

DOI: 10.21802/artm.2025.1.33.46
УДК 615.252+612.349.8+616.379-008.64

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНГІБОРІВ НАТРІЙЗАЛЕЖНОГО КОТРАНСПОРТЕРУ ГЛЮКОЗИ 2 ТИПУ В КОРЕКЦІЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

М.М.Іванішчак, І.О.Костіцька

*Івано-Франківський національний медичний університет, кафедра ендокринології,
м. Івано-Франківськ, Україна
ORCID ID: 0009-0006-4786-7033, e-mail: ivanishchak_ma@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-4319-0986, e-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua*

Резюме. Інсулінорезистентність (ІР) у жінок репродуктивного віку підвищує ризик розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) і знижує фертильний потенціал. Багато жінок не досягають компенсації ЦД 2 типу, тому доцільним є коригування ІР для досягнення глікемічних цілей з одночасною корекцією інсулінорезистентності.

Метою роботи була оцінка ефективності іНЗКТГ-2 в корекції ІР з досягненням компенсації вуглеводного та ліпідного обмінів у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу.

У 12-тижневому дослідженні взяли участь 30 жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу, що відповідали критеріям дослідження та в залежності від цукрознижувальної терапії були розподілені на групу дослідження та групу порівняння.

Проаналізувавши дані груп дослідження після лікування, з'ясовано, що у складі фармакологічного менеджменту пацієнток репродуктивного віку із ЦД 2 типу при використанні іНЗКТГ-2 обумовлює статистично достовірне зменшення проявів ІР, зокрема в 2,3 рази зниження індексу НОМА-ІР (група дослідження vs група порівняння: $\Delta+127,77\%$; $p<0,001$); в 1,4 рази зменшення вмісту вісцерального жиру (ВВЖ) та в 1,3 рази – відсоткового вмісту загального жиру (ВЗЖ) (група дослідження vs група порівняння відповідно: $\Delta+38,25\%$; $p=0,002$ та $\Delta+33,23\%$; $p=0,003$). Вчасне призначення іНЗКТГ2 до базової медикаментозної терапії (БМТ) позитивно впливає на корекцію ІР із досягненням компенсації вуглеводного та ліпідного обмінів у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу.

Проведене дослідження свідчить, що комбінація БМТ з іНЗКТГ-2 є ефективною, безпечною та перспективною альтернативою для корекції ІР, нормалізації вуглеводного та ліпідного обмінів у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, інсулінорезистентність, жінки репродуктивного віку, іНЗКТГ-2, дапагліфлозин, емплагліфлозин.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) сприяє зменшенню фертильного потенціалу у світовій популяції та серед населення України внаслідок функціональних розладів репродуктивної системи та статевих поведінки, спричинені гіперглікемією та мікро- і макроваскулярними ускладненнями [1, 2]. Незважаючи на постійні наукові відкриття у галузі ендокринології та пацієнторієнтовані цілі лікування, у значної частки осіб світової популяції відсутня компенсація ЦД 2 типу [3, 4]. Серед експертів широко дискутується питання удосконалення фармакологічного менеджменту осіб із ЦД 2 типу. Без сумніву на особливу увагу клініцистів заслуговує інноваційний клас антидіабетичних засобів - іНЗКТГ2, що володіє високим профілем ефективності та безпеки із низкою позитивних метаболічних властивостей. У світі синтезовано та схвалено до використання велику кількість молекул, тоді як на фармацевтичному ринку в Україні зареєстровано тільки два представники: дапагліфлозин та емплагліфлозин. На сьогодні наявна грандіозна наукова доказова база мережевого метааналізу проспективних рандомізованих контрольованих досліджень за участю близько 75 тисяч осіб світової популяції з метою комплексного порівняння серцево-судинних переваг іНЗКТГ2 в осіб із ЦД 2 типу. Проте у жодному клінічному дослідженні не проводилося пряме порівняння різних молекул

іНЗКТГ2, але згідно механізму дії підтверджено класовий ефект. Отже, згідно результатів масштабних досліджень іНЗКТГ2 знижують ризик несприятливих подій щодо серцево-судинної системи і нирок, тоді як дослідники продовжують активно аналізувати інші метаболічні властивості цього класу пероральних цукрознижувачів [5-7].

Відомо, що в осіб жіночої статі із метаболічними порушеннями, ІР/ гіперінсулінемія підвищує концентрацію андрогенів у крові внаслідок безпосередньої дії інсуліну та лютеїнізуючого гормону на тека-, стромальні клітини яєчників, а пригнічення синтезу у печінці глобуліну, що зв'язує статеві гормони й тестостерон та інсуліноподібний фактор росту-1, потенціюють гіперандрогенію, на фоні якої прогресує порушення менструального циклу внаслідок розвитку синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). У свою чергу в адипоцитах пришвидшується позагонадний синтез естрогенів, а надмірна продукція андрогенів стимулює синтез інсуліну, прогресування ІР та декомпенсацію вуглеводного, ліпідного обмінів [8, 9]. При удосконаленні алгоритмів лікування жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу доцільно враховувати більшість патогенетичних механізмів розвитку «хибного» кола подій: ІР сприяє прогресуванню ендокринно-обмінних порушень та стійкій гіперглікемії, тому одним із

альтернативних шляхів медикаментозної терапії цієї групи пацієнок слід вважати досягнення глікемічних цілей із одночасною корекцією ІР.

Мета роботи. Оцінити ефективність іНЗКТГ2 в корекції ІР з досягненням компенсації вуглеводного та ліпідного обмінів у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу.

Матеріали та методи. У наукове дослідження залучено 30 жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу, які, в залежності від цукрознижувальної терапії, були розподілені на групу дослідження (n=15), яка отримувала базову медикаментозну терапію (БМТ) у поєднанні із іНЗКТГ2 (дапагліфлозину 10 мг/добу або емпагліфлозину 10-25 мг/добу) та групу порівняння (n=15), яка приймала БМТ: метформін - 2000 мг/добу, альфа-ліпоєву кислоту – 600 мг/добу, інозитол – 2000 мг/добу. Період дослідження тривав 12 тижнів.

Згідно із стандартними протоколами та дотриманням усіх вітчизняних, міжнародних нормативних документів і положень Гельсінської декларації, усі пацієнтки, які включені у дослідження, були обстежені на початку і через 12 тижнів терапії, що підтверджено висновком комісії з питань етики Івано-Франківського національного медичного університету (протокол № 139/23 від 16.11.2023 р.). Після підписання письмової інформованої згоди на участь у дослідженні пацієнтки проходили комплекс клініко-лабораторно-інструментальних обстежень.

Критерії включення у дослідження: жінки репродуктивного віку (віком від 18 до 45 років) із ЦД 2 типу і рівнем глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) до 10,0 %, які упродовж трьох попередніх місяців перебували на монотерапії метформіном у стабільній дозі – 2000 мг/добу. Діагностичними критеріями ЦД 2 типу вважали: вміст HbA_{1c} ≥ 6,5 % (≥ 48 ммоль/моль), з інтервалом понад пів року, принаймні два значення глюкози натще ≥ 7,0 ммоль/л, згідно записів у медичній документації встановлений діагноз ЦД 2 типу чи постійний прийом цукрознижувальних засобів.

Критерії виключення із дослідження:

- особи жіночої статі віком понад 45 років;
- особи чоловічої статі;
- ЦД 1 типу;
- кетоацидоз будь-якого генезу, кетоацидотична кома;
- дисфункція щитоподібної залози, наднирникових залоз;
- наявність в анамнезі бариатричних втручань;
- протягом останніх 3-х місяців та на момент скринінгу прийом гормональних (у тому числі контрацептивних) засобів, цитостатичних препаратів; препаратів вітаміну D₃, інозитолу або мультівітамінних комплексів з їх вмістом;
- важкі соматичні захворювання;
- вагітність чи лактація;
- алкогольна чи наркотична залежність;
- відомі наявні обмеження чи протипоказання до вживання досліджуваних ліків;
- недієздатність та обмежена дієздатність.

Згідно з критеріями ВООЗ усім пацієнткам за допомогою біоімпедансного метода на моніторі складу тіла (Tanita BC-601, Японія) визначено композицію тіла та антропометричні показники: відсотковий вміст загального жиру (ВЗЖ, %) та вісцерального

жиру (ВВЖ, одиниці), вмісту безжирової маси (ВБМ, %), кісткова маса (кг), м'язова маса (кг), метаболічний вік (роки), а також індекс маси тіла (ІМТ, кг/м²), окружність талії (ОТ, см), окружність стегон (ОС, см), окружність шиї (ОШ, см).

Оцінку ІР виконано за допомогою розрахункових методів із визначенням специфічних маркерів:

1. Індекс НОМА-ІР (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance) розраховували за формулою:

$$\text{індекс НОМА} - \text{ІР} = \frac{\text{ГКН} \times \text{ІПН}}{22,4},$$

де ГКН – глюкоза крові натще (ммоль/л); ІПН – інсулін плазми натще (мкОд/мл). Референтною нормою індексу НОМА-ІР вважають показник не вище 2,77 [10].

2. Індекс вісцерального ожиріння (ІВО, Visceral Adiposity Index-VAI) – статеві-специфічний показник із одночасним врахуванням характеру розподілу та використанням антропометричних параметрів (ІМТ, ОТ) й метаболічних критеріїв (тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ)) [11]. ІВО у жінок обчислювали із відповідними емпіричними коефіцієнтами за формулою:

$$\text{ІВО} = \left(\frac{\text{ОТ}}{36,58 + (1,89 \times \text{ІМТ})} \right) \times \left(\frac{\text{ТГ}}{0,81} \right) \times \left(\frac{1,52}{\text{ХС ЛПВЩ}} \right),$$

де ОТ – окружність талії (см); ІМТ – індекс маси тіла (кг/м²); ТГ – тригліцериди (ммоль/л); ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ммоль/л). Референтні норми ІВО у залежності від віку: до 30 років ІВО < 2,52; у віці 31-42 роки – < 2,23; у віковій групі 43-52 роки – < 1,9; у віковій групі 53-66 років – < 1,93; і в осіб старше 67 років відповідно ІВО < 2,00.

3. Індекс ТуГ (тригліцерид-глюкозний індекс) – скринінговий опосередкований маркер виявлення ІР в осіб з ЦД 2 типу вважають

$$\text{Індекс ТуГ} = \text{Ln} \left[\frac{\text{ТГ натще} \times 88,57 \times \text{ГКН} \times 18}{2} \right],$$

де ТГ – тригліцериди (ммоль/л), ГКН – глюкоза крові натще (ммоль/л). У загальній популяції підтверджено ІР, якщо показник тригліцерид-глюкозного індексу становить 4,49 із чутливістю 82,6 % та специфічністю 82,1 %, а підвищений ризик виникнення ЦД 2 типу і незалежним фактором ризику ішемічної хвороби серця – при рівні індексу ТуГ вище 8,3. Якщо індекс ТуГ > 15,50, то слід прогнозувати поганий глікемічний контроль (HbA_{1c} > 7%) в осіб із ЦД 2 типу. При пороговому значенні індексу ТуГ – 9,45 з чутливістю 69,0 % й специфічністю 80,0% вважають раннім предиктором легких когнітивних порушень в осіб з ЦД 2 типу [12].

Досліджувані групи жінок репродуктивного віку були співставні за основним захворюванням (ЦД 2 типу), його тривалістю, віком, композиційним складом тіла, антропометричними параметрами, показниками вуглеводного обміну, лабораторно-інструментальними характеристиками ІР та характером лікування (усі p > 0,05) (табл. 1). 53,3 % особам жіночої статі групи дослідження до БМТ додано дапагліфлозин – 10 мг/добу, тоді як емпагліфлозин у добовій дозі 10-25 мг отримувало 46,7 % обстежених.

Таблиця 1

Базові характеристики пацієнток репродуктивного віку з ЦД 2 типу

Досліджуваний показник	Група дослідження (n=15)	Група порівняння (n=15)	p
Середній вік, роки	42,33 [31,00; 45,00]	41,07 [36,00; 45,00]	0,172
Метаболічний вік, роки	59,67 [55,00; 68,00]	58,40 [51,00; 65,00]	0,185
Тривалість ЦД 2 типу, років	7,28 [0,60; 12,00]	5,91 [1,20; 11,60]	0,059
Композиція тіла та антропометричні показники			
ІМТ, кг/м ²	34,85 [27,30; 53,30]	36,30 [25,55; 47,71]	0,322
Вага, кг	92,67 [72,00; 133,00]	98,57 [70,40; 119,10]	0,322
ОТ, см	101,33 [78,00; 124,00]	107,57 [84,00; 132,50]	0,261
ОС, см	105,27 [95,00; 116,00]	108,20 [93,00; 120,00]	0,414
ОШ, см	42,87 [41,00; 47,00]	42,40 [40,00; 44,00]	0,390
ВЗЖ, %	33,35 [19,90; 68,10]	37,45 [22,30; 57,80]	0,271
ВВЖ, од	28,13 [17,80; 59,20]	33,41 [19,90; 51,30]	0,111
ВБМ, %	43,01 [38,30; 49,90]	43,69 [37,80; 55,20]	0,546
М'язова маса, кг	68,92 [62,80; 75,30]	65,61 [57,40; 77,60]	0,020
Кісткова маса, кг	2,01 [1,50; 2,90]	2,02 [1,60; 2,70]	0,916
Показники вуглеводного обміну			
НbA _{1c} , %	8,46 [7,09; 9,90]	9,01 [7,40; 9,90]	0,149
ГКН, ммоль/л	8,54 [7,00; 10,70]	8,31 [6,90; 9,40]	0,443
ППГ, ммоль/л	8,62 [5,20; 12,90]	9,57 [8,20; 11,60]	0,109
Глікемічний контроль			
добрий: НbA _{1c} 6,5-7,5%	1 (6,6 %)	1 (6,6 %)	0,219
помірний: НbA _{1c} 7,6-8,4%	7 (46,7 %)	2 (13,2 %)	
поганий: НbA _{1c} ≥8,5%	7 (46,7 %)	12 (80,2 %)	
Показники ІР			
Інсулін, мкОд/мл	23,77 [5,08; 63,62]	33,76 [24,90; 44,70]	0,026
Індекс НОМА-ІР	9,99 [2,22; 24,99]	11,95 [8,46; 16,36]	0,283
ІВО	3,88 [0,97; 9,74]	5,12 [3,87; 8,87]	0,147
Індекс ТуG	5,25 [4,60; 5,94]	5,36 [4,78; 6,22]	0,523

Примітки: ВЗЖ – відсотковий вміст загального жиру; ВВЖ – відсотковий вміст вісцерального жиру; ІМТ – індекс маси тіла; ГКН – глюкоза крові натще; ПППГ – постпрандіальна глікемія; ОС – окружність стегон; ОТ – окружність талії; ОШ – окружність ший; НbA_{1c} – глікований гемоглобін; індекс ТуG – тригліцерид-глюкозний індекс.

Аналіз даних для цього дослідження проводився за допомогою програмного забезпечення IBM SPSS Statistics версії 26.0. Показники дослідження були розділені на дві групи – якісні та кількісні. Якісні показники представлені у вигляді частот та відсотків і порівнювалися між групами за допомогою χ^2 -критерію. Кількісні показники (лабораторні результати) були виражені як середнє значення ± стандартне відхилення або медіана з інтерквартильним розмахом (ІQR 25-75 %). Для оцінки нормального розподілу показників використовували критерії Колмогорова-Смірнова та Шапіро-Уїлка; оцінку міжгрупових різниць ознак із нормальним розподілом порівнювали між групами за допомогою t-критерія Стьюдента, кореляційний аналіз – за Пірсоном. Критичний рівень значимості вважали $p < 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення. В усіх обстежуваних жінок метаболічний вік значно перевищував хронологічний вік (метаболічний вік/хронологічний вік групи дослідження vs групи порівняння: 59,67±3,50 років/42,33±4,10 років vs 58,40±4,56 років/41,07±3,31 років), що свідчить про зростання темпу старіння жінок репродуктивного віку із коморбідною патологією (ЦД 2 тип, ІР, дисліпідемія, надлишкова маса тіла/ожиріння). Виявлено позитивний, середньої сили кореляційний зв'язок між метаболічним віком пацієнток та тривалістю ЦД 2 типу ($r=0,538$, $p < 0,05$). Отримані нами результати підтверджені у

низці наукових публікацій [13, 14]. Писарук А.В. та співавтори (2021) з'ясували, що у 20,5% осіб з метаболічним синдромом більше, ніж на 10 років метаболічний вік перевищує хронологічний вік, згідно рівнянь множинної регресії розроблено розрахункові моделі з урахуванням особливостей української популяції [15].

Згідно висновків ретроспективного аналізу діаграм науковцями підтверджено зв'язок ІМТ із композиційним складом тіла та розвитком й прогресуванням проявів ЦД 2 типу. З'ясовано, що ВЗЖ в організмі осіб з ЦД 2 типу показник є значно вищий (71,5 %), ніж тільки при інтерпретації показника ІМТ (32,4 %) [16]. Оцінка отриманих результатів нашого дослідження свідчить про те, що у пацієнток обох досліджуваних груп наявний прямий, сильний кореляційний зв'язок між ІМТ та ВВЖ; ВЗЖ (відповідно $r=0,940$, $p < 0,001$; $r=0,938$, $p < 0,001$). Цей факт також був підтверджений у ретроспективному аналізі.

Проведено оцінку специфічних лабораторно-інструментальних маркерів: індекси НОМА-ІР, ТуG, ІВО та ін. в усіх досліджуваних пацієнток з ЦД 2 типу та підтверджено ІР (табл.1). Встановлено позитивний, середньої сили кореляційний зв'язок між індексом ТуG та показником НbA_{1c} ($r=0,530$, $p=0,042$); також наявна пряма кореляційна залежність між ІВО, індексами ТуG та НОМА-ІР (відповідно $r=0,869$, $p < 0,001$; $r=0,526$, $p < 0,05$). У клінічних дослідженнях з'ясовано, що ІР є головним причинним фактором, який

відповідає за стан компенсації вуглеводного обміну та прогресування мікро- та макроваскулярних ускладнень в осіб із ЦД 2 типу, а також у великій кількості жінок діагностують СПКЯ, який є чинником безпліддя [17, 18].

Враховуючи положення сучасних міжнародних настанов (Американської діабетичної асоціації, 2024), оновленого уніфікованого клінічного протоколу спеціалізованої медичної допомоги ЦД 2 типу у дорослих (наказ № 1300 Міністерства охорони здоров'я України від 24.07.2024) при виборі препаратів для зниження рівня глюкози в осіб із ЦД 2 типу та зайвою вагою/ожирінням експерти рекомендують

враховувати їх вплив на вагу, а також потребу мінімізації прийому препаратів супутньої терапії, які безпосередньо впливають на збільшення ваги [19, 20]. Дотримуючись сучасних рекомендацій ведення пацієнтів із ЦД 2 типу, що мають наукову доказову базу [21-23], для досліджуваної групи жінок нами було запропоновано клінічний досвід, альтернативний 12-тижневий курс лікування БМТ у поєднанні із ІНЗКТГ2.

На рис. 1 та 2 наведено лабораторно-інструментальні параметри у жінок групи дослідження та групи порівняння на початку і через 12 тижнів медикаментозної терапії.

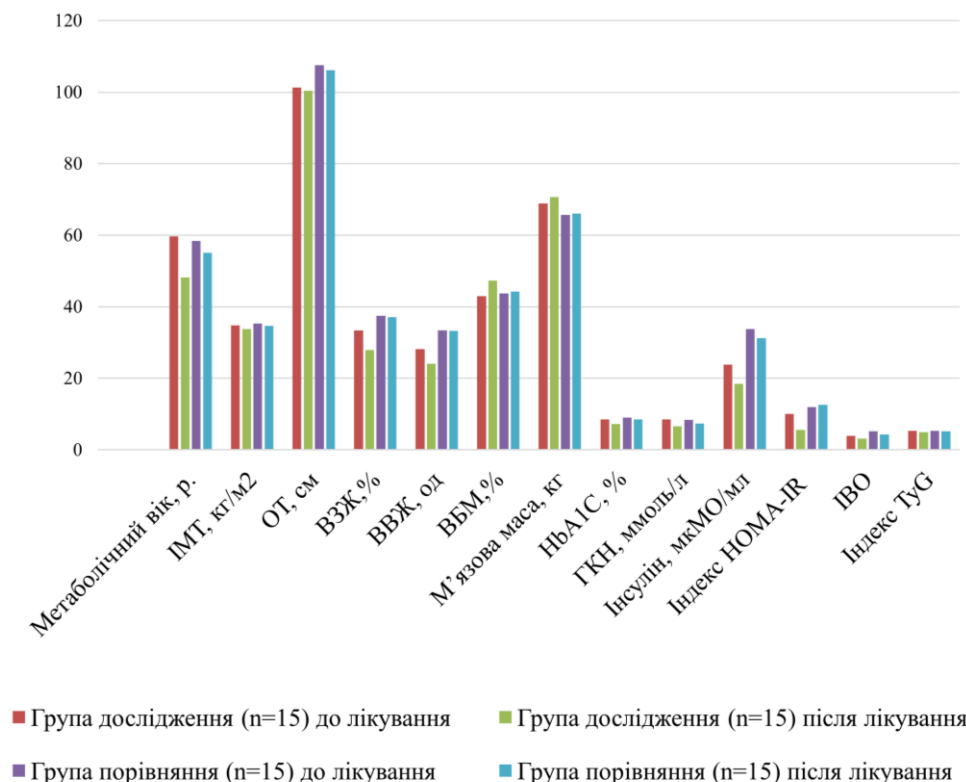


Рис.1. Динаміка окремих антропометричних параметрів, композиції тіла, показників вуглеводного обміну, проявів ІР у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу

Через 3 місяці після початку лікування спостерігалася тенденція до нормалізації показників вуглеводного обміну в усіх досліджуваних жінок. Частка пацієток досліджуваної групи, які досягли доброго глікемічного контролю (HbA_{1c}–6,5-7,5 %) становила 60,4 %, помірного глікемічного контролю (HbA_{1c}–7,6-8,4 %) – 33,0 %, а поганий глікемічний контроль (HbA_{1c}≥8,5%) діагностовано у 6,6 % осіб, тоді як серед жінок групи порівняння – 13,2 % (HbA_{1c}–6,5-7,5 %), 40,1 % (HbA_{1c}–7,6-8,4 %) й 46,7 % (HbA_{1c}≥8,5%) відповідно. Впродовж усього періоду дослідження не зареєстровано жодного епізоду гіпоглікемії та небажаного явища.

Наприкінці 12 тижня лікування порівняно із вихідними значеннями у пацієток, яким до БМТ додано ІНЗКТГ2 виявлено статистично значиме зниження ІР за показником індексу НОМА-IR (Δ-44,84 %; p=0,01), тоді як у хворих групи порівняння цей показник достовірно зріс на 5,02 %, що свідчить про незначний вплив БМТ на вміст інсуліну сироватки крові (Δ-

7,67 %, p<0,01) та глікемію натще (Δ-11,31 %, p<0,01) у порівнянні із групою дослідження (відповідно інсулін: Δ-22,47 %, p<0,05; глікемія натще: Δ-27,72 %, p<0,01). Отже, поєднання препаратів БМТ та ІНЗКТГ2 із порівняльною ефективністю в 2,3 рази краще потенціє зниження індексу НОМА-IR відповідно при використанні тільки медикаментозних засобів БМТ у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу (група дослідження vs група порівняння: Δ+127,77 %; p<0,001). Аналогічних висновків дійшли науковці за результатами нещодавніх рандомізованих, подвійних, сліпих, плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Встановлено, що навіть через 12 тижнів терапії дапагліфлозином у добовому дозуванні 10 мг у пацієнтів із предіабетом, метаболічним синдромом спостерігається достовірне зменшення ІМТ, ОТ, рівня глюкози натще та сечової кислоти із тенденцією до підвищення чутливості до інсуліну без змін у його секреції, а в 58,3% осіб було досягнуто ремісії синдрому ІР [24, 25].

Підтверджено ефективне покращення показників ІВО та тригліцерид-глюкозного індексу у пацієнток обох досліджуваних груп (група дослідження vs група порівняння: Δ -20,36 %, $p < 0,05$ vs Δ -16,60 %, $p < 0,001$ та Δ -5,14 %, $p < 0,001$ vs Δ -3,73 %, $p < 0,001$ відповідно), але відсутня достовірна міжгрупова різниця результатів 12-тижневого курсу лікування. Цей факт свідчить про потребу виконання окремих наукових досліджень щодо вивчення патогенетичних механізмів впливу іНЗКТГ2 на ранні прояви ІР з акцентом на гендерні особливості, а також попередження статевої дисфункції та розвитку серцево-судинних подій в осіб із ЦД 2 типу.

Схожі дані отримано за показниками ліпідного обміну, а зокрема достовірний позитивний результат більшості параметрів ліпідограми досягнуто у

пацієнток обох груп дослідження (табл. 3), що пов'язано із позитивною динамікою зниження маси тіла, покращенням показників вуглеводного обміну та підвищенням чутливості клітин до інсуліну. У жінок групи дослідження характерне більш виразніше зниження вмісту атерогенних фракцій ліпідів (ХС ЛПНЩ: Δ -28,35 %, $p < 0,001$; ХС ЛПДНЩ: Δ -45,42 %, $p < 0,001$) на протигагу до параметрів групи порівняння (ХС ЛПНЩ: Δ -26,18 %, $p < 0,001$; ХС ЛПДНЩ: Δ -33,94 %, $p < 0,001$). Отримані результати узгоджуються із висновками мета-аналізу 28 рандомізованих контрольованих досліджень, які підтвердили багатогранні позитивні метаболічні ефекти іНЗКТГ2, у тому числі й нормалізацію ліпідного профілю в осіб з ЦД 2 типу, так і без нього [23].

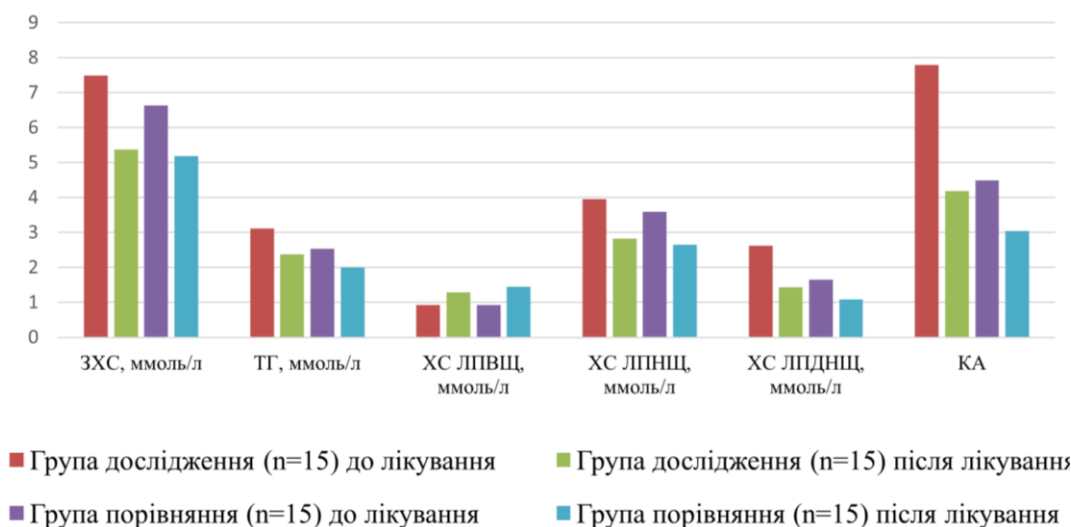


Рис.2. Динаміка показників ліпідного обміну у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу

Примітка: ЗХС – загальний холестерин; ТГ – тригліцериди; ХС ЛПВЩ – холестерин ліпопротеїдів високої щільності; ХС ЛПНЩ – холестерин ліпопротеїдів низької щільності; ХС ЛПДНЩ – холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності; КА – коефіцієнт атерогенності.

12-тижневе використання іНЗКТГ2 в складі фармакологічного менеджменту пацієнток репродуктивного віку із ЦД 2 типу обумовлює статистично достовірне зменшення проявів ІР, зокрема в 2,3 рази зниження індексу НОМА-ІР (група дослідження vs група порівняння: Δ +127,77 %, $p < 0,001$); в 1,4 рази зменшення ВВЖ та в 1,3 рази – ВЗЖ (група дослідження vs група порівняння відповідно: Δ +38,25 %, $p < 0,005$ та Δ +33,23 %, $p < 0,005$). У жінок групи дослідження досягнуто кращої компенсації ЦД 2 типу (група дослідження vs група порівняння: Δ +16,80 %, $p < 0,005$) – середній рівень HbA_{1c} знизився до $7,26 \pm 0,86$ %, $p < 0,001$, тоді як у пацієнток групи порівняння до $8,48 \pm 0,80$ %, $p < 0,001$. Запропонований алгоритм лікування жінок досліджуваної групи потенціював пришвидшення обміну речовин, відповідно на 4,25 % зменшився метаболічний вік ($48,20 \pm 4,33$ років, $p < 0,001$) у порівнянні із пацієнтками, які отримували курс БМТ ($55,07 \pm 4,59$ років, $p < 0,001$).

Отже, вчасне призначення іНЗКТГ2 до БМТ позитивно впливає на корекцію ІР із досягненням компенсації вуглеводного та ліпідного обміну у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу.

Висновки. Проведене дослідження свідчить, що комбінація БМТ (метформін – 2000 мг/добу, альфаліпоева кислота – 600 мг/добу, інозитол – 2000 мг/добу) з іНЗКТГ2 (дапагліфлозин – 10 мг/добу чи емплагліфлозин – 10-25 мг/добу) із порівняною ефективністю може стати альтернативним доповненням до арсеналу фармакологічних препаратів з можливістю якісної, безпечної корекції ознак ІР, нормалізації показників вуглеводного й ліпідного обміну та метаболічних параметрів у жінок репродуктивного віку із ЦД 2 типу.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані результати дослідження та вивчені багатогранні властивості іНЗКТГ2, перспективним напрямком майбутніх досліджень слід вважати оптимізацію алгоритмів лікування з додаванням іНЗКТГ2 жінкам репродуктивного віку з предіабетом та ознаками ІР.

References:

1. Alidost F, Pakzad R, Dolatian M, Abdi F. Sexual dysfunction among women of reproductive age: A

- systematic review and meta-analysis. *Int J Reprod Biomed.* 2021; 19(5):421-432. DOI: 10.18502/ijrm.v19i5.9251
2. Kryzhanovska O. Female sexual dysfunction as a multidisciplinary problem of reproductive health disorders in women of reproductive age. Review. *Clin Endocrinol Endocr Surg (Ukraine).* 2023; 4:32-38. DOI: 10.30978/CEES-2023-4-32
 3. Stuart RM, Khan O, Abeyesuriya R, et al. Diabetes care cascade in Ukraine: an analysis of breakpoints and opportunities for improved diabetes outcomes. *BMC Health Serv Res.* 2020; 20(1):409. DOI: 10.1186/s12913-020-05261-y
 4. Manne-Goehler J, Geldsetzer P, Agoudavi K, et al. Health system performance for people with diabetes in 28 low- and middle-income countries: A cross-sectional study of nationally representative surveys. *PLoS Med.* 2019; 16(3):e1002751. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002751
 5. Täger T, Atar D, Agewall S, et al. Comparative efficacy of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors (SGLT2i) for cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Heart Fail Rev.* 2021; 26:1421-1435. DOI: 10.1007/s10741-020-09954-8
 6. Milioglou I, Motairek I, Deo S, et al. Time-Varying Cardiovascular Outcomes of Sodium-Glucose Cotransporter Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Post Hoc Analysis of Pivotal Trials Using Restricted Mean Survival Time. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2023 March; 16(3). DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.122.009491
 7. Chen X, Huang L, Cui L, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor ameliorates high fat diet-induced hypothalamic-pituitary-ovarian axis disorders. *J Physiol.* 2022; 600(21):4549-4568. DOI: 10.1113/JP283259
 8. Urbanovych A. Polycystic ovary syndrome in every day practice. *Mižnarodnij endokrinologičnij žurnal.* 2018; 14(1):40-45. DOI: 10.22141/2224-0721.14.1.2018.127090
 9. Pakharenko LV, Zhylyka NYa, Shcherbinska OS, et al. The modern pathogenetic challenges of polycystic ovary syndrome. *Reproductive Health of Woman.* 2024; 73(2):75-80. DOI: 10.30841/2708-8731.2.2024.304662
 10. Diniz MFHS, Beleigoli AMR, Schmidt MI, et al. Homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and metabolic syndrome at baseline of a multicentric Brazilian cohort: ELSA-Brasil study. *Cad Saude Publica.* 2020; 36(8):e00072120. DOI: 10.1590/0102-311X00072120
 11. Luo Y, Zhan X, Liu Y, et al. Predicted visceral adiposity index in relation to risk of coronary heart disease and all-cause mortality: insights from NHANES. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024; 14:1296398. DOI: 10.3389/fendo.2023.1296398
 12. Pan Y, Zhao M, Song T, et al. Role of Triglyceride-Glucose Index in Type 2 Diabetes Mellitus and Its Complications. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2024; 17:3325-3333. DOI: 10.2147/DMSO.S478287
 13. Guo J, Wei Y, Heiland EG, et al. Differential impacts of fat and muscle mass on cardiovascular and non-cardiovascular mortality in individuals with type 2 diabetes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2024; 15(5):1930-1941. DOI: 10.1002/jcsm.13542
 14. Bahour N, Cortez B, Pan H, et al. Diabetes mellitus correlates with increased biological age as indicated by clinical biomarkers. *Geroscience.* 2022; 44(1):415-427. DOI: 10.1007/s11357-021-00469-0
 15. Pisaruk A, Shatilo V, Shcheglova I, Naskalova S, Mechova L. Model of human metabolic age. *Problem of Endocrine Pathology.* 2021; 77(3):71-75. DOI: 10.21856/j-PEP.2021.3.10
 16. Lin CL, Yu NC, Wu HC, et al. Association of Body Composition with Type 2 Diabetes: A Retrospective Chart Review Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021; 18(9):4421. DOI: 10.3390/ijerph18094421
 17. Li M, Chi X, Wang Y, et al. Trends in insulin resistance: insights into mechanisms and therapeutic strategy. *Signal Transduct Target Ther.* 2022; 7(1):216. DOI: 10.1038/s41392-022-01073-0
 18. Pavlushynskiy Y, Makarchuk O, Vasyliuk S, et al. Characteristics of metabolic homeostasis and hematological indicators in young women with menstrual disorders against the background of overweight and obesity. *Rom J Diabetes Nutr Metab Dis.* 2023; 30(2):173-181. DOI: 10.46389/rjd-2023-1324
 19. American Diabetes Association Professional Practice Committee; 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Care in Diabetes - 2024. *Diabetes Care.* 2024; 47(1):S158-S178. DOI: 10.2337/dc24-S009
 20. Nakaz MOZ Ukrainy vid 24.07.2024 №1300 «Pro zatverdzhennia Unifikovanoho klinichnogo protokolu pervynnoi ta spetsializovanoi medychnoi dopomohy «Tsukrovyyi diabet 2 typu u doroslykh». Rezhym dostupu: https://www.dec.gov.ua/cat_mtd/galuzevistandarti-ta-klinichni-nastanovi/
 21. Roy M, Parveen R, Khan P, et al. A systematic review on effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on the metabolic and endocrinological profile of patients with polycystic ovarian syndrome. *Expert Opin Pharmacother.* 2024; 25(14):1953-1960. DOI: 10.1080/14656566.2024.2407513
 22. Kostitska I, Protas N, Petrovska L. Prospects of using sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT-2) inhibitors in patients with metabolic-associated fatty liver disease (MAFLD). *Diabetes Obesity Metabolic Syndrome.* 2023 Oct 27; (5):8-37. DOI: 10.57105/2415-7252-2023-5-01
 23. Fan G, Guo DL, Zuo H. The impact of sodium-glucose Cotransporter-2 inhibitors on lipid profile: A meta-analysis of 28 randomized controlled trials. *Eur J Pharmacol.* 2023; 959:176087. DOI: 10.1016/j.ejphar.2023.176087
 24. Ramírez-Rodríguez AM, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Effect of Dapagliflozin on Insulin Secretion and Insulin Sensitivity in Patients with Prediabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020; 128(8):506-511. DOI: 10.1055/a-0664-7583
 25. González-Ortiz M, Méndez-Del Villar M, et al. Effect of dapagliflozin administration on metabolic syndrome, insulin sensitivity, and insulin secretion. *Minerva Endocrinol.* 2018; 43(3):229-235. DOI: 10.23736/S0391-1977.16.02550-5

UDC 615.252+612.349.8+616.379-008.64

**EFFICACY OF SODIUM-GLUCOSE
COTRANSPORTER 2 INHIBITORS IN THE COR-
RECTION OF INSULIN RESISTANCE IN WOMEN
OF REPRODUCTIVE AGE WITH TYPE 2 DIABE-
TES MELLITUS**

M.M. Ivanishak, I.O. Kostitska

Ivano-Frankivsk National Medical University, endocrinology department, Ivano-Frankivsk, Ukraine
ORCID ID: 0009-0006-4786-7033,
e-mail: ivanishchak_ma@ifnmu.edu.ua
ORCID ID: 0000-0003-4319-0986,
e-mail: ikosticka@ifnmu.edu.ua

Abstract. As a result of insulin resistance (IR), women of reproductive age have a higher risk of the development and progressing type 2 diabetes (T2DM), which contributes to a decrease in fertility potential. Despite ongoing scientific discoveries in the fields of endocrinology and patient-centered treatment goals, a significant part of the global population lacks compensation for T2DM. Therefore, one of the alternative approaches to treating women of reproductive age with T2DM should be considered achieving glycemic targets while simultaneously correcting IR.

To evaluate the efficacy of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i) in the correction of insulin resistance while achieving compensation of carbohydrate and lipid metabolism in women of reproductive age with T2DM.

A 12-week study involved 30 women of reproductive age with T2DM who met the study criteria. Based on their hypoglycemic therapy, participants were divided into two groups: the study group (n=15), which received standard medication therapy (SMT) combined with SGLT2i (dapagliflozin 10 mg/daily doses or empagliflozin 10-25 mg/daily doses), and the control group (n=15), which received SMT consisting of metformin 2000 mg/daily doses, alpha-lipoic acid 600 mg/daily doses, and inositol 2000 mg/daily doses. The groups were comparable regarding the primary disease (T2DM), its duration, age, body composition, anthropometric parameters,

carbohydrate and lipid metabolism parameters, laboratory-instrumental characteristics of IR, and treatment characteristics.

Analysis after 12 weeks of therapy revealed significant differences in outcomes between the two groups. Women in the study group, who received iSGLT2 as part of their treatment regimen, experienced a statistically significant reduction in IR markers. Specifically, the HOMA-IR index decreased 2.3-fold compared to baseline values (study group vs. control group: $\Delta+127.77\%$; $p<0.001$). Improvements were also observed in body composition: a 1.4-fold reduction in visceral fat content (VFC) and a 1.3-fold reduction in total body fat percentage (study group vs. control group: $\Delta+38.25\%$; $p=0.002$ and $\Delta+33.23\%$; $p=0.003$, respectively). Patients in the study group achieved better compensation of T2DM. The average level of glycated hemoglobin (HbA1C) decreased to $7.26\pm 0.86\%$ ($p<0.001$) compared to $8.48\pm 0.80\%$ ($p<0.001$) in the control group, representing an improvement of $\Delta+16.80\%$ ($p=0.003$). Additionally, metabolic age—a crucial indicator of overall metabolic health—improved significantly in the study group. It decreased by 4.25%, resulting in a mean metabolic age of 48.20 ± 4.33 years ($p<0.001$), compared to 55.07 ± 4.59 years ($p<0.001$) in the control group.

The findings of this study highlight the potential of combining SMT with iSGLT2 for treating women of reproductive age with T2DM. This therapeutic approach not only achieves glycemic targets but also facilitates a comprehensive correction of IR symptoms, normalizes carbohydrate and lipid metabolism, and improves overall metabolic parameters. With its favorable safety profile and demonstrated efficacy, the integration of iSGLT2 into T2DM management protocols offers a promising alternative for optimizing treatment outcomes in this specific patient population. These results underscore the importance of personalized therapeutic strategies aimed at addressing both metabolic and reproductive health in women with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus (T2DM), insulin resistance (IR), women of reproductive age, sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors (SGLT2i), dapagliflozin, empagliflozin.

Стаття надійшла в редакцію 12.02.2025 р.

Стаття прийнята до друку 13.03.2025 р.