AM, Rich-Edwards JW, Willett WC, Manson JE, Michels KB. Duration of lactation and incidence of type 2 diabetes. *JAMA* 2005;294: 2601–2610
117. Pereira PF, Alfenas RdeCG, Araujo RMA. Does breastfeeding influence the risk of developing diabetes mellitus in children? A review of current evidence. *J Pediatr (Rio J)* 2014;90:7–15

15. Догляд за діабетом у лікарні: Стандарти медичної допомоги при діабеті 2021

Серед госпіталізованих пацієнтів гіперглікемія, гіпоглікемія та варіабельність рівня глюкози пов'язані з несприятливими наслідками, включаючи смерть (1-3). Таким чином, ретельне ведення стаціонарних хворих на цукровий діабет має прямі та негайні вигоди. Лікуванню діабету в лікарнях сприяє попереднє (долікарняне) лікування гіперглікемії у пацієнтів, яким проводяться планові процедури, спеціалізована стаціонарна служба по лікуванню діабету, яка застосовує добре розроблені стандарти, і ретельний перехід із лікарні до заздалегідь організованого амбулаторного ведення хворих. Ці кроки можуть скоротити час перебування в лікарні та зменшити потребу в повторній госпіталізації, а також покращити результати лікування пацієнтів. Опубліковано деякі поглиблені огляди стаціонарної допомоги хворим на цукровий діабет (3-5). Щодо літніх госпіталізованих пацієнтів або пацієнтів, які перебувають у закладах тривалого догляду, див. Розділ 13 «Літні люди».

Лікування хворих на цукровий діабет у лікарні

16.1 Виконайте тест А1С усім пацієнтам з діабетом або гіперглікемією (рівень глюкози в крові > 140 мг / дл [7,8 ммоль/л]), які потрапили до лікарні, якщо вони не проводились протягом попередніх 3 місяців. **В**

16.2 Інсулін слід вводити за допомогою перевірених письмових або комп'ютеризованих протоколів, які дозволяють заздалегідь визначити коригування дози інсуліну на основі глікемічних коливань. **В**

Міркування при госпіталізації

Якісна стаціонарна допомога при цукровому діабеті вимагає стандартів надання медичної допомоги, які найкраще реалізувати з використанням структурованих наборів призначень, та забезпечення якості для вдосконалення процесу. На жаль, протоколи, огляди та інструкції «передової практики» (2-4) непослідовно впроваджуються в лікарнях. Щоб виправити це, медичні центри, які прагнуть до оптимального лікування стаціонарного діабету, повинні

створити протоколи та структуровані набори призначень, які включають комп'ютеризований запис призначень лікаря (СРОЕ).

В первинних призначеннях повинно вказуватися тип діабету (тобто тип 1, тип 2, гестаційний цукровий діабет, цукровий діабет підшлункової залози), коли він відомий. Оскільки стаціонарне лікування та планування виписки є більш ефективними, якщо вони ґрунтуються на глікемії перед госпіталізацією, слід вимірювати А1С для всіх пацієнтів з діабетом або гіперглікемією, які потрапили до лікарні, якщо тест не проводився за попередні 3 місяці (6-9). Крім того під час госпіталізації, слід оцінювати знання та поведінку з самоконтролю діабету у пацієнта і, за необхідності, проводити навчання з самоконтролю діабетом. Навчання самоконтролю діабету повинно включати відповідні навички, необхідні після виписки, такі як дозування та прийом ліків, моніторинг глюкози, розпізнавання та лікування гіпоглікемії (2,3). Існують докази, які підтверджують, що лікування гіперглікемії перед госпіталізацією у пацієнтів, яким призначено планову операцію, являється ефективним засобом зменшення несприятливих наслідків (10-13).

Національна медична академія рекомендує СРОЕ для попередження помилок, пов'язаних з прийомом ліків, і підвищення ефективності прийому ліків (14). Кокранівський огляд рандомізованих контрольованих досліджень з використанням комп'ютеризованих рекомендацій щодо поліпшення контролю глюкози в лікарні виявив значне поліпшення відсотка часу, протягом якого пацієнти перебували в цільовому діапазоні глюкози, нижчі середні рівні глюкози в крові і відсутність збільшення гіпоглікемії (15). Таким чином, там, де це можливо, повинні бути структуровані набори призначень, які надають комп'ютеризовані рекомендації по контролю глюкози. Електронні шаблони замовлення інсуліну також покращують середній рівень глюкози без збільшення гіпоглікемії у пацієнтів з діабетом 2 типу, тому структуровані набори призначень інсуліну повинні бути включені в СРОЕ (16,17).

Медичні працівники / надавачі послуг з діабету в лікарні

Рекомендація

16.3 При догляді за госпіталізованими пацієнтами з діабетом, по можливості, проконсультуйтеся з фахівцями з лікування діабету або командою з керування рівню глюкози. **С**

Відповідним чином навчені фахівці або спеціалізовані бригади можуть скоротити тривалість перебування в стаціонарі, поліпшити глікемічний контроль і покращити результати (10,18,19). Крім того, підвищений ризик 30-денної повторної госпіталізації після госпіталізації, який був пов'язаний з діабетом, може бути зменшений, а витрати зекономлені, якщо стаціонарне лікування надається спеціалізованою бригадою по лікуванню діабету (20,21). При перехресному порівнянні звичайної медичної допомоги з управлінням фахівцями, які розглядали випадки і давали рекомендації виключно через електронну медичну карту, частота як гіпер-, так і гіпоглікемії була знижена на 30-40% за допомогою електронного «віртуального лікування» (22). Детальна інформація про формування команди доступна в Стандартах Об'єднаної комісії для програм і в Товаристві госпітальної медицини (23,24).

Навіть найкращі призначення можуть не виконуватися. Таким чином, щоб поліпшити якість, і вони не можуть автоматично оновлюватися при появі нових доказів. З цією метою Об'єднана комісія має програму акредитації лікарняного лікування діабету (23), а Товариство лікарняної медицини має робочу книгу з розробки програми (24).

ГЛІКЕМІЧНІ ПОКАЗНИКИ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

16.4 Для лікування стійкої гіперглікемії слід починати інсулінову терапію, починаючи з граничного значення ≥ 180 мг/дл (10,0 ммоль/л). Після початку інсулінової терапії для більшості пацієнтів в критичному і некритичному стані рекомендується цільовий діапазон глюкози 140-180 мг/дл (7,8-10,0 ммоль/л). **А**

16.5 Більш суворі цілі, такі як 110-140 мг/дл (6,1-7,8 ммоль/л), можуть бути придатними для окремих пацієнтів, якщо вони можуть бути досягнуті без значної гіпоглікемії. **С**

Стандартні визначення порушень рівня глюкози

Гіперглікемія у госпіталізованих пацієнтів визначається як рівень глюкози в крові > 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) (2,3,25). Якщо рівень глюкози в крові, постійно перевищують цей показник, це повинно спонукати до консервативних втручань, таких як зміна дієти або заміна ліків, що викликають гіперглікемію. Значення A1C при надходженні $\geq 6,5\%$ (48 ммоль/моль) передбачає, що початок діабету передувало госпіталізації (див. Розділ 2 «Класифікація і діагностика діабету», <https://doi.org/10.2337/dc21-S002>) (2,25). Гіпоглікемія у госпіталізованих пацієнтів класифікується за концентрацією глюкози в крові і клінічним корелятам (таблиця 6.4) (26). Гіпоглікемія 1 рівня – це концентрація глюкози 54-70 мг/дл (3,0-3,9 ммоль/л). Гіпоглікемія 2 рівня – це концентрація глюкози в крові < 54 мг/дл (3,0 ммоль/л), що зазвичай є граничним значенням для нейроглікопенічних симптомів. Гіпоглікемія 3-го рівня - це клінічне явище, що характеризується зміною психічного і/або фізичного функціонування, яке вимагає допомоги іншої людини для одужання. Рівні 2 і 3 вимагають негайної корекції низького рівня глюкози в крові.

Глікемічні показники

В масштабному клінічному дослідженні Van den Berghe et al. (27) продемонстрували, що інтенсивний режим внутрішньовенного введення інсуліну для досягнення цільового глікемічного діапазону 80-110 мг/дл (4,4-6,1 ммоль/л) знижує смертність на 40% в порівнянні зі стандартним підходом, орієнтованим на рівень глюкози в крові 180-215 мг/дл (10-12 ммоль/л) у пацієнтів в критичному стані після недавньої операції. Це дослідження надало переконливі докази того, що активне лікування для зниження рівня глюкози в крові у госпіталізованих пацієнтів дає негайний ефект. Проте, велике багатоцентрове подальше дослідження «Нормоглікемія в оцінці інтенсивної терапії та виживання з використанням регуляції глюкозного алгоритму» (NICE-SUGAR) (28) призвело до перегляду оптимального цільового діапазону для зниження рівня глюкози при критичному захворюванні.

У цьому дослідженні важкохворі пацієнти, рандомізовані для інтенсивного контролю глікемії (80-110 мг/дл), не показали значної переваги лікування в порівнянні з групою з більш помірними цільовими значеннями глікемії (140-180 мг/дл [7,8-10,0 ммоль/л]) але фактично мали значно більш високу смертність (27,5% проти 25%). У групі інтенсивного лікування частота гіпоглікемії була в 10-15 разів вище, що, можливо, сприяло зазначеним несприятливим наслідкам. Результати NICE-SUGAR підтверджуються кількома метааналізами, деякі з яких передбачають, що жорсткий глікемічний контроль збільшує смертність в порівнянні з більш помірними цільовими показниками глікемії і, як правило, викликає більш високі показники гіпоглікемії (29-31). Грунтуючись на цих результатах, інсулінотерапію слід починати для лікування стійкої гіперглікемії ≥ 180 мг/дл (10,0 ммоль/л) і націлювати її на рівень глюкози в діапазоні 140-180 мг/дл (7,8-10,0 ммоль/л) для більшості тяжкохворих. Хоча ці рекомендації не так добре підкріплені даними рандомізованих контрольованих досліджень, вони були поширені на госпіталізованих пацієнтів без критичних станів. Більш строгі цілі, такі як 110-140 мг/дл (6,1-7,8 ммоль/л), можуть бути придатними для окремих пацієнтів (наприклад, тяжкохворі післяопераційні пацієнти або пацієнти з кардіохірургічними операціями), якщо вони можуть бути досягнуті без значної гіпоглікемії (32,33). З іншого боку, концентрації глюкози від 180 мг/дл до 250 мг/дл (10-13,9 ммоль/л) можуть бути прийнятними для пацієнтів з важкими супутніми захворюваннями, а також в умовах стаціонару, де частий моніторинг рівня глюкози або ретельний медсестринських нагляд неможливі. Рівні глікемії вище 250 мг/дл (13,9 ммоль/л) можуть бути прийнятними для невиліковно хворих пацієнтів з короткою тривалістю життя. У цих пацієнтів часто більш доречні менш агресивні схеми інсуліну для мінімізації глюкозурії, зневоднення і електролітних порушень. Клінічна оцінка в поєднанні з постійною оцінкою клінічного статусу, включаючи зміни в траєкторії вимірювання рівня глюкози, тяжкості захворювання, статусу харчування або супутніх ліків, які можуть вплинути на рівень глюкози (наприклад, глюкокортикоїди), повинні бути включені в повсякденні рішення. Щодо дозування інсуліну (34).

ПРИЛІЖКОВИЙ МОНІТОРИНГ ГЛЮКОЗИ В КРОВІ

У госпіталізованих пацієнтів з діабетом, які їдять, приліжковий моніторинг глюкози слід проводити перед їжею; тим, хто не їсть, рекомендується контролювати рівень глюкози кожні 4-6 годин (2). Більш часте визначення рівня глюкози в крові біля ліжка хворого - кожні 30 хвилин - кожні 2 години - є необхідним стандартом для безпечного використання внутрішньовенного інсуліну. Стандарти безпеки для моніторингу рівня глюкози в крові, що забороняють спільне використання ланцетів, інших матеріалів для тестування і голок, є обов'язковими (35).

Переважає більшість моніторингу глюкози в лікарнях виконується з використанням стандартних моніторів глюкози і капілярної крові, взятої з пальця, аналогічно процесу, використовуваному амбулаторними пацієнтами для моніторингу рівня глюкози в домашніх умовах (36). Вимірювачі в місцях надання медичної допомоги (РОС) не такі точні, як лабораторні аналізатори глюкози, а свідчення глюкози з капілярної крові можуть бути артефактами через перфузії, набряки, анемії / еритроцитозу і деяких ліків, які, зазвичай, використовуються в лікарні (37). Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США (FDA) встановило стандарти для капілярних (пальчикових) глюкометрів, які використовуються в амбулаторних умовах, а також стандарти, які повинні застосовуватися для вимірювань РОС в лікарні (37). Баланс між аналітичними вимогами (наприклад, точність, прецизійність, інтерференція) і клінічними вимогами (швидкість, простота, точка надання допомоги) не був узгоджений (36,38), і більшість лікарень / медичних центрів виробили свою власну політику для збалансувати цих параметрів. Надзвичайно важливо, щоб пристрої, обрані для використання в лікарнях, і робочий процес, в якому вони застосовуються, піддавалися ретельному аналізу продуктивності та надійності, а також постійним оцінками якості. Недавні дослідження показують, що заходи РОС надають адекватну інформацію для звичайної практики, і лише в рідкісних випадках допомога надається під загрозою (39,40). Хороша практика диктує, що будь-який результат по глюкозі, яка не корелює з клінічним статусом пацієнта, повинен підтверджуватися шляхом вимірювання зразка сироватки в клінічній лабораторії.

Безперервний моніторинг рівня глюкози

Безперервний моніторинг глюкози в реальному часі (CGM) забезпечує часті вимірювання рівнів глюкози в інтерстиціальній рідині, а також напрямок і величину трендів глюкози. Незважаючи на те, що CGM має теоретичні переваги перед тестуванням на глюкозу РОС у виявленні та зниженні частоти гіпоглікемії, він не був схвалений FDA для використання в стаціонарі. Деякі лікарні зі встановленими групами управління глюкозою дозволяють використовувати CGM в окремих пацієнтів на індивідуальній основі при умові, що і пацієнти і група управління глюкозою добре навчені використанню цієї технології. CGM не схвалений для використання у відділеннях інтенсивної терапії. Для отримання додаткової інформації про CGM див. Розділ 7 «Діабетичні технології» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S007>).

ГЛЮКОЗОЗНИЖУЮЧЕ ЛІКУВАННЯ У ГОСПІТАЛІЗОВАНИХ ПАЦІЄНТІВ

Рекомендації

16.6 Базальний інсулін або режим базального інсуліну з болусною корекцією є кращим лікуванням для некритичних госпіталізованих пацієнтів з недостатнім пероральним прийомом або тих, хто нічого не приймає всередину. **A**

16.7 Режим інсуліну з базальною, харчовою цінністю і коригуючими компонентами є кращим лікуванням для некритично хворих госпіталізованих пацієнтів з хорошим харчуванням. **A**

16.8 Категорично не рекомендується використовувати режим інсуліну тільки за змінною шкалою в умовах стаціонару. **A**

Інсулінова терапія

Умови інтенсивної терапії

В умовах інтенсивної терапії безперервна внутрішньовенна інфузія інсуліну є найбільш ефективним методом досягнення цільових показників глікемії. Внутрішньовенні інфузії інсуліну слід вводити на основі перевірених письмових або комп'ютеризованих протоколів, які дозволяють заздалегідь задавати швидкість інфузії з урахуванням коливань глікемії і дози інсуліну (3).

Умови некритичного догляду

У більшості випадків інсулін є кращим засобом лікування гіперглікемії у госпіталізованих пацієнтів. Однак при певних обставинах може бути доцільним продовжити домашні схеми, включаючи пероральні препарати, що знижують рівень глюкози (41). Якщо пероральні препарати зберігаються в лікарні, повинен бути протокол для їх відновлення за 1-2 дня до виписки. Недавні звіти показують, що для пацієнтів, які приймають інсулін, використання інсулінових шприців в стаціонарі безпечно і може бути пов'язано з підвищеним задоволенням медсестер в порівнянні з використанням флаконів з інсуліном і шприців (42-44). Інсулінові ручки були предметом попередження FDA через потенційних захворювань, що передаються через кров; слід неухильно дотримуватися попередження «Тільки для одного пацієнта» (45).

За межами відділень інтенсивної терапії рекомендується призначати інсулінові схеми для лікування гіперглікемії у пацієнтів з діабетом. Режими з використанням аналогів інсуліну і людського інсуліну призводять до аналогічного контролю глікемії в умовах лікарні (46). Для корекції гіперглікемії показано підшкірне введення інсуліну швидкої або короткої дії перед їжею або кожні 4-6 год, якщо не приймають їжу або якщо пацієнт отримує безперервне ентеральне / парентеральне харчування. Базальний інсулін, або режим базальної плюс болюсної корекції, є кращим лікуванням для некритично хворих госпіталізованих пацієнтів з недостатнім пероральним прийомом або тих, хто обмежений у пероральному прийомі. Режим інсуліну з базальною, харчовою цінністю і коригуючими компонентами є кращим лікуванням для некритично хворих госпіталізованих пацієнтів з хорошим харчуванням.

Пацієнтам, які можуть їсти, ін'єкції інсуліну слід поєднувати з прийомом їжі. У таких випадках аналіз глюкози РОС слід проводити безпосередньо перед прийомом їжі. При недостатньому пероральному прийомі більш безпечною процедурою є введення прандіального інсуліну відразу після прийому їжі пацієнтом з коригуванням дози відповідно до прийнятої кількості (46).

Рандомізоване контрольоване дослідження показало, що базис-болюсна терапія покращує глікемічний контроль і знижує кількість госпітальних ускладнень в порівнянні з реактивними або легкими шкалами інсуліновими схемами (тобто дозуванням, що вводиться у відповідь на підвищення рівня глюкози, а не превентивно) у пацієнтів загальної хірургії з діабетом 2 типу. (47). Не рекомендується тривале використання схем інсуліну за змінною шкалою в якості єдиного лікування гіперглікемічних пацієнтів (19,48).

Незважаючи на те, що існують докази використання готових рецептур інсуліну в амбулаторних умовах (49), недавнє стаціонарне дослідження 70/30 НПХ / звичайний інсулін в порівнянні з базисно-болюсною терапією показало порівнянний глікемічний контроль, але значно збільшив гіпоглікемію в групі, що одержувала попередньо змішаний інсулін (50). Отже, схеми з попередньо приготованим інсуліном зазвичай не рекомендуються для використання в лікарні.

Діабет 1 типу

Для пацієнтів з діабетом 1 типу дозування інсуліну, засноване виключно на рівнях глюкози перед їжею, не враховує базальну потребу в інсуліні або споживання калорій, що збільшує ризик як гіпоглікемії, так і гіперглікемії. Як правило, схеми дозування базального інсуліну засновані на масі тіла, а деякі дані свідчать про те, що пацієнтів з нирковою недостатністю слід лікувати більш низькими дозами (51,52). Для всіх госпіталізованих пацієнтів з діабетом 1 типу необхідний режим інсуліну з базальним і коригуючих компонентами, з додаванням прандіального інсуліну,

якщо пацієнт їсть. Найголовніше, що пацієнти з діабетом 1 типу завжди повинні отримувати інсулін.

Перехід від внутрішньовенного до підшкірного інсуліну

При припиненні внутрішньовенного введення інсуліну протокол переходу пов'язаний з меншою захворюваністю і меншими витратами на лікування (53,54) і тому рекомендується. Пацієнт з цукровим діабетом 1 або 2 типу, що переходить на підшкірний режим, повинен отримати дозу підшкірного базального інсуліну за 2 години до припинення інфузії. Дозу базального інсуліну найкраще розраховувати на основі швидкості інфузії інсуліну протягом останніх 6 годин, коли були досягнуті стабільні глікемічні показники (55). Для пацієнтів, які переходять на режими з концентрованим інсуліном (U-200, U-300 або U-500) в умовах стаціонару, важливо забезпечити правильне дозування, використовуючи індивідуальну ручку і картридж для кожного пацієнта і під ретельним наглядом за пацієнтом введення дози (55,56).

Неінсулінова терапія

Безпека і ефективність неінсулінової глюкозознижуючої терапії в умовах стаціонару є областю активних досліджень (57,58). Кілька недавніх рандомізованих досліджень продемонстрували потенційну ефективність агоністів рецепторів глюкагоноподібного пептиду 1 і інгібіторів діпептиділпептидази 4 в конкретних групах госпіталізованих пацієнтів (59-62). Однак в бюлетені FDA говориться, що медпрацівникам слід розглянути можливість припинення прийому саксагліптіна і алогліптіна у людей, у яких розвивається серцева недостатність (63).

Інгібіторів натрій-глюкозного котранспортера 2 (SGLT2) слід уникати у випадках важкого захворювання, у пацієнтів з кетонемією або кетонурією, а також під час тривалого голодування і хірургічних процедур (4). До тих пір, поки не будуть встановлені безпеку і ефективність, інгібітори SGLT2 не рекомендуються для рутинного використання в лікарнях. Крім того, FDA недавно попередило, що прийом інгібіторів SGLT2 слід припинити за 3 дні до запланованої операції (4 дні в разі ертугліфлозину).

ГІПОГЛІКЕМІЯ

Рекомендації

16.9 Протокол управління гіпоглікемією повинен бути прийнятий і впроваджений в кожній лікарні або лікарняній системі. Для кожного пацієнта слід розробити план профілактики та лікування гіпоглікемії. Епізоди гіпоглікемії в лікарні повинні реєструватися в медичній карті і відслідковуватися. **Е**

16.10 Схема лікування повинна бути переглянута і змінена в міру необхідності для запобігання подальшої гіпоглікемії, коли задокументовано значення глюкози в крові < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л). **С**

Пацієнти з діабетом або без нього можуть відчувати гіпоглікемію в умовах стаціонару. Хоча гіпоглікемія пов'язана з підвищеною смертністю (64), у багатьох випадках вона є маркером основного захворювання, а не причиною летального результату. Однак гіпоглікемія є серйозним наслідком порушення регуляції метаболізму і/або лікування діабету, і вкрай важливо, щоб вона була мінімізована у госпіталізованих пацієнтів. Багато епізоди гіпоглікемії серед стаціонарних пацієнтів можна запобігти. Отже, протокол профілактики і лікування гіпоглікемії повинен бути прийнятий і впроваджений в кожній лікарні або лікарняній системі. Для негайного зниження рівня глюкози в крові < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л) повинен існувати стандартизований протокол лікування гіпоглікемії з ініціативи медсестри в масштабах всієї лікарні. Крім того, необхідно розробити індивідуальні плани профілактики та лікування гіпоглікемії для кожного пацієнта. У заяві про консенсус Американської діабетичної асоціації (ADA) рекомендується переглядати схему лікування пацієнта кожен раз, коли рівень глюкози в крові становить < 70 мг/дл (3,9 ммоль/л), оскільки такі показання часто пророкують подальше гіпоглікемію 3 рівня (2). Епізоди гіпоглікемії в лікарні повинні реєструватися в медичній карті і відслідковуватися (3).

Тригерні заходи і профілактика гіпоглікемії

Інсулін є одним з найбільш поширених препаратів, що викликають небажані явища у госпіталізованих пацієнтів, і помилки в дозуванні і/або введення інсуліну відбуваються відносно часто (64-66). Крім помилок дозування інсуліну, загальними запобіжними джерелами ятрогенної гіпоглікемії є неправильне призначення інших цукрознижувальних препаратів, неправильне ведення першого епізоду гіпоглікемії і невідповідність харчування і інсуліну, часто пов'язане з несподіваним перериванням харчування. Недавнє дослідження описує гостре пошкодження нирок як важливий фактор ризику гіпоглікемії в лікарні (67), можливо в результаті зниження кліренсу інсуліну. Дослідження «комплексних» профілактичних методів лікування, включаючи випереджаюче спостереження за викидами глікемії і міждисциплінарний підхід до управління глікемії, заснований на даних, показали, що епізоди гіпоглікемії в лікарні можна запобігти. У порівнянні з вихідним рівнем, два таких дослідження показали, що кількість гіпоглікемічних явищ знизилася на 56-80% (68,69). Спільна комісія рекомендує, щоб всі епізоди гіпоглікемії були оцінені на предмет першопричини, а епізоди були об'єднані і проаналізовані для вирішення системних проблем (23).

Крім помилок при лікуванні інсуліном, ятрогенна гіпоглікемія може бути викликана раптовим зниженням дози кортикостероїдів, зменшенням перорального прийому, блювотою, що не відповідає часом введення інсуліну короткої або швидкої дії по відношенню до прийомів їжі, зменшеною швидкістю інфузії глюкози внутрішньовенно, несподівано переривання ентерального або парентерального годування, затримка або пропуск перевірки рівня глюкози в крові і зміна здатності пацієнта повідомляти про симптоми (5).

Провісники гіпоглікемії

У амбулаторних пацієнтів з діабетом добре відомо, що епізод важкої гіпоглікемії збільшує ризик подальшого події, почасти через порушення контррегуляції (70,71). Це співвідношення справедливо і для стаціонарних пацієнтів. Наприклад, в дослідженні госпіталізованих пацієнтів, які лікувалися від гіперглікемії, 84%, у яких був епізод «важкої гіпоглікемії» (яка визначається як < 40 мг/дл [$2,2$ ммоль/л]), мали попередній епізод гіпоглікемії (< 70 мг/дл [$3,9$ ммоль/л]) під час одного прийому (72). В іншому дослідженні епізодів гіпоглікемії (визначаються як < 50 мг/дл [$2,8$ ммоль/л]), 78% пацієнтів використовували базальний інсулін, при цьому частота гіпоглікемії досягла піку між північчю і 6:00 ранку. Незважаючи на розпізнавання гіпоглікемії, 75% пацієнтів не змінювали дозу базального інсуліну до наступного введення інсуліну (73).

Нещодавно кілька груп розробили алгоритми для прогнозування епізодів гіпоглікемії серед стаціонарних пацієнтів (74,75). Подібні моделі потенційно важливі і, будучи затвердженими для загального використання, можуть стати цінним інструментом для зниження показників гіпоглікемії у госпіталізованих пацієнтів.

ЛІКУВАЛЬНЕ ХАРЧУВАННЯ В ЛІКАРНІ

Цілі лікувального харчування в лікарні – забезпечити достатню кількість калорій для задоволення метаболічних потреб, оптимізувати глікемічний контроль, задовольнити особисті переваги в їжі і полегшити складання плану виписки. ADA не підтримує будь-якого єдиного плану харчування або конкретний процентний вміст макроелементів. Поточні рекомендації по харчуванню рекомендують індивідуальний підхід, заснований на цілях лікування, фізіологічних параметрах і використанні ліків. Багато лікарень віддають перевагу постійним вуглеводним планам харчування, оскільки вони дозволяють підібрати дозу прандіального інсуліну відповідно до кількості споживаних вуглеводів (76).

У наказах також має бути вказано, що необхідно координувати доставку їжі і інсулінове харчування, оскільки їх мінливість часто створює можливість гіперглікемічних і гіпоглікемічних подій.

Багато лікарень пропонують «харчування за запитом», що дозволяє пацієнтам замовляти страви з меню в будь-який час дня. Цей варіант підвищує задоволеність пацієнтів, але ускладнює

координацію прийому їжі та інсуліну. Нарешті, якщо підрахунок вуглеводів проводиться на кухні лікарні, цю опцію слід використовувати у пацієнтів, які підраховують вуглеводи дома (77).

САМОВРЯДУВАННЯ В ЛІКАРНІ

Самостійне лікування діабету в лікарні може бути доцільним для конкретних пацієнтів (78,79). У число кандидатів входять як підлітки, так і дорослі пацієнти, які успішно проводять самостійне лікування діабету в домашніх умовах і чиї когнітивні і фізичні навички, необхідні для успішного самостійного введення інсуліну та виконання самоконтролю рівня глюкози в крові, не порушені. Крім того, вони повинні мати адекватне пероральне споживання, вміння оцінювати зміст вуглеводів, використовувати кілька щоденних ін'єкцій інсуліну або безперервну підшкірну інфузію інсуліну (CSII), мати стабільну потребу в інсуліні і розбиратися в лікарняному. Якщо буде використовуватися самоврядування, протокол повинен включати вимогу про те, щоб пацієнт, медперсонал і лікар погодилися з тим, що самоконтроль пацієнта є доречним. Якщо буде використовуватися CSII або CGM, рекомендується використовувати політику і процедури лікарні, що визначають керівні принципи терапії CSII, включаючи зміну місць інфузії (80,81). Як зазначено в Рекомендації 7.27, тим, хто використовує діабетичні пристрої, слід дозволити використовувати їх в стаціонарних умовах при наявності належного спостереження.

СТАНДАРТИ ДЛЯ ОСОБЛИВИХ СИТУАЦІЙ

Ентеральне / парентеральне харчування

Для пацієнтів, які отримують ентеральне або парентеральне харчування і потребують інсуліну, схема повинна включати покриття базальних, прандальних і корекційних потреб (82,83). Особливо важливо, щоб пацієнти з діабетом 1 типу продовжували отримувати базальний інсулін навіть після припинення годування.

Більшість пацієнтів, які отримують базальний інсулін, повинні продовжувати прийом базальної дози, в той час як доза інсуліну для загального добового харчового компонента може бути розрахована як 1 одиниця інсуліну на кожні 10-15 г вуглеводів у формулі. Комерційно доступні банки для ентерального харчування містять різну кількість вуглеводів і можуть вводитися з різною швидкістю. Все це необхідно враховувати при розрахунку доз інсуліну для покриття живильної складової ентерального харчування (77). Більшість фахівців рекомендують використовувати інсулін НПХ два або три рази на день (кожні 8 або 12 годин) для задоволення потреб пацієнта. Дози інсуліну слід коригувати часто. Коригувальний інсулін також слід вводити підшкірно кожні 6 годин, використовуючи звичайний людський інсулін, або кожні 4 години, використовуючи інсулін швидкої дії. Якщо ентеральне харчування перервано, необхідно негайно почати інфузію 10%-вої глюкози, щоб запобігти гіпоглікемії і дати час для вибору найбільш підходящих доз інсуліну.

Пацієнтам, які отримують болюсне ентеральне харчування, перед кожним годуванням слід вводити підшкірно приблизно 1 одиницю звичайного людського інсуліну або інсуліну швидкої дії на 10-15 г вуглеводів. При необхідності перед кожним годуванням слід додавати коригуюче інсулінове покриття. У пацієнтів, які отримують харчування через зонд вночі, інсулін НПХ, що вводиться на початку годування, являє собою розумний підхід для покриття цього харчового навантаження. Для пацієнтів, які отримують постійне периферичний або центральне парентеральне харчування, в розчин можна додати звичайний людський інсулін, особливо якщо за останні 24 години знадобилося > 20 одиниць корекційного інсуліну. Рекомендується початкова доза, що дорівнює 1 одиниці звичайного людського інсуліну на кожні 10 г глюкози (84), і її слід щодня коригувати в розчині. Додавання інсуліну в пакет для парентерального харчування - найбезпечніший спосіб запобігти гіпоглікемії, якщо парентеральне харчування зупинено або перервано. Коригувальний інсулін слід вводити підшкірно. Повне керівництво по ентеральне / парентерального харчування можна знайти в оглядових статтях, присвячених цій темі (82,85).

Оскільки безперервне ентеральне або парентеральне харчування призводить до безперервного постпрандіального стану, будь-яка спроба знизити рівень глюкози в крові нижче 140 мг/дл (7,8 ммоль/л) істотно збільшує ризик гіпоглікемії у цих пацієнтів.

Глюкокортикоїдна терапія

Поширеність терапії глюкокортикоїдами у госпіталізованих пацієнтів може наближатися до 10%, і ці препарати можуть викликати гіперглікемію у пацієнтів з попереднім діабетом і без нього (86). При виборі схеми лікування інсуліном необхідно враховувати тип і тривалість дії глюкокортикоїдів. Щодня прийняті глюкокортикоїди короткої дії, такі як преднізон, досягають пікового рівня в плазмі через 4-6 годин (87), але володіють фармакологічною дією, яке зберігається протягом дня.

У пацієнтів, які отримують ранкову стероїдну терапію, спостерігається непропорційний гіперглікемія протягом дня, але вони часто досягають нормального рівня глюкози в крові протягом ночі незалежно від лікування (86). У суб'єктів, що приймають стероїди один або два рази на день, введення інсуліну середньої тривалості дії (NPH) є стандартним підходом. NPH зазвичай вводять в додаток до щоденного базально-болусного інсуліну або на додаток до пероральних антидіабетичних препаратів.

Оскільки пік дії НПХ доводиться на 4-6 години після прийому, найкраще призначати його одночасно зі стероїдами (88). Для глюкокортикоїдів тривалої дії, таких як дексаметазон, і багаторазового або безперервного застосування глюкокортикоїдів, може знадобитися інсулін тривалої дії для контролю рівня глюкози в крові натще (41,89). Для більш високих доз глюкокортикоїдів на додаток до базального інсуліну часто потрібне збільшення доз прандіального і корекційного інсуліну, іноді в надзвичайних кількостях (90,91). Незалежно від того, які замовлення були запущені, коригування, засновані на очікуванні зміни в дозуванні глюкокортикоїдів і результати тесту на глюкозу, мають вирішальне значення.

Коментар робочої групи: Станом на 01.02.2024 преднізон в Україні зареєстрований тільки у лікарській формі супозиторії ректальні, призначений для інтенсивної терапії псевдокрупу (гострий стенозний ларинготрахеїт), крупу, спастичного бронхіту у дітей.

Передопераційний догляд

Багато стандартів передопераційної допомоги не мають надійної доказової бази. Однак можна розглянути наступний підхід (92-94):

1. Цільовий діапазон рівня глюкози в крові в передопераційному періоді повинен становити 80-180 мг / дл (4,4-10,0 ммоль/л).

2. Передопераційна оцінка ризику повинна проводитися для пацієнтів з діабетом, які відносяться до групи високого ризику ішемічної хвороби серця, а також для пацієнтів з вегетативною нейропатією або нирковою недостатністю.

3. У день операції слід відмовитися від прийому метформіну.

4. Інгібітори SGLT2 необхідно скасувати за 3-4 дні до операції.

5. Відмовтеся від будь-яких інших пероральних засобів, що знижують рівень глюкози в крові, вранці перед операцією або процедурою і дайте половину дози НПХ або 75-80% доз аналога тривалої дії або базального інсуліну помпи.

6. Контролюйте рівень глюкози в крові не рідше, ніж кожні 2-4 години, поки пацієнт нічого не приймає всередину, і при необхідності вводите дозу інсуліну короткої або швидкої дії.

7. Немає даних про використання та / або вплив агоністів рецептора глюкагоноподібного пептиду 1 або аналогів інсуліну над довгою дією на глікемію в передопераційному періоді.

У недавньому огляді зроблено висновок, що більш жорсткий передопераційний глікемічний контроль, ніж 80-180 мг / дл (4,4-10,0 ммоль / л), не покращує результати і був пов'язаний з більшою гіпоглікемією (95); тому, як правило, більш жорсткі цільові показники глікемії не рекомендуються. Дані недавнього дослідження показують, що в порівнянні зі

звичайним дозуванням зниження дози інсуліну, що вводиться ввечері перед операцією, на ~ 25% з більшою ймовірністю приведе до досягнення передопераційних рівнів глюкози в крові в цільовому діапазоні з більш низьким ризиком гіпоглікемії (96). У некардіологічних пацієнтів загальної хірургії покриття базальним інсуліном плюс короткочасним або швидкодіючим інсуліном перед прийомом їжі (базальний болус) було пов'язано з поліпшеним глікемічним контролем і більш низькою частотою передопераційних ускладнень в порівнянні з реактивними схемами змінної шкали (інсулін короткої або швидкої дії). охоплення тільки без дозування базального інсуліну) (47,97).

Діабетичний кетоацидоз і гіперосмолярний гіперглікемічний статус

Існує значна варіабельність уявлень про діабетичному кетоацидозі (ДКА) і гіперосмолярних гіперглікемічних станах, від еуглікемії або легкої гіперглікемії і ацидозу до важкої гіперглікемії, зневоднення і коми; тому необхідна індивідуалізація лікування на основі ретельної клінічної та лабораторної оцінки (98-101).

Цілі лікування включають відновлення обсягу кровообігу і тканинної перфузії, дозвіл гіперглікемії і корекцію електролітного дисбалансу і ацидозу. Також важливо лікувати будь-яку, що піддається корекції першопрчину ДКА, таку як сепсис, інфаркт міокарда або інсульт. У тяжкохворих і психічно ослаблених пацієнтів з ДКА або гіперосмолярною гіперглікемією постійне внутрішньовенне введення інсуліну є стандартом лікування. Успішний перехід пацієнтів з внутрішньовенного на підшкірний інсулін вимагає введення базального інсуліну за 2-4 години до припинення внутрішньовенного введення інсуліну, щоб запобігти рецидиву кетоацидозу і рикошетну гіперглікемію (100). Немає суттєвої різниці в результатах для внутрішньовенного введення звичайного людського інсуліну в порівнянні з підшкірними аналогами швидкої дії в поєднанні з агресивною інфузійною терапією для лікування легкого або помірного ДКА (102). Пацієнтів з неускладненим ДКА іноді можна лікувати підшкірним інсуліном у відділенні невідкладної допомоги або в відділеннях терапії (103), що може бути більш безпечним і більш економічним, ніж лікування внутрішньовенним інсуліном. Якщо використовується підшкірне введення інсуліну, важливо забезпечити адекватне відновлення рідини, часті приліжкові аналізи, відповідне лікування будь-яких супутніх інфекцій і відповідне подальше спостереження, щоб уникнути повторного ДКА. Кілька досліджень показали, що використання бікарбонату у пацієнтів з ДКА не вплинуло на усунення ацидозу або час до виписки, і його використання, як правило, не рекомендується. Для отримання додаткової інформації про лікування див. недавні докладні огляди (4).

ПЕРЕХІД ВІД ЛІКАРНІ ДО АМБУЛАТОРІЇ

Рекомендація

15.11 Має бути структурований план виписки, адаптований до кожного пацієнта з діабетом.

В

Структурований план виписки, адаптований до конкретного пацієнта, може скоротити тривалість перебування в лікарні і частоту повторної госпіталізації, а також підвищити задоволеність пацієнтів (104). Планування виписки слід починати при надходженні і оновлювати у міру зміни потреб пацієнта.

Перехід з відділення невідкладної допомоги становить ризики для всіх пацієнтів. Стаціонарні пацієнти можуть бути виписані в різні установи, в тому числі на дому (з відвідуванням медсестер або без них), в будинках для людей похилого віку, реабілітації або в установах кваліфікованого сестринського догляду. Для пацієнта, якого виписують додому або в систему догляду за людьми похилого віку, оптимальна програма повинна враховувати тип і тяжкість діабету, вплив хвороби пацієнта на рівень глюкози в крові, а також можливості і переваги пацієнта. Див. Розділ 12 «Люди похилого віку» (<https://doi.org/10.2337/dc21-S012>) для отримання додаткової інформації.

Всім пацієнтам, що страждають гіперглікемією в лікарні, рекомендується амбулаторний контрольний візит до лікаря, ендокринолога або фахівця з лікування і навчання діабету протягом

1 місяця після виписки. Якщо глікемічний препарати змінюються або контроль рівня глюкози при виписці не є оптимальним, краще призначатися раніше (через 1-2 тижні), і може знадобитися частий контакт, щоб уникнути гіперглікемії і гіпоглікемії.

Було виявлено, що недавно описаний алгоритм виписки для коригування глікемічний терапії на основі А1С прийому виявився корисним для прийняття рішень про лікування і значно поліпшив А1С після виписки (7). Отже, якщо А1С за попередні 3 місяці недоступний, рекомендується виміряти А1С у всіх пацієнтів з діабетом або гіперглікемією, госпіталізованих до лікарні.

Чітке спілкування з надавачами послуг амбулаторного лікування безпосередньо або за допомогою виписки з лікарні сприяє безпечному переходу до амбулаторному лікуванню. Надання інформації про причини гіперглікемії (або план визначення причини), пов'язаних з нею ускладнень і супутніх захворювань, а також рекомендованих методів лікування може допомогти амбулаторним постачальникам послуг, оскільки вони приймають на себе постійне лікування. Агентство медичних досліджень і якості (AHRQ) рекомендує, щоб плани виписки включали як мінімум наступне (105):

Перевірка ліків

- Ліки пацієнта повинні бути перевірені ще раз, щоб переконатися, що постійний прийом ліків не був припинений, і щоб гарантувати безпеку нових призначень.
- Слід заповнити рецепти на нові або змінені ліки і обговорити їх з пацієнтом і сім'єю при виписці або перед випискою.

Структурована виписка

- Інформація про зміни в ліках, майбутніх тестах і дослідженнях, а також про необхідність спостереження повинна бути точно і негайно повідомлена амбулаторним лікарям.
- Зведені дані про виписку слід передати лікарю якомога швидше після виписки.
- Планування подальших відвідувань перед випискою збільшує ймовірність того, що пацієнти прийдуть до вас.

Перед випискою з лікарні рекомендується розглянути та адресувати пацієнту такі галузі знань:

- Ідентифікація надавача медичних послуг, який надаватиме допомогу при діабеті після виписки.
- Рівень розуміння, що стосується діагностики діабету, самоконтролю рівня глюкози в крові, цільових показників рівня глюкози в крові і того, коли слід дзвонити постачальнику.
- Визначення, розпізнавання, лікування і профілактика гіперглікемії і гіпоглікемії.
- Інформація про те, як правильно вибрати здорову їжу вдома і напрямок до амбулаторному зареєстрованому дієтолога-дієтолога, щоб при необхідності скласти індивідуальний план харчування.
- Якщо необхідно, коли і як приймати препарати, що знижують рівень глюкози в крові, включаючи введення інсуліну.
- Ведення лікарняних кас.
- Правильне використання і утилізація голки і шприців.

Важливо, щоб пацієнти отримували відповідне медичне обладнання тривалого користування, ліки, витратні матеріали (наприклад, тест-смужки для визначення рівня глюкози в крові) і рецепти, а також відповідне навчання під час виписки, щоб уникнути потенційно небезпечного перерви в догляді.

ПРОФІЛАКТИЧНА ТА ПОВТОРНА ГОСПІТАЛІЗАЦІЯ

У пацієнтів з діабетом частота повторної госпіталізації становить від 14% до 20%, що майже вдвічі більше, ніж у пацієнтів без діабету (106,107). Це відображає збільшений тягар хвороб для пацієнтів і має важливі фінансові наслідки. Серед пацієнтів з діабетом, які госпіталізовані, 30% знаходяться в лікарні два або більше разів, і на ці госпіталізації припадає понад 50% стаціонарних

витрат на лікування діабету (108). Фактори, що сприяють повторній госпіталізації, включають чоловіча стать, більш тривалу попередню госпіталізацію, кількість попередніх госпіталізацій, кількість і тяжкість супутніх захворювань, а також більш низький соціально-економічний і/або освітній статус; планові відвідування лікаря на дому і своєчасне амбулаторне спостереження знижують частоту повторної госпіталізації (106,107). Хоча не існує стандарту для запобігання повторної госпіталізації, повідомлялося про декілька успішних стратегій (107). До них відносяться націлювання на схильних до кетозу пацієнтів з діабетом 1 типу (109), лікування інсуліном пацієнтів з рівнем госпіталізації A1C > 9% (75 ммоль/моль) (110) і використання моделі перехідного періоду (111). Для людей з діабетичною хворобою нирок спільні медичні будинки, орієнтовані на пацієнта, можуть знизити частоту повторної госпіталізації з поправкою на ризик (112). Нещодавно опублікований алгоритм, заснований на демографічних і клінічних характеристиках пацієнтів, мав лише помірну прогностичну силу, але визначає багатообіцяючу майбутню стратегію (113). Вік також є важливим фактором ризику при госпіталізації і повторної госпіталізації пацієнтів з діабетом (докладні критерії см. У Розділі 12 «Люди похилого віку» <https://doi.org/10.2337/dc21-S012>).

Список літератури

1. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al.; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553–591 [published corrections appear in *Diabetes Care* 2004;27:856 and *Diabetes Care* 2004;27:1255]
2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al.; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119–1131
3. Bogun M, Inzucchi SE. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther* 2013; 35:724–733
4. Moghissi E, Inzucchi S. The evolution of glycemic control in the hospital setting. In *Managing Diabetes and Hyperglycemia in the Hospital Setting*. Draznin B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016, pp. 1–10
5. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016;12:222–232
6. Pasquel FJ, Gomez-Huelgas R, Anzola I, et al. Predictive value of admission hemoglobin A1c on inpatient glycemic control and response to insulin therapy in medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38: e202–e203
7. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2014;37:2934–2939
8. Carpenter DL, Gregg SR, Xu K, Buchman TG, Coopersmith CM. Prevalence and impact of unknown diabetes in the ICU. *Crit Care Med* 2015; 43:e541–e550
9. Rhee MK, Safa SE, Jackson SL, et al. Inpatient glucose values: determining the nondiabetic range and use in identifying patients at high risk for diabetes. *Am J Med* 2018;131:443.e11–443.e24
10. Garg R, Schuman B, Bader A, et al. Effect of preoperative diabetes management on glycemic control and clinical outcomes after elective surgery. *Ann Surg* 2018;267:858–862
11. van den Boom W, Schroeder RA, Manning MW, Setji TL, Fiestan G-O, Dunson DB. Effect of A1C and glucose on postoperative mortality in noncardiac and cardiac surgeries. *Diabetes Care* 2018;41:782–788
12. Setji T, Hopkins TJ, Jimenez M, et al. Rationalization, development, and implementation of a preoperative diabetes optimization program designed to improve perioperative outcomes and reduce cost. *Diabetes Spectr* 2017;30:217–223
13. Okabayashi T, Shima Y, Sumiyoshi T, et al. Intensive versus intermediate glucose control in surgical intensive care unit patients. *Diabetes Care* 2014;37:1516–1524
14. Institute of Medicine. Preventing Medication Errors. Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR, Eds. Washington, DC, National Academies Press, 2007
15. Gillaizeau F, Chan E, Trinquart L, et al. Computerized advice on drug dosage to improve prescribing practice. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;11:CD002894
16. Wexler DJ, Shrader P, Burns SM, Cagliero E. Effectiveness of a computerized insulin order template in general medical inpatients with type 2 diabetes: a cluster randomized trial. *Diabetes Care* 2010;33:2181–2183
17. Schnipper JL, Liang CL, Ndumele CD, Pendergrass ML. Effects of a computerized order set on the inpatient management of hyperglycemia: a cluster-randomized controlled trial. *Endocr Pract* 2010;16:209–218
18. Wang YJ, Seggelke S, Hawkins RM, et al. Impact of glucose management team on outcomes of hospitalization in patients with type 2 diabetes admitted to the medical service. *Endocr Pract* 2016;22:1401–1405
19. Draznin B, Golden J, Golden SH, et al.; PRIDE investigators. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2013;36:1807–1814
20. Bansal V, Mottalib A, Pawar TK, et al. Inpatient diabetes management by specialized diabetes team versus primary service team in non-critical care units: impact on 30-day readmission rate and hospital cost. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000460

21. Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, et al. The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates. *Clin Diabetes Endocrinol* 2017;3:3
22. Rushakoff RJ, Sullivan MM, MacMaster HW, et al. Association between a virtual glucose management service and glycemic control in hospitalized adult patients: an observational study. *Ann Intern Med* 2017;166:621–627
23. Arnold P, Scheurer D, Dake AW, et al. Hospital guidelines for diabetes management and the Joint Commission-American Diabetes Association inpatient diabetes certification. *Am J Med Sci* 2016;351:333–341
24. Society of Hospital Medicine. Glycemic control for hospitalists. Accessed 30 October 2020. Available from <https://www.hospitalmedicine.org/clinical-topics/glycemic-control/>
25. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al.; Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:16–38
26. Agiostratidou G, Anhalt H, Ball D, et al. Standardizing clinically meaningful outcome measures beyond HbA1c for type 1 diabetes: a consensus report of the American Association of Clinical Endocrinologists, the American Association of Diabetes Educators, the American Diabetes Association, the Endocrine Society, JDRF International, The Leona M. and Harry B. Helmsley Charitable Trust, the Pediatric Endocrine Society, and the T1D Exchange. *Diabetes Care* 2017;40:1622–1630
27. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367
28. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al.; NICESUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283–1297
29. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011;154:268–282
30. Sathya B, Davis R, Taveira T, Whitlatch H, Wu WC. Intensity of peri-operative glycemic control and postoperative outcomes in patients with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract* 2013;102:8–15
31. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial. *Diabetes Care* 2015;38: 1665–1672
32. Duncan AE, Abd-Elsayed A, Maheshwari A, Xu M, Soltesz E, Koch CG. Role of intraoperative and postoperative blood glucose concentrations in predicting outcomes after cardiac surgery. *Anesthesiology* 2010;112:860–871
33. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004;10(Suppl. 2):21–33
34. Wang CCL, Draznin B. Practical approach to management inpatient hyperglycemia in selected populations. *Hosp Pract* 2013;41: 45–53
35. Cobaugh DJ, Maynard G, Cooper L, et al. Enhancing insulin-use safety in hospitals: practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am J Health Syst Pharm* 2013;70:1404–1413
36. Rice MJ, Coursin DB. Glucose meters: here today, gone tomorrow? *Crit Care Med* 2016;44: e97–e100
37. Rice MJ, Smith JL, Coursin DB. Glucose measurement in the ICU: regulatory intersects reality. *Crit Care Med* 2017;45:741–743
38. Klonoff DC, Draznin B, Drincic A, et al. PRIDE statement on the need for a moratorium on the CMS plan to cite hospitals for performing point-of-care capillary blood glucose monitoring on critically ill patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:3607–3612
39. DuBois JA, Slingerland RJ, Fokkert M, et al. Bedside glucose monitoring: is it safe? A new, regulatory-compliant risk assessment evaluation protocol in critically ill patient care settings. *Crit Care Med* 2017;45:567–574
40. Zhang R, Isakow W, Kollef MH, Scott MG. Performance of a modern glucose meter in ICU and general hospital inpatients: 3 years of realworld paired meter and central laboratory results. *Crit Care Med* 2017;45:1509–1514
41. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi SE; Society of Hospital Medicine Glycemic Control Task Force. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. *J Hosp Med* 2008; 3(Suppl.):29–41
42. Brown KE, Hertig JB. Determining current insulin pen use practices and errors in the inpatient setting. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2016; 42:568–AP7
43. Horne J, Bond R, Sarangarm P. Comparison of inpatient glycemic control with insulin vials versus insulin pens in general medicine patients. *Hosp Pharm* 2015;50:514–521
44. Veronesi G, Poerio CS, Braus A, et al. Determinants of nurse satisfaction using insulin pen devices with safety needles: an exploratory factor analysis. *Clin Diabetes Endocrinol* 2015; 1:15
45. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA requires label warnings to prohibit sharing of multi-dose diabetes pen devices among patients. Accessed 30 October 2020. Available from <https://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm435271.htm>
46. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, et al. Basalbolus regimen with insulin analogues versus human insulin in medical patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial in Latin America. *Endocr Pract* 2015;21:807–813
47. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011;34:256–261
48. Colunga-Lozano LE, Gonzalez Torres FJ, Delgado-Figueroa N, et al. Sliding scale insulin for non-critically ill hospitalized adults with diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;11:CD011296.pub2

49. Giugliano D, Chiodini P, Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Intensification of insulin therapy with basal-bolus or premixed insulin regimens in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Endocrine* 2016;51:417–428
50. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:2211–2216
51. Baldwin D, Zander J, Munoz C, et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012;35:1970–1974
52. Iyengar R, Franzese J, Gianchandani R. Inpatient glycemic management in the setting of renal insufficiency/failure/dialysis. *Curr Diab Rep* 2018;18:75
53. Shomali ME, Herr DL, Hill PC, Pehlivanova M, Sharretts JM, Magee MF. Conversion from intravenous insulin to subcutaneous insulin after cardiovascular surgery: transition to target study. *Diabetes Technol Ther* 2011;13:121–126
54. Lien LF, Low Wang CC, Kreider KE, Baldwin D. Transitioning from intravenous to subcutaneous insulin. In *Managing Diabetes and Hyperglycemia in the Hospital Setting*. Draznin B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016, pp. 115–128
55. Tripathy PR, Lansang MC. U-500 regular insulin use in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2015;21:54–58
56. Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: a practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med* 2016;83(Suppl. 1):S34–S43
57. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care* 2013;36:3430–3435
58. Pasquel FJ, Fayfman M, Umpierrez GE. Debate on insulin vs non-insulin use in the hospital setting: is it time to revise the guidelines for the management of inpatient diabetes? *Curr Diab Rep* 2019;19:65
59. Fushimi N, Shibuya T, Yoshida Y, Ito S, Hachiya H, Mori A. Dulaglutide-combined basal plus correction insulin therapy contributes to ideal glycemic control in non-critical hospitalized patients. *J Diabetes Investig* 2020;11:125–131
60. Fayfman M, Galindo RJ, Rubin DJ, et al. A randomized controlled trial on the safety and efficacy of exenatide therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2019;42:450–456
61. Perez-Belmonte LM, Osuna-Sánchez J, Millán-Gómez M, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin for the management of noncardiac surgery patients with type 2 diabetes in a real-world setting: Lina-Surg study. *Ann Med* 2019;51:252–261
62. Vellanki P, Rasouli N, Baldwin D, et al. Linagliptin Inpatient Research Group. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin compared to basal-bolus insulin regimen in patients with type 2 diabetes undergoing non-cardiac surgery: a multicenter randomized clinical trial. *Diabetes Obes Metab* 2019;21:837–843
63. U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA adds warnings about heart failure risk to labels of type 2 diabetes medicines containing saxagliptin and alogliptin. Accessed 30 October 2020. Available from <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm486096.htm>
64. Akirov A, Grossman A, Shochat T, Shimon I. Mortality among hospitalized patients with hypoglycemia: insulin related and noninsulin related. *J Clin Endocrinol Metab* 2017;102:416–424
65. Amori RE, Pittas AG, Siegel RD, et al. Inpatient medical errors involving glucose-lowering medications and their impact on patients: review of 2,598 incidents from a voluntary electronic error-reporting database. *Endocr Pract* 2008;14:535–542
66. Alwan D, Chipps E, Yen P-Y, Dungan K. Evaluation of the timing and coordination of prandial insulin administration in the hospital. *Diabetes Res Clin Pract* 2017;131:18–32
67. Hung AM, Siew ED, Wilson OD, et al. Risk of hypoglycemia following hospital discharge in patients with diabetes and acute kidney injury. *Diabetes Care* 2018;41:503–512
68. Maynard G, Kulasa K, Ramos P, et al. Impact of a hypoglycemia reduction bundle and a systems approach to inpatient glycemic management. *Endocr Pract* 2015;21:355–367
69. Milligan PE, Bocox MC, Pratt E, Hoehner CM, Krettek JE, Dunagan WC. Multifaceted approach to reducing occurrence of severe hypoglycemia in a large healthcare system. *Am J Health Syst Pharm* 2015;72:1631–1641
70. Dagogo-Jack S. Hypoglycemia in type 1 diabetes mellitus: pathophysiology and prevention. *Treat Endocrinol* 2004;3:91–103
71. Rickels MR. Hypoglycemia-associated autonomic failure, counterregulatory responses, and therapeutic options in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2019;1454:68–79
72. Dendy JA, Chockalingam V, Tirumalasetty NN, et al. Identifying risk factors for severe hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *Endocr Pract* 2014;20:1051–1056
73. Ulmer BJ, Kara A, Mariash CN. Temporal occurrences and recurrence patterns of hypoglycemia during hospitalization. *Endocr Pract* 2015;21:501–507
74. Shah BR, Walji S, Kiss A, James JE, Lowe JM. Derivation and validation of a risk-prediction tool for hypoglycemia in hospitalized adults with diabetes: the Hypoglycemia During Hospitalization (HyDHo) score. *Can J Diabetes* 2019;43: 278–282.e1
75. Mathioudakis NN, Everett E, Routh S, et al. Development and validation of a prediction model for insulin-associated hypoglycemia in non-critically ill hospitalized adults. *BMJ Open Diabetes Res Care* 2018;6:e000499
76. Curll M, Dinardo M, Noschese M, Korytkowski MT. Menu selection, glycaemic control and satisfaction with standard and patient-controlled consistent carbohydrate meal plans in hospitalised patients with diabetes. *Qual Saf Health Care* 2010;19:355–359

77. Korytkowski M, Draznin B, Drincic A. Food, fasting, insulin, and glycemic control in the hospital. In *Managing Diabetes and Hyperglycemia in the Hospital Setting*. Draznin B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016, pp. 70–83
78. Mabrey ME, Setji TL. Patient self-management of diabetes care in the inpatient setting: pro. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9:1152–1154
79. Shah AD, Rushakoff RJ. Patient self-management of diabetes care in the inpatient setting: con. *J Diabetes Sci Technol* 2015;9: 1155–1157
80. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes technology update: use of insulin pumps and continuous glucose monitoring in the hospital. *Diabetes Care* 2018;41:1579–1589
81. Houlden RL, Moore S. In-hospital management of adults using insulin pump therapy. *Can J Diabetes* 2014;38:126–133
82. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care* 2009;32:594–596
83. Hsia E, Seggelke SA, Gibbs J, Rasouli N, Draznin B. Comparison of 70/30 biphasic insulin with glargine/lispro regimen in non-critically ill diabetic patients on continuous enteral nutrition therapy. *Nutr Clin Pract* 2011;26:714–717
84. Drincic AT, Knezevich JT, Akkireddy P. Nutrition and hyperglycemia management in the inpatient setting (meal on demand, parenteral, or enteral nutrition). *Curr Diab Rep* 2017;17:59–71
85. Low Wang CC, Hawkins RM, Gianchandani R, Dungan K. Glycemic control in the setting of parenteral or enteral nutrition via tube feeding. In *Managing Diabetes and Hyperglycemia in the Hospital Setting*. Draznin B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016, pp. 84–98
86. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract* 2011;17:249–260
87. Roberts A, James J, Dhatariya K; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med* 2018;35:1011–1017
88. Kwon S, Hermayer KL, Hermayer K. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Am J Med Sci* 2013;345:274–277
89. Seggelke SA, Gibbs J, Draznin B. Pilot study of using NPH insulin to counteract the effect of methylprednisolone in hospitalized patients with diabetes. *J Hosp Med* 2011;6:175–176
90. Mathioudakis N, Dungan K, Baldwin D, Korytkowski M, Reider J. Steroid-associated hyperglycemia. In *Managing Diabetes and Hyperglycemia in the Hospital Setting*. Draznin B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016, pp. 99–114
91. Brady V, Thosani S, Zhou S, Bassett R, Busaidy NL, Lavis V. Safe and effective dosing of basalbolus insulin in patients receiving high-dose steroids for hyper-cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and dexamethasone chemotherapy. *Diabetes Technol Ther* 2014;16:874–879
92. Smiley DD, Umpierrez GE. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. *South Med J* 2006;99:580–589; quiz 590–591
93. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernandez M, Sol´a I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD007315
94. Gianchandani R, Dubois E, Alexanian S, Rushakoff R. Preoperative, intraoperative, and postoperative glucose management. In *Managing Diabetes and Hyperglycemia in the Hospital Setting*. Draznin B, Ed. Alexandria, VA, American Diabetes Association, 2016, pp. 129–144
95. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernandez M, Sol´a I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 9:CD007315
96. Demma LJ, Carlson KT, Duggan EW, Morrow JG 3rd, Umpierrez G. Effect of basal insulin dosage on blood glucose concentration in ambulatory surgery patients with type 2 diabetes. *J Clin Anesth* 2017;36:184–188
97. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care* 2013;36:2169–2174
98. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1335–1343
99. Vellanki P, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis: a common debut of diabetes among African Americans with type 2 diabetes. *Endocr Pract* 2017;23:971–978
100. Harrison VS, Rustico S, Palladino AA, Ferrara C, Hawkes CP. Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatr Diabetes* 2017; 18:742–748
101. Hsia E, Seggelke S, Gibbs J, et al. Subcutaneous administration of glargine to diabetic patients receiving insulin infusion prevents rebound hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97:3132–3137
102. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016;1:CD011281
103. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1541–1552
104. Shepperd S, Lannin NA, Clemson LM, McCluskey A, Cameron ID, Barras SL. Discharge planning from hospital to home. *Cochrane Database Syst Rev* 1996;1:CD000313

105. Agency for Healthcare Research and Quality. Readmissions and adverse events after discharge. Accessed 30 October 2020. Available from <https://psnet.ahrq.gov/primers/primer/11>
106. Rubin DJ. Hospital readmission of patients with diabetes. *Curr Diab Rep* 2015;15:17
107. Gregory NS, Seley JJ, Dargar SK, Galla N, Gerber LM, Lee JJ. Strategies to prevent readmission in high-risk patients with diabetes: the importance of an interdisciplinary approach. *Curr Diab Rep* 2018;18:54
108. Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, Andrews R. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care* 2003;26:1421–1426
109. Maldonado MR, D’Amico S, Rodriguez L, Iyer D, Balasubramanyam A. Improved outcomes in indigent patients with ketosis-prone diabetes: effect of a dedicated diabetes treatment unit. *Endocr Pract* 2003;9:26–32
110. Wu EQ, Zhou S, Yu A, et al. Outcomes associated with post-discharge insulin continuity in US patients with type 2 diabetes mellitus initiating insulin in the hospital. *Hosp Pract (1995)* 2012;40:40–48
111. Hirschman KB, Bixby MB. Transitions in care from the hospital to home for patients with diabetes. *Diabetes Spectr* 2014;27:192–195
112. Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference. *Diabetes Care* 2014;37: 2864–2883
113. Rubin DJ, Recco D, Turchin A, Zhao H, Golden SH. External validation of the Diabetes Early Re-admission Risk Indicator (DERRI). *Endocr Pract* 2018;24:527–541