

Метформін і вітамін D для профілактики діабету 2 типу в осіб із предіабетом

Огляд клінічних досліджень і настанови ADA

Предіабет розглядають як проміжний стан між нормальним обміном вуглеводів і цукровим діабетом (ЦД) 2 типу. Він характеризується порушенням толерантності до глюкози (ПТГ) або підвищенням рівня глюкози натще, що свідчить про наявність дисглікемії, але ще не відповідає критеріям маніфестного ЦД [1].

Згідно з рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA), діагноз предіабету встановлюють за наявності одного чи кількох показників [1]:

- глюкоза плазми натще – від 5,6 до 6,9 ммоль/л;
- глюкоза через 2 год після перорального тесту із 75 г глюкози – від 7,8 до 11,0 ммоль/л;
- рівень глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у межах 5,7-6,4% (39-47 ммоль/моль).

За даними Міжнародної діабетичної федерації (IDF), поширеність предіабету серед дорослого населення у світі перевищує 10%; у ≈70% цих осіб у подальшому розвивається ЦД 2 типу [2].

Предіабет не лише є ранньою метаболічною стадією, що передує розвитку ЦД, а й залишається незалежним фактором ризику серцево-судинних (СС) і метаболічних ускладнень. У більшості пацієнтів виявляють надлишкову масу тіла або абдомінальне ожиріння, дисліпідемію (підвищення рівня тригліцеридів, зниження холестерину ліпопротеїнів високої щільності) та артеріальну гіпертензію.

Основним підходом до профілактики ЦД 2 типу є зміна способу життя – зменшення маси тіла, підвищення фізичної активності, модифікація дієти. Проте навіть за оптимального дотримання цих рекомендацій ризик прогресування залишається значним. Це спонукало дослідників та експертні товариства вивчати фармакологічну профілактику, передусім із використанням метформіну та вітаміну D – двох засобів, які мають різні, але потенційно синергічні механізми впливу на гомеостаз глюкози.

Метформін, класичний бігуанід, традиційно застосовується для лікування ЦД 2 типу, однак у низці рандомізованих клінічних досліджень (РКД) він також продемонстрував ефективність у зниженні ризику розвитку ЦД в осіб із предіабетом [3].

Вітамін D, своєю чергою, впливає на експресію рецепторів інсуліну, модуляцію запальної відповіді та функцію β-клітин підшлункової залози, що створює підстави для його профілактичного використання [4].

ADA в документі «Стандарти надання допомоги при ЦД» 2024 року вперше надала узагальнену оцінку ролі метформіну та вітаміну D у профілактиці ЦД 2 типу, визнавши ці засоби потенційно доцільними фармакологічними опціями для осіб із підвищеним ризиком його розвитку [5]. У версії 2025 року ці положення були уточнені та розширені, зокрема щодо вітаміну D: зазначено, що його застосування може бути розглянуте як допоміжний підхід у поєднанні з немедикаментозними стратегіями [1].

Метформін у профілактиці ЦД 2 типу

Тривало підтримувати зниження маси тіла лише за рахунок змін у харчуванні та фізичній активності часто надзвичайно складно навіть для вмотивованих пацієнтів. Саме тому в рекомендаціях ADA (2024) зазначено, що особи з високим ризиком розвитку ЦД 2 типу можуть потребувати додаткової підтримки, зокрема фармакотерапії, якщо модифікація способу життя не забезпечує тривалого ефекту [5].

Серед усіх досліджених засобів – α -глюкозидазних інгібіторів, агоністів рецепторів інкретинів (ліраглутид, семаглутид), тiazолідиндіонів та інсуліну – метформін має найповнішу доказову базу та найкращий профіль безпеки. Його профілактичний потенціал підтверджений не лише історичними, а й сучасними клінічними даними, що демонструють зниження ризику ЦД 2 типу в обраних категоріях пацієнтів.

Доказова база

Метформін знижує глікемію насамперед за рахунок пригнічення печінкового глюконеогенезу, підвищення чутливості печінки й периферичних тканин до інсуліну та потенційного впливу на кишкову абсорбцію глюкози. Ключову роль у цих ефектах відіграють активація аденозинмонофосфат-активованої протеїнкінази і зміни енергетичного метаболізму в гепатоцитах [6, 7]. Саме тому метформін вважають базовим кандидатом для фармакологічної профілактики ЦД 2 типу в пацієнтів із предіабетом.

Поворотним моментом у доказовій базі використання метформіну для профілактики ЦД стала програма профілактики ЦД – **Diabetes Prevention Program (DPP)** [3]. У цьому багатоцентровому РКД взяли участь 3234 дорослих із ПТГ та/або порушенням глікемії натще (ПГН), які мали високий ризик розвитку ЦД 2 типу. Учасників рандомізували на три групи: інтенсивна модифікація способу життя, метформін 850 мг 2 р/добу або плацебо; середня тривалість спостереження становила 2,8 року. В результаті було встановлено, що **метформін зменшував ризик розвитку ЦД 2 типу на 31% порівняно із плацебо** ($p < 0,001$), тоді як інтенсивна модифікація способу життя – на 58%; частота ЦД становила 4,8; 7,8 та 11,0 випадку на 100 людино-років у групах модифікації способу життя, метформіну та плацебо відповідно.

У певних підгруп пацієнтів – осіб віком 25-44 роки, з індексом маси тіла (ІМТ) ≥ 35 кг/м² та жінок з анамнезом гестаційного ЦД – метформін виявився так само

ефективним, як й інтенсивна зміна способу життя. Саме ці спостереження покладено в основу рекомендацій ADA, де зазначені групи визначено як найчутливіші до профілактичного впливу препарату [1, 5].

У подальшому спостереженні **DPP Outcomes Study (DPPOS)** метформін зберіг ефективність крізь роки: навіть через 15 років ризик розвитку ЦД залишався на 18% нижчим порівняно з контролем [8]. Дані додаткових аналізів DPPOS показали, що метформін і модифікація способу життя сприятливо впливають на низку сурогатних маркерів СС-ризик (С-реактивний білок, тканинний активатор плазміногену, профіль ліпопротеїнів, коронарний кальцій). Найбільшу користь спостерігали в пацієнтів із початковим рівнем глюкози $\geq 6,0$ ммоль/л, HbA_{1c} 6,0-6,4% та в жінок із гестаційним ЦД в анамнезі. Це надало змогу чітко окреслити портрет пацієнта, для якого профілактичне застосування метформіну є найдоцільнішим.

Важливий внесок у доказову базу принесли результати дослідження **Indian Diabetes Prevention Programme (IDPP-1)**, у якому взяв участь 531 дорослий із ПТГ [9]. Учасників рандомізували на чотири групи: стандартні рекомендації, інтенсивна модифікація способу життя, метформін 250 мг 2 р/добу та поєднання модифікації способу життя з метформіном. Середній період спостереження становив 3 роки. Частота розвитку ЦД була вищою в контрольній групі (55%) і нижчою в групах модифікації способу життя (39,3%), метформіну (40,5%) та комбінованого втручання (39,5%), що відповідало **зниженню ризику на ≈ 28 -29%** у всіх трьох активних групах. Варто підкреслити, що в IDPP-1 застосовували нижчі дози метформіну (500 мг/добу), ніж у DPP, що підтверджує можливість певного профілактичного ефекту навіть при помірніших дозуваннях у специфічних популяціях високого ризику.

Кілька подальших РКД також продемонстрували, що комбінація метформіну із програмами модифікації способу життя покращує показники вуглеводного обміну та деякі

кардіометаболічні параметри (глікемія натще, HbA_{1c} , інсулінорезистентність, маркери запалення та оксидативного стресу) порівняно з однією лише модифікацією способу життя [10].

Нещодавній систематичний огляд і метааналіз **Tsironikos та співавт. (2025)** є одним із найповніших узагальнень доказів щодо фармакологічної профілактики ЦД 2 типу в дорослих із предіабетом. Він включав лише РКД, які оцінювали саме розвиток маніфестного ЦД як кінцеву точку, що вирізняє цей аналіз серед попередніх оглядів [10].

До метааналізу увійшло 27 РКД, проведених у США, Індії, Китаї, Туреччині та низці інших країн, загальною **вибіркою >10 000 дорослих із предіабетом**. Тривалість спостереження у включених дослідженнях становила від 6 міс до 6 років, що надало можливість оцінити як коротко-, так і довготривалі ефекти. Метформін послідовно знижував ризик переходу від предіабету до ЦД 2 типу порівняно із плацебо або стандартним немедикаментозним підходом. Узагальнене відношення шансів (ВШ) становило 0,56 (95% довірчий інтервал (ДІ) 0,44-0,72), що відповідає **≈44% зниженню відносного ризику**. Найвираженіший ефект спостерігали в дослідженнях тривалістю >2 роки, а також у групах із тяжким ожирінням та вираженою гіперглікемією в межах предіабету. Комбінація метформіну з інтенсивною модифікацією способу життя асоціювалася з подальшим зниженням імовірності розвитку ЦД (ВШ 0,48; 95% ДІ 0,34-0,68). Отже, метформін демонструє чіткий і відтворюваний профілактичний ефект, особливо в осіб із вираженим метаболічним ризиком.

Практичні рекомендації

Позиція сучасних клінічних рекомендацій узгоджується з наведеними даними. Рекомендації ADA (2025) визначають чіткі критерії для застосування метформіну з метою профілактики ЦД 2 типу [1]:

- **метформін доцільно розглядати як профілактичний засіб у дорослих із високим ризиком розвитку ЦД 2 типу** – особливо віком 25-59 років, з $\text{IMT} \geq 35 \text{ кг/м}^2$, глюкозою

натще $\geq 6,0 \text{ ммоль/л}$ або $\text{HbA}_{1c} \geq 6,0\%$, а також у жінок, які мали гестаційний ЦД (рівень доказів А);

- **тривале застосування метформіну** може супроводжуватися розвитком дефіциту вітаміну B_{12} ; саме тому рекомендовано періодично контролювати його рівень, особливо в пацієнтів з анемією чи периферичною нейропатією (рівень доказів В).

Типове дозування відповідає схемі, що вивчалася у DPP, – 850 мг 2 р/день після споживання їжі. Препарат має високий профіль безпеки й може застосовуватися при рШКФ $\geq 45 \text{ мл/хв/1,73 м}^2$. Контроль рівня B_{12} бажано проводити щороку після 4 років терапії або за наявності факторів ризику дефіциту.

Вітамін D у профілактиці ЦД 2 типу

За останні два десятиліття вітамін D став одним із найдосліджуваніших потенційних модифікаторів ризику розвитку ЦД 2 типу. Біологічні механізми, що лежать в основі такого інтересу, включають експресію рецепторів вітаміну D у β -клітинах підшлункової залози, участь у регуляції секреції інсуліну, вплив на інкретинову систему, модуляцію запалення та підтримання чутливості до інсуліну на рівні скелетного м'яза й адипоцитів [4].

Доказова база

У рекомендаціях ADA (2024) підкреслено, що низький рівень $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці асоціюється з підвищеним ризиком предіабету та ЦД, однак причинно-наслідковий зв'язок потребує подальших підтверджень [5].

Одним із перших великих РКД, що оцінило вплив високих доз холекальциферолу на ризик розвитку ЦД 2 типу, стало норвезьке **Tromsø Vitamin D Study** [11]. У дослідження включили **511 дорослих** із надмірною масою тіла ($\text{IMT} \geq 25 \text{ кг/м}^2$) та підвищеним ризиком порушень вуглеводного обміну, але без маніфестного ЦД на момент включення. У значної частини учасників було виявлено недостатність або гранично низький рівень $25(\text{OH})\text{D}$, що робило вибірку клінічно

релевантною для оцінки профілактичного потенціалу вітаміну D.

Учасників рандомізували на три групи втручання: 20 000 МО холекальциферолу 1 р/тиж, 40 000 МО холекальциферолу 1 р/тиж або плацебо. Тривалість спостереження становила 48 тиж. Протягом цього періоду регулярно оцінювали рівень 25(OH)D, глікемію натще, HbA_{1c} та розвиток предіабету або ЦД 2 типу відповідно до критеріїв ADA.

Попри виражене підвищення концентрації 25(OH)D у групах, що отримували холекальциферол (середнє збільшення $\approx +30$ -45 нмоль/л, залежно від дози), РКД не продемонструвало статистично значущих відмінностей у частоті розвитку ЦД чи прогресування дисглікемії порівняно із плацебо.

Однак у додатковому аналізі автори виявили важливу закономірність: учасники з найнижчим початковим рівнем 25(OH)D мали найвищий ризик прогресування до порушення глікемії та ЦД 2 типу, незалежно від групи лікування. Це наводило дослідників на думку, що саме **початковий дефіцит вітаміну D може бути ключовим модифікатором метаболічної відповіді**, а також визначало підгрупу пацієнтів, для якої потенційний профілактичний ефект є найімовірнішим.

Саме ці результати стали однією з підстав для проведення масштабнішого РКД – **Vitamin D and Type 2 Diabetes (D2d) Study** за участю 2423 осіб із предіабетом [12]. Учасники отримували холекальциферол 4000 МО/добу або плацебо протягом 2,5 року. За підсумками спостереження ризик розвитку ЦД був на 12% нижчим у групі вітаміну D.

Найцікавішими виявилися аналізи підгруп. Учасники з початковим рівнем 25(OH)D <50 нмоль/л мали на $\approx 24\%$ нижчий ризик прогресування до ЦД 2 типу за прийому 4000 МО/добу порівняно із плацебо. Автори підкреслили, що саме початковий дефіцит вітаміну D може бути ключовим модифікатором відповіді, а також те, що подальші РКД мають специфічно фокусуватися на цій підгрупі.

У вторинних аналізах також відзначено помірне покращення показників

інсулінорезистентності (НОМА-IR) та меншу прогресію ПТГ у пацієнтів із дефіцитом або недостатністю 25(OH)D. Водночас у D2d було продемонстровано відмінний профіль безпеки застосування холекальциферолу в дозі 4000 МО/добу: частота гіперкальціємії та серйозних небажаних ефектів не відрізнялася від плацебо.

D2d стало ключовим доказом того, що вітамін D не є універсальним засобом профілактики ЦД, але має клінічно значущий ефект у підгрупах із дефіцитом, що узгоджується з даними Tromsø.

Diabetes Prevention with Active Vitamin D (DPVD) – одне з найбільш методологічно суворих японських РКД, у якому оцінювали вплив активної форми вітаміну D₃ (альфакальцидолу) на ризик розвитку ЦД 2 типу в осіб із предіабетом [13]. На відміну від досліджень із холекальциферолом, DPVD досліджувало активний метаболіт, що не потребує печінкового та ниркового гідроксилування і може проявити ефект навіть за умов порушеного метаболізму вітаміну D.

У РКД включили 1256 дорослих японців із предіабетом, який визначали за критеріями ADA: порушена глікемія натще, ПТГ або HbA_{1c} у межах 5,7-6,4%. Учасників рандомізували у дві групи: альфакальцидол 0,75 мкг/добу та плацебо.

Медіана спостереження становила ≈ 3 років, що зробило це РКД одним із найтриваліших серед досліджень вітаміну D у профілактиці ЦД. Протягом цього періоду регулярно оцінювали глікемію, HbA_{1c}, інсулінорезистентність (НОМА-IR), толерантність до глюкози, а також рівні кальцію для контролю безпеки.

У первинному аналізі DPVD не було продемонстровано статистично значущого зниження ризику розвитку ЦД у групі альфакальцидолу порівняно із плацебо. Однак поглиблений аналіз підгруп виявив, що **в пацієнтів із початковим низьким рівнем 25(OH)D застосування альфакальцидолу асоціювалося зі зменшенням темпів погіршення дисглікемії**, включаючи уповільнення переходу від ПТГ до маніфестного діабету. Ця

тенденція повторює результати D2d та Tromsø і підкреслює роль початкового статусу вітаміну D як ключового детермінанта відповіді.

У DPVD також відзначили стабільне зменшення НОМА-IR у певних підгрупах, що свідчить про потенційну дію активної форми вітаміну D на інсулінорезистентність.

У всіх цих трьох дослідженнях терапія вітаміном D помірно знижувала ризик розвитку ЦД порівняно із плацебо, однак жодне окреме дослідження не досягло статистичної значущості, що пов'язувалося з недостатньою потужністю вибірки. Втім, результати мета-аналізу цих РКД показали, що **вітамін D знижував ризик розвитку ЦД 2 типу на 15%**, що відповідало коефіцієнту ризику (КР) 0,85; 95% ДІ 0,75-0,96, з абсолютним зменшенням 3-річного ризику на 3,3% (95% ДІ 0,6-6,0). Також було відзначено **підвищення ймовірності регресії предіабету до нормоглікемії на ≈30%** (коефіцієнт частот 1,30; 95% ДІ 1,16-1,46).

Особливо виражений ефект спостерігали в підгрупі учасників, які під час лікування досягали рівня $25(\text{OH})\text{D} \geq 125$ нмоль/л (≥ 50 нг/мл): у цій групі ризик прогресування до ЦД зменшувався на ≈76% (КР 0,24; 95% ДІ 0,16-0,36), а абсолютне 3-річне зниження ризику становило 18,1% (95% ДІ 11,7-24,6). Це підкреслює, що **ефективність профілактики залежить не лише від факту призначення вітаміну D, а й від досягнення достатньої концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці.**

Отже, доказова база свідчить про можливу користь вітаміну D у профілактиці ЦД, особливо серед осіб із лабораторно підтвердженим дефіцитом або недостатністю.

Практичні рекомендації

У рекомендаціях ADA (2025) зазначено, що корекція дефіциту вітаміну D може мати додаткові переваги для осіб із предіабетом або високим ризиком розвитку ЦД.

Оптимальним вважається підтримання рівня $25(\text{OH})\text{D} \geq 50$ нмоль/л (20 нг/мл). Дозування варто підбирати індивідуально, залежно від початкових лабораторних показників і клінічного стану.

Висновки

Предіабет є станом із високим ризиком прогресування до ЦД 2 типу та підвищеним СС-ризиком, тому потребує активної стратегії ведення. Модифікація способу життя залишається фундаментом профілактики, однак у значній частині пацієнтів її ефект із часом знижується, що обґрунтовує потребу у фармакологічному підсиленні підходу.

Метформін є найповніше дослідженим препаратом для профілактики ЦД 2 типу. Дані великих РКД, включно з DPP і DPPOS, послідовно демонструють здатність метформіну зменшувати частоту переходу предіабету в маніфестний ЦД, причому найвідчутнішу користь препарат забезпечує в осіб молодшого віку з високим метаболічним ризиком – з ожирінням, вищими показниками глікемії та HbA_{1c} , а також у жінок із перенесеним гестаційним ЦД. Довгострокове спостереження підтверджує стійкість ефекту та його метаболічну значущість.

Водночас у профілактичному підході зростає роль корекції дефіциту вітаміну D. Метааналіз індивідуальних даних трьох найбільших РКД (D2d, DPVD, Tromsø) засвідчив, що нормалізація рівня $25(\text{OH})\text{D}$ супроводжується зменшенням ризику розвитку ЦД 2 типу та підвищенням ймовірності регресії предіабету до нормоглікемії, особливо коли досягаються цільові концентрації вітаміну D. Це підкреслює, що оптимізація забезпечення вітаміном D може бути важливою складовою комплексного ведення предіабету, оскільки корекція його дефіциту сприяє покращенню глікемічних показників і зниженню метаболічного ризику.

Отже, сучасні дані свідчать, що ефективна профілактика ЦД 2 типу потребує багатокомпонентного підходу: поєднання модифікації способу життя, раціонального використання метформіну в осіб високого ризику та своєчасної корекції дефіциту вітаміну D. Така стратегія дозволяє максимально впливати на ключові ланки патогенезу та формувати довготривалу протидію прогресуванню предіабету.

Література

1. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes-2025. Diabetes Care. 2025; 48 (Suppl 1): S1-S352. doi: 10.2337/dc25-S001.
2. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 11th Edition. Brussels: International Diabetes Federation; 2025.
3. Knowler W.C. et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med., 2002; 346 (6): 393-403. doi: 10.1056/NEJMoa012512.
4. Maestro B. et al. VDR activation modulates the expression of the insulin receptor gene. J Steroid Biochem Mol Biol., 2003; 84 (2-3): 223-230. doi: 10.1016/S0960-0760(03)00032-3.
5. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Standards of Care in Diabetes-2024. Diabetes Care, 2024; 47 (Suppl 1): S1-S352. doi: 10.2337/dc24-S002.
6. Rena G., Hardie D.G., Pearson E.R. The mechanisms of action of metformin. Diabetologia, 2017; 60 (9): 1577-1585. doi: 10.1007/s00125-017-4342-z.
7. Miller R.A., Birnbaum M.J. Metformin revisited: reconsidering its mechanisms of action and therapeutic uses. Endocrine Reviews, 2021; 42 (3): 319-330. doi: 10.1210/endo/bnaa027.
8. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up. Lancet Diabetes & Endocrinology, 2015; 3 (11): 866-875. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
9. Ramachandran A., Snehalatha C., Mary S. et al. 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. doi: 10.1007/s00125-005-0097-z.
10. Amer B.E., Hassan M., Elmasry S.A. et al. Metformin combined with lifestyle interventions versus lifestyle interventions alone for prevention of type 2 diabetes in people with prediabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetology & Metabolic Syndrome, 2024; 16: 273. doi: 10.1186/s13098-024-01243-7.
11. Jorde R., Sneve M., Torjesen P. et al. No Significant Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on the Incidence of Diabetes. Diabetes Care, 2020; 43 (6): 1325-1332. doi: 10.2337/dc19-1953.
12. Pittas A.G., Kawahara T., Jorde R. et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes. New England Journal of Medicine, 2019; 381 (6): 520-530. doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
13. Uchiyama S., Yagi T., Ito T. et al. Efficacy of Active Vitamin D for the Prevention of Type 2 Diabetes: The DPVD Randomized Clinical Trial. British Medical Journal (BMJ), 2023; 380: e072077. doi: 10.1136/bmj-2022-072077.

Підготувала **Ганна Кирпач**

ВІД РЕДАКЦІЇ

Метафора-SR – лікарський засіб, що містить метформіну гідрохлорид у формі з уповільненим (sustained release, SR) вивільненням. Препарат належить до групи бігуанідів і застосовується для покращення глікемічного контролю при ЦД 2 типу, а також у схемах профілактики прогресування предіабету в пацієнтів із надлишковою масою тіла. Завдяки поступовому вивільненню діючої речовини знижується ризик шлунково-кишкових побічних реакцій, що підвищує переносимість терапії та прихильність пацієнтів до лікування.

Відеїн – вітамінний препарат, активною речовиною якого є холекальциферол (вітамін D₃). Використовується для профілактики та корекції дефіциту або недостатності вітаміну D у дорослих і дітей. Забезпечує підтримання нормального рівня 25(OH)D у сироватці крові, що важливо для здоров'я кісткової системи, імунної функції та метаболічного гомеостазу. В пацієнтів із предіабетом або ЦД 2 типу застосування препаратів вітаміну D розглядається як допоміжний компонент комплексної профілактичної та метаболічної терапії.