



PMJ.
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОЗРЕНИЕ
Russian Medical Inquiry

RMZh. MEDITSINSKOE OBOZRENIE

ТЕМА НОМЕРА
Эндокринология

MAIN TOPIC
ENDOCRINOLOGY



ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Каприн А.Д., академик РАН
РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Алексеева Людмила Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Алексеев Борис Яковлевич, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Балязин Виктор Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Баранова Анча, профессор, Университет Джорджа Мейсона, Фэрфакс, США

Беляев Алексей Михайлович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Вербовой Андрей Феликсович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Россия

Винник Юрий Семенович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, Красноярск, Россия

Гиляревский Сергей Руджерович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Губергриц Наталья Борисовна, профессор, Многопрофильная Клиника Into-Sana, Одесса, Украина

Давтян Тигран Камоевич, д.б.н., профессор, Rhea Pharma, Ереван, Армения

Доброхотова Юлия Эдуардовна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Емельянов Александр Викторович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Заплатников Константин, д.м.н., Центр ядерной медицины и радиологии, Нюрнберг, Германия

Калюжин Олег Витальевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Бабенко Алина Юрьевна, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Баткаев Эдуард Алексеевич, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО РУДН, Москва, Россия

Визель Александр Андреевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Верткин Аркадий Львович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Восканян Сергей Эдуардович, д.м.н., профессор, Центр хирургии и трансплантологии ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, Москва, Россия

Гаврилова Светлана Ивановна, д.м.н., профессор, ФГБНУ НЦПЗ, Москва, Россия

Гамидов Сафар Израилович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Горелов Александр Васильевич, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва, Россия

Драпкина Оксана Михайловна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ НМИЦ ТПМ Минздрава России, Москва, Россия

Каратеев Андрей Евгеньевич, д.м.н., ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, Москва, Россия

Кит Олег Иванович, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

Козлов Иван Генрихович, д.м.н., профессор, ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва, Россия

Кульчавеня Екатерина Валерьевна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, ФГБУ «ННИИТ» Минздрава России, Новосибирск, Россия

Лукушкина Елена Федоровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород, Россия

Ненашева Наталья Михайловна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Овчинников Андрей Юрьевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Пивоварова-Рамич Ольга, д.м.н., Немецкий институт питания Потсдам-Ребрюке, Нутеталь, Германия

Рудович Наталья, профессор, Больница Бюлах, Бюлах, Швейцария

Синякова Любовь Александровна, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Снарская Елена Сергеевна, д.м.н., профессор, ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Терещенко Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, НИИ клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «НМИЦ кардиологии» Минздрава России, Москва, Россия

Фазылов Вильдан Хайруллаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

Федоскова Татьяна Германовна, д.м.н., ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Шемеровский Константин Александрович, д.м.н., профессор, ФГБНУ «ИЭМ», Санкт-Петербург, Россия

Кунельская Наталья Леонидовна, д.м.н., профессор, ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва, Россия

Маев Игорь Вениаминович, академик РАН, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Россия

Малли Юдит, профессор, Институт нейрореабилитации, Шопрон, Венгрия

Недогода Сергей Владимирович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России, Волгоград, Россия

Окулов Алексей Борисович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Россия

Руднов Владимир Александрович, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Россия

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, Ярославль, Россия

Ткачева Ольга Николаевна, д.м.н., профессор, ОСП РГНКЦ ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

Хак Сайед Атигул, профессор, Медицинский университет Bangabandhu Sheikh Mujib, Дакка, Бангладеш

Цветко Иван, д.м.н., Университетская больница Merkur, Загреб, Хорватия

Элой Андерсон, профессор, Медицинская школа Нью-Джерси, Ньюарк, США

Юренева Светлана Владимировна, д.м.н., ФГБУ «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

РМЖ.

Медицинское обозрение

Т.4, № 6, 2020

Учредитель

ООО «Русский Медицинский Журнал»

Издатель и редакция

ООО «Медицина-Информ»

Адрес: 117628, г. Москва, ул. Ратная, д. 8

Телефон: (495) 545-09-80, факс: (499) 267-31-55

Электронная почта: postmaster@doctormedia.ru

URL: http://www.rmj.ru

главный редактор

А.Д. Каприн

шеф-редактор

Ю.Е. Ефремова

медицинские редакторы

Ж.Г. Оганезова

И.А. Королева

редактор-корректор

Т.В. Дека

директор по развитию

А.М. Шутая

коммерческий директор

О.В. Филатова

отдел рекламы

М.М. Андрианова

дизайн

Д.Б. Баранов

В.В. Рочев

отдел распространения

М.В. Казаков

Е.В. Федорова

Е.А. Шинтяпина

техническая поддержка
и версия в Интернет

К.В. Богомазов

Отпечатано: ООО «Вива-Стар»

Адрес: 107023, г. Москва, ул. Электровзводская, д. 20, стр. 3

Тираж 40 000 экз. Заказ № 284503

Распространяется по подписке (индекс 57973)

Зарегистрировано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзором)Свидетельство о регистрации средства
массовой информации

«РМЖ (Русский Медицинский Журнал).

Медицинское обозрение»

ПИ №ФС77-73418 от 03 августа 2018 года

Журнал является научным изданием для врачей,
в связи с чем на него не распространяются требования
Федерального закона от 29.12.2010 436-ФЗ
«О защите детей от информации,
причиняющей вред их здоровью и развитию»За содержание рекламных материалов редакция
ответственности не несетОпубликованные статьи не возвращаются
и являются собственностью редакцииМнение редакции не всегда совпадает
с мнениями авторовПолная или частичная перепечатка материалов без
письменного разрешения редакции не допускается

Свободная цена

Журнал входит в Перечень рецензируемых научных
изданий ВАК и включен в РИНЦ

Импакт-фактор РИНЦ 2018 – 0,378

Дата выхода в свет

29.10.2020

Содержание

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина
Д.Ш. Авзалетдинова, Т.В. Моругова, Л.Ф. Шарипова, О.В. Кочетова 318

Вклад вариабельности гликемии и страха гипогликемических состояний в контроль сахарного диабета 1 типа
А.Р. Волкова, М.Е. Черная, В.С. Мозгунова,
М.Б. Дурдыева, А.В. Лискер 324

Морфологические особенности эндокриноцитов поджелудочной железы крыс с сахарным диабетом 2 типа при длительной терапии препаратами сульфонилмочевины
Т.П. Тучина, К.П. Скотникова, А.А. Вторушина,
О.В. Рогоза, Р.В. Грозов, А.Ю. Бабенко, М.М. Галагудза 329

ОБЗОРЫ

Доверяй и VERIFY: роль комбинированной терапии метформинем и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в дебюте сахарного диабета 2 типа
Т.Ю. Демидова, А.А. Кожевников 334

Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете в стационаре: эволюция взглядов от контроля гликемии до метаболической хирургии
А.Б. Фурсов, Р.А. Фурсов, О.Б. Осанов 340

Патогенетические подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Новые потребности и новые возможности
Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотняя, Е.Ю. Грицкевич 347

Возможности применения современных устройств для мониторинга гликемии во время беременности
Ф.О. Ушанова, Т.Ю. Демидова 352

Постменопаузальный остеопороз: взгляд гинеколога
И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова 358

Проблемы мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа: факты доказательной медицины и реальной клинической практики
Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина 364

КЛИНИЧЕСКАЯ ПРАКТИКА

Трудности дифференциальной диагностики MODY
К.Г. Лобанова, В.В. Титова, К.С. Долгова 372

Эндоканнабиноидная система в патогенезе ожирения. Чем помочь пациенту? От теории к практике
В.А. Дударева, М.Л. Максимов, И.Г. Дядикова,
А.А. Звезгинцева, В.О. Вовк, А.А. Шикалева 382

EDITOR-IN-CHIEF

Andrei D. Kaprin, Academician of the Russian Academy of Sciences,
P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

EDITORIAL BOARD

Lyudmila I. Alekseeva, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Boris Ya. Alekseev, Professor, P.A. Hertsen Moscow Oncology Research Center, Moscow, Russian Federation

Viktor A. Balyazin, Professor, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Ancha Baranova, Professor, George Mason University, Fairfax, USA

Aleksei M. Belyaev, Professor, Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint Petersburg, Russian Federation

Andrei F. Verbovoi, Professor, Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

Yurii S. Vinnik, Professor, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetskii, Krasnoyarsk, Russian Federation

Sergei R. Gilyarevskii, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Natal'ya B. Gubergrits, Professor, Multidisciplinary clinic In-to-Sana, Odessa, Ukraine

Tigran K. Davtyan, Professor, Rhea Pharma, Yerevan, Armenia

Yulia E. Dobrokhotova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Emel'yanov, Professor, North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

Konstantin Zaplatnikov, PhD, Nuclear medicine thyroid center, Nuernberg, Germany

Oleg V. Kalyuzhin, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Ivan G. Kozlov, Professor, Dmitry Rogachev National Medical Research Center Of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russian Federation

Ekaterina V. Kul'chavenya, Professor, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russian Federation

Elena F. Lukushkina, Professor, Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russian Federation

Natal'ya M. Nenashaeva, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Andrei Y. Ovchinnikov, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Olga Ramich (Pivovarova), PhD, German Institute of Human Nutrition Potsdam-Rehbrücke, Nuthetal, Germany

Natalia Rudovich, Professor, Department of Internal Medicine, Spital Bülach, Bülach, Switzerland

Lyubov' A. Sinyakova, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Elena S. Snarskaya, Professor, Sechenov University, Moscow, Russian Federation

Sergei N. Tereshchenko, Professor, Scientific Research Institute of Clinical Cardiology named after A.L. Myasnikov, Moscow, Russian Federation

Vil'dan Kh. Fazylov, Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Tat'yana G. Fedoskova, Professor, Pirogov Russian National Research Medical University, Institute of Immunology, Moscow, Russian Federation

Konstantin A. Shemerovskii, Professor, Institute of Experimental Medicine, Saint Petersburg, Russian Federation

SCIENTIFIC ADVISORY BOARD

Alina Yu. Babenko, Professor, Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russian Federation

Eduard A. Batkaev, Professor, RUDN University, Moscow, Russian Federation

Aleksandr A. Vizel', Professor, Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

Arkadii L. Verfkin, Professor, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Sergei E. Voskanyan, Professor, Burnasyan Federal Medical Biophysical Center, Moscow, Russian Federation

Svetlana I. Gavrilova, Professor, Mental Health Research Centre, Moscow, Russian Federation

Safar I. Gamidov, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

Aleksandr V. Gorelov, Corresponding Member of RAS, Central Research Institute for Epidemiology, Moscow, Russian Federation

Oksana M. Drapkina, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine, Moscow, Russian Federation

Andrei E. Karateev, Professor, Scientific Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova, Moscow, Russian Federation

Oleg I. Kit, Corresponding Member of RAS, National Medical Research Centre for Oncology, Rostov-on-Don, Russian Federation

Natal'ya L. Kunel'skaya, Professor, L.I. Sverzhovsky Scientific Research Clinical Institute for Otorinolaryngology, Moscow, Russian Federation

Igor' V. Maev, Academician of RAS, A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russian Federation

Judit Mally, Professor, Institute of Neurorehabilitation, Sopron, Hungary

Sergei V. Nedogoda, Professor, Volgograd State Medical University, Volgograd, Russian Federation

Aleksei B. Okulov, Professor, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russian Federation

Vladimir A. Rudnov, Professor, Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russian Federation

Nikolai N. Spirin, Professor, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russian Federation

Ol'ga N. Tkacheva, Professor, Russian Clinical and Research Center of Gerontology, Moscow, Russian Federation

Syed Atiqul Haq, Professor, Bangabandhu Sheikh Mujib Medical University, Dhaka, Bangladesh

Ivan Cvjetko, PhD, University of Zagreb School of Medicine, Zagreb, Croatia

Jean Anderson Eloy, Professor, Rutgers New Jersey Medical School, Newark, USA

Svetlana V. Yureneva, Professor, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and perinatology named after acad. V.I. Kulakov, Moscow, Russian Federation

**Russian
Medical Inquiry**

T.4, № 6, 2020

Founder

LLC «Russian Medical Journal»

Publisher and Editorial Office

LLC «Meditsina-Infom»

8, Ratnaya str., Moscow, 117628, Russian Federation

Phone: +7(495) 545-09-80; fax: +7(495) 267-31-55

E-mail: postmaster@doctormedia.ru

URL: <https://www.rusmedreview.com/>**Editor-in-chief**

Andrei D. Kaprin

Executive Editor

Yuliya E. Efremova

Scientific Editors

Janna G. Oganezova

Irina A. Koroleva

Proof-reader

Tat'yana V. Deka

Director of Development

Alexandra M. Shutaya

Commercial director

Olga V. Filatova

Publicity department

Maya M. Andrianova

Design

Dmitry B. Baranov

Vladimir V. Rochev

Distribution

Mikhail V. Kazakov

Elena A. Shintyapina

Elena V. Fedorova

**Technical support
and Internet version**

Konstantin V. Bogomazov

Printed: LLC «Viva-Star»

Address: 20-3, Electrozavodskaya str.,

Moscow, 107023, Russian Federation.

The circulation of 40,000 copies. Order № 284503

Distributed by subscription (index 57973).

Media outlet's registration certificate

PI No. FS77-73418 issued by the Federal Service

for Supervision of Communications,

Information Technology and Mass Media (Roskomnadzor)

on August 3, 2018

This journal is a scientific issue for doctors.

As a result, the requirements of the Federal law
No. 436-FZ «On Protection of Children from Information
Harmful to Their Health and Development»
do not apply to this journal.

The editorial office is not responsible
for the content of advertising materials.

Published articles are not returned and are
the property of the editorial office.

The opinion of the editorial office does
not always coincide with the views of the authors.
Full or partial reprinting of materials without the written
permission of the editorial office is not allowed.

Open price

Date of issue:

October 29, 2020

Contents

ORIGINAL RESEARCH

**Eating behavior in patients with type 2 diabetes
and melanocortin receptor gene polymorphism**
D.Sh. Avzaletdinova, T.V. Morugova, L.F. Sharipova, O.V. Kochetova 318

**Impact of glycemic variability and the fear
of hypoglycemia on type 1 diabetes control**
*A.R. Volkova, M.E. Chernaya, V.S. Mozgunova,
M.B. Durdyeva, A.V. Lisker* 324

**Morphology of pancreatic endocrine cells
in rats with type 2 diabetes after the long-term
treatment with sulphonylureas**
*T.P. Tuchina, K.P. Skotnikova, A.A. Vtorushina, O.V. Rogoza,
R.V. Grozov, A.Yu. Babenko, M.M. Galagudza* 329

REVIEW ARTICLES

**Trust and VERIFY: the role of combined
treatment with metformin and dipeptidyl
peptidase-4 inhibitors in new-onset
diabetes type 2**
T.Yu. Demidova, A.A. Kozhevnikov 334

**Medical care standards for diabetes
in the hospital: evolution of views from
glycemic control to metabolic surgery**
A.B. Fursov, R.A. Fursov, O.B. Ospanov 340

**Pathogenic management strategies
for type 2 diabetes.
New requirements and new potentialities**
T.Yu. Demidova, V.M. Plakhotnyaya, E.Yu. Gritskevich 347

**Potentialities of modern glucose monitoring
devices during pregnancy**
F.O. Ushanova, T.Yu. Demidova 352

**Postmenopausal osteoporosis:
a gynecologist's view**
I.Yu. Il'ina, Yu.E. Dobrokhotova 358

**Male hypogonadism and type 2 diabetes:
evidence-based medicine versus
clinical practice**
T.Yu. Demidova, D.V. Skuridina 364

CLINICAL PRACTICE

**Maturity-onset diabetes of the young:
difficult differential diagnosis**
K.G. Lobanova, V.V. Titova, K.S. Dolgova 372

**Role of endocannabinoid system in the pathogenesis
of obesity: how can we help a patient?
From theory to practice**
*V.A. Dudareva, M.L. Maksimov, I.G. Djadikova,
A.A. Zveginceva, V.O. Vovk, A.A. Shikaleva* 382



Уважаемые коллеги!

Предлагаем вашему вниманию очередной тематический номер журнала, посвященный эндокринологии, который, надеюсь, будет вам интересен и полезен. Сегодня мы работаем в непростое время, когда из-за пандемии COVID-19 впервые все медицинские подразделения переключились на борьбу с вирусом SARS-CoV-2. Однако пациенты с хроническими заболеваниями важнейших систем органов по-прежнему нуждаются в качественной профильной помощи эндокринологов, кардиологов, терапевтов, врачей общей практики и других специалистов.

В этом номере представлены клинические наблюдения, полезные практикующим врачам, в систематизированных обзорах собраны последние данные доказательной медицины о лечении сахарного диабета 2 типа, гипогонадизма, гестационного сахарного диабета, ожирения, данные собственных исследований в разных областях эндокринологии. Она является одной из самых быстроразвивающихся сфер медицины, поэтому материал, интересный читателям, неисчерпаем. Мы наблюдаем, как эндокринология сливается со смежными областями медицины, специалисты разных профилей участвуют в лечении наших пациентов. За последние годы существенно улучшилось качество жизни пациентов с заболеваниями эндокринной системы, изменился глобальный прогноз многих таких заболеваний. Современные препараты, созданные для лечения эндокринной патологии с применением инновационных технологий, наравне с безопасностью доказывают и свою очень высокую эффективность, для них регистрируют новые показания, открывающие большие перспективы терапии.

Мы рады информировать вас о современных достижениях, поддерживать ваше желание совершенствоваться и неподдельный интерес к эндокринологии. Материалы номера содержат самую актуальную информацию и носят мультидисциплинарный характер, что поможет внедрять последние достижения эндокринологии в клиническую практику на благо наших пациентов.

Главный редактор номера
заведующая кафедрой эндокринологии
лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова,
доктор медицинских наук, профессор
Татьяна Юльевна Демидова

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323

Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина

Д.Ш. Авзалетдинова¹, Т.В. Моругова¹, Л.Ф. Шарипова¹, О.В. Кочетова²¹ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, Уфа, Россия²ИБГ УФИЦ РАН, Уфа, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: провести анализ ассоциаций полиморфного локуса rs17782313 гена рецептора меланокортина 4-го типа MC4R у больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) в этнической группе татар (Республика Башкортостан), определить типы нарушений пищевого поведения у пациентов с СД2 и их взаимосвязь с аллельными вариантами гена MC4R (rs17782313).

Материал и методы: генотипирование по полиморфному маркеру rs17782313 гена MC4R проведено с использованием полимеразной цепной реакции синтеза ДНК в двух группах: у 190 здоровых лиц (39 мужчин и 151 женщина, средний возраст 55,3±9,8 года) и у 200 пациентов с СД2 (57 мужчин и 143 женщины, средний возраст 59,2±9,5 года). Пищевое поведение оценивалось с использованием опросника DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire — Голландский опросник пищевого поведения) у 134 лиц контрольной группы и 83 пациентов с СД2. Все испытуемые были этническими татарами, жителями Республики Башкортостан. Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерных программ Statistica 6.0 и SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Показатель отношения шансов (ОШ) рассчитан на онлайн-сервисе (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

Результаты исследования: в группе пациентов с СД2 выявлена более высокая частота встречаемости генотипа CC полиморфного локуса гена MC4R (rs17782313) по сравнению с контрольной группой (6,0% против 2,1% соответственно; $p=0,0444$). У пациентов с СД2 по сравнению с лицами без диабета были выше показатели DEBQ по шкале «Эмоциогенное пищевое поведение» ($p=0,00001$), но ниже по шкалам «Ограничительное пищевое поведение» ($p=0,0001$) и «Экстернальное пищевое поведение» ($p=0,0047$). Аллельные варианты гена MC4R (rs17782313) не показали ассоциацию с типом пищевого поведения у пациентов с СД2 и у лиц контрольной группы.

Заключение: генотип CC полиморфного локуса гена MC4R (rs17782313) является маркером повышенного риска развития СД2 в этнической группе татар (ОШ=2,9; $p=0,0444$). Механизм, посредством которого аллельные варианты гена MC4R (rs17782313) влияют на развитие СД2, требует дальнейшего изучения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа, пищевое поведение, голландский опросник, DEBQ, ген рецептора меланокортина 4-го типа, эмоциогенное пищевое поведение, экстернальное пищевое поведение, ограничительное пищевое поведение, генетическая предрасположенность, татарская этническая группа.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Авзалетдинова Д.Ш., Моругова Т.В., Шарипова Л.Ф., Кочетова О.В. Пищевое поведение пациентов с сахарным диабетом 2 типа и полиморфизм гена рецептора меланокортина. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):318–323. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323.

Eating behavior in patients with type 2 diabetes and melanocortin receptor gene polymorphism

D.Sh. Avzaletdinova¹, T.V. Morugova¹, L.F. Sharipova¹, O.V. Kochetova²¹Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation²Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, Ufa, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to analyze the associations of rs17782313 polymorphism of melanocortin type 4 receptor (MC4R) gene in patients with type 2 diabetes (T2D) in Tatar ethnic group (Republic of Bashkortostan) and to determine the types of eating disorders in T2D patients and their association with MC4R allelic variants (rs17782313).

Patients and Methods: MC4R rs17782313 gene polymorphism was genotyped by polymerase chain reaction (PCR) in 190 healthy individuals (39 men and 151 women, mean age 55.3±9.8 years) and 200 patients with T2D (57 men and 143 women, mean age 59.2±9.5 years). Eating behavior was assessed using the Dutch Eating Behaviour Questionnaire (DEBQ) in 134 controls and 83 patients with T2D. All individuals belonged to the Tatar ethnic group and lived in the Republic of Bashkortostan. Statistical analysis was performed using Statistica 6.0 and SNPStats software (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Odds ratio (OR) was calculated using online platform (https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php).

Results: higher prevalence of C/C genotype of MC4R rs17782313 gene polymorphism was revealed in T2D patients compared to the controls (6.0% vs. 2.1%, respectively, $p=0.0444$). T2D patients were characterized by higher “Emotional eating” scores ($p<0.00001$) but lower “Restrictive eating” scores ($p=0.0001$) and “External eating” scores ($p<0.0047$) compared to healthy individuals. MC4R allelic variants (rs17782313) did not demonstrate any associations with eating behavior types in either T2D patients or controls.

Conclusion: *C/C genotype of rs17782313 MC4R gene polymorphism is a marker of higher risk of T2D in Tatar ethnic group (OR=2.9, p=0,0444). The mechanisms by which MC4R allelic variants (rs17782313) affect T2D pathogenesis require further studies.*

KEYWORDS: *type 2 diabetes, eating behavior, Dutch Eating Behavior Questionnaire, DEBQ, melanocortin receptor type 4 gene, emotional eating, external eating, restrictive eating, genetic susceptibility, Tatar ethnic group.*

FOR CITATION: *Avzaletdinova D.Sh., Morugova T.V., Sharipova L.F., Kochetova O.V. Eating behavior in patients with type 2 diabetes and melanocortin receptor gene polymorphism. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):318–323. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-318-323.*

ВВЕДЕНИЕ

Управление сахарным диабетом 2 типа (СД2) — один из приоритетных вопросов медицины, что связано с ранней инвалидизацией таких пациентов и чрезвычайно высокой прогрессией заболеваемости во всем мире. СД2 — классическое многофакторное заболевание, когда манифестация наступает как апофеоз взаимодействия множества триггеров, как средовых, так и генетически обусловленных. В качестве одного из модифицируемых факторов риска СД2 выделяют лишний вес, что послужило мотивом для введения в медицинскую терминологию понятия «diabesity» (англ. «diabetes» — диабет, «obesity» — ожирение) [1].

В свою очередь, в этиопатогенез ожирения вовлечено множество факторов, включая особенность пищевого поведения и генетическую предрасположенность [2, 3].

Молекулярно-генетические механизмы СД2 и ожирения пересекаются: по данным полногеномных исследований, шесть генетических локусов, ассоциированных с ожирением, предрасполагают также и к развитию СД2, и среди них — ген рецептора к меланокортину 4-го типа (*MC4R*) [4–9]. При этом механизм, посредством которого осуществляется влияние гена *MC4R* на предрасположенность к ожирению и СД2, не ясен.

Ген *MC4R* экспрессируется в ядрах гипоталамуса, вовлечен в сигнальный путь «лептин — меланокортин», регулирует аппетит, потребление пищи и поддержание энергетического гомеостаза путем интеграции сигналов его агониста α -меланоцитстимулирующего гормона и его антагониста — *agouti*-связанного пептида, что продемонстрировано на мышах [10]. Результатом стимуляции рецепторов меланокортина мозга являются снижение потребления пищи и потеря веса.

На основании вышеизложенного нами была выдвинута гипотеза, что ассоциация полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R* с СД2 реализуется через его влияние на пищевое поведение у пациентов с СД2.

Цели исследования: провести анализ ассоциаций полиморфного локуса *rs17782313* гена рецептора меланокортина 4-го типа *MC4R* у больных СД2 в этнической группе татар (Республика Башкортостан), определить типы нарушений пищевого поведения у пациентов с СД2 и их взаимосвязь с аллельными вариантами гена *MC4R* (*rs17782313*).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено в два этапа. На первом этапе в исследовании участвовали 390 человек. Из них группу контроля составили 190 человек без клинических и лабораторных признаков СД (151 женщина и 39 мужчин), средний возраст составил 55,3±9,8 года. Во вторую группу вошли 200 пациентов с СД2 (143 женщины и 57 мужчин), средний возраст составил 59,2±9,5 года. Все испытуемые были этническими татарами и проживали в Республике Башкортостан.

На данном этапе было проведено молекулярно-генетическое исследование. ДНК выделяли из венозной крови методом фенольно-хлороформной экстракции. Амплификацию локуса гена *MC4R* (*rs17782313*) проводили с помощью метода полимеразной цепной реакции синтеза ДНК на амплификаторах «Терцик» (ДНК-технология, Россия) и Gene Amp 2700 (Applied Biosystems, США). Последовательности специфических олигонуклеотидных праймеров, размеры амплифицируемых фрагментов представлены в доступной литературе. Для определения нуклеотидных замен проводили гидролиз амплифицированных фрагментов ДНК рестриктазой *VspI* при температуре 37 °С. Фрагменты ДНК после амплификации и рестрикции разделяли при помощи электрофореза в 7% полиакриламидном геле.

После окончания электрофореза гель окрашивали раствором бромистого этидия и визуализировали в проходящем ультрафиолетовом свете. Фиксацию результатов электрофореза проводили с использованием геле-документирующей системы Quantum (Viber Lourmat, Франция).

Второй этап исследования заключался в оценке пищевого поведения. В него вошли 217 человек, случайно отобранных из участников первого этапа. Из них группу контроля составили 134 человека без клинических и лабораторных признаков СД (105 женщин и 29 мужчин), средний возраст составил 55,0±10,2 года. В группу пациентов с СД2 вошли 83 человека (62 женщины и 21 мужчина), средний возраст составил 59,0±9,9 года.

У всех участников второго этапа определяли рост и вес, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ) как соотношение массы тела (кг) к росту (м²), определяли степень ожирения по классификации Всемирной организации здравоохранения.

Для анкетирования были использованы следующие опросники пищевого поведения.

1. Голландский опросник пищевого поведения DEBQ (The Dutch Eating Behaviour Questionnaire) — позволяет диагностировать типы пищевого поведения: ограничительный, эмоциогенный, экстернальный [11]. Лица с ограничительным пищевым поведением ограничивают себя в приеме пищи, что приводит к «диетической депрессии». Для эмоциогенного пищевого поведения характерно появление аппетита как реакция на негативные эмоциональные переживания. Экстернальное пищевое поведение характеризуется возникновением желания поесть под воздействием внешнего вида и запаха еды, а также при виде людей, принимающих пищу. У лиц без ожирения пищевое поведение в среднем оценивается в следующих значениях: ограничительное — 2,4 балла, эмоциогенное — 1,8 балла, экстернальное — 2,7 балла. При превышении этих показателей диагностируются нарушения пищевого поведения.

- Тест отношения к приему пищи EAT-26 (Eating Attitudes Test) — позволяет проводить скрининг нервной анорексии и нервной булимии (расстройство пищевого поведения соответствует сумме баллов более 20).
- Опросник для исследования уровня импульсивности В.А. Лосенкова — позволяет определить показатель импульсивности (ПИ). Если ПИ находится в диапазоне 66–80, то импульсивность выражена сильно, ПИ в диапазоне 35–65 свидетельствует об умеренной импульсивности, а если ПИ равен 34 и меньше, то импульсивность низкая. Высокий ПИ встречается у людей с недостаточным уровнем самоконтроля.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием компьютерных программ Statistica 6.0 и SNPStats (<https://www.snpstats.net/start.htm>). Вычислялись средние арифметические величины (m), стандартные отклонения (σ), 95% доверительные интервалы. Показатель отношения шансов рассчитывали на онлайн-сервисе https://www.medcalc.org/calc/odds_ratio.php.

Протокол исследования одобрен комитетом по этике ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Все лица, участвовавшие в исследовании, подписывали информированное согласие, утвержденное комитетом по этике ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На первом этапе исследования, при изучении полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R* в этнической группе татар выявлены статистически значимые различия в распределении частоты генотипа *CC* ($p=0,0444$) между группой пациентов с СД2 и контрольной группой. Генотип *CC* чаще встречался в выборке больных, что позволяет отнести его к маркеру повышенного риска СД2 в этнической группе татар (табл. 1).

Второй этап. У исследуемых пациентов с СД2 ИМТ в среднем составил $29,7 \pm 5,2$ кг/м² (от 22,6 до 38,0 кг/м²), из них у 8 (9,6%) наблюдалась избыточная масса тела, у 17 (20,5%) — ожирение 1-й степени, у 34 (41,0%) — ожирение 2-й степени, у 21 (25,3%) — ожирение 3-й степени и у 3 (3,6%) — ожирение 4-й степени. Ни один из пациентов не имел нормальной массы тела.

У лиц контрольной группы ИМТ в среднем составил $28,7 \pm 4,9$ кг/м² (от 20,0 до 47,5 кг/м²), из них у 60 (44,8%) наблюдалась избыточная масса тела, у 31 (23,2%) — ожирение 1-й степени, у 11 (8,2%) — ожирение 2-й степени, у 3 (2,2%) — ожирение 3-й степени, у 1 (0,7%) — ожирение 4-й степени, нормальная масса тела была у 28 (20,9%) человек.

В контрольной группе ограничительное пищевое поведение диагностировано у 96 человек (71%), эмоциогенное — у 114 (85%), экстернальное — у 106 человек (79%). В группе пациентов с СД2 ограничительное поведение выявлено у 60 (72%), эмоциогенное — у 78 (93%), экстернальное — у 73 (87%) человек. Несмотря на то, что среди пациентов с СД2 выше доля лиц с эмоциогенным и экстернальным поведением, данные отличия не достигали статистической значимости ($p=0,0508$ и $p=0,1022$ соответственно).

При сравнительном анализе показателей пищевого поведения отмечено, что средние значения показателей пищевого поведения отличались у пациентов двух групп по шкалам «Ограничительное пищевое поведение» ($p=0,0001$), «Эмоциогенное пищевое поведение» ($p=0,00001$) и «Экстернальное пищевое поведение» ($p=0,0047$) (табл. 2).

По опроснику уровня импульсивности В.А. Лосенкова также имелись достоверные различия ($p=0,0001$) между группой контроля и пациентами с СД2. Вместе с тем, несмотря на то, что ПИ выше в группе контроля (61,0 против 47,0), испытуемые обеих групп имели средний уровень импульсивности (см. табл. 2).

Показатели опросника EAT-26 не отличались в группе контроля и у пациентов с СД2 и свидетельствовали об отсутствии таких расстройств пищевого поведения, как анорексия и булимия (см. табл. 2).

В таблице 3 приведены данные анализа ассоциаций полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R* с типами пищевого поведения в группе контроля и у пациентов с СД2. Достоверных отличий не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Данные крупных метаанализов полногеномных исследований, выполненных в европейских и азиатских популяциях, подтверждают роль аллельных вариантов гена *MC4R* (*rs17782313*) в развитии СД2 [6–8]. В Российской Федерации показана ассоциация другого полиморфно-

Таблица 1. Анализ ассоциации полиморфизма *rs17782313* гена *MC4R* с риском СД2 у этнических татар
Table 1. The analysis of the association of *rs17782313* *MC4R* gene polymorphism and T2D risk in Tatars

Генотип / Аллель Genotype / allele	Контроль / Controls		Больные СД2 / T2D patients		p	ОШ (95% ДИ) OR (95% CI)
	n	$p_i \pm s_{pi} \%$	n	$p_i \pm s_{pi} \%$		
CC	4	2,1±1,0	12	6,0±1,6	0,0444	2,9 (0,9-9,3)
CT	73	38,4±3,5	71	35,5±3,3	0,3112	1,1 (0,7-1,7)
TT	113	59,4±3,5	117	58,5±3,4	0,4633	0,9 (0,6-1,4)
C	81	21,3±2,1	95	23,7±2,1	0,4671	1,1 (0,8-1,6)
T	299	78,6±2,1	305	76,2±2,1	0,4671	0,8 (0,6-1,2)
N	190		200		—	—

Примечание. p_i — частота встречаемости аллеля или генотипа; s_{pi} — ошибка частоты; ОШ — отношение шансов; 95% ДИ — 95% доверительный интервал; n — численность; p — вероятность нулевой гипотезы; N — объем выборки.

Note. p_i — allele or genotype prevalence; s_{pi} — standard error of prevalence; OR — odds ratio; 95% CI — 95% confidence interval; n — number; p — the probability of null hypothesis; N — sample size.

Таблица 2. Сравнительный анализ показателей пищевого поведения у пациентов с СД2 и пациентов группы контроля**Table 2.** Comparative analysis of eating behavior scores in T2D patients and controls

Показатель Score	Группа контроля Controls (n=134), m±σ (min-max)	Пациенты с СД2 T2D patients (n=83), m±σ (min-max)	p
Ограничительное поведение (по DEBQ) DEBQ (restrictive)	3,3±0,9 (1,2-5,8)	2,8±0,7 (1,0-5,6)	0,0001
Эмоциогенное поведение (по DEBQ) DEBQ (emotional)	3,1±0,9 (1,0-6,0)	4,9±1,0 (1,8-6,5)	0,00001
Экстернальное поведение (по DEBQ) DEBQ (external)	3,7±0,8 (1,8-5,8)	3,3±0,7 (2,2-5,8)	0,0047
Отношение к приему пищи (EAT-26) Eating Attitudes Test (EAT-26)	3,0±0,9 (1,0-6,0)	3,0±0,9 (1,0-6,0)	0,142
Показатель импульсивности (по В.А. Лосенкову) Impulsivity (according to V.A. Losenkov)	61,0±11,6 (33,0-80,0)	47,0±16,4 (16,0-79,0)	0,0001

го локуса гена *MC4R* (*rs571312*) с СД2 у русских жителей г. Тюмени [9]. Исследований по анализу ассоциаций участка *rs17782313* гена *MC4R* с СД2 в других популяциях РФ в доступной литературе нет.

С другой стороны, варианты гена *MC4R* *rs17782313* являются одними из наиболее значимых в этиологии ожирения. Так, взаимосвязь минорного аллеля С полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R* с повышенным ИМТ неоднократно продемонстрирована в исследованиях [12–15].

Несмотря на то, что взаимосвязь гена *MC4R* с массой тела и СД2 неоднократно подтверждена многочисленными исследованиями, точный механизм данного влияния не установлен. Существует точка зрения, согласно которой ген *MC4R* взаимодействует с серотониновыми и дофаминовыми рецепторами, что объясняет возможное участие его в регуляции настроения [16]. Использование антидепрессанта фенфлурамина (агониста серотониновых 2С-рецепторов) у мышей с выключенным геном *MC4R* показало снижение эффекта антидепрессанта [17]. На молекулярном уровне было подтверждено, что при стресс-индуцированной адаптации запускается синаптическая передача сигналов с участием гена *MC4R* в зоны мозга, связанные с вознаграждением и повышенной выработкой дофамина [18]. Исследования на животных показали, что дефицит рецепторов к меланокортину 4-го типа может приводить как к повышенному потреблению пищи в целом, так и к предпочтению жирной пищи [19–20].

Полиморфизм *rs17782313* связан с депрессивным настроением и обусловленным им увеличением приема пищи [21]. В двух исследованиях чилийских детей, страдающих ожирением и имеющих генотип СС полиморфизма *rs17782313*, было показано увеличение пищевого удовольствия при употреблении сладкой пищи [22–23]. Исследования как на животных моделях, так и на людях выявили ассоциацию полиморфизма *rs17782313* гена *MC4R* с употреблением алкоголя [24].

Рядом авторов получены данные о роли локуса *rs17782313* гена *MC4R* в формировании нарушений пищевого поведения по типу переедания, а также в развитии депрессии. Horstmann A. et al. (2013) обнаружили, что у гомозиготных носителей аллеля С увеличен объем серого вещества в структурах головного мозга, регулирующих пищевое поведение, а также выше показатели эмоционального переедания, причем данная взаимосвязь прослеживалась только у женщин [25].

Yilmaz Z. et al. (2015) впервые сообщили о том, что ассоциация полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R* (аллель С) с повышенным ИМТ реализуется через его взаимосвязь с эмоциогенным пищевым поведением [21].

Таблица 3. Ассоциация пищевого поведения и полиморфизма *rs17782313* гена *MC4R* в группе контроля и у пациентов с СД2
Table 3. The associations of eating behavior and *rs17782313* *MC4R* gene polymorphism in T2D patients and controls

Группа Group	Показатель, m±σ, баллов Score	Генотип / Genotype			p
		СС	СТ	ТТ	
Контроль Controls	DEBQ (ограничительное) / DEBQ (restrictive)	3,35±0,55	3,41±0,15	3,29±0,12	0,83
	DEBQ (эмоциогенное) / DEBQ (emotional)	2,9±0,3	3,49±0,16	3,22±0,11	0,30
	DEBQ (экстернальное) / DEBQ (external)	4,1±0,1	3,81±0,14	3,76±0,1	0,84
	EAT-26	3,5±0,5	2,76±0,12	2,81±0,13	0,56
	Импульсивность / Impulsivity	49,5±10,5	61,04±1,62	60,82±1,42	0,39
СД2 T2D	DEBQ (ограничительное) / DEBQ (restrictive)	3,0±0,31	2,93±0,10	2,85±0,13	0,86
	DEBQ (эмоциогенное) / DEBQ (emotional)	3,77±0,81	4,32±0,21	4,56±0,16	0,38
	DEBQ (экстернальное) / DEBQ (external)	3,63±0,38	3,59±0,16	3,51±0,10	0,91
	EAT-26	2,33±0,33	2,81±0,22	2,67±0,12	0,67
	Импульсивность / Impulsivity	54±10,5	51±2,86	48,71±2,49	0,76

Необходимо отметить, что в доступной литературе нет работ, посвященных анализу пищевого поведения в зависимости от полиморфных вариантов *rs17782313* гена *MC4R* у больных СД2, все исследования выполнены либо на здоровых добровольцах, либо же критерием исключения служило только наличие психических заболеваний.

Мы предположили, что локус *rs17782313* гена *MC4R* ассоциирован с нарушениями пищевого поведения в группе пациентов с СД2. В нашем исследовании не было обнаружено взаимосвязи варибельного участка *rs17782313* гена *MC4R* с нарушениями пищевого поведения у лиц без диабета и у пациентов с СД2. Возможно, необходимо провести оценку пищевого поведения с использованием других методов либо увеличить число испытуемых лиц.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленном исследовании показано, что маркером повышенного риска СД2 в этнической группе татар является генотип *CC* по полиморфному локусу *rs17782313* гена рецептора меланокортина 4-го типа, что согласуется с данными работ, проведенных на популяциях европейцев и азиатов.

Выявлено, что для пациентов с СД2 характерны более высокие показатели по шкалам пищевого поведения по типу переедания, когда желание поесть стимулирует не реальное чувство голода, а внешний вид еды, ее запах, текстура, либо вид людей, принимающих пищу, либо оно является ответом на негативное эмоциональное состояние.

Несмотря на имеющиеся литературные данные о взаимосвязи полиморфного локуса *rs17782313* гена *MC4R* с пищевым поведением, посредством чего реализуется риск развития ожирения, мы не выявили ассоциаций участка гена *MC4R* (*rs17782313*) с пищевым поведением у пациентов с СД2 и лиц контрольной группы.

Таким образом, можно заключить, что продукт гена *MC4R* вовлечен сразу в несколько звеньев патогенеза СД2, что реализуется в ассоциации его полиморфизмов с СД2.

Источник финансирования

Работа получила частичную финансовую поддержку Российского фонда фундаментальных исследований (№ 20-013-00261) и Министерства науки и высшего образования Российской Федерации НИР № ААА-А-16-116020350031-4.

Funding

The study is partially supported by the Russian Foundation for Basic Research (research project No. 20-013-00261) and the Ministry of Science and Higher Education of Russian Federation (research project No. ААА-А-16-116020350031-4).

Литература/References

- Colagiuri S. Diabetes: therapeutic options. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(6):463–473. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01182.x.
- Michaud A., Vainik U., Garcia-Garcia I., Dagher A. Overlapping neural endophenotypes in addiction and obesity. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017;8:127. DOI: 10.3389/fendo.2017.00127.
- Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I. et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature.* 2015;518:197–206. DOI: 10.1038/nature14177.
- Li H., Kilpeläinen T.O., Liu C. et al. Association of genetic variation in *FTO* with risk of obesity and type 2 diabetes with data from 96,551 East and South Asians. *Diabetologia.* 2012;55:981–995. DOI: 10.1007/s00125-011-2370-7.

- Thorleifsson G., Walters G.B., Gudbjartsson D.F. et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet.* 2009;41:18–24. DOI: 10.1038/ng.274.
- Voight B.F., Scott L.J., Steinthorsdottir V. et al. Twelve type 2 diabetes susceptibility loci identified through large-scale association analysis. *Nat Genet.* 2010;42:579–589. DOI: 10.1038/ng.609.
- Cho Y.S., Chen C.H., Hu C. et al. Meta-analysis of genome-wide association studies identifies eight new loci for type 2 diabetes in East Asians. *Nat Genet.* 2011;44:67–72. DOI: 10.1038/ng.1019.
- Xi B., Takeuchi F., Chandak G.R. et al. Common polymorphism near the *MC4R* gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals. *Diabetologia.* 2012;55:2660–2666. DOI: 10.1007/s00125-012-2655-5.
- Вахромеева К.А., Суплотова Л.А., Носиков В.В. Полиморфные генетические маркеры сахарного диабета 2-го типа в русской популяции. *Проблемы эндокринологии.* 2016;5:10–11. [Vahromeeva K.A., Suplotova L.A., Nosikov V.V. Polymorphic genetic markers of type 2 diabetes mellitus in the Russian population. *Problemy endocrinologii.* 2016;5:10–11 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/probl201662510-11.
- Ellacott K.L., Cone R.D. The role of the central melanocortin system in the regulation of food intake and energy homeostasis: lessons from mouse models. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci.* 2006;361:1265–1274. DOI: 10.1098/rstb.2006.1861.
- Van Strien T. Causes of emotional eating and matched treatment of obesity. *Current diabetes reports.* 2018;18(6):35. DOI: 10.1007/s11892-018-1000-x.
- Kochetova O.V., Korytina G.F., Akhmadishina L.Z. et al. Association of polymorphic variants of *FTO* and *MC4R* genes with obesity in a Tatar population. *Genetika.* 2015;51:248–255.
- Hong J., Shi J., Qi L. et al. Genetic susceptibility, birth weight and obesity risk in young Chinese. *Int J Obes.* 2013;37:673–677. DOI: 10.1038/ijo.2012.87.
- Hong K.W., Oh B. Recapitulation of genome-wide association studies on body mass index in the Korean population. *Int J Obes.* 2012;36:1127–1130. DOI: 10.1038/ijo.2011.202.
- Sull J.W., Lee M., Jee S.H. Replication of genetic effects of *MC4R* polymorphisms on body mass index in a Korean population. *Endocrine.* 2013;44(3):675–679. DOI: 10.1007/s12020-013-9909-y.
- Xu Y., Jones J.E., Lauzon D.A. et al. A serotonin and melanocortin circuit mediates *D-fenfluramine* anorexia. *J Neurosci.* 2010;30:14630–14634. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5412-09.2010.
- Rowland N.E., Fakhar K.J., Robertson K.L., Haskell-Luevano C. Effect of serotonergic anorectics on food intake and induction of Fos in brain of mice with disruption of melanocortin 3 and/or 4 receptors. *Pharmacol Biochem Behav.* 2010;97:107–111. DOI: 10.1016/j.pbb.2010.03.008.
- Lim B.K., Huang K.W., Grueter B.A. et al. Anhedonia requires *MC4R*-mediated synaptic adaptations in nucleus accumbens. *Nature.* 2012;487:183–189. DOI: 10.1038/nature11160.
- Srisai D., Gillum M.P., Panaro B.L. et al. Characterization of the hyperphagic response to dietary fat in the *MC4R* knockout mouse. *Endocrinology.* 2011;152:890–902. DOI: 10.1210/en.2010-0716.
- Atalayer D., Robertson K.L., Haskell-Luevano C. et al. Food demand and meal size in mice with single or combined disruption of melanocortin type 3 and 4 receptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2010;298: R1667–R1674. DOI: 10.1152/ajpregu.00562.2009.
- Yilmaz Z., Davis C., Loxton N.J. et al. Association between *MC4R rs17782313* polymorphism and overeating behaviours. *Int J Obes (Lond).* 2015;39(1):114–120. DOI: 10.1038/ijo.2014.79.
- Valladares M., Dominguez-Vasquez P., Obregon A.M. et al. Melanocortin-4 receptor gene variants in Chilean families: association with childhood obesity and eating behavior. *Nutr Neurosci.* 2010;13:71–78. DOI: 10.1179/147683010X12611460763643.
- Ho-Urriola J., Guzman-Guzman I.P., Smalley S.V. et al. Melanocortin-4 receptor polymorphism *rs17782313*: Association with obesity and eating in the absence of hunger in Chilean children. *Nutrition.* 2014;30:145–149. DOI: 10.1016/j.nut.2013.05.030.
- Navarro M., Lerma-Cabrera J.M., Carvajal F. et al. Assessment of voluntary ethanol consumption and the effects of a melanocortin (MC) receptor agonist on ethanol intake in mutant *C57BL/6j* mice lacking the MC-4 receptor. *Alcohol Clin Exp Res.* 2011;35:1058–1066. DOI: 10.1111/j.1530-0277.2011.01438.x.
- Horstmann A., Kovacs P., Kabisch S. et al. Common genetic variation near *MC4R* has a sex-specific impact on human brain structure and eating behavior. *PLoS One.* 2013;8: e74362. DOI: 10.1371/journal.pone.0074362.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Авзалетдинова Диана Шамилевна — к.м.н., доцент кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0002-1590-6433.

Моругова Татьяна Вячеславовна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0001-7405-486X.

Шарипова Ляйсан Фаритовна — аспирант кафедры эндокринологии, ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, 450008, Россия, г. Уфа, ул. Ленина, д.3; ORCID iD 0000-0003-4866-0983.

Кочетова Ольга Владимировна — к.б.н., научный сотрудник, ИБГ УФИЦ РАН, 450054, Россия, г. Уфа, пр-т Октября, д.71, лит. 1Е; ORCID iD 0000-0003-2071-0969.

Контактная информация: Авзалетдинова Диана Шамилевна, e-mail: hypocrat@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 02.08.2020, поступила после рецензирования 16.08.2020, принята в печать 03.09.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Diana Sh. Avzaletdinova — *Cand. of Sci. (Med.)*, Associate Professor of the Department of Endocrinology, Bashkir State Medical University, 3, Lenin str., Ufa, 450000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-1590-6433.

Tat'yana V. Morugova — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor, Head of the Department of Endocrinology, Bashkir State Medical University, 3, Lenin str., Ufa, 450000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-7405-486X.

Lya'san F. Sharipova — *postgraduate student of the Department of Endocrinology*, Bashkir State Medical University, 3, Lenin str., Ufa, 450000, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4866-0983.

Olga V. Kochetova — *Cand. of Sci. (Biol.)*, researcher, Institute of Biochemistry and Genetics of Ufa Scientific Center of the Russian Academy of Sciences, 71, Oktyabrya av., Ufa, 450054, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2071-0969.

Contact information: Diana Sh. Avzaletdinova, e-mail: hypocrat@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 02.08.2020, revised 16.08.2020, accepted 03.09.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-324-328

Вклад вариабельности гликемии и страха гипогликемических состояний в контроль сахарного диабета 1 типа

А.Р. Волкова, М.Е. Черная, В.С. Мозгунова, М.Б. Дурдыева, А.В. Лискер

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение: в настоящее время уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) далеко не всегда позволяет составить представление о качестве контроля гликемии. В связи с этим в последние годы активно изучаются показатели вариабельности гликемии (ВГ) у больных СД. Значимый вклад в формирование гликемического профиля пациента вносит психологическая составляющая: страх гипогликемии и ее последствий может снижать мотивацию пациента к достижению целевых значений гликемии и HbA1c, а также приверженность лечению.

Цель исследования: изучить параметры ВГ у пациентов с СД 1 типа с целевыми и нецелевыми уровнями HbA1c и влияние уровня страха гипогликемических состояний на контроль СД.

Материал и методы: в исследование включено 78 пациентов с СД 1 типа, получающих разные виды инсулинотерапии (режим множественных инъекций инсулина, терапия постоянной подкожной инфузией инсулина). В зависимости от уровня HbA1c пациенты были разделены на 2 группы: группу 1 (достигшие индивидуального целевого уровня HbA1c, n=13) и группу 2 (не достигшие индивидуального целевого уровня HbA1c, n=65). У всех пациентов определяли уровень HbA1c, оценивали показатели ВГ с использованием системы iPro-2 (Medtronic, Ирландия), а также проверяли пациентов по шкале страха гипогликемии (Hypoglycemia fear scale-II, HFS-II).

Результаты исследования: у больных в группе 1 время нахождения в целевом диапазоне гликемии было значимо больше, а внутрисуточная ВГ — значимо меньше, чем в группе 2 (p=0,013, p=0,023 соответственно). У пациентов с невысоким уровнем страха гипогликемии уровень HbA1c был ниже (p=0,006), частота тяжелых гипогликемий в анамнезе и длительность СД — меньше.

Заключение: исследование ВГ может дать более полное представление о контроле СД у пациентов с любым уровнем HbA1c. За счет оптимизации лечебной тактики и применения шкалы страха гипогликемии представляется возможным уменьшить влияние частых эпизодов гипогликемии на ВГ и уровень HbA1c и повысить эффективность лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: вариабельность гликемии, гликированный гемоглобин, сахарный диабет, непрерывное мониторирование глюкозы, гипогликемия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Волкова А.Р., Черная М.Е., Мозгунова В.С. и др. Вклад вариабельности гликемии и страха гипогликемических состояний в контроль сахарного диабета 1 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):324–328. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-324-328.

Impact of glycemic variability and the fear of hypoglycemia on type 1 diabetes control

A.R. Volkova, M.E. Chernaya, V.S. Mozgunova, M.B. Durdyeva, A.V. Lisker

I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Background: currently, the level of HbA1c does not necessarily allow for the understanding of glycemic control. Considering this, glycemic variability (GV) is extensively studied in recent years. Psychological component has a significant impact on GV as the fear of hypoglycemia (FOH) and its consequences can reduce the motivation for achieving target glycemia and HbA1c as well as adherence to treatment.

Aim: to assess GV in patients with type 1 diabetes with the elevated and target levels of HbA1c and to analyze the effect of FOH on diabetes control.

Patients and Methods: 78 patients with type 1 diabetes who received insulin therapy (multiple daily injections or continuous subcutaneous insulin infusion) were enrolled. All patients were divided into two groups based on HbA1c levels, i.e., group 1 (patients who achieved individual HbA1c target level, n=13) and group 2 (patients who did not achieve individual HbA1c target level, n=65). HbA1c levels and GV were measured in all patients using iPRO™2 Professional CGM system (Medtronic, Ireland). In addition, FOH was evaluated using the Hypoglycemia Fear Survey II (HFS-II).

Results: in group 1, time in-range was significantly higher (p=0.013) while daily GV was significantly lower (p=0.023) than in group 2. HbA1c levels, the rate of severe hypoglycemia, and diabetes duration were lower among the patients with lower levels of FOH.

Conclusion: studying GV can provide better understanding of diabetes control in patients with any HbA1c level. Optimized treatment strategy using HFS-II can attenuate the effects of frequent hypoglycemia on GV and HbA1c levels and improve treatment efficacy.

KEYWORDS: glycemic variability, glycated hemoglobin, diabetes, continuous glucose monitoring, hypoglycemia.

FOR CITATION: Volkova A.R., Chernaya M.E., Mozgunova V.S. et al. Impact of glycemic variability and the fear of hypoglycemia on type 1 diabetes control. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):324–328. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-324-328.

ВВЕДЕНИЕ

Одной из приоритетных задач современной диабетологии является совершенствование методов оценки качества контроля гликемии и прогнозирования риска развития осложнений сахарного диабета (СД). В настоящее время «золотым стандартом» в оценке контроля СД остается определение гликированного гемоглобина (HbA1c). Известно, что HbA1c отражает средний уровень гликемии за предыдущие 12 нед., однако не учитывает степень отклонения гликемии от целевых значений: так, чередование гипогликемических и гипергликемических состояний может приводить к ложнонормальному уровню HbA1c.

Уровень HbA1c является важным скрининговым показателем, поскольку коррелирует с частотой развития микрососудистых осложнений СД, по данным фундаментальных исследований Diabetes Control and Complications Trial (Исследование контроля сахарного диабета и его осложнений) и United Kingdom Prospective Diabetes Study (Проспективное исследование сахарного диабета в Великобритании) [1–3]. Однако индивидуальные целевые значения HbA1c и целевые уровни гликемии не являются единственными показателями хорошего гликемического контроля [4]. Немаловажную роль играют характерные черты суточного профиля гликемической кривой. Важно отметить, что, по данным исследования A. Borkowska et al. (2017), HbA1c не отражает вариабельность уровня глюкозы в крови и не связан с колебаниями гликемии [5]. В исследовании Tang et al. (2016) было выявлено, что у пациентов с хорошо контролируемым СД 2 типа (HbA1c <7,0%) вариабельность гликемии (ВГ) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и не зависит от уровня HbA1c [6]. Поэтому в последние годы активно используется показатель ВГ, который наиболее полноценно отражает качество гликемического контроля.

Оценка ВГ проводится по данным непрерывного мониторинга глюкозы (НМГ). Индекс SD (standard deviation — стандартное отклонение) наиболее просто вычисляется и часто используется, однако он не учитывает направление отклонения уровня глюкозы — в сторону гипо- или гипергликемии. Индекс MAGE (mean amplitude of glycemic excursions — средняя амплитуда колебаний гликемии) характеризует амплитуду гликемических колебаний и учитывает отклонения более 1 SD [7]. Индекс CONGA (continuous overall net glycemic action — непрерывное частично перекрывающееся изменение гликемии) выражает стандартное отклонение суммы разниц гликемии в выбранной точке времени и за n часов до нее при условии, что n составляет от 1 до 8 часов, используется для оценки ВГ в пределах суток [8]. Индекс MAG (mean absolute glucose — среднее абсолютное значение глюкозы) показывает среднюю скорость изменения гликемии и позволяет оценить отношение амплитуды колебаний гликемии ко времени [7]. Индекс LI (lability index — индекс лабильности) отражает риск гипогликемических состояний. Для расчета используются значения уровня гликемии в трех точках в течение дня, оцениваются колебания уровня глюкозы в двух последовательных промежутках времени [7]. Индекс TIR (time-in-range — время в целевом диапазоне) исследуется при НМГ и отражает время нахождения в диапазоне целевых значений гликемии. Международный консенсус по TIR рекомендует применение данного индекса как одной из терапевтических целей у пациентов с СД. Для взрослых пациентов рекомендовано значение TIR >70% при целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л [9].

Значимый вклад в формирование гликемического профиля пациента также вносит психологическая составляющая. Так, страх гипогликемии и ее последствий может снижать мотивацию пациента к достижению целевых значений гликемии и HbA1c, а также приверженность лечению. Во избежание гипогликемии пациенты вводят заведомо более низкие дозы инсулина, занижают количество хлебных единиц при подсчете дозы болюсного инсулина, что приводит к стойкой гипергликемии. Одним из проявлений страха гипогликемии также является избыточное потребление углеводов с целью «купирования» и превенции гипогликемии даже при ранних ее признаках. В 1987 г. для взрослых пациентов с СД 1 типа была разработана шкала страха гипогликемии (hypoglycemia fear scale, HFS) [10]. Шкала состояла из двух частей: первая часть оценивала поведение пациента, направленное на превенцию гипогликемии и ее последствий; вторая часть шкалы отражала уровень беспокойства, т. е. оценивала эмоциональные аспекты гипогликемии. Эта шкала была адаптирована для детей с СД 1 типа и их родителей [11]. Позже появилась обновленная версия шкалы для взрослых (HFS-II).

В настоящее время в России, согласно Алгоритмам оказания медицинской помощи больным СД [12], оценка ВГ по данным НМГ является лишь дополнительным методом контроля гликемии. Однако важно учитывать, что по уровню HbA1c далеко не всегда удается составить представление об истинном качестве контроля гликемии у пациента и правильно прогнозировать развитие осложнений СД. Таким образом, представляется крайне актуальным исследование ВГ у пациентов с разными уровнями HbA1c для оценки вклада ВГ в данный показатель.

Цель исследования: изучить параметры ВГ у пациентов с СД 1 типа с целевыми и нецелевыми уровнями HbA1c и влияние уровня страха гипогликемических состояний на контроль СД у данных пациентов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование включено 78 пациентов с СД 1 типа, применявших разные виды инсулинотерапии (множественные инъекции инсулина (МИИ) или постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ)). Пациенты были разделены на 2 группы: группу 1 составили пациенты, достигшие индивидуального целевого уровня HbA1c (n=13), группу 2 составили пациенты, не достигшие индивидуального целевого уровня HbA1c (n=65). Для 54% пациентов (n=42) целевым был уровень HbA1c <6,5%, для 46% (n=36) — <7,0%. Доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c, составила 16,7%. Группы были сопоставимы по возрасту пациентов (p=0,102) и длительности СД (p=0,327).

Группу 1 составили 13 пациентов (8 женщин и 5 мужчин) в возрасте от 18 до 42 лет (средний возраст 27,4±6,79 года). Целевой уровень HbA1c в данной группе составлял <6,5% для 8 пациентов и <7,0% для 5 пациентов. Уровень HbA1c у пациентов данной группы находился в пределах от 5,4% до 6,9% и в среднем составлял 6,26±0,53%. Длительность СД в этой группе была от 1 до 27 лет и в среднем составляла 12,5±8,97 года. Терапию методом ППИИ получали 53,8% пациентов (n=7), методом МИИ — 46,2% пациентов (n=6).

Группу 2 составили 65 пациентов (53 женщины и 17 мужчин) в возрасте от 18 до 66 лет (средний возраст 34,6±13,7 года). Уровень HbA1c у пациентов данной группы находился в пределах от 6,9% до 12,7% (в среднем

8,59±1,25%). Длительность СД была от 2 до 48 лет (в среднем 16,0±10,7 года). Терапию методом ППИИ получали 36,9% пациентов (n=24), методом МИИ — 63,1% пациентов (n=41).

Уровень HbA1c определяли иммунохимическим методом. Для оценки ВГ использовались данные НМГ тканевой жидкости iPro-2 (Medtronic, Ирландия) с применением сенсоров Enlite. Применялась шкала уровня страха гипогликемии HFS-II, адаптированная к русскому языку. Согласно Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным с СД, за тяжелую гипогликемию в анамнезе принимались гипогликемические состояния с когнитивным дефицитом, потребовавшие посторонней помощи [12].

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием пакета программ Statistica 13.3 for Windows. Для оценки нормальности распределения в группах использовался критерий Шапиро — Уилка. Результаты исследования показателей ВГ в группах пациентов с целевым и нецелевым уровнем HbA1c представлены в виде медианы, 1-го и 3-го квартилей. Для дальнейшего анализа использовался U-критерий Манна — Уитни. Критерием статистической значимости являлся показатель $p < 0,05$. Корреляционный анализ проводился с применением критерия ранговой корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были проанализированы различные показатели ВГ в исследуемых группах больных СД 1 типа. У пациентов в группе 1 индекс CONGA, отражающий внутрисуточную ВГ, был значимо ниже, чем в группе 2 ($p=0,023$). Значимо отличалось время нахождения гликемии в целевом диапазоне: индекс TIR в группе 1 в среднем составил 71,0% [56,0; 86,0], в группе 2 — 51,0% [33,0; 73,0] ($p=0,013$). Индексы SD, MAGE, MAG, LI значимо не отличались в исследуемых группах. Таким образом, у больных СД 1 типа с целевыми значениями HbA1c время нахождения в целевом диапазоне гликемии было значимо больше, а внутрисуточная лабильность гликемии (индекс CONGA) была значимо меньше, чем у больных с нецелевым уровнем HbA1c. Вероятно, уровень HbA1c в определенной степени ассоциирован с показателями ВГ (табл. 1).

С учетом полученных результатов построен график, отражающий средние уровни гликемии в течение суток в группе 1 и группе 2 (рис. 1).

Опрос об уровне страха гипогликемии прошли 39 пациентов (50%): 11 — из группы 1 и 28 — из группы 2. Уровень страха гипогликемии по шкале HFS-II составил от 53 до 90 баллов (в среднем 71,8±9,85 балла). У пациентов с целевым уровнем HbA1c уровень страха по шкале HFS-II составил от 54 до 89 баллов (в среднем 66,1±10,8 балла), в группе пациентов с нецелевым уровнем HbA1c — от 53 до 90 баллов (в среднем 74,1±8,64 балла). Таким образом, уровень страха гипогликемии был значимо выше у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c ($p=0,019$).

В зависимости от уровня страха гипогликемии по шкале HFS-II пациенты были разделены на 2 группы: 14 пациентов с невысоким уровнем страха гипогликемии (≤ 70 баллов) в возрасте от 18 до 55 лет (в среднем 27,7±9,89 года) и 25 пациентов с высоким уровнем страха гипогликемии (> 70 баллов) в возрасте от 20 до 63 лет (в среднем 37,2±14,8 года). Характеристика групп представлена в таблице 2.

Оценивалась связь уровня страха гипогликемии по шкале HFS-II и вида инсулинотерапии. У пациентов с ППИИ

Таблица 1. Показатели вариабельности гликемии у исследуемых пациентов

Table 1. Glycemic variability in the groups

Показатель Parameter	Группа 1 Group 1	Группа 2 Group 2	p
SD, ммоль/л SD, mmol/l	2,7 [1,6; 3,0]	2,7 [2,0; 3,2]	0,298
MAGE, ммоль/л MAGE, mmol/l	3,68 [2,5; 4,41]	3,93 [2,98; 5,33]	0,277
CONGA, ммоль/л CONGA, mmol/l	1,63 [1,59; 1,99]	2,54 [1,66; 3,81]	0,023*
MAG, (ммоль/л)/ч MAG, (mmol/l)/hour	1,17 [0,98; 1,37]	1,25 [1,02; 1,62]	0,610
LI, (ммоль/л) ² /ч LI, (mmol/l) ² /hour	12,1 [8,28; 13,0]	13,6 [9,19; 25,4]	0,184
TIR, %	71,0 [56,0; 86,0]	51,0 [33,0; 73,0]	0,013*

Примечание. * — Статистически значимые отличия между группами ($p < 0,05$).

Note. * — Significant differences between the groups ($p < 0.05$).

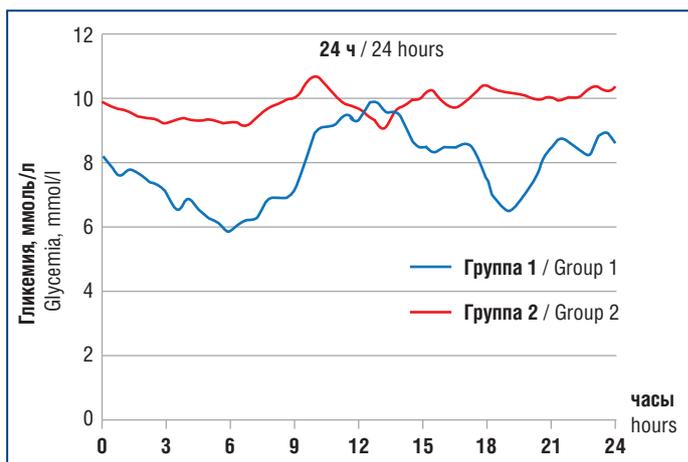


Рис. 1. Средние уровни гликемии в течение суток у пациентов с целевыми (группа 1) и нецелевыми (группа 2) уровнями HbA1c

Fig. 1. Mean 24-hour glycemia in patients who achieved (group 1) or did not achieved (group 2) target HbA1c levels

уровень страха гипогликемии был ниже и составил в среднем 69,6±10,4 балла, у пациентов с МИИ — 74,2±8,97 балла ($p=0,172$). Таким образом, в группе пациентов с невысоким уровнем страха гипогликемии уровень HbA1c был значимо ниже, чем в группе пациентов с высоким уровнем страха гипогликемии ($p=0,006$). У пациентов с высоким уровнем страха гипогликемии эпизоды тяжелой гипогликемии в анамнезе встречались чаще, длительность СД была выше, однако различия были статистически незначимы.

ОБСУЖДЕНИЕ

В данном исследовании проанализированы различные показатели амплитуды и времени гликемических колебаний у пациентов с целевыми и нецелевыми уровнями HbA1c. Взаимосвязь уровня HbA1c и индексов ВГ в настоящее время малоизученна. Уровень HbA1c, используемый

Таблица 2. Характеристика пациентов в зависимости от уровня страха гипогликемии и по шкале HFS-II
Table 2. Patient characteristics depending on FOFN (HFS-II)

Показатель Parameter	Невысокий уровень страха Low FOFN, n=14	Высокий уровень страха High FOFN, n=25	p
Длительность СД, лет Diabetes duration, years	10,9±7,24	17,0±10,9	0,089
Доля пациентов с тяжелыми гипогликемиями в анамнезе, % Percentage of patients with anamnestic severe hypoglycemia, %	42,8	72	0,091
Доля пациентов, получающих помповую инсулинотерапию, % Percentage of receiving pump insulin therapy, %	57,1	48	0,595
Доля пациентов с целевым HbA1c, % Percentage of patients with target HbA1c, %	64,3	8	<0,01*
HbA1c, %	7,34±1,93	8,18±1,15	0,006*

Примечание. * — Статистически значимые отличия между группами ($p < 0,05$).

Note. * — Significant differences between the groups ($p < 0.05$).

как скрининговый критерий контроля СД, остается достаточно информативным и экономически выгодным показателем. Тем не менее не редки клинические ситуации, когда уровень HbA1c нельзя использовать для оценки компенсации СД. Так, у многих пациентов HbA1c может быть ложно занижен из-за частых гипогликемических состояний. Также уровень HbA1c (отражающий среднее содержание глюкозы в крови) будет малоинформативен у пациентов с большой амплитудой изменений уровня гликемии. Показатели ВГ были ожидаемо хуже в группе пациентов, не достигших целевого уровня HbA1c. Тем не менее между группами статистически значимо отличались лишь индексы CONGA и TIR. Таким образом, уровень HbA1c достоверно отражает контроль гликемии не во всех клинических случаях. Применение НМГ с исследованием ВГ может дать более полное представление о контроле СД у пациентов с любым уровнем HbA1c.

Один из факторов, влияющих на значения ВГ и HbA1c, — страх гипогликемии. Пациенты склонны считать целевыми для себя более высокие уровни гликемии, поскольку ощущают явный психологический дискомфорт и ассоциированные психосоматические состояния при достижении уровней гликемии на нижней границе целевого диапазона. В целях профилактики гипогликемических состояний на фоне незапланированных физических нагрузок некоторые молодые пациенты с СД 1 типа, согласно анамнестическим данным, стремятся все время, проводимое вне дома, поддерживать гликемию на уровне 8–10 ммоль/л, несмотря на ожидаемо высокий уровень HbA1c. По данным опроса лиц с СД 1 типа, к некоторому снижению уровня страха гипогликемии может привести применение помповой инсулинотерапии методом

закрытой петли (closed loop system) [13]. В данном исследовании выявлен значимо меньший уровень HbA1c у пациентов с невысоким уровнем страха гипогликемии.

Использование в рутинной практике врача-эндокринолога шкалы оценки страха гипогликемии, вероятно, позволит предпринять своевременные меры, направленные на уменьшение страха гипогликемии. За счет более правильной лечебной тактики представляется возможным снизить влияние частых эпизодов гипогликемии на ВГ и уровень HbA1c, тем самым обеспечивая более эффективное достижение индивидуальных гликемических целей.

Выводы

1. У пациентов с СД 1 типа с целевыми уровнями HbA1c время нахождения в целевом диапазоне гликемии (TIR) было значимо больше, а лабильность гликемии (CONGA) значимо ниже, чем у пациентов с нецелевым уровнем HbA1c.
2. Индексы MAGE, MAG, LI, SD значимо не отличались у пациентов с СД 1 типа с целевыми и нецелевыми уровнями HbA1c.
3. Более высокий уровень страха гипогликемии выявлен у пациентов с СД 1 типа с тяжелыми эпизодами гипогликемии в анамнезе, длительным течением СД и неудовлетворительным контролем гликемии.

Литература

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the diabetes control and complications trial. *N Engl J Med.* 1993;329:978–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.
2. DCCT Research Group. The association between glycemic exposure and long-term diabetic complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995;44:968–983. DOI: 10.2337/diab.44.8.968.
3. UK Prospective Diabetes Study 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.
4. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract.* 2010;64(12):1705–1711. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02517.x.
5. Borkowska A., Szymańska-Garbacz E., Kwiecińska E. et al. Glucose variability and glycosylated hemoglobin HbA1c in type 1 and type 2 diabetes. *Clinical Diabetology.* 2017;6(2):48–56. DOI: 10.5603/DK.2017.0009.
6. Tang X., Li S., Wang Y. et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta.* 2016;461:146–150. DOI: 10.1016/j.cca.2016.08.004.
7. Варибельность гликемии при сахарном диабете. 2-е изд., испр. и доп. Под ред. В.В. Климонтова, Н.Е. Мякиной. Новосибирск: ИПЦ НГУ; 2018.
8. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Варибельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет.* 2014;(2):76–82. DOI: 10.14341/DM2014276-82.
9. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593–1603. DOI: 10.2337/dci19-0028.
10. Lam A.Y.R., Xin X., Tan W.B. et al. Psychometric validation of the hypoglycemia fear survey-II (HFS-II) in Singapore. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1): e000329. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000329.
11. Патракеева Е.М., Дуничева М.Н., Залевская А.Г. Страх гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом 1 типа. *Сахарный диабет.* 2014;(2):66–75. DOI: 10.14341/DM2014266-75.

12. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом, 9-й выпуск (дополненный). М.; 2019.

13. Волкова А.Р., Черная М.Е., Лискер А.В., Власова К.А. Анализ опыта применения инсулинотерапии методом закрытой петли у пациентов с сахарным диабетом 1-го типа в России. Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020;(9);1:35–41. DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-35-41.

References

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the diabetes control and complications trial. *N Engl J Med.* 1993;329:978–986. DOI: 10.1056/NEJM199309303291401.

2. DCCT Research Group. The association between glycemic exposure and long-term diabetic complications in the diabetes control and complications trial. *Diabetes.* 1995;44:968–983. DOI: 10.2337/diab.44.8.968.

3. UK Prospective Diabetes Study 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)07019-6.

4. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *Int J Clin Pract.* 2010;64(12):1705–1711. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2010.02517.x.

5. Borkowska A., Szymańska-Garbacz E., Kwiecińska E. et al. Glucose variability and glycated hemoglobin HbA1c in type 1 and type 2 diabetes. *Clinical Diabetology.* 2017;6(2);48–56. DOI: 10.5603/DK.2017.0009.

6. Tang X., Li S., Wang Y. et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta.* 2016;461:146–150. DOI: 10.1016/j.cca.2016.08.004.

7. Variability of glycemia in diabetes mellitus. 2nd ed., ISPR. and add. Ed. V.V. Klimantova, N.E. Myakinoy. Novosibirsk: CPI NSU; 2018 (in Russ.).

8. Klimontov V.V., Myakina N.E. Variability of glycemia in diabetes mellitus: a tool for assessing the quality of glycemic control and the risk of complications. *Sakharnyy diabet.* 2014;(2):76–82 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM2014276-82.

9. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations from the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care.* 2019;42(8):1593–1603. DOI: 10.2337/dci19-0028.

10. Lam A.Y.R., Xin X., Tan W.B. et al. Psychometric validation of the hypoglycemia fear survey-II (HFS-II) in Singapore. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1): e000329. DOI: 10.1136/bmjdr-2016-000329.

11. Patrakeeva E.M., Dunicheva M.N., Zalevskaya A.G. Fear of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes. *Diabetes.* 2014;(2):66–75 (in Russ.). DOI: 10.14341/DM2014266-75.

12. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus, 9 issue (supplemented). М.; 2019 (in Russ.).

13. Volkova A.R., Chernaya M.E., Lisker A.V., Vlasova K.A. Analysis of the experience of closed loop insulin therapy in patients with type 1 diabetes in Russia. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye.* 2020;(9);1:35–41 (in Russ.). DOI: 10.33029/2304-9529-2020-9-1-35-41.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Волкова Анна Ральфовна — д.м.н., профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-5189-9365.

Черная Мария Евгеньевна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0001-6567-6990.

Мозгунова Валентина Сергеевна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-0841-3438.

Дурдыева Мяхри Батыровна — клинический ординатор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-2944-1363.

Лискер Анна Владимировна — заведующая отделением эндокринологии, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0003-4295-1202.

Контактная информация: Волкова Анна Ральфовна, e-mail: volkova@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует. Статья поступила 06.07.2020, поступила после рецензирования 19.07.2020, принята в печать 02.08.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Anna R. Volkova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology, and Functional Diagnosis with Clinics, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5189-9365.*

Mariya E. Chernaya — *clinical resident of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology, and Functional Diagnosis with Clinics, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6567-6990.*

Valentina S. Mozgunova — *clinical resident of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology, and Functional Diagnosis with Clinics, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0841-3438.*

Myakhri B. Durdyeva — *clinical resident of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology, and Functional Diagnosis with Clinics, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-2944-1363.*

Anna V. Lisker — *Head of the Department of Endocrinology, clinical resident of the Department of Faculty Therapy with the Course of Endocrinology, Cardiology, and Functional Diagnosis with Clinics, I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, 6–8, Lev Tolstoy str., St. Petersburg, 197022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-4295-1202.*

Contact information: Anna R. Volkova, e-mail: volkova@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 06.07.2020, revised 19.07.2020, accepted 02.08.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-329-333

Морфологические особенности эндокриноцитов поджелудочной железы крыс с сахарным диабетом 2 типа при длительной терапии препаратами сульфонилмочевины

Т.П. Тучина¹, К.П. Скотникова¹, А.А. Вторушина², О.В. Рогоза¹, Р.В. Грозов¹, А.Ю. Бабенко¹, М.М. Галагудза¹

¹ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования: изучить морфологические изменения клеток островков поджелудочной железы при длительном применении препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) у крыс возрастом более 1 года с экспериментальным сахарным диабетом 2 типа (СД2).

Материал и методы: в эксперимент включались белые лабораторные крысы возрастом более 1 года (в проекции на человеческий возраст — около 40 лет). У крыс моделировался стрептозотоцин-никотинамид-индуцированный СД2. Животных разделили на группы: здоровый контроль, СД2 без лечения, СД2 с терапией глибенкламидом, СД2 с терапией гликлазидом. После окончания эксперимента проводилось иммуногистохимическое исследование с применением антител к инсулину, глюкагону, Ki-67. Морфометрический анализ проводился с использованием микрофотографий, оценивалось соотношение инсулин-, глюкагон-, Ki-67-позитивных клеток к площади островка.

Результаты исследования: к 24-й нед. эксперимента у животных, получающих глибенкламид, суммарный объем (СО) α -клеток к площади островка поджелудочной железы не изменился по сравнению с таковым у группы животных с СД2 без терапии ($p=0,75$). У животных, получавших гликлазид, было отмечено статистически значимое уменьшение количества α -клеток ($p=0,000004$) по сравнению с группой СД2 без терапии, которое стало сопоставимым с таковым в группе интактных животных. СО β -клеток не изменился ни в одной из групп ПСМ по сравнению с группой СД2 без терапии.

Заключение: полученные данные свидетельствуют о том, что у возрастных животных (возраст 12 мес.) с экспериментальным СД2 происходит изменение соотношения α - и β -клеток, аналогичное таковому у пациентов с СД2: уменьшение процента β -клеток и увеличение процента α -клеток. При этом длительная терапия ПСМ в данной экспериментальной модели не приводит к дополнительным изменениям количества и СО β -клеток: группы, получавшие ПСМ, оставались сопоставимы по объему β -клеток с группой СД2 при терапии 24 нед. Однако в случае приема гликлазида к 24-й нед. исследования наблюдалась нормализация СО α -клеток, их количество становилось сопоставимым с таковым в группе здорового контроля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: препараты сульфонилмочевины, альфа-клетки, бета-клетки, поджелудочная железа, сахарный диабет 2 типа.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Тучина Т.П., Скотникова К.П., Вторушина А.А. и др. Морфологические особенности эндокриноцитов поджелудочной железы крыс с сахарным диабетом 2 типа при длительной терапии препаратами сульфонилмочевины. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):329–333. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-329-333.

Morphology of pancreatic endocrine cells in rats with type 2 diabetes after the long-term treatment with sulphonylureas

T.P. Tuchina¹, K.P. Skotnikova¹, A.A. Vtorushina², O.V. Rogoza¹, R.V. Grozov¹, A.Yu. Babenko¹, M.M. Galagudza¹

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russian Federation

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russian Federation

ABSTRACT

Aim: to study the morphology of pancreatic islet cells in rats aged more than 1 year with experimental type 2 diabetes (T2D) that receive sulphonylureas for a long time.

Patients and Methods: albino laboratory rats aged more than 1 year (equal to 40 years in humans) were enrolled in this experimental study. Streptozotocin and nicotinamide were administered to induce T2D (streptozotocin-nicotinamide-induced diabetic rats). The animals were divided into four groups, i.e., healthy controls, T2D with no treatment, T2D treated with glibenclamide, and T2D treated with gliclazide. After the experimental study, immunohistochemistry with the antibodies against insulin, glucagon, and Ki-67 was performed. Morphometric analysis was performed using microphotographs. Insulin-, glucagon- and Ki-67-positive cells in islets were calculated.

Results: by the 24th week of the study, the ratio of the total volume of α -cells to islet area in rats receiving glibenclamide was similar compared to diabetic rats receiving no treatment ($p=0.75$). Meanwhile, the significant reduction in the number of α -cells was reported in rats receiving gliclazide compared to diabetic rats receiving no treatment ($p=0.000004$). Moreover, the number of α -cells was equal to healthy controls. The total volume of β -cells remained unchanged in rats receiving glibenclamide or gliclazide as compared with diabetic rats with no treatment.

Conclusion: our findings demonstrate that older animals (>1 year of age) are characterized by the changes in the ratio of α - and β -cells that are similar to the adults with T2D, i.e., the reduction in the percentage of β -cells and the increase in the percentage of α -cells. Long-term treatment

with sulphonylureas does not result in the additional changes in the number and total volume of β -cells (rats receiving sulphonylureas for 24 weeks are similar to T2D rats with no treatment in terms of the volume of β -cells). However, 24-week treatment with gliclazide results in the normalization of the total volume of α -cells, and their number is comparable to healthy controls.

KEYWORDS: sulphonylureas, α -cells, β -cells, pancreas, type 2 diabetes.

FOR CITATION: Tuchina T.P., Skotnikova K.P., Vtorushina A.A. et al. Morphology of pancreatic endocrine cells in rats with type 2 diabetes after the long-term treatment with sulphonylureas. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):329–333. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-329-333.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время поиск оптимальной терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) и его осложнений становится все более актуальным, так как численность пациентов неуклонно растет [1]. Несмотря на арсенал антидиабетических препаратов, включающий 11 классов, по данным Федерального регистра сахарного диабета (СД), более 50% пациентов с СД2 в РФ получают препараты сульфонилмочевины (ПСМ). Механизм действия данной группы препаратов основан на активации SUR1, расположенных на β -клетках поджелудочной железы, что сопровождается стимуляцией секреции инсулина путем закрытия АТФ-чувствительных K^+ -каналов. Группа ПСМ — одна из самых длительно используемых в мире, но работ, посвященных изучению влияния данной группы препаратов на морфологию островков поджелудочной железы, немного, и они, как правило, посвящены оценке числа только β -клеток.

Есть данные, что прием ПСМ способствует развитию β -клеточной недостаточности и через механизм паракриной регуляции приводит к усилению глюкагонового ответа и гиперплазии α -клеток. Результаты проводимых в мире исследований данной группы препаратов весьма противоречивы и зависят от многих факторов, таких как выбор ПСМ, длительность исследования, предмет исследования и условия его проведения.

Согласно некоторым литературным данным производное ПСМ II поколения глибенкламид не нарушает морфологию поджелудочной железы и распределение α - и β -клеток по сравнению со здоровым контролем. Однако в указанных исследованиях длительность терапии, как правило, была ограничена, максимальная длительность составляла 10–12 нед. [2, 3].

С другой стороны, есть исследования, показавшие, что применение ПСМ может вызвать β -клеточную дисфункцию и апоптоз [4]. Например, в работе Г.Л. Снигура было выявлено, что применение препаратов, производных гликлазида и глибенкламида, у крыс с экспериментальным стрептозотоцин-никотинамид-индуцированным диабетом вызывало деструкцию единичных β -клеток отдельных островков в ранние сроки наблюдения (до 10 сут) и очаговые склеротические изменения в поздние сроки (28 сут). По отношению к интактному контролю объемная доля островков Лангерганса оставалась достоверно уменьшенной, а по сравнению с СД2 без лечения — достоверно увеличенной. Индекс пролиферации был сопоставим с группой СД2 без терапии [5].

Между тем разные ПСМ могут оказывать разное влияние на поджелудочную железу. В частности, в одном из исследований на клеточной линии было выявлено, что стимулирующий эффект глибенкламида на апоптоз был значительно более выражен, чем у глимепирида. При этом гликлазид не вызывал значительного увеличения количества апоптотических клеток [6]. Подобные данные были получены и другими исследователями, которые установили, что применение гликлазида в течение 10–12 нед. привело не к усилению апоптоза β -клеток, а к усилению их секреторной функции у взрослых крыс Гото — Какисаки [7].

Таким образом, имеющиеся данные относительно влияния ПСМ на морфологическую структуру островков поджелудочной железы крайне неоднозначны, но отдельные работы указывают на отсутствие усиления апоптоза на фоне приема гликлазида [6]. Возраст включенных в эксперимент животных также может оказывать влияние на морфологию эндокриноцитов. В настоящее время представлены доказательства того, что с возрастом происходит усиление апоптоза β -клеток и гиперплазия α -клеток, что должно быть учтено при планировании эксперимента [8]. В реальной практике пожилые пациенты имеют как более высокий риск развития СД2, так и, вероятно, высокий риск развития β -клеточной недостаточности при использовании ПСМ. В связи с этим изучение динамики клеточного состава эндокринного аппарата поджелудочной железы при введении ПСМ в пожилом возрасте обретает особую актуальность.

Известно, что с возрастом и у людей без СД происходит уменьшение количества β -клеток и гиперплазия α -клеток, что затрудняет клиническую оценку влияния терапии ПСМ на резервную функцию эндокриноцитов в этой группе. Соответственно, **целью** настоящего исследования стало сравнение влияния длительного введения гликлазида и глибенкламида на морфологический состав поджелудочной железы (количество α - и β -клеток поджелудочной железы и маркеры апоптоза) при экспериментальном СД2 у возрастных крыс (возрастом 12 мес.).

Экспериментальный характер исследования дает возможность оценить эффекты данных препаратов в условиях, трудно реализуемых в клинических исследованиях: длительность непрерывной терапии, соответствующая 10 и более человеческим годам; тщательная морфологическая и иммуногистохимическая (ИГХ) оценка поджелудочной железы. Включение в эксперимент животных возрастом более 1 года позволило нам в наибольшей степени приблизиться к реальному возрасту развития СД2 в клинике.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В эксперимент включались белые лабораторные крысы линии Wistar. До 1 года животные содержались без терапии. По достижении животными возраста 12 мес. (в проекции на человеческий возраст — около 40 лет) моделировался стрептозотоцин-никотинамид-индуцированный СД2 по ранее описанной методике [9].

СД2 диагностировался через 1 нед. после проведения моделирования с помощью выполнения глюкозотолерантного теста. Для включения в эксперимент отбирались крысы, уровень глюкозы в крови которых составлял более 9 ммоль/л (по глюкометру One touche ultra, Johnson and Johnson, США) через 2 ч после введения глюкозы, кроме группы контроля. В течение 4 нед. после индукции СД крысы содержались без терапии, после чего получали препараты согласно сформированным группам в течение 24 нед. Группы терапии: 1-я — СД2 без терапии, 2-я — здо-

ровый контроль, 3-я — СД2 + глибенкламид (0,6 мг на кг), 4-я — СД2 + гликлазид (0,75 мг на кг).

После окончания эксперимента были изготовлены препараты поджелудочной железы крыс на базе морфологической лаборатории. Оценивалось микроскопическое строение поджелудочной железы, проводилось ИГХ исследование с помощью поликлональных антител (АТ) к инсулину, глюкагону, Ki-67. АТ к глюкагону использовались в разведении 1:10000, инкубация с первичными АТ к течению 60 мин при комнатной температуре, демаскировка в буфере pH=6 при 98 °C в течение 30 мин (система детекции Thermo (США), ИГХ в стейнере Thermo Autostainer 720). АТ к инсулину использовались в разведении 1:1000, инкубация с первичными АТ 60 мин при комнатной температуре, демаскировка с применением трипсина Thermo (США) при 37 °C в термостате в течение 10 мин (система детекции Abcam (Великобритания), ручная постановка). АТ к Ki-67 использовались в разведении 1:50, инкубация с первичными АТ 60 мин при комнатной температуре, демаскировка в буфере pH=6 при 98 °C в течение 30 мин (система детекции Thermo, ИГХ в стейнере Thermo Autostainer 720). После выполнения ИГХ проводилась окраска ядер гематоксилином в стейнере Leica ST5020 (Leica, Австрия). В дальнейшем выполнялось микроскопическое исследование. Фотографии микропрепаратов изготавливались с помощью аппаратуры Leica. Морфометрический анализ проводился с использованием микрофотографий, обработка — с использованием программы Photoshop (США).

Статистический анализ проводился с помощью программы IBM SPSS Statistics 23 (США). Результаты представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — стандартная ошибка. Значения $p < 0,05$ считались статистически значимыми.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты оценки объема эндокриноцитов (α -клеток и β -клеток) в процессе 24-недельного наблюдения у животных различных экспериментальных групп представлены в таблице 1.

К 24-й нед. эксперимента у животных, получающих глибенкламид, суммарный объем (СО) α -клеток к площади островка поджелудочной железы не изменился по сравнению с группой животных с СД2 без терапии ($p=0,75$). У животных, получавших гликлазид, было отмечено статистически значимое уменьшение количества α -клеток по сравнению с группой СД2 без терапии ($p < 0,05$), которое стало сопоставимым с таковым в группе интактных животных. СО β -клеток не изменился ни в одной из терапевтических групп. Соответственно, к 24-й нед. эксперимента различие по СО α -клеток к площади островка между группами, получающими препараты глибенкламид и гликлазид, было статистически значимым ($p=0,000004$), по СО β -клеток — статистически незначимым ($p=0,39$). При сравнении групп терапии гликлазидом и глибенкламидом с группой интактных животных по объему α -клеток группа гликлазида не имела статистически значимых отличий от группы интактных животных ($p=0,85$), в отличие от группы глибенкламида ($p < 0,05$). При сравнении групп терапии с группой интактных животных по СО β -клеток в обоих случаях значимых отличий не определялось ($p > 0,05$). Группа животных с СД без терапии статистически значимо отличалась от группы животных с СД, получавших гликлазид, по СО α -клеток ($p < 0,05$), но не отличалась по этому параметру от группы животных, получавших глибенкламид ($p=0,75$).

Таблица 1. Показатели суммарного объема α - и β -клеток поджелудочной железы по отношению к объему островка в сравниваемых экспериментальных группах к 24-й неделе наблюдения

Table 1. The total volume of pancreatic α - and β -cells in relation to islet area in the groups by the 24th week of the study

Параметр Parameter	α -клетки, % α -cells, %	β -клетки, % β -cells, %
Группа / Group		
1-я — СД2 / 1 — T2D	37,1 \pm 1,6	41,5 \pm 1,05
2-я — здоровый контроль 2 — healthy controls	17,1 \pm 1,7	63,6 \pm 5,2
3-я — СД2 + глибенкламид 3 — T2D + glibenclamide	38,2 \pm 3,2	39,9 \pm 2,7
4-я — СД2 + гликлазид 4 — T2D + gliclazide	17,6 \pm 2,1	36,2 \pm 3,3
Значение p / p value		
p_{1-2}	<0,05	<0,05
p_{1-3}	0,75	>0,05
p_{1-4}	<0,05	>0,05
p_{2-3}	<0,05	<0,05
p_{2-4}	0,85	<0,05
p_{3-4}	0,000004	0,39

По СО β -клеток группы животных с СД, как получавшие ПСМ, так и без терапии, не отличались ($p > 0,05$).

Таким образом, при длительности введения ПСМ в течение 24 нед. животным с СД2 типа в возрасте 12 мес. происходит значимое снижение количества β -клеток на терапии как гликлазидом, так и глибенкламидом, сопоставимое с таковым при нелеченном СД2. В то же время при введении глибенкламида количество α -клеток увеличивается, что сопоставимо с увеличением при нелеченном СД2 типа, тогда как введение гликлазида не приводит к значимому увеличению количества α -клеток.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у возрастных животных (возраст 12 мес.) с экспериментальным СД2 происходит изменение соотношения α - и β -клеток, аналогичное таковому у пациентов с СД2: уменьшение процента β -клеток и увеличение процента α -клеток. При этом длительная терапия ПСМ в данной экспериментальной модели не приводит к дополнительным изменениям количества и СО β -клеток: группы, получавшие ПСМ, оставались сопоставимы по объему β -клеток с группой СД2 при терапии 24-й нед. Однако в случае приема гликлазида к 24-й нед. исследования наблюдалась нормализация СО α -клеток, их количество становилось сопоставимо с группой здорового контроля. Как известно, формирование СД2 сопровождается уменьшением СО β -клеток и увеличением СО α -клеток. Об этом свидетельствуют экспериментальные и патологоанатомические исследования. На данный момент уже известно, что терапия ПСМ приводит к быстрому (в течение примерно

5 лет) функциональному истощению β -клеточного аппарата с более частой и ранней необходимостью перехода на инсулинотерапию, чем при терапии другими антидиабетическими препаратами [10]. В экспериментальных исследованиях представлены противоречивые данные: в одних работах указывается на усиление апоптоза на терапии глибенкламидом, в других изменений не выявлено. Изначально мы ожидали получить различия по СО β -клеток между группами терапии гликлазидом и глибенкламидом, т. к. для гликлазида, согласно данным литературы, не описано усиления апоптоза β -клеток, в отличие от глибенкламида [6, 7]. За счет стимуляции ПСМ секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы и высвобождения запасов инсулина из внутриклеточных гранул, выброса его кровь происходит постепенное истощение функционального резерва инсулиноцитов [5]. Индукция секреции инсулина происходит за счет блокировки β -клеточных АТФ-чувствительных K^+ -каналов, что приводит к деполяризации мембраны, открытию Ca^{2+} -каналов, притоку Ca^{2+} и, следовательно, индукции секреции инсулина. В отличие от гликлазида, который специфично связывается с SUR1 (сайт А), глибенкламид взаимодействует неспецифично с SUR1 (сайты А и В), SUR2 [11]. В некоторых работах высказывалось мнение о том, что усиление притока Ca^{2+} , вызванное глибенкламидом, индуцирует апоптотическую гибель β -клеток [4]. Согласно другим литературным данным гликлазид не может чрезмерно стимулировать и истощать β -клетки по сравнению с глибенкламидом, что связано с особенностью его рецепторов и механизмом действия [12]. Кроме того, гликлазид обладает антиоксидантной активностью [13, 14]. Как было показано в одной из работ японских ученых, оксидативный стресс усиливается при хронической гипергликемии, увеличивая степень поражения β -клеток. Таким образом, антиоксидантная активность гликлазида может защитить β -клетки от окислительного воздействия. Также высказывалось предположение, что гипергликемия стимулирует β -клетки к выработке интерлейкина ИЛ-1b, который в свою очередь индуцирует апоптоз β -клеток аутокринным способом [15]. Есть данные, что гликлазид, в отличие от глибенкламида, подавляет продукцию ИЛ-1b и фактора некроза опухоли α (ФНО- α) *in vitro* и *in vivo* у мышей. Вероятно, гликлазид может оказывать протективное действие на клетки поджелудочной железы путем подавления продукции ИЛ-1b и ФНО- α [16]. Складывалось впечатление, что длительность воздействия глибенкламидом имеет значение, но в нашем исследовании с большой длительностью мы тем не менее не получили различий по количеству β -клеток на терапии двумя ПСМ.

Согласно некоторым литературным данным длительная терапия глибенкламидом *in vivo* вызывает потерю секреторной способности β -клеток из-за гипервозбудимости, но при этом такая секреторная недостаточность обладает быстрой обратимостью, что является аргументом против апоптоза β -клеток или другой гибели клеток, индуцированной ПСМ. Складывается впечатление, что утрата гликемического контроля и выраженное снижение секреции инсулина, наблюдаемое при длительной терапии ПСМ, является следствием именно нарушения секреции, а не дополнительной гибели клеток под воздействием этих препаратов [3]. Таким образом, вероятно, наблюдаемый нами СО инсулин-позитивных клеток при терапии ПСМ, сопоставимый с группой СД2 без терапии, является отображением подавленной продукции β -клеток на фоне приема ПСМ. На основании данных

литературы полагаем, что после отмены ПСМ экспрессия инсулин-положительных клеток в островках поджелудочной железы крыс, получавших ПСМ, будет выше, чем в группе СД2 без терапии. Однако при этом невозможно достоверно оценить влияние глибенкламида и гликлазида на апоптоз β -клеток. Для уточнения этого вопроса требуются дальнейшие исследования.

Кроме того, согласно полученным данным, гликлазид обладает способностью нормализовать глюкагоновый ответ, что может благоприятно влиять на течение СД2. Воздействие ПСМ на α -клетки изучено недостаточно, а сравнительный анализ между отдельными препаратами группы практически не проводился. В условиях сниженной секреции инсулина на терапии ПСМ имеет место усиленная секреция глюкагона в соответствии с паракринной регуляцией [17]. В рамках настоящего исследования оценивался только количественный состав эндокриноцитов, но не их секреторная активность. В то же время, учитывая паракринную регуляцию между α - и β -клетками, можно предположить, что гликлазид, который в меньшей степени истощает секрецию инсулина, не только не вызывает по паракринному механизму гиперсекрецию глюкагона, но и сдерживает гиперплазию α -клеток. В мире проводились исследования, показавшие, что концентрация глюкагона в плазме крови не изменялась или снижалась у лиц без СД с интактной функцией β -клеток, но повышалась у пациентов с недостаточностью β -клеток после приема как смешанной пищи, так и глимепирида, независимо от уровня глюкагона до воздействия [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о том, что у возрастных животных (12 мес.) с стрептозототин-никотинамид-индуцированным экспериментальным СД2 происходит изменение соотношения клеток панкреатического островка — уменьшается процент β -клеток и увеличивается процент α -клеток, что соответствует изменениям поджелудочной железы у пациентов с СД2.

Длительная терапия ПСМ (24 нед.) в данной экспериментальной модели не привела к дополнительным изменениям СО β -клеток, который оставался сопоставим с таковым в группе СД2 без терапии. Однако терапия гликлазидом в отличие от терапии глибенкламидом нормализовала при длительном применении (24 нед.) СО α -клеток, который становился сопоставим с таковым в группе здорового контроля.

Полученные данные могут быть экстраполированы в клинические исследования с оценкой функционального и морфологического состояния клеток островков поджелудочной железы в процессе долговременной терапии ПСМ.

Литература/References

1. WHO. Global report on diabetes, 2016. (Electronic resource). URL https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/204871/9789241565257_eng.pdf;jsessionid=9AF495ED8BA730641C966273DF76CDEE?sequence=1. Access date: 06.02.2020.
2. Dhanavathy G. Immunohistochemistry, histopathology, and biomarker studies of swertiamarin, a secoiridoid glycoside, prevents and protects streptozotocin-induced β -cell damage in Wistar rat pancreas. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(6):669–684. DOI: 10.1007/s40618-015-0243-5.
3. Remedi M.S., Nichols C.G. Chronic Antidiabetic Sulfonylureas In Vivo: Reversible Effects on Mouse Pancreatic β -Cells. *PLoS Med.* 2008;5(10): e206. DOI: 10.1371/journal.pmed.0050206.
4. Ju-Young Kim, Dong-Mee Lim, Hyung-Seo Park et al. Exendin-4 protects against sulfonylurea-induced β -cell apoptosis. *J Pharmacol Sci.* 2012;118(1):65–74. DOI: 10.1254/jphs.11072fp.

5. Снигур Г.Л., Смирнов А.В., Спасов А.А., Воронкова М.П. Лекарственный патоморфоз экспериментального сахарного диабета. Вестник новых медицинских технологий. 2011;2:169–173. [Snigur G.L., Smirnov A.V., Spasov A.A., Voronkova M.P. Medical pathomorphism of experimental diabetes mellitus. Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy. 2011;2:169–173 (in Russ.).]
6. Sawada F., Inoguchi T., Tsubouchi H. et al. Differential effect of sulfonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic β -cell line. *Metabolism Clinical and Experimental*. 2008;57:1038–1045. DOI: 10.1016/j.metabol.2008.01.038.
7. Dachicourt N., Bailbe D., Gangnerau M.N. et al. Effect of gliclazide treatment on insulin secretion and beta-cell mass in non-insulin dependent diabetic Goto-Kakisaki rats. *Eur J Pharmacol*. 1998;20;361(2–3):243–251. DOI: 10.1016/S0014-2999 (98) 00718–3.
8. Henquin J.C., Rahier J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2011;54:1720–1725. DOI: 10.1007/s00125-011-2118–4.
9. Байрашева В.К., Бабенко А.Ю., Дмитриев Ю.В. Новая модель сахарного диабета 2-го типа и диабетической нефропатии у крыс. Трансляционная медицина. 2016;3(4):44–55. [Bayrasheva V.K., Babenko A.Yu., Dmitriev Yu.V. A new model of type 2 diabetes and diabetic nephropathy in rats. *Translyatsionnaya meditsina*. 2016;3(4):44–55 (in Russ.).]
10. Srivastava S., Saxena G.N., Keshwani P., Gupta R. Comparing the efficacy and safety profile of sitagliptin versus glimepiride in patients of type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin alone. *J Assoc Physicians India*. 2012;60:27–30.
11. Sola D., Rossi L., Schianca G.P. et al. Sulfonylureas and their use in clinical practice. *Arch Med Sci*. 2015;11(4):840–848. DOI: 10.5114/aoms.2015.53304.
12. Van der Wal P.S., Heine R.J. Characteristics of pancreatic betacell secretion in type 2 diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2001;52:103–111. DOI: 10.1016/S0168-8227 (00) 00242–4.
13. Koh G., Kim M.K., Yang E.J. et al. Gliclazide does not fully prevent 2-deoxy-D-ribose-induced oxidative damage because it does not restore glutathione content in a pancreatic β -cell line. 2012;390678. DOI: 10.1155/2012/390678.
14. Sliwinska A., Rogalska A., Szwed M. et al. Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells. *J. Mol Biol Rep*. 2012;39(5):5253–5267. DOI: 10.1007/s11033-011-1323-z.
15. Miani M., Barthson J., Colli M.L. Endoplasmic reticulum stress sensitizes pancreatic beta cells to interleukin-1 β -induced apoptosis via Bim/A1 imbalance. *Cell Death Dis*. 2013;4(7): e701. DOI: 10.1038/cddis.2013.236.
16. Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y. et al. Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract*. 2005;70:291–297. DOI: 10.1016/j.diabres.2005.04.002.
17. Cooperberg B.A., Cryer P.E. β -Cell-Mediated Signaling Predominates Over Direct α -Cell Signaling in the Regulation of Glucagon Secretion in Humans. *Diabetes Care*. 2009;32(12):2275–2280. DOI: 10.2337/dc09-0798.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тучина Таисия Павловна — аспирант, м.н.с. НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. А; ORCID iD 0000-0003-0994-8650.

Скотникова Ксения Петровна — ординатор, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. А; ORCID iD 0000-0002-7883-5951.

Вторушина Анна Анатольевна — студентка, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8; ORCID iD 0000-0002-9577-3676.

Рогоза Ольга Владимировна — биолог патологоанатомической лаборатории лечебно-реабилитационного корпуса 1, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. А; ORCID iD 0000-0002-5258-5317.

Грозов Роман Викторович — к.м.н., зав. отделением патоморфологии ЛРК-1, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. А; ORCID iD 0000-0001-8016-7692.

Бабенко Алина Юрьевна — д.м.н., главный научный сотрудник НИЛ диабетологии Института эндокринологии, ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. А; ORCID iD 0000-0002-0559-697X.

Галагудза Михаил Михайлович — д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, директор Института экспериментальной медицины ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, 197341, Россия, г. Санкт-Петербург, пр. Пархоменко, д. 15, лит. А; ORCID iD 0000-0001-5129-9944.

Контактная информация: Тучина Таисия Павловна, e-mail: tauka_91@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 18.02.2020, поступила после рецензирования 11.03.2020, принята в печать 25.03.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Taisiya P. Tuchina — postgraduate student, junior researcher of the Research Laboratory of Diabetology of the Institute of Endocrinology, V.A. Almazov National Medical Research Center, 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0994-8650.

Olga V. Rogoza — biologist of the Pathoanatomical Laboratory of the Clinical Rehabilitation Complex, V.A. Almazov National Medical Research Center, 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5258-5317.

Kseniya P. Skotnikova — resident, V.A. Almazov National Medical Research Center, 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7883-5951.

Denis A. Lebedev — postgraduate student, junior researcher of the Research Laboratory of Diabetology of the Institute of Endocrinology, V.A. Almazov National Medical Research Center, 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1808-1331.

Roman V. Grozov — Cand. of Sci. (Med.), Head of the Department of Pathomorphology of the Clinical Rehabilitation Complex, V.A. Almazov National Medical Research Center, 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8016-7692.

Alina Yu. Babenko — Doct. of Sci. (Med.), leading researcher of the Research Laboratory of Diabetology of the Institute of Endocrinology, V.A. Almazov National Medical Research Center, 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0559-697X.

Mikhail M. Galagudza — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the RAS, Director of the Institute of Experimental Medicine, leading researcher of Research Laboratory of Microcirculation and Myocardial Metabolism, Head of the Department of Pathology; V.A. Almazov National Medical Research Center, 15, Parkhomenko pass., St. Petersburg, 197341, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5129-9944.

Contact information: Taisiya P. Tuchina, e-mail: tauka_91@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 18.02.2020, revised 11.03.2020, accepted 25.03.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339

Доверяй и VERIFY: роль комбинированной терапии метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в дебюте сахарного диабета 2 типа

Т.Ю. Демидова, А.А. Кожевников

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет (СД) представляет собой прогрессирующее заболевание, которое проявляется гипергликемией и ассоциируется с развитием микро- и макроvascularных осложнений. Ступенчатый подход к сахароснижающей терапии в последнее время часто подвергается критике по двум основным причинам: 1) для принятия решения об интенсификации терапии необходимо дождаться декомпенсации углеводного обмена и 2) часто данная концепция не отвечает критериям патофизиологичности лечения, особенно у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа, которым показана монотерапия метформином. Комбинация метформина и ингибиторов дипептидилпептидазы-4 является хорошо изученной стратегией, эффективно контролирующей гликемию и сохраняющей функции β -клеток. Исследование VERIFY показало, что через 5 лет наблюдения медианное время до декомпенсации СД 2 типа составило 36,1 мес. в группе монотерапии метформином и 61,9 мес. в группе ранней комбинированной терапии метформином и вилдаглиптином ($p < 0,0001$). Данные результаты могут послужить причиной изменения подхода к назначению лечения у пациентов с впервые выявленным СД 2 типа и уровнем гликированного гемоглобина, не превышающим целевые значения более чем на 1,0%.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, сахароснижающая терапия, контроль гликемии, комбинированная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Демидова Т.Ю., Кожевников А.А. Доверяй и VERIFY: роль комбинированной терапии метформином и ингибиторами дипептидилпептидазы-4 в дебюте сахарного диабета 2 типа. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):334–339. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339.

Trust and VERIFY: the role of combined treatment with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes type 2

T.Yu. Demidova, A.A. Kozhevnikov

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Diabetes is a progressive disease that manifests itself in hyperglycemia and is associated with macro- and microvascular complications. Stepwise approach to glucose-lowering therapy is now often questioned for two main reasons. First, the decision on intensifying the treatment requires the decompensation of carbohydrate metabolism. Second, this conception does not always meet the criteria of pathophysiological treatment, in particular, in patients who are newly diagnosed with diabetes type 2 and recommended with metformin monotherapy. The combination of metformin and dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors is a well-known strategy that effectively controls blood glucose level and preserves beta cell functions. VERIFY study has demonstrated that after a 5-year follow-up, median time to type 2 diabetes decompensation is 36.1 months in metformin group and 61.9 months in early combined treatment group (metformin plus vildagliptin) ($p < 0.0001$). These findings can account for paradigm shift in treatment prescription for newly diagnosed type 2 diabetes in patients with HbA1c less than 1,0% of the target level.

KEYWORDS: diabetes, glucose-lowering therapy, control of glycemia, combined treatment.

FOR CITATION: Demidova T.Yu., Kozhevnikov A.A. Trust and VERIFY: the role of combined treatment with metformin and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in new-onset diabetes type 2. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):334–339. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-334-339.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) представляет собой комплексное метаболическое заболевание, основным проявлением которого является гипергликемия [1]. Адекватный контроль уровня глюкозы в крови ассоциируется не только со снижением риска микроvascularных осложнений, но и, как показывает 10-летнее наблюдение за участниками исследования UKPDS, с уменьшением частоты макроvascular-

ных осложнений (в частности, инфаркта миокарда) [2]. Целевым значением гликированного гемоглобина (HbA1c) для многих небеременных взрослых является уровень $< 7,0\%$ [3].

Несмотря на применение в последние годы разнообразных групп сахароснижающих препаратов (ССП) и совершенствование клинических рекомендаций, можно констатировать, что значительная доля пациентов с СД не может

достичь целевых показателей углеводного обмена. Так, анализ исследований NHANES за 1999–2014 гг. показал, что в США отмечается тенденция к постепенному снижению доли граждан, уровень HbA1c у которых находился в пределах целевых значений (с 2007–2010 гг. их доля снизилась с 70% до 61%, тренд на снижение наблюдался с 2003–2007 гг.) [4]. В то же время увеличилось число пациентов с HbA1c >8,0% (с 20,9% в 2007–2010 гг. до 27,7% в 2011–2014 гг.) [4].

Среди возможных причин недостаточной компенсации СД 2 типа традиционно рассматриваются неадекватная титрация ССП, низкая приверженность пациентов регулярным осмотрам, лечению и модификации образа жизни, психологические и социоэкономические проблемы [5]. Однако в последнее время все большее внимание уделяется критике стандартных подходов к ведению СД, что обусловлено результатами исследований, демонстрирующих улучшение функции β -клеток, более выраженное и быстрое достижение целевых значений гликемии при ранней комбинированной терапии по сравнению с таковым на фоне монотерапии метформинем. Данный вопрос будет подробнее рассмотрен далее.

Ступенчатый подход к лечению СД: преимущества и недостатки

Ступенчатая терапия входит в основные национальные клинические рекомендации по лечению СД 2 типа и хорошо знакома врачам. Она подразумевает выбор лечения в зависимости от уровня HbA1c в дебюте СД — применение монотерапии или комбинированной терапии (при HbA1c выше целевого уровня $\geq 1,0\%$ (Российская ассоциация эндокринологов, 2019) или $\geq 1,5\%$ (Американская диабетическая ассоциация / Европейская ассоциация изучения диабета, 2018 (ADA/EASD)), а также интенсификацию лечения при недостижении контроля гликемии через 3–6 мес. после начала лечения (добавление дополнительных ССП, в т. ч. препаратов инсулина) [6, 7]. Использование данной стратегии обусловлено очевидными преимуществами: началом лечения с минимально возможного количества лекарственных средств (что теоретически повышает приверженность лечению), длительным адекватным контролем гликемии на монотерапии, сопоставимым с таковым при комбинированной терапии (при условии своевременной коррекции лечения и соблюдения рекомендаций по изменению образа жизни), меньшей стоимостью терапии в дебюте СД, возможностью контролировать побочные явления и определять «виновника» их появления [8]. Тем не менее, учитывая вышеперечисленные данные по контролю СД, можно предположить, что ступенчатый подход к назначению ССП нуждается в коррекции.

Во-первых, для наибольшей его эффективности необходимо строгое соблюдение двух условий: регулярное посещение врача пациентом и отсутствие терапевтической инерции. В 30–50% случаев последнее является причиной субоптимального контроля в течение нескольких лет (зачастую до 3 лет и более) и, как следствие, персистирующей гипергликемии у пациента и развития осложнений СД [9, 10].

Во-вторых, критике подвергается сама концепция ступенчатой терапии, которая подразумевает ожидание декомпенсации углеводного обмена и представляет собой, по сути, «лечение до неудачи» [11]. Особенно уязвимы

в этом отношении пациенты, у которых, по отечественным рекомендациям, допустимо откладывать интенсификацию терапии вплоть до 6 мес. после постановки диагноза СД 2 типа, вследствие чего они могут подвергаться воздействию гипергликемии в течение длительного периода [6]. Первый год ведения СД является критически важным, как показало проспективное 10-летнее исследование The Diabetes and Aging Study (Исследование диабета и старения, n=34 737) [12]. Уровень HbA1c $\geq 6,5\%$ в течение первого года ассоциировался с повышением вероятности развития микроваскулярных осложнений, в то время как недостижение целевых значений HbA1c <7,0% было связано с увеличением риска смерти (относительный риск (ОР) 1,29; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,104–1,507). Риск осложнений СД и смерти оставался тесно взаимосвязанным с контролем углеводного обмена даже после статистических поправок на контроль гликемии после первого года наблюдения.

Наконец, критики обращают внимание на то, что ступенчатая терапия ориентируется, в первую очередь, на значения уровня HbA1c в дебюте СД, и выбор ССП зависит от степени снижения ими уровня HbA1c в монотерапии или в комбинации [13]. Такое лечение не всегда соответствует критериям патофизиологичности, особенно у тех пациентов, у кого в дебюте уровень HbA1c превышал целевой менее чем на 1,0%, кому обычно назначается монотерапия [6, 7].

Патофизиологический подход к лечению СД 2 типа

Традиционно основными звеньями патогенеза СД 2 типа (так называемый триумвират гипергликемии) считались дисфункция β -клеток, инсулинорезистентность мышц (снижение захвата глюкозы) и печени (гиперпродукция глюкозы) [14]. Последующие 30 лет исследований привели к пониманию, что в патогенезе СД значимую роль играют как минимум «чудовищные одиннадцать» компонентов (рис. 1) [15]. В данной модели, представленной S.S. Schwartz et al., выделены звенья, нарушения деятельности которых приводят к развитию гипергликемии и поражению β -клеток: печень, мышцы и жировая ткань (инсулинорезистентность), головной мозг, толстая кишка (и ее микробиом), иммунная дисрегуляция и воспаление. β -клетки являются ключевым «общим знаменателем» для всех звеньев (так называемая β -клеточно-центрическая модель), поскольку их дисфункция и гибель считаются первичным дефектом в патогенезе СД, потому что они приводят к нарушению функции как вышеперечисленных компонентов, так и оставшихся: α -клеток поджелудочной железы, почек, тонкой кишки и желудка, к нарушению инкретинового эффекта.

Акцент на β -клетке как на важнейшей детерминанте течения СД обусловлен тем, что прогрессирование СД и, соответственно, необходимость в интенсификации лечения тесно связаны с развитием β -клеточной дисфункции [16]. Следовательно, для обеспечения более устойчивых целевых значений гликемии и сохранения жизнедеятельности β -клеток может потребоваться воздействие на максимально возможное число звеньев патогенеза СД, в т. ч. на самых ранних этапах терапии. Косвенно эффективность патофизиологической стратегии лечения подтверждает исследование BARI-2D (n=2368, 5 лет): в группе пациентов, принимавших ин-

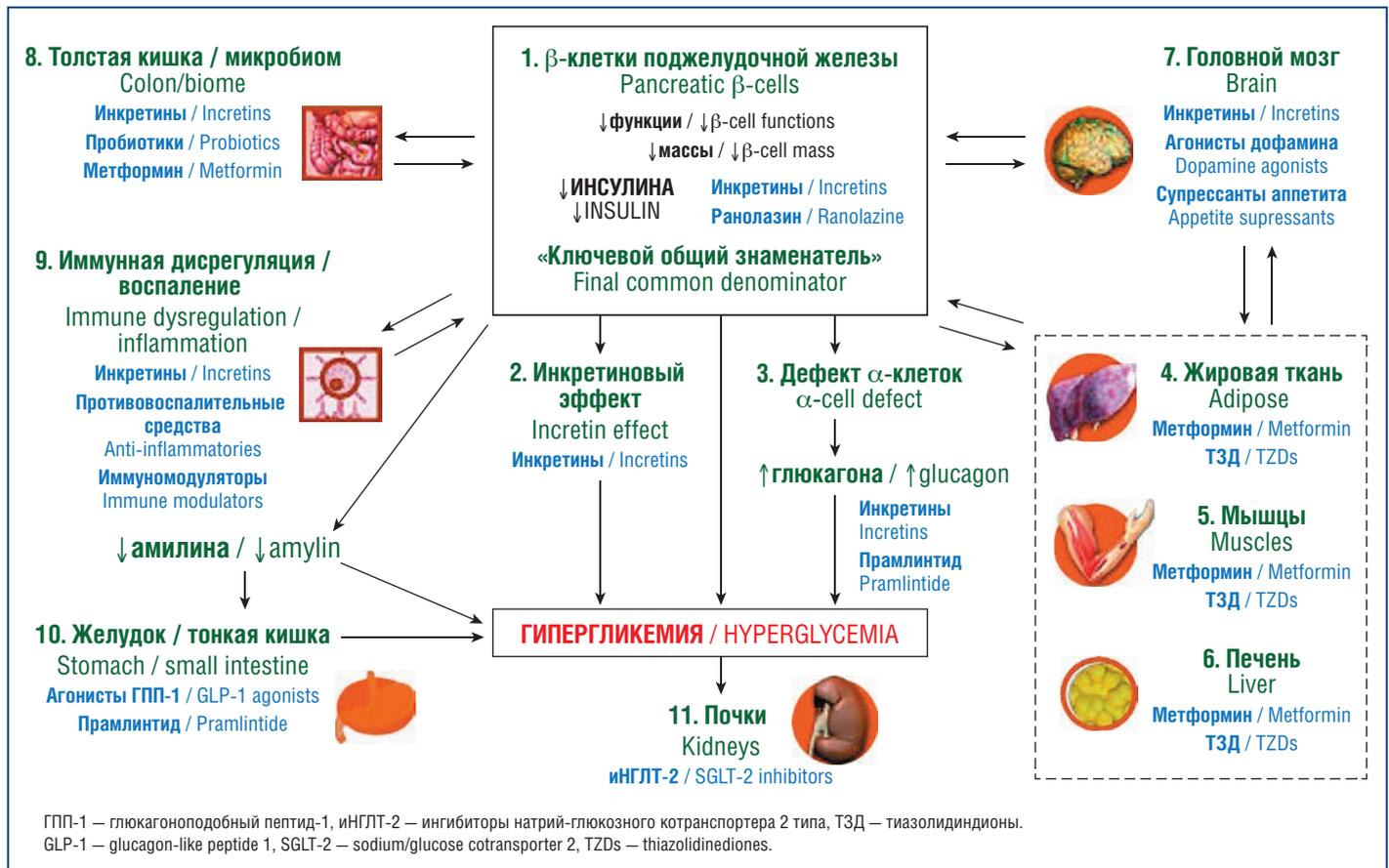


Рис. 1. Патогенез гипергликемии и точки приложения сахароснижающей терапии (по Schwartz S.S. et al.) [15]. Зеленым цветом выделены компоненты патогенеза гипергликемии, синим — фармпрепараты, воздействующие на эти компоненты
Fig. 1. The pathogenesis of hyperglycemia and the points of the application of glucose-lowering therapy (S.S. Schwartz et al.) [15]. The components of hyperglycemia pathogenesis are depicted in green and pharmacotherapies are depicted in blue

сулиносенситайзеры, большее число пациентов достигли гликемического контроля по сравнению с группой, получавшей инсулины и препараты сульфонилмочевины (55% против 40%, $p < 0,001$) [17].

Препаратом выбора при впервые выявленном СД 2 типа является метформин [6, 7]. Такая позиция эндокринологических научных обществ обусловлена длительным периодом изучения метформина, доказанной эффективностью (снижение уровня HbA1c на $1,1 \pm 0,2\%$), хорошей переносимостью, низким риском набора веса и гипогликемий, дешевизной, благоприятным влиянием на сердечно-сосудистые риски [18, 19]. Метформин снижает продукцию глюкозы печенью, поступление глюкозы из желудочно-кишечного тракта в кровь, модифицирует состав кишечной микробиоты, делая его схожим с таковым у людей без СД, в высоких дозах увеличивает захват глюкозы мышцами [20]. Тем не менее, несмотря на воздействие сразу на несколько компонентов патогенеза СД, этого может быть недостаточно для замедления прогрессирующей дисфункции β-клеток, поскольку с каждым годом монотерапии количество пациентов, которым необходима интенсификация лечения, увеличивается на 12,2% (95% ДИ 10,5–14,4%) [21]. Для влияния на большее число патологических элементов СД может возникнуть необходимость добавления других групп ССП.

Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) прочно вошли в клиническую практику и зарекомендовали себя как безопасные препараты с редкими побочными явления-

ми и низким риском набора веса, которые хорошо переносятся пациентами, в т. ч. с хронической почечной недостаточностью [22]. Их действие реализуется преимущественно за счет инкретинового эффекта: вследствие блокады фермента ДПП-4 повышается концентрация гастроингибиторного пептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), которые регулируют глюкозозависимую секрецию инсулина, подавляют продукцию глюкагона α-клетками (см. рис. 1) [22]. Примечательно, что иДПП-4 способны значимо улучшать функционирование β-клеток у людей [23]. Учитывая умеренную степень влияния на углеводный обмен (среднее снижение уровня HbA1c — 0,77% (95% ДИ 0,72–0,82)), широкий спектр патогенетического действия, способность подавлять продукцию глюкозы печенью, следует отметить, что иДПП-4 идеально подходят на роль «помощника» метформина, который к тому же увеличивает экспрессию гена ГПП-1 в L-клетках кишечника и чувствительность β-клеток к ГПП-1 [24–26].

Ранняя комбинированная терапия препаратами метформина и иДПП-4

Как уже упоминалось ранее, первый год после выявления СД 2 типа является критически важным для пациента, и начало лечения с комбинированной терапии способствует более быстрому достижению контроля гликемии, чем ступенчатый подход [8]. По данным метаанализа O.J. Phung et al. ($n=6693$), назначение комбинации метфор-

мина с другими группами пероральных сахароснижающих препаратов (ПССП) ассоциируется не только с более выраженным снижением уровня HbA1c по сравнению с таковым при монотерапии метформином (средневзвешенная разница (Weighted mean differences, WMD)) — -0,43%, 95% ДИ -0,56, -0,30), но и с увеличением шанса достичь целевого уровня HbA1c <7,0% на 40% [13]. В других мета-анализах, изучавших комбинацию иДПП-4 с метформином в дебюте СД 2 типа, обнаружены схожие преимущества перед монотерапией метформином по степени снижения уровня HbA1c (WMD от -0,49 до -0,53%, $p < 0,05$) [27, 28]. Учитывая тот факт, что при сочетании различных ПССП с метформином наблюдается схожее снижение уровня HbA1c, при выборе комбинации следует ориентироваться в первую очередь на возможные плейотропные эффекты конкретной группы (например, снижение веса, риска сердечно-сосудистой смерти) или риски развития побочных эффектов [29, 30].

В проспективном 76-недельном исследовании пациентов с СД 2 типа, ранее не получавших сахароснижающую терапию ($n=1306$), комбинация саксаглиптина 10 мг и метформина 500 мг демонстрировала более выраженное снижение уровня HbA1c по сравнению с таковым при монотерапии метформином 500 мг (-2,33 против -1,79% соответственно, $p < 0,0001$) [31]. Важно указать, что к концу наблюдения в группе метформина в интенсификации терапии нуждались 56% участников, в то время как в группе саксаглиптин 10 мг + метформин 500 мг таких пациентов было 28%.

В небольшом исследовании пациенты с СД 2 типа, не получавшие ранее ССП, в первые 3 мес. проходили лечение комбинацией инсулина и метформина, после чего были рандомизированы в группы монотерапии инсулином или ПССП [32]. Через 6 лет наблюдения функция β -клеток оставалась стабильной, что связывают с использованием комбинации ССП на старте терапии.

Несмотря на то, что имеющиеся исследования показывают эффективность ранней комбинированной терапии в отношении контроля гликемии и сохранения функции β -клеток, до недавнего времени они не могли повлиять на клинические рекомендации, главным образом из-за того, что их длительность не превышала 2 лет [11]. Однако опубликованное в сентябре 2019 г. исследование VERIFY может стать первым серьезным шагом к пересмотру имеющихся стратегий ведения СД 2 типа.

ИССЛЕДОВАНИЕ VERIFY

Данная работа является 5-летним проспективным наблюдением [34]. В него был включен 2001 участник с анамнезом СД 2 типа длительностью не более 2 лет, возрастом 18–70 лет, уровнем HbA1c на момент включения в пределах 6,5–7,5% и индексом массы тела (ИМТ) 22–40 кг/м². Они были рандомизированы в группу лечения (вилдаглиптин 50 мг 2 р./сут + метформин 1000–2000 мг/сут) либо в группу контроля (метформин 1000–2000 мг + плацебо 2 р./сут). Дизайн исследования условно предполагал 3 периода. В 1-м периоде пациенты принимали препараты в соответствии с распределением по группам. При декомпенсации СД 2 типа (уровень HbA1c >7,0% в 2 последовательных визитах с разницей в 13 нед.) наступал 2-й период исследования — пациентам из группы контроля плацебо заменялось на вилдаглиптин 50 мг 2 р./сут, в то время как

участники группы лечения продолжали получать прежнюю терапию. При повторной декомпенсации СД пациенты, находившиеся во 2-м периоде исследования, переходили в 3-й период (базальная инсулинотерапия).

По результатам исследования через 5 лет в интенсификации лечения нуждались 43,6% пациентов в группе лечения и 62,1% участников из группы контроля. Что более важно, медиана времени до декомпенсации СД у пациентов на монотерапии метформином составила 36,1 мес. против 61,9 мес. у людей в группе ранней комбинированной терапии (ОР=0,51, $p < 0,0001$). Результаты исследования 2-го периода показали, что преимущество также осталось за группой ранней комбинированной терапии: риск наступления повторной декомпенсации СД 2 типа в ней оказался на 26% ниже (ОР=0,74, $p < 0,0001$).

Последний факт следует отметить особо, поскольку он косвенно может свидетельствовать о наличии положительной «метаболической памяти» — эффекта, который появляется при ранней нормализации углеводного обмена и способствует замедлению прогрессии СД 2 типа [25]. Невольно возникает ассоциация с результатами 10-летнего наблюдения за пациентами, завершившими участие в исследовании UKPDS: несмотря на исчезновение разницы в уровне HbA1c между пациентами из групп интенсивного и менее интенсивного контроля гликемии в течение 1 года после окончания исследования, у первых достоверно реже регистрировались микроваскулярные осложнения, инфаркт миокарда или смерть от любых причин [2]. Следовательно, существует вероятность, что у той половины участников VERIFY из группы ранней комбинированной терапии, у которых время до декомпенсации СД составило более 5,2 года, мог развиться феномен положительной «метаболической памяти» вследствие изначально адекватного контроля углеводного обмена.

В сентябре 2020 г. на виртуальном конгрессе EASD был представлен анализ изменений индекса HOMA-B у участников VERIFY в группах ранней комбинированной терапии и монотерапии метформином [35]. Данный индекс является показателем функции β -клеток и рассчитывается по формуле:

$$\frac{20 \times \text{уровень инсулина натощак (мкМЕ/мл)}}{\text{глюкоза плазмы натощак (ммоль/л)} - 3,5}$$

Было обнаружено, что к моменту, когда была необходима первая интенсификация терапии, у пациентов в группе контроля данный показатель снизился (-2,02), в то время как в группе вилдаглиптин + метформин он увеличился (+17,21, $p < 0,001$). У тех же участников группы контроля, которым был добавлен вилдаглиптин к метформину после декомпенсации СД, индекс практически не изменился (+0,84). С одной стороны, эти данные свидетельствуют о том, что прогрессирование дисфункции β -клеток замедлилось. Но с другой стороны — не произошло ее регресса, что опять указывает на важность назначения нескольких ССП, влияющих на разные механизмы патогенеза СД в первые дни после постановки диагноза.

Благодаря показанному улучшению функции β -клеток и, вероятно, возникновению феномена положительной «метаболической памяти» можно предположить, что в группе вилдаглиптин + метформин вероятность прогрессирования СД и развития осложнений может быть снижена по сравнению с таковой у пациентов из группы

контроля, хотя для подтверждения данного факта необходимо продолжить наблюдение за участниками исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты исследования VERIFY подтверждают данные ранее опубликованных работ об эффективности ранней комбинированной терапии и могут стать серьезным аргументом в обсуждениях изменения подходов к терапии пациентов с впервые выявленным СД 2 типа. Учитывая дизайн работы, можно предположить, что назначение метформина в сочетании с иДПП-4 может оказать благотворное влияние на течение СД 2 типа у пациентов с HbA1c $\leq 1,0\%$ выше целевых значений, не имеющих морбидного ожирения (ИМТ < 40 кг/м²), сердечно-сосудистых заболеваний или хронической болезни почек (в таком случае рекомендуется сочетание метформина с агонистами рецепторов ГПП-1 или ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [36]). Тем не менее целесообразно ожидать внесения изменений в документы, регламентирующие ведение СД 2 типа. Вероятно, они могут произойти после публикации результатов пока не завершенного исследования GRADE (идентификатор ClinicalTrials.gov: NCT01794143) [37], в которое планируется включить 5047 участников и сравнить время до превышения уровня HbA1c $\geq 7,0\%$ между 4 группами комбинированной терапии (метформин + глимепирид / ситаглиптин / лираглутид / инсулин гларгин). Ожидается, что оно будет завершено в июле 2021 г.

Литература/References

- Zaccardi F, Webb D.R., Yates T. et al. Pathophysiology of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a 90-year perspective. *Postgrad Med J.* 2016;92(1084):63–69. DOI: 10.1136/postgradmedj-2015-133281.
- Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A. et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;359(15):1577–1589. DOI: 10.1056/NEJMoa0806470.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(1):S1–212.
- Carls G., Huynh J., Tuttle E. et al. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther.* 2017;8(4):863–873. DOI: 10.1007/s13300-017-0280-5.
- Khan H., Lasker S.S., Chowdhury T.A. Exploring reasons for very poor glycaemic control in patients with Type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2011;5(4):251–255. DOI: 10.1016/j.pcd.2011.07.001.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(1S1):1–144. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. 9th edition. *Diabetes mellitus.* 2019;22(1S1):1–144 (in Russ.).] DOI: 10.14341/DM221S1.
- Davies M.J., D'Alessio D.A., 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(12):2669–2701. DOI: 10.2337/dci18-0033.
- Cersosimo E., Johnson E.L., Chovanec C. et al. Initiating therapy in patients newly diagnosed with type 2 diabetes: Combination therapy vs a stepwise approach. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(3):497–507. DOI: 10.1111/dom.13108.
- Blonde L., Aschner P., Bailey C. et al. Gaps and barriers in the control of blood glucose in people with type 2 diabetes. *Diab Vasc Dis Res.* 2017;14(3):172–183. DOI: 10.1177/1479164116679775.
- Okemah J., Peng J., Quiñones M. Addressing Clinical Inertia in Type 2 Diabetes Mellitus: A Review. *Adv Ther.* 2018;35(11):1735–1745. DOI: 10.1007/s12325-018-0819-5.
- Bianchi C., Daniele G., Dardano A. et al. Early Combination Therapy with Oral Glucose-Lowering Agents in Type 2 Diabetes. *Drugs.* 2017;77(3):247–264. DOI: 10.1007/s40265-017-0694-4.
- Laiteerapong N., Ham S.A., 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(3):416–426. DOI: 10.2337/dci17-1144.
- Phung O.J., Sobieraj D.M., Engel S.S. et al. Early combination therapy for the treatment of type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(5):410–417. DOI: 10.1111/dom.12233.
- DeFronzo R.A. Lilly lecture 1987. The triumvirate: beta-cell, muscle, liver. A collusion responsible for NIDDM. *Diabetes.* 1988;37(6):667–687. DOI: 10.2337/diab.37.6.667.
- Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. The Time Is Right for a New Classification System for Diabetes: Rationale and Implications of the β -Cell-Centric Classification Schema. *Diabetes Care.* 2016;39(2):179–186. DOI: 10.2337/dci15-1585.
- Matthews D.R., Cull C.A., Stratton I.M. et al. UKPDS 26: Sulphonylurea failure in non-insulin-dependent diabetic patients over six years. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Diabet Med.* 1998;15(4):297–303. DOI: 10.1002/(SICI)1096-9136(199804)15:4<297:AID-DIA572>3.0.CO;2-W.
- BARI 2D Study Group, Frye R.L., August P. et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360(24):2503–2515. DOI: 10.1056/NEJMoa0805796.
- Foretz M., Guigas B., Bertrand L. et al. Metformin: from mechanisms of action to therapies. *Cell Metab.* 2014;20(6):953–966. DOI: 10.1016/j.cmet.2014.09.018.
- Hirst J.A., Farmer A.J., Ali R. et al. Quantifying the effect of metformin treatment and dose on glycemic control. *Diabetes Care.* 2012;35(2):446–454. DOI: 10.2337/dci11-1465.
- Thomas L., Gregg B. Metformin; a review of its history and future: from lilac to longevity. *Pediatr Diabetes.* 2017;18(1):10–16. DOI: 10.1111/pedi.12473.
- Brown J.B., Conner C., Nichols G.A. Secondary failure of metformin monotherapy in clinical practice. *Diabetes Care.* 2010;33(3):501–506. DOI: 10.2337/dc09-1749.
- Gallwitz B. Clinical Use of DPP-4 Inhibitors. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:389. DOI: 10.3389/fendo.2019.00389.
- Lyu X., Zhu X., Zhao B. et al. Effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors on beta-cell function and insulin resistance in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. *Sci Rep.* 2017;7:44865. DOI: 10.1038/srep44865.
- Esposito K., Chiodini P., Maiorino M.I. et al. A nomogram to estimate the HbA1c response to different DPP-4 inhibitors in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of 98 trials with 24 163 patients. *BMJ Open.* 2015;5(2):e005892. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005892.
- Matthews D., Del Prato S., Mohan V. et al. Insights from VERIFY: Early Combination Therapy Provides Better Glycaemic Durability Than a Stepwise Approach in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2020;11(11):2465–2476. DOI: 10.1007/s13300-020-00926-7. Epub 2020 Sep 25.
- Del Prato S., Indovina F., Falcetta P. Сахарный диабет 2 типа. Комбинированная терапия на старте заболевания. *Сахарный диабет.* 2018;21(5):386–394. [Del Prato S., Indovina F., Falcetta P. Type 2 Diabetes Mellitus. From the start — combination therapy. *Diabetes mellitus.* 2018;21(5):386–394 (in Russ.).] DOI: 10.14341/DM9867.
- Cai X., Gao X., Yang W. et al. Disparities in the Efficacy of Metformin in Combination with Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor as Initial Treatment Stratified by Dosage and Ethnicity: A Meta-Analysis. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(10):704–714. DOI: 10.1089/dia.2018.0124.
- Wu D., Li L., Liu C. Efficacy and safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and metformin as initial combination therapy and as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2014;16(1):30–37. DOI: 10.1111/dom.12174.
- Zinman B. Initial combination therapy for type 2 diabetes mellitus: is it ready for prime time? *Am J Med.* 2011;124(1 Suppl): S19–34. DOI: 10.1016/j.amjmed.2010.11.003.
- Scheen A.J. Reduction in HbA1c with SGLT2 inhibitors vs. DPP-4 inhibitors as add-ons to metformin monotherapy according to baseline HbA1c: A systematic review of randomized controlled trials. *Diabetes Metab.* 2020;46(3):186–196. DOI: 10.1016/j.diabet.2020.01.002.

31. Pfützner A., Paz-Pacheco E., Allen E. et al. Initial combination therapy with saxagliptin and metformin provides sustained glycaemic control and is well tolerated for up to 76 weeks. *Diabetes Obes Metab.* 2011;13(6):567–576. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2011.01385.x.
32. Harrison L.B., Adams-Huet B., Li X. et al. Intensive therapy in newly diagnosed type 2 diabetes: results of a 6-year randomized trial. *J Investig Med.* 2014;62(4):676–686. DOI: 10.2310/JIM.0000000000000068.
33. Lim S., An J.H., Shin H. et al. Factors predicting therapeutic efficacy of combination treatment with sitagliptin and metformin in type 2 diabetic patients: the COSMETIC study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2012;77(2):215–223. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2011.04240.x.
34. Matthews D.R., Paldanius P.M., Proot P. et al. 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(10208):1519–1529. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32131-2.
35. Paldanius P.M., Del Prato S., Stumvoll M. et al. Effect on beta cell function in newly diagnosed type 2 diabetes patients after treatment with vildagliptin and metformin: results from the VERIFY study. 56th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes. (Electronic resource). URL: <https://www.easd.org/virtualmeeting/home.html#resources/effect-on-beta-cell-function-in-newly-diagnosed-type-2-diabetes-patients-after-treatment-with-vildagliptin-and-metformin-results-from-the-verify-study-8c810800-d909-4caa-9760-a7a883a24998>. Access date: 02.09.2020.
36. Buse J.B., Wexler D.J., 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(2):487–493. DOI: 10.2337/dci19-0066.
37. GRADE Study Group. A Comparative Effectiveness Study of Major Glycemia-lowering Medications for Treatment of Type 2 Diabetes (GRADE). *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01794143.* (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01794143>. Access date: 02.09.2020.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6385-540X.

Кожевников Александр Алексеевич — аспирант кафедры эндокринологии лечебного факультета, ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-8420-2854.

Контактная информация: Кожевников Александр Алексеевич, e-mail: kaaruds@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 04.09.2020, поступила после рецензирования 12.09.2020, принята в печать 24.09.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Tat'yana Yu. Demidova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6385-540X.*

Aleksandr A. Kozhevnikov — *postgraduate student of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8420-2854.*

Contact information: Aleksandr A. Kozhevnikov, e-mail: kaaruds@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 04.09.2020, revised 12.09.2020, accepted 24.09.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-340-346

Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете в стационаре: эволюция взглядов от контроля гликемии до метаболической хирургии

А.Б. Фурсов, Р.А. Фурсов, О.Б. Оспанов

НАО «Медицинский университет Астана», Нур-Султан, Республика Казахстан

РЕЗЮМЕ

У большого числа больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) выявляется высокая частота осложнений и декомпенсации заболевания, из-за чего терапия оказывается недостаточно эффективной. В последние годы эндокринологи и диабетологи все чаще обращают внимание на хирургические методы лечения СД2. В работе предпринята попытка изучить и систематизировать новые тенденции в лечении СД2, рассмотреть изменения взглядов диабетологов на контроль, стабилизацию уровня гликемии у диабетических больных и на методы хирургического лечения. Ретроспективный анализ научных подходов к лечению диабета выявил, что эволюция способов лечения, как правило, заключалась в совершенствовании контроля и средств доставки инсулина в организм. Показана непосредственная польза выявления гликемических нарушений у поступивших в хирургический стационар как в плановом, так и в экстренном порядке. Изучены экономические затраты, связанные с недостаточным гликемическим контролем у больных СД2. В хронологическом порядке проанализированы стандарты медицинской помощи при диабете за последние десятилетия. На примере рекомендаций Американской ассоциации диабета определены новые тенденции в лечении СД2, выявлен устойчивый вектор изменения взглядов на эффективность хирургических бариатрических и метаболических методов лечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: стандарты медицинской помощи, сахарный диабет 2 типа, гликемия, эволюция лечения диабета, экономические затраты, рекомендации, метаболическая хирургия, эндоскопические методы лечения.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Фурсов А.Б., Фурсов Р.А., Оспанов О.Б. Стандарты медицинской помощи при сахарном диабете в стационаре: эволюция взглядов от контроля гликемии до метаболической хирургии. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):340–346. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-340-346.

Medical care standards for diabetes in the hospital: evolution of views from glycemic control to metabolic surgery

A.B. Fursov, R.A. Fursov, O.B. Ospanov

Astana Medical University, Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

ABSTRACT

A large number of patients with type 2 diabetes (T2D) have a high incidence of complications and disease decompensation, which becomes the reason for therapy inefficacy. In recent years, endocrinologists and diabetologists are increasingly paying attention to surgical methods for treating T2D. The review attempts to study and systematize new trends in the treatment of T2D, as well as to determine the historical vector of changes in diabetologist views on the control, stabilization of the glycemic level in diabetic patients, and surgical methods.

A retrospective study of scientific approaches to the treatment of diabetes confirmed the opinion of some researchers that the evolution of treatment methods commonly consisted of improving control and means of insulin delivery to the body. The analysis of scientific papers that confirm that detection of glycemic disorders among those admitted to the surgical hospital has a direct and immediate benefit both in a planned and urgent order. The growth of economic costs associated with insufficient glycemic control in diabetic patients was studied. Over the past decades, medical care standards for diabetes are analyzed in chronological order. Using the American Diabetes Association Guidelines, new trends in the treatment of T2D have been developed, and a stable vector in changing views on the efficacy of surgical bariatric and metabolic methods has been identified.

KEYWORDS: medical care standards, type 2 diabetes, glycemia, evolution of diabetes mellitus treatment, economic costs, guidelines, metabolic surgery, endoscopic methods.

FOR CITATION: Fursov A.B., Fursov R.A., Ospanov O.B. Medical care standards for diabetes in the hospital: evolution of views from glycemic control to metabolic surgery. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):340–346. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-340-346.

ВВЕДЕНИЕ

Недиагностированные гипергликемия и гипогликемия у стационарных больных, особенно с сопутствующим ожирением и метаболическими расстройствами, становятся причиной тяжелых осложнений, включая летальный

исход [1]. Согласно данным Всероссийского исследования NATION [2] около 54% больных сахарным диабетом 2 типа (СД2) не знают о своем диагнозе, а значит, не лечатся. В результате у таких больных в последующем выявляется высокая частота осложнений и декомпенсации заболевания,

из-за чего применяемая терапия оказывается недостаточно эффективной. В последние годы эндокринологи и диabetологи все чаще обращают внимание на методы хирургического лечения СД2.

Данная статья посвящена изучению последних тенденций в лечении СД2, рассмотрению эволюции взглядов диabetологов на контроль, стабилизацию уровня гликемии у пациентов с СД2 и методы хирургического лечения.

Для поиска литературы использовались библиотечные и электронные базы данных (e-Library, Cyberleninka.ru, Med.ru, Wiley.com, PubMed, ScienceDirect (от Elsevier), Springer, Web of Science, Cochrane Library). Анализировались источники, которые в историческом развитии отразили стандарты лечения диабета, обновления рекомендаций, методы контроля гликемии у стационарных больных, хирургические методы лечения СД2.

ИНТЕНСИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРГЛИКЕМИИ И РИСК ГЛЮКОЗОДЕФИЦИТА У БОЛЬНЫХ В СТАЦИОНАРЕ

Ретроспективный анализ научных подходов к лечению диабета показал, что эволюция способов лечения, как правило, заключалась лишь в совершенствовании качества инсулина и средств его доставки в организм [3, 4]. Только в последние годы стали появляться работы, свидетельствующие о том, что огромное количество пациентов в течение продолжительного времени (в т. ч. до постановки диагноза диабета) попеременно находятся то в состоянии глюкозотоксичности, которая является ключевым фактором прогрессирования осложнений, то в условиях глюкозодефицита, являющегося еще более опасным состоянием, чем глюкозотоксичность [5]. В связи с этим все чаще звучат призывы радикально изменить тактику лечения СД2, чтобы она ориентировала врача не только на выявление и снижение уровня сахара. Основные усилия должны быть направлены на то, чтобы полностью исключить колебания уровня глюкозы в крови [5–8].

Несомненно, проверка на гликемические нарушения у поступивших в хирургический стационар как в плановом, так и в экстренном порядке имеет прямую и непосредственную пользу. Строгий контроль уровня глюкозы в отделениях общего и, особенно, хирургического профиля, своевременная коррекция стрессовых метаболических изменений могут сократить сроки пребывания в клинике, снизить частоту повторных госпитализаций, качественно улучшить результаты лечения больных. Подтверждения этому получены в большом количестве исследований. Тем не менее в «Стандартах медицинской помощи при диабете», рекомендованных для работы в 2020 г. Американской ассоциацией диабета (American Diabetes Association, ADA) — организацией, которая по праву считается ведущей диабетической ассоциацией в мире, указано, что проблема больничного контроля и помощи пациентам с диабетом в научной литературе представлена недостаточно. Действительно, лишь единичные обзоры более или менее подробно отражают реальное положение дел в этой области [6–8].

В свое время группа исследователей из Дании [9] показала преимущества интенсивного лечения СД2 в стационаре с использованием методики контроля и регуляции уровня глюкозы в крови с модифицированным расчетом факторов риска (Intensified multifactorial intervention), когда можно предотвратить или замедлить прогрессирование осложнений. Другие, более ранние когортные исследования, а также несколь-

ко рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) показали, что интенсивное лечение гипергликемии значительно улучшало результаты госпитализации [10, 11]. Однако отдельные положения, касающиеся контроля и коррекции гликемических нарушений у хирургических больных, оставались предметом дискуссии [12, 13]. В своей работе M.J. Murray et al., поднимая вопрос о необходимости строгого контроля уровня глюкозы крови в отделениях интенсивной терапии, имели в виду прежде всего интенсивное снижение показателей глюкозы до нормы и жесткое удержание нормогликемии. Говоря о подобной тактике лечения, авторы попытались разобраться: это панацея или ящик Пандоры? Однако данная работа не дала однозначного ответа. Безудержное стремление врачей удержать нормогликемию любыми способами в ряде случаев становилось причиной развития осложнений. В итоге было отмечено, что достаточно важным на тот период стало появление новых представлений о роли диабета, его влиянии на заболеваемость и смертность в стационаре [13]. Следует отметить, что в это же время врачи стали более четко понимать, что гипергликемия у хирургических больных как таковая даже у пациентов без диабета прямо связана с неблагоприятным исходом. Например, были получены неопровержимые данные, что среди пациентов с выявленной гипергликемией (>220 мг/дл) в первый день после операции уровень инфицирования был в 2,7 раза выше, чем среди пациентов с меньшим значением показателя. А после абдоминальных операций само инфицирование, со своей стороны, значительно усугубляло послеоперационную гипергликемию [14].

Решающий вклад в рассматриваемую проблему и окончательное доказательство связи уровня глюкозы с неблагоприятными клиническими исходами у так называемых критических больных в отделениях интенсивной терапии, на наш взгляд, внесла работа J.S. Krinsky (2003) [15]. По результатам его наблюдения за 1826 больными был сделан неутешительный вывод: даже умеренная гипергликемия связана со значительным увеличением смертности в стационаре у пациентов с различной общесоматической и хирургической патологией. А показатели уровня глюкозы имеют более высокую прогностическую значимость, чем факторы риска, которые оценивались по шкале APACHE-II. Несколько позже было доказано, что показатели смертности в стационаре аналогичны даже у тех больных, у кого не было диабета в прошлом.

В 2004 г. подобные результаты наблюдений побудили Американский колледж эндокринологии (American College of Endocrinology, ACE) и Американскую ассоциацию клинических эндокринологов (American Association of Clinical Endocrinologists, AACE) в сотрудничестве с ADA и другими медицинскими организациями разработать рекомендации по лечению гипергликемии в стационаре [16].

В 2005 г. ADA как мировой лидер в этой области впервые добавила эти рекомендации по лечению гипергликемии в госпитальных к своим ежегодным стандартам медицинской помощи [17]. Рекомендации ACE и ADA в целом одобрили более строгий контроль гликемии только в отделениях интенсивной терапии. Для пациентов, находящихся на лечении в отделениях терапевтического профиля, реабилитации и хирургических отделениях, относительно которых еще не было убедительных доказательств, полученных в ходе РКИ, были предложены стандарты и гликемические показатели, аналогичные тем, которые применялись у амбулаторных больных [16, 17].

В 2006 г. ACE и ADA опубликовали совместный ставший поистине историческим «призыв к действию». Его целью было направить общие усилия на внедрение нового алгоритма стационарного контроля гликемии и устранение препятствующих этому барьеров в здравоохранении [18]. Эти усилия способствовали распространению среди специалистов в США и других странах мнения о том, чтобы считать результаты контроля и лечения гипергликемии в стационаре показателем эффективности работы лечебного учреждения. В итоге для больных, проходивших лечение в хирургических отделениях, были окончательно утверждены стандарты медицинской помощи и алгоритмы гликемического (метаболического) контроля, совпадающие, по сути, с применяемыми в амбулаторной практике. Учитывая одобренные выше рекомендации, большинство стационаров пересмотрели свои стандарты наблюдения за больными с СД2 и, как было указано в решениях международных ассоциаций, стали рассматривать успешное лечение гипергликемии как обязательный критерий, определяющий качество оказания медицинской помощи [19–21].

РОСТ ЭКОНОМИЧЕСКОГО БРЕМЕНИ НА ЗДРАВООХРАНЕНИЕ

Важность профилактики гипергликемии и лечения диабетических нарушений была подчеркнута и подкреплена актуальным на тот момент Консенсусным заявлением эндокринологов о стационарном контроле гликемии [22]. Во-первых, авторами Консенсусного заявления была отмечена достаточно тревожная статистика: около 22% всех дней стационарного лечения приходится на людей, страдающих диабетом. Во-вторых, они подняли важный вопрос о еще не изученных затратах, к которым приводит стрессовая гипергликемия, связанная с болезнью и нахождением больного в стационаре. Действительно, опытные клиницисты давно отмечали эту связь и были готовы к тому, что госпитализированные в хирургическое отделение и оперированные пациенты с диабетом, вероятно, будут дольше находиться в больнице, чем те, у кого нет диабета. В связи с этим таким больным с первого дня лечения специалисты уделяют самое пристальное внимание в целях повышения качества лечения, а также снижения частоты осложнений и связанных с ними непредвиденных экономических затрат, которые неуклонно растут во всех странах. Для примера можно привести США, где за последние 20 лет прямые медицинские и косвенные расходы, связанные с диабетом, выросли более чем в 3 раза. Если в 1997 г. они оценивались в 98 млрд долл., то в 2007 г. составили уже 174 млрд (в т. ч. 116 млрд долл. дополнительных медицинских расходов), а в 2017 г. общая сметная стоимость расходов возросла до 327 млрд долл. [23, 24]. Несомненно, затраты эти возрастают при наличии и прогрессировании коморбидных заболеваний. Так, последние расчеты за 2019 г. свидетельствуют, что наличие диабетического кетоацидоза, например, у лиц моложе 20 лет при получении неотложной и стационарной помощи значительно увеличивает медицинские расходы (до 6522 долл.) по сравнению с больными без кетоацидоза [25]. Довольно показательна статистика и в других странах. Например, в Китае расходы, связанные с диабетом, в 2017 г. достигли почти 110 млрд долл., что составило 14,9% мировых расходов, направленных на борьбу с этим недугом [26].

Таким образом, складывается ситуация, когда меры по лечению диабета и общемировые усилия не достигают ожидаемого положительного эффекта. В то же время многими учеными признается, что регулярный прием диабетических препаратов обеспечивает значительный клинический результат, косвенно снижает затраты, т. к. положительно влияет на длительность пребывания в стационаре. Например, по последним данным, представленным в 2020 г. командой исследователей во главе с S.D. Reed, у пациентов, рандомизированных в группу лечения эксенатидом 1 р/нед, за 3,3 года отмечено снижение длительности стационарного лечения на 0,41 дня. Расчеты проводились с учетом уменьшения сроков пребывания в стационаре с 7,46 до 7,05 дня (относительный коэффициент 0,91; $p=0,05$) [27].

Исследования, проведенные под руководством А.М. Мансег с целью изучения дополнительных неблагоприятных воздействий на пациентов с СД2, опубликованные также в 2020 г., доказывают возможность снижения расходов на лечение в стационаре при своевременной профилактике сердечно-сосудистых, почечных и других осложнений СД2 [28]. Эти данные весьма обнадеживают, но при этом следует четко понимать, что если профилактика и лечение оказались неэффективными, а заболевание явно запущенным, например с терминальной стадией почечной недостаточности или с другими заболеваниями, то расходы на пациентов с СД2 могут в 3–4 раза превышать расходы на тех, у кого диабета нет [29].

C. Pelletier et al. убеждены, что сам диабет не вызывает смерть, но «осложнения диабета это могут и делают». Не последнюю роль при этом отводят росту частоты тяжелых метаболических расстройств, метаболического синдрома и ожирения, которые значительно усугубляют течение СД2. При этом исследователи ссылаются на статистику роста ожирения в Канаде, согласно которой взрослые, страдающие ожирением (а это около 23,9% жителей), почти в 4 раза чаще страдают СД2. Кроме того, почти половина канадцев старше 12 лет являются физически неактивными. Данный факт вызывает тревогу в медицинских кругах, т. к. общепринятый показатель физической активности населения может служить маркером дальнейшего распространения ожирения и диабета в популяции. Ведь у таких больных по сравнению с пациентами без диабета вероятность госпитализации в хирургический стационар (связанной с нетравматической ампутацией нижних конечностей) выше почти в 20 раз [29].

Подобная картина на примере ведущих зарубежных стран с развитой системой здравоохранения и последними достижениями в области диабетологии вызывает определенный пессимизм по поводу ожиданий скорой победы над диабетом, а также вероятности уменьшить финансовое бремя на здравоохранение, по крайней мере в ближайшем будущем. Вместе с тем имеются исследования, авторы которых не считают только лишь гипергликемию причиной плохих прогностических результатов у госпитализированных больных (независимо от наличия диабета). Некоторые ученые, хотя и признают связь осложнений и летальности больных в стационаре с развитием у них гипергликемии, считают все же, что достижение нормы и стабилизация нормогликемии дают противоречивые результаты. Так, работы почти десятилетней давности с применением интенсивного гликемического контроля у так называемых критических больных

в одних случаях не показали значительного снижения смертности [30, 31], в других — выявили повышенный риск смертности [32]. Указанные выше рандомизированные когортные исследования только подтвердили опасность и определили наиболее значимый показатель, который влияет на неблагоприятный исход. Им оказался риск развития «тяжелой гипогликемии», а не риск «гипергликемии», как было принято считать ранее. Причем вероятность тяжелой гипогликемии неуклонно повышается по мере постоянных врачебных усилий, направленных лишь на снижение уровня глюкозы в крови [30–35].

Результаты представленных метаанализов в некоторой мере способствовали возникновению путаницы в отношении конкретных гликемических целей и способов их достижения (как у тяжелых реанимационных больных, так и у некритичных пациентов). В 2009 г., признавая важность гликемического контроля в течение всего периода оказания медицинской помощи, эндокринологи объединили усилия для разработки обновленного Консенсусного заявления о стационарном лечении диабета [36]. Наряду с достигнутыми современной диабетологией успехами в этих клинических рекомендациях признается, что многие проблемы, связанные с ростом заболеваемости диабетом, не решены. Но, анализируя данные рекомендации, можно отметить существенные концептуальные изменения позиций. Так, несмотря на традиционные многолетние надежды на регулируемое питание (лечебное питание под контролем врача), препараты, регулирующие массу тела больного, применение различных диет для коррекции гликемии и метаболических нарушений, уровень доказательности рекомендаций по лечебному питанию был изменен на более низкий (с высокого до умеренного). Также было однозначно показано, что у лиц с избыточной массой тела и инсулинорезистентностью, а также страдающих ожирением умеренное снижение массы тела снижает резистентность к инсулину.

Таким образом, для всех людей с избыточной массой тела или ожирением, которые имеют диабет или только риск его развития, рекомендуется обязательное снижение массы тела. Диета с низким содержанием углеводов или жиров может быть эффективна, если рассматривать ее в краткосрочной перспективе (до 1 года). Для больных, соблюдающих низкоуглеводную диету как амбулаторно, так и во время пребывания в стационаре, необходим постоянный контроль липидного профиля, функции почек и потребления белка (при нефропатии) с обязательной коррекцией гипогликемической терапии.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ В СТАНДАРТАХ ЛЕЧЕНИЯ СД2

Эпохальным событием в лечении диабета и связанного с ним ожирения можно считать окончательное признание в 2009 г. необходимости применения методов хирургического лечения. Впервые в «Стандарты медицинской помощи при диабете» был добавлен раздел «Бариатрическая хирургия» [37]. Этот новый раздел содержал следующие рекомендации. Во-первых, бариатрическая хирургия должна рассматриваться в качестве лечения взрослых пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м² и СД2, особенно если диабет трудно контролировать с помощью образа жизни и фармакологической терапии; во-вторых, пациенты с СД2, перенесшие бариатрическую операцию, нуждаются в пожизненной поддержке и медицинском на-

блюдении. При этом отмечено, что, хотя исследования показали гликемическую пользу бариатрической хирургии у пациентов с СД2 и ИМТ от 30 до 35 кг/м², в настоящее время недостаточно данных, чтобы в обязательном порядке рекомендовать хирургическое вмешательство у пациентов с более низкой массой тела (ИМТ < 35 кг/м²) вне протокола исследования. В итоге рекомендовалось продолжить широкомасштабные исследования долгосрочных преимуществ, экономической эффективности, а также рисков, связанных с бариатрической хирургией у лиц с СД2. Причем наблюдения должны проводиться в хорошо спланированных РКИ с оптимальной медикаментозной терапией и контролем образа жизни в качестве компаратора (т. е. сравнительного индикатора, интегрирующего полученные результаты) [37]. В этом же 2009 г. были пересмотрены рекомендации, касающиеся контроля и лечения гипергликемии в стационаре, в сторону ограничений, связанных с глюкозой и инфузионными протоколами, с эффективной и безопасной поддержкой уровня глюкозы в крови < 140 мг/дл (7,8 ммоль/л).

Включение хирургического метода в стандарты лечения СД2 активизировало деятельность бариатрического мирового сообщества, которое стало разрабатывать новые междисциплинарные подходы к лечению метаболических расстройств в соответствии с запросами времени. Буквально через несколько лет (в 2013 г.) было опубликовано обновленное Междисциплинарное европейское руководство по метаболической и бариатрической хирургии, которое опиралось на богатый клинический опыт ведущих стационаров. В документе определялись новые критерии эффективности хирургического лечения. Хирургическое лечение СД2, по мнению Междисциплинарного европейского руководства, можно считать эффективным, если: а) послеоперационная доза инсулина составляет $\leq 25\%$ от предоперационной; б) послеоперационная доза перорального антидиабетического препарата составляет $\leq 50\%$ от предоперационной; в) послеоперационное снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) $> 0,5\%$ в течение 3 мес. или $< 7,0\%$ [38].

Подтверждая эволюционную необходимость хирургических методов лечения СД2, рекомендации 2017 г. расширили показания к оперативному лечению, и это значительно усилило позиции бариатрической хирургии в диабетологии и увеличило количество кандидатов на операцию, включив в их число:

- больных с СД2 и ИМТ ≥ 40 кг/м², независимо от уровня гликемии и от того, является ли этот уровень контролируемым или нет (для лиц азиатского происхождения в соответствии с рекомендациями ВОЗ критерии ИМТ снижены до $\geq 37,5$ кг/м²);
- больных с неоптимальным, неустойчивым уровнем гликемии и ИМТ всего 30 кг/м² (27,5 кг/м² у лиц азиатского происхождения) [39].

Появление в 2020 г. обновленных критериев гликемического наблюдения за пациентами в периоперационном периоде является новой, не менее значимой вехой на пути повышения качества лечения стационарных хирургических больных. Признавая, что многие рекомендации еще не имеют надежной доказательной базы [38], тем не менее было предложено придерживаться следующего:

- 1) целевой диапазон содержания глюкозы в крови в периоперационном периоде должен составлять 4,4–10,0 ммоль/л [41], т. к. при значениях показателей гликемии, выходящих за эти пределы, особенно

если хирургическое вмешательство сопровождается развитием выраженной гипогликемии, результаты операции существенно ухудшаются [42]. В связи с этим более жесткие «гликемические мишени» не рекомендуются;

- 2) предоперационная оценка риска должна проводиться у всех больных диабетом, которые имеют высокий риск развития ишемической болезни сердца, а также у пациентов с вегетативной невропатией или почечной недостаточностью;
- 3) отменять метформин в день операции;
- 4) отказываться от любых других пероральных снижающих уровень глюкозы агентов утром или после операции, назначать половинную дозу НПХ-инсулина (нейтральный протамин Хагедорна) или 60–80% доз аналога пролонгированного действия либо базального инсулина длительного действия [43];
- 5) осуществлять контроль уровня глюкозы в крови каждые 4–6 ч, пока хирургический больной ничего не принимает внутрь, и при необходимости вводить инсулин короткого или быстрого действия [44–47].

ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ БАРИАТРИЧЕСКИЕ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ

Очередным решительным прорывом в лечении диабетических больных с ожирением стало использование для снижения избыточной массы тела, наряду с жестким гликемическим контролем, различных медицинских устройств и приспособлений, в т. ч. устанавливаемых эндоскопическим способом, которые, однако, с учетом высокой стоимости и отсутствия достаточных исследований, пока не вошли в обязательные рекомендации (как для поликлиники, так и для стационара) [43, 48]. Всего несколько минимально инвазивных медицинских устройств были одобрены, но лишь для краткосрочной потери веса. По этой причине они не могут считаться обязательным стандартом лечения ожирения и СД2.

Эндоскопические бариатрические и метаболические методы лечения разделяют на две категории по анатомической локализации применения: гастральную и интестинальную. Эндоскопические бариатрические методы воздействия на тонкий кишечник активно разрабатываются, но все еще находятся на стадии изучения. Наиболее изучены и апробированы в клинике миниинвазивные устройства, эндоскопически проводимые в просвет желудка. Лечение можно проводить с помощью: а) внутрижелудочных баллонов (intra-gastric balloon, IGB); б) аспирационной терапии; в) шовных устройств для наилучшей аппроксимации ткани в желудочно-кишечном тракте, которая используется для эндоскопической рукавной гастропластики (endoscopic sleeve gastropasty, EGS) [43]. Рекомендуются для больных с ожирением и диабетом баллонные системы IGB применяются в лечении диабета с осторожностью в силу их недостаточной надежности, дороговизны и значительного консерватизма диабетологов. И хотя количество исследованных больных с СД2 крайне мало, у них отмечены улучшения показателей глюкозы натощак. При этом указывается на снижение частоты обострений диабета (до 20,9%) и на то, что ремиссия диабета у таких больных после удаления IGB может отмечаться в течение 1 года. Однако более глубокий анализ свидетельствует о том, что общая результативность снижения гликемии с применением миниинвазивных устройств в сравнении с результативностью других хирургических методов (гастропликации,

банд-разделенного гастрощунтирования, продольной резекции желудка) пока весьма скромная. То же самое можно сказать и об использовании суперадсорбентов. При этом надо упомянуть результаты последних исследований нового медицинского адсорбента, проведенных под руководством F.L. Greenway (2019) [48]. У больных с повышенной толерантностью к инсулину (НОМА-IR), которые получали новый препарат (сверхабсорбирующий гидрогель Gelesis100), наблюдалось снижение НОМА-IR по сравнению с группой плацебо ($p=0,008$). Это улучшение НОМА-IR было обусловлено, главным образом, снижением уровня инсулина в сыворотке натощак ($p=0,0102$), что при тщательном анализе оказалось недостаточно убедительным и конкурентным в сравнении с другими методами. Кроме того, было отмечено слишком большое, на наш взгляд, количество различных желудочно-кишечных расстройств (до 37,7%), связанных с приемом гидрогеля.

Таким образом, единственным методом выбора в лечении СД2, осложненного метаболическим синдромом и ожирением, остается метаболическая хирургия, наиболее безопасная и эффективная процедура на сегодняшний день. Даже временная нормализация уровня гликемии или долговременное улучшение без ремиссии дает значительную пользу больным с СД2. Ремиссия диабета, хотя и желательна, не должна рассматриваться как единственная цель метаболической хирургии или единственная мера ее успеха. Хирургические методы следует рассматривать и как средство снижения риска микрососудистых осложнений и сердечно-сосудистых заболеваний [49].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показал анализ научных исследований и разработанных на их основе рекомендаций от ведущих диабетических ассоциаций по лечению СД2, из года в год прослеживается устойчивая тенденция внедрения новых методов снижения и контроля гликемии у диабетических больных. Включение хирургических методов и развитие бариатрии, несомненно, обусловлено ростом распространенности СД2, сопутствующего ожирения и метаболического синдрома. Анализ литературы подтверждает, что применение консервативных методов лечения на протяжении всей истории борьбы с диабетом пока не в силах кардинально решить проблему [50].

На основании последних стандартов лечения СД, в т. ч. представленных ADA в 2020 г., можно с высокой долей уверенности утверждать, что в настоящее время прослеживается четкая тенденция на укрепление позиций метаболической хирургии, что вполне обоснованно при существующей недостаточной эффективности консервативных методов лечения заболевания и недостаточной стабилизации уровня гликемии.

Литература/References

1. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. Diabetes Care. 2020;43(1):193–202. DOI: 10.2337/dc20-S015.
2. VII Всероссийский конгресс эндокринологов «Результаты совместного проекта NATION». (Электронный ресурс). URL: <https://internist.ru/video/detail/24662> (дата обращения: 02.03.2020). [VII All-Russian Congress of Endocrinologists “Results of a joint NATION project”. (Electronic resource). URL: <https://internist.ru/video/detail/24662> (access date: 02.03.2020) (in Russ.)].
3. Tibaldi J.M. Evolution of Insulin Development: Focus on Key Parameters. Advances in Therapy. 2012;29(7):590–619. DOI: 10.1007/s12325-012-0034-8.

4. Shah R.B., Patel M., Maahs D.M., Shah V.N. Insulin delivery methods: Past, present and future. *Int J Pharm Investig.* 2016;6(1):1–9. DOI: 10.4103/2230-973X.176456.
5. Гришунина А. Эволюция в лечении диабета. *Медицинский вестник.* 2016;23(744). (Электронный ресурс). URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Evoluciya-v-lechenii-diabeta.html> (дата обращения: 02.03.2020). [Grishunina A. Evolution in the treatment of diabetes. *Meditsinskiy vestnik.* 2016;23(744). (Electronic resource). URL: <https://lib.medvestnik.ru/articles/Evoluciya-v-lechenii-diabeta.html> (access date: 02.03.2020) (in Russ.)].
6. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2020;43(S.1):193–202. DOI: doi.org/10.2337/dc20-S015.
7. Umpierrez G., Korytkowski M. Diabetic emergencies — ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:222–232. DOI:10.1038/nrendo.2016.15.
8. Bogun M., Inzucchi S.E. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Clin Ther.* 2013;35:724–733. DOI: doi.org/10.1016/j.clinthera.2013.04.008.
9. Gaede P., Lund-Andersen H., Parving H.H., Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580–591. DOI: 10.1056/NEJMoa0706245.
10. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F. et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359–1367.
11. Malmberg K., Norhammar A., Wedel H. et al. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction; long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation.* 1999;99(20):2626–2632. DOI:10.1161/01.cir.99.20.2626.
12. Satchie B.N., Kudsk K.A. Utility of intensive blood glucose control: generalizable to all general surgery patients? *Nutr Clin Pract.* 2004;19(2):181–183. DOI:10.1177/0115426504019002181.
13. Murrari M.J., Brull S.J., Coursin D.B. Strict blood glucose control in the ICU: Panacea or Pandora's box? *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2004;18(6):687–689. DOI: 10.1053/j.jvca.2004.08.002.
14. Pomposelli J.J., Baxter J.K. 3rd, Babineau T.J. et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN.* 1998;22:77–81. DOI: 10.1177/014860719802200277.
15. Krinsley J.S. Association Between Hyperglycemia and Increased Hospital Mortality in a Heterogeneous Population of Critically ill Patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471–1478. DOI: 10.4065/78.12.1471.
16. Garber A.J., Moghissi E.S., Bransome E.D. et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract.* 2004;10:77–82. DOI:10.4158/EP.10.1.77.
17. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes (Position Statement). *Diabetes Care.* 2005;28(1):S4–S36. DOI: 10.2337/diacare.28.suppl_1.S4.
18. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract.* 2006;12:458–468. DOI: 10.4158/EP.12.4.458.
19. Moghissi E.S. Addressing hyperglycemia from hospital admission to discharge. *Curr Med Res Opin.* 2010;26(3):589–598. DOI: 10.1185/03007990903566822.
20. Kyi M., Colman P.G., Wraight P.R. et al. Early Intervention for Diabetes in Medical and Surgical Inpatients Decreases Hyperglycemia and Hospital — Acquired Infections: A Cluster Randomized Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(5):832–840. DOI: 10.2337/dc18-2342.
21. Pichardo-Lowden A., Farbaniec M., Haidet P. Overcoming barriers to diabetes care in the hospital: The power of qualitative observations to promote positive change. *J Eval Clin Pract.* 2019;25(3):448–455. DOI: 10.1111/jep.13057.
22. Moghissi E.S., Korytkowski M.T., DiNardo M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care.* 2009;32(6):1119–1131. DOI: 10.2337/dc09-9029.
23. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2007. *Diabetes Care.* 2008;31(3):596–615. DOI: 10.2337/dc08-9017.
24. Economic Costs of Diabetes in the U.S. in 2017. *Diabetes Care.* 2018;41(5):917–928. DOI: 10.2337/dci18-0007.
25. Saydah S.H., Shrestha S.S., Zhang P. et al. Medical Costs Among Youth Younger Than 20 Years of Age With and Without Diabetic Ketoacidosis at the Time of Diabetes Diagnosis. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2256–2261. DOI: 10.2337/dc19-1041.
26. Hui Wang, Mengyang Wang, Jiao Wang et al. Cost-effectiveness analysis of comprehensive intervention programs to control blood glucose in overweight and obese type 2 diabetes mellitus patients based on a real-world setting: Markov modeling. *Ann Transl Med.* 2019;7(22):676. DOI:10.21037/atm.2019.10.38.
27. Reed S.D., Li Y., Dakin H.A. et al. Within-Trial Evaluation of Medical Resources, Costs, and Quality of Life Among Patients With Type 2 Diabetes Participating in the Exenatide Study of Cardiovascular Event Lowering (EXSCEL). *Diabetes Care.* 2020;43(2):374–381. DOI: 10.2337/dc19-0950.
28. Manceur A.M., Durkin M., Kharat A. et al. Costs associated with renal and cardiovascular events among patients with type 2 diabetes mellitus and nephropathy: a cost model based on the CREDENCE clinical trial. *Curr Med Res Opin.* 2020;1:1–8. DOI: 10.1080/03007995.2019.1708285.
29. Pelletier C., Dai S., Roberts K.C. et al. Report summary. Diabetes in Canada: facts and figures from a public health perspective. *Chronic Dis Inj Can.* 2012;33(1):53–54. PMID:23294922.
30. Wiener R.S., Wiener D.C., Larson R.J. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008;300:933–944. DOI: 10.1001/jama.300.8.933.
31. Brunkhorst F.M., Engel C., Bloos F. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–139. DOI: 10.1056/NEJMoa070716.
32. Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y. et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283–1297. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625.
33. Krinsley J.S., Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med.* 2007;35:2262–2267. DOI: 10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B.
34. Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G. et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449–461. DOI: 10.1056/NEJMoa052521.
35. Griesdale D.E., de Souza R.J., van Dam R.M. et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009;180(8):821–827. DOI: 10.1503/cmaj.090206.
36. Summary of Revisions for the 2009 Clinical Practice Recommendations. *Diabetes Care.* 2009;32(S1):S3–S5. DOI: 10.2337/dc09-S003.
37. Standards of Medical Care in Diabetes — 2009. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2009;(S1): S13–S61. DOI:10.2337/dc09-S013.
38. Fried M., Yumuk V., Oppert J.-M. et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts.* 2013;6:449–468. DOI: 10.1159/000355480.
39. Berg E.G. Lessons in Care: Insights Into Recent Changes in the American Diabetes Association's Clinical Practice Recommendations. *Clin Diabetes.* 2017;35(2):96–99. DOI: 10.2337/cd17-0012.
40. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes — 2020. *Diabetes Care.* 2020;43(Suppl 1): S193–S202. DOI: 10.2337/dc20-S015.
41. Smiley D.D., Umpierrez G.E. Perioperative glucose control in the diabetic or nondiabetic patient. *Southern Med J.* 2006;99:580–589. DOI: 10.1097/01.smj.0000209366.91803.99.
42. Buchleitner A.M., Martínez-Alonso M., Hernández M. et al. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;9: CD007315. DOI: 10.1002/14651858.CD007315.pub2.
43. Sullivan S. Endoscopic medical devices for primary obesity treatment in patients with diabetes. *Diabetes Spectr.* 2017;30(4):258–264. DOI: 10.2337/ds017-0046.
44. Courcoulas A.P., Christian N.J., Belle S.H. et al. Weight change and health outcomes at 3 years after bariatric surgery among individuals with severe obesity. *JAMA.* 2013;310:2416–2425. DOI: 10.1001/jama.2013.280928.
45. Arterburn D.E., Courcoulas A.P. Bariatric surgery for obesity and metabolic conditions in adults. *BMJ.* 2014;349:3961. DOI: 10.1136/bmj.g3961.

46. Young M.T., Gebhart A., Phelan M.J., Nguyen N.T. 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. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2015.01.059.
47. Aminian A., Brethauer S.A., Kirwan J.P. et al. How safe is metabolic/diabetes surgery? *Diabetes Obes Metab*. 2015;17:198–201. DOI: 10.1111/dom.12405.
48. Greenway F.L., Aronne L.J., Raben A. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Gelesis100: A Novel Nonsystemic Oral Hydrogel for Weight Loss. *Obesity*. 2019;27(2):205–216. DOI: 10.1002/oby.22347.
49. Rasmussen I.K.B., Petersen S.S., Juel J. et al. Reduced Risk of Diabetes and Cardiovascular Disease After Bariatric Surgery. *Ugeskrift for Læger*. 2018;180(26):V10170782. PMID: 29938643.
50. Фурсов Р.А. Рост показателя распространенности ожирения как детерминирующий фактор развития бариатрической хирургии. *Астана медициналык журналы*. 2017;1(91):83–88. [Fursov R.A. The increase in the prevalence rate of obesity as a determining factor in the development of bariatric surgery. *Astana medical journal*. 2017;1(91):83–88 (in Russ.).]

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Фурсов Александр Борисович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней № 1, НАО «Медицинский университет Астана», 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, д. 49А; ORCID iD 0000-0002-6992-8646.

Фурсов Роман Александрович — к.м.н., ассистент кафедры хирургических болезней № 1, НАО «Медицинский университет Астана», 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, д. 49А; ORCID iD 0000-0003-1617-5991.

Оспанов Орал Базарбаевич — д.м.н., профессор кафедры хирургических болезней № 1, НАО «Медицинский университет Астана», 010000, Республика Казахстан, г. Нур-Султан, ул. Бейбитшилик, д. 49А; ORCID iD 0000-0002-1840-114X.

Контактная информация: Фурсов Александр Борисович. e-mail: fabcom2@yandex.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 08.06.2020, поступила после рецензирования 25.03.2020, принята в печать 09.04.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Alexandr B. Fursov — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Surgical Diseases No. 1, Astana Medical University, 49A, Beitbitshilik str., Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakstan; ORCID iD 0000-0002-6992-8646.*

Roman A. Fursov — *Cand. of Sci. (Med.), Assistant of the Department of Surgical Diseases No. 1, Astana Medical University, 49A, Beitbitshilik str., Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakstan; ORCID iD 0000-0003-1617-5991.*

Oral B. Ospanov — *Doct. of Sci. (Med.), Professor of the Department of Surgical Diseases No. 1, Astana Medical University, 49A, Beitbitshilik str., Nur-Sultan, 010000, Republic of Kazakstan; ORCID iD 0000-0002-1840-114X.*

Contact information: Alexander B. Fursov. e-mail: fabcom2@yandex.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 10.03.2020, revised 25.03.06.2020, accepted 09.04.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-347-351

Патогенетические подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Новые потребности и новые возможности

Т.Ю. Демидова, В.М. Плахотняя, Е.Ю. Грицкевич

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Инсулинорезистентность (ИР) является одним из ключевых механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования сахарного диабета (СД) 2 типа. ИР может быть обнаружена у пациентов с предиабетом и даже у людей без существующих нарушений углеводного обмена. Данный обзор посвящен препарату, повышающему чувствительность тканей к инсулину, — пиоглитазону. Его применение в терапии СД 2 типа позволяет поддерживать хороший гликемический контроль и снижать риск развития сердечно-сосудистых событий. Назначение пиоглитазона пациентам с предиабетом или ИР замедляет прогрессирование нарушений углеводного обмена до СД 2 типа и оказывает кардиопротективное действие. Для пациентов с СД 2 типа пиоглитазон может представлять большой интерес на различных этапах интенсификации лечения в рамках комбинированной терапии, особенно в сочетании с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 или ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Современные приоритеты рационального выбора противодиабетической терапии у больных СД 2 типа диктуют необходимость персонализации лечения, коррекции патогенетических механизмов заболевания, воздействия на факторы риска и коморбидные состояния. С этих позиций множественные эффекты пиоглитазона могут иметь решающее значение в принятии решения при отборе пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, гипергликемия, инсулинорезистентность, чувствительность к инсулину, тиазолидиндионы, контроль гликемии.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Демидова Т.Ю., Плахотняя В.М., Грицкевич Е.Ю. Патогенетические подходы к ведению пациентов с сахарным диабетом 2 типа. Новые потребности и новые возможности. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):347–351. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-347-351.

Pathogenic management strategies for type 2 diabetes. New requirements and new potentialities

T.Yu. Demidova, V.M. Plakhotnyaya, E.Yu. Gritskevich

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Insulin resistance (IR) is one of the key mechanisms underlying the development and progression of type 2 diabetes (T2D). IR can be diagnosed in prediabetes and even in the lack of the existing disorders of carbohydrate metabolism. This paper highlights the properties of a drug that improves tissue sensitivity to insulin, pioglitazone. This medication provides good glycemic control and reduces the risk of cardiovascular events. In patients with prediabetes and IR, pioglitazone slows the progression of carbohydrate metabolism disorders to T2D and also provides cardioprotective effect. In T2D, this agent could be of great interest in terms of intensifying the therapy as a part of complex treatment, in particular, when combined with dipeptidylpeptidase-4 inhibitors or sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Current priorities of the rational choice of antidiabetic therapy for T2D require personalized management, targeting pathogenic mechanisms, and the correction of risk factors and comorbidities. Considering this, multiple effects of pioglitazone can be of crucial importance when deciding on patient selection.

KEYWORDS: diabetes, hyperglycemia, insulin resistance, insulin sensitivity, thiazolidinediones, glycemic control.

FOR CITATION: Demidova T.Yu., Plakhotnyaya V.M., Gritskevich E.Yu. Pathogenic management strategies for type 2 diabetes. New requirements and new potentialities. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):347–351. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-347-351.

ВВЕДЕНИЕ

Инсулинорезистентность (ИР) является одним из ключевых механизмов, лежащих в основе развития и прогрессирования сахарного диабета (СД) 2 типа. Важно отметить, что ИР может быть обнаружена у пациентов с предиабетом и даже у людей без существующих нарушений углеводного обмена [1]. Наличие ИР патогенетически связано с гипергликемией, гиперинсулинемией, дислипидемией, артериальной гипертен-

зией, эндотелиальной дисфункцией, гиперкоагуляцией, хроническим воспалением и повышенной реактивностью тромбоцитов, что в совокупности значительно увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1].

На сегодняшний день наши возможности повлиять на ИР достаточно ограничены, поэтому данный обзор мы бы хотели посвятить препарату, повышающему чувствительность тканей к инсулину, — пиоглитазону.

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Пиоглитазон относится к классу тиазолидинионов (ТЗД) и действует как агонист рецепторов, активирующих пролиферацию пероксисом- γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma, PPAR γ). После связывания PPAR γ со своим лигандом (молекулой ТЗД) формируется гетеродимер с рецептором 9-цис-ретиноевой кислоты (Retinoid X receptor, RXR), изменяющий транскрипцию многих генов-мишеней [2]. Этот механизм лежит в основе плейотропного действия пиоглитазона. Основными фармакологическими эффектами ТЗД являются повышение чувствительности тканей к инсулину с одновременным действием на липидный обмен [2]. Пиоглитазон снижает уровень глюкозы в плазме натощак и после приема пищи за счет снижения ИР как в печеночной, так и в мышечной ткани [3]. Данный препарат также снижает уровень циркулирующих в кровотоке свободных жирных кислот (СЖК) и триглицеридов (ТГ) и повышает содержание антиатерогенных липопротеидов высокой плотности [2].

ТЗД способны оказывать влияние на уровни как систолического, так и диастолического артериального давления, снижая оба показателя на 3–5 мм рт. ст. [2, 3]. Кроме того, активация PPAR γ обеспечивает антипролиферативное и противовоспалительное действие, подавляет ангиогенез, индуцированный фактором роста эндотелия сосудов (Vascular endothelial growth factor, VEGF) [2]. Эти потенциальные положительные свойства дают пиоглитазону дополнительные преимущества.

УЛУЧШЕНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Все препараты из класса ТЗД, в т. ч. пиоглитазон, обладают хорошим гипогликемическим эффектом — снижают уровень HbA1c на 0,5–1,5% [2]. Согласно данным клинических исследований (КИ) глитазоны обеспечивают стабильный контроль уровня глюкозы в крови в течение более чем 2 лет. Это улучшение гликемии может быть обусловлено не только действием ТЗД на звено ИР, но и их потенциальными протективными эффектами в отношении β -клеток. Предполагается, что глитазоны снижают «липотоксическое» воздействие повышенных уровней СЖК на поджелудочную железу и таким образом способствуют улучшению секреторной функции β -клеток и увеличению их массы [2]. Роль ТЗД в лечении СД 2 типа еще предстоит определить в крупномасштабных клинических испытаниях. Однако существующие на сегодняшний день данные поддерживают использование глитазонов у пациентов с выраженной ИР в составе комбинированной терапии [2].

ПРОФИЛАКТИКА РАЗВИТИЯ СД 2 ТИПА

Согласно современным представлениям предиабет сегодня оценивается не только как состояние с высокой вероятностью развития СД 2 типа, но и как фактор риска многих осложнений этого заболевания: диабетической ретинопатии, нейропатии, нефропатии и ССЗ [4]. За 3–5 лет предиабет прогрессирует до СД 2 типа примерно у 25% пациентов, а в течение всей жизни — у 70%. Хроническая гипергликемия становится причиной развития множественных осложнений. Однако предотвратить этот процесс можно с помощью интенсивного изменения образа жизни и фармакотерапии [4]. Из лекарственных

средств пациентам с предиабетом и ИР могут быть назначены метформин или ТЗД [2]. Результаты плацебо-контролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) показали, что использование пиоглитазона у людей с предиабетом и/или ИР значительно снижает количество случаев развития СД 2 типа (относительный риск (ОР) 0,40, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,25–0,65; p для гетерогенности = 0,11) [5].

ВЛИЯНИЕ НА РИСКИ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ССЗ

ИР является мощным независимым предиктором развития ССЗ, инфаркта миокарда (ИМ), инсульта и хронической сердечной недостаточности. Поэтому применение препарата, оказывающего выраженное действие на чувствительность тканей к инсулину (пиоглитазона), крайне обосновано у пациентов с выраженной ИР для профилактики сердечно-сосудистых событий (ССС) [3]. Ряд КИ доказали, что пиоглитазон снижает риск макрососудистых осложнений (ИМ, инсульта и сердечно-сосудистой смерти) у пациентов с СД 2 типа, особенно эффективен при вторичной профилактике инсульта. За последние годы было проведено несколько РКИ с целью оценки протективного влияния пиоглитазона на развитие ССС у других групп пациентов, кроме СД, например у лиц с ИР, нарушением гликемии натощак и/или нарушением толерантности к глюкозе. H.-W. Liao et al. обобщили результаты этих испытаний в своем недавно опубликованном метаанализе (9 КИ, $n=12\ 026$) [5]. Согласно полученным данным прием пиоглитазона связан с более низким риском развития главных нежелательных сердечно-сосудистых исходов (Major adverse cardiovascular events (MACE) — нефатального ИМ, нефатального инсульта и сердечно-сосудистой смерти) как у пациентов с СД 2 типа (ОР 0,83, 95% ДИ 0,72–0,97; p для гетерогенности = 0,87, $I^2=0\%$), так и у лиц с предиабетом или ИР (ОР 0,77 95% ДИ 0,64–0,93; p для гетерогенности = 0,44, $I^2=0\%$). Таким образом, добавление пиоглитазона к стандартной терапии способно снизить риск MACE на 23% при наличии у пациента предиабета или только ИР и на 17%, если уже был диагностирован СД 2 типа [5]. Приведенные данные указывают на высокую потребность в более ранней коррекции ИР, особенно это доказано у лиц с предиабетом и ассоциировано с ранней профилактикой ССЗ.

Так, данный метаанализ не выявил существенных различий в отношении риска развития ИМ (ОР 0,80; 95% ДИ 0,62–1,03; p для гетерогенности = 0,78, $I^2=0\%$) или инсульта (ОР 0,78; 95% ДИ 0,60–1,02; p для гетерогенности = 0,90, $I^2=0\%$) у пациентов с СД 2 типа, принимавших пиоглитазон или препараты сравнения. В то же время среди пациентов с предиабетом или ИР, получавших пиоглитазон, был отмечен более низкий риск ИМ (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,96; p для гетерогенности = 0,38, $I^2=0\%$) по сравнению с таковым в группе плацебо [5]. В данной группе пациентов прием пиоглитазона также был связан с тенденцией к снижению риска повторного инсульта (ОР 0,81; 95% ДИ 0,65–1,01; p для гетерогенности = 0,45, $I^2=0\%$) [5]. Эти результаты имеют особенно важное значение по двум причинам. С одной стороны, пациенты с ишемическим инсультом или транзиторной ишемической атакой в анамнезе подвержены повышенному риску любых ССС в будущем. А с другой стороны, наличие ИР само по себе является фактором риска острых нарушений моз-

гового кровообращения и ИМ. Поэтому W.N. Kernan et al. считают, что пиоглитазон, улучшающий чувствительность к инсулину, может принести значительную пользу пациентам с цереброваскулярными заболеваниями [1].

Точный механизм, лежащий в основе позитивного влияния пиоглитазона на риск ССЗ, пока до конца не изучен. Но уже сегодня становится понятно, что полезный эффект пиоглитазона обусловлен его плейотропным действием, описанным выше. Стоит отметить, что кардиопротекция не является «класс-эффектом» препаратов из группы ТЗД, т. к., в отличие от пиоглитазона, росиглитазон, наоборот, повышал риск развития ССС [4].

Профиль безопасности

К назначению препаратов из группы ТЗД относятся с большой осторожностью из-за нежелательных явлений (НЯ), которые развиваются при их приеме. В первую очередь речь идет о задержке жидкости и развитии периферических отеков, прибавке массы тела, прогрессировании сердечной недостаточности и увеличении риска переломов трубчатых костей у женщин [2, 5]. Кроме того, высказывались опасения в отношении повышенного риска развития рака мочевого пузыря среди пациентов, получающих пиоглитазон [2, 5].

Согласно данным метаанализа H.-W. Liao прием пиоглитазона действительно связан с повышением риска сердечной недостаточности (ОР 1,32; 95% ДИ 1,14–1,54; $p=0,43$, $I^2=0\%$), переломов трубчатых костей (ОР 1,52; 95% ДИ 1,17–1,99; $p=0,18$, $I^2=39\%$), развитием отеков (ОР 1,63; 95% ДИ 1,52–1,75; $p=0,001$, $I^2=0\%$) и увеличением массы тела на 3–4 кг (ОР 1,60; 95% ДИ 1,50–1,72; $p=0,04$, $I^2=64\%$). Поэтому перед назначением пиоглитазона необходимо исключить у пациента наличие сердечной недостаточности в настоящее время или в анамнезе, а при развитии выраженных периферических отеков или существенном увеличении веса суточная доза препарата должны быть уменьшена. Соблюдение этих правил может помочь предотвратить развитие сердечной недостаточности у пациентов, получающих пиоглитазон, и таким образом получить максимальную пользу от данного препарата без развития значимых НЯ [5].

Лечение пиоглитазоном может ассоциироваться с умеренной потерей костной массы и таким образом повышать риск низкоэнергетических переломов костей не только у пациентов с СД 2 типа, но и у лиц без диабета [6]. Например, результаты КИ С.М. Viscoli et al. ($n=3876$) продемонстрировали увеличение риска низкоэнергетических переломов, потребовавших оперативного лечения и/или госпитализации, на 1,6% у пациентов без СД при приеме пиоглитазона по сравнению с плацебо. Влияние терапии пиоглитазоном на костную ткань может проявляться в среднем после 2 лет непрерывной терапии (по данным исследования IRIS) [6]. С целью снижения риска переломов у пациентов, получающих пиоглитазон, рекомендовано исключение дополнительных факторов риска, влияющих на качество костной ткани, лечение имеющегося остеопороза и профилактика падений [6].

В отношении риска канцерогенеза в метаанализе РКИ были получены следующие данные. При оценке результатов испытаний пиоглитазона увеличение риска развития любого вида рака (4 КИ; ОР 0,91; 95% ДИ 0,77–1,08; p для гетерогенности = 0,44, $I^2=0\%$), в т. ч. рака мочевого пузыря (2 КИ; ОР 1,87; 95% ДИ 0,98–3,57; p для гетеро-

генности = 0,50, $I^2=0\%$), выявлено не было. Эти позитивные результаты подтверждают безопасность применения пиоглитазона у пациентов с СД, требуют дальнейшего мониторинга в реальной клинической практике, как и любые другие классы сахароснижающих препаратов.

Прием пиоглитазона в целом считается безопасным и не сопровождается повышением риска развития гипогликемических реакций, однако в сочетании с инсулинотерапией может несколько повышать риск развития гипогликемии (ОР 1,24; 95% ДИ 1,13–1,35; p для гетерогенности $<0,00001$, $I^2=93\%$) [5], в связи с чем его назначение в комбинации с инсулином не рекомендуется (за исключением подтвержденных случаев выраженной ИР).

Преимущества комбинированной терапии

СД 2 типа является многофакторным заболеванием, поэтому комбинированная терапия, действующая на разные звенья патогенеза, — наиболее рациональный выбор для большинства пациентов. Из известных сегодня 11 механизмов, влияющих на развитие и прогрессирование СД 2 типа, ведущими являются ИР, дисфункция β -клеток поджелудочной железы и снижение эффектов инкретинов. В связи с этим комбинированный подход, основанный на одновременном назначении инкретин-направленной терапии (ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1)) и препаратов, влияющих на ИР (метформин, ТЗД), наиболее обоснован. С целью поддержания длительного эффективного гликемического контроля данная терапия должна также оказывать протективное действие в отношении β -клеток [7].

Положительные эффекты комбинированной терапии и ДПП-4 (алоглиптин) с препаратом из группы ТЗД (пиоглитазон) были выявлены в исследовании на лабораторных животных. В исследовании H. Yin et al. одновременное применение пиоглитазона и алоглиптина способствовало усиленной регенерации и частичному восстановлению массы β -клеток у крыс на фоне иммуносупрессии [8]. A. Y. Moritoh et al. продемонстрировали, что у мышей ob/ob с ожирением комбинированная терапия приводила к значимому повышению уровня инсулина в плазме (в 3,2 раза) и в поджелудочной железе (в 2,2 раза). Кроме того, в исследовании на комбинированной терапии была отмечена более значимая динамика снижения уровня HbA1c (на 2,3%), уровня ТГ (на 67%) и СЖК (на 25%) в плазме крови [9].

Результаты, полученные в исследованиях на животных моделях, были в дальнейшем подтверждены и в РКИ. В двойном слепом плацебо-контролируемом КИ D.H. van Raalte et al. ($n=71$) было продемонстрировано, что комбинированная терапия алоглиптином с пиоглитазоном приводит к значимому повышению чувствительности β -клеток к глюкозе ($p<0,001$ в сравнении с плацебо), а также к повышению уровня секреции инсулина натощак ($p=0,001$ в сравнении с плацебо). В то же время на фоне монотерапии алоглиптином отмечалось только умеренное улучшение функции β -клеток. За 16 нед. наблюдения комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном привела к снижению уровня HbA1c на 0,9% по сравнению с исходным уровнем, а на монотерапии алоглиптином — на 0,4% ($p<0,001$). Динамика снижения уровня глюкозы в плазме натощак также была более значимой в группе

комбинированной терапии ($p < 0,001$). В данном КИ была продемонстрирована хорошая переносимость комбинированной терапии. Авторы отмечают, что большинство НЯ пиоглитазона возникает при его длительном применении в высоких дозах, а назначение его в рациональной комбинации с иДПП-4 позволит снизить дозировку препарата без потери гликемического контроля [7].

Таким образом, комбинированная терапия алоглиптином и пиоглитазоном, влияя на разные патогенетические дефекты при СД 2 типа, может быть эффективным подходом к терапии данного заболевания. Идея сочетания иДПП-4 не только с метформином, но и с пиоглитазоном открывает новые возможности в лечении пациентов с СД 2 типа, которые имеют выраженную ИР или плохо переносят терапию метформином.

НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

Известно, что PPAR, играющие важную роль в углеводном и липидном обмене, имеют 3 субтипа: α , δ и γ . Каждый из них в настоящее время рассматривается как возможная мишень в лечении СД 2 типа [10]. Результаты исследований эффективности и безопасности одного из селективных агонистов PPAR γ (пиоглитазона) мы обсудили выше. Однако за последние несколько лет были опубликованы статьи, посвященные разработке и изучению новых двойных агонистов — PPAR α/γ и PPAR α/δ , которые некоторыми авторами рассматриваются как потенциальные терапевтические средства для лечения СД 2 типа и метаболического синдрома.

Например, алеглитазар является одним из последних двойных агонистов PPAR α/γ , который в КИ II фазы оказывал значимое влияние на углеводный (за счет активации PPAR γ) и липидный обмен (благодаря действию на PPAR α). Улучшение гликемического контроля и показателей липидного профиля при приеме алеглитазара было аналогичным действию пиоглитазона, но при этом сопровождалось меньшей частотой развития периферических отеков. Влияние алеглитазара на риск развития ССС изучалось в КИ III фазы AleCardio, которое, однако, было приостановлено из-за отсутствия эффективности в отношении профилактики ССЗ и наличия большого количества НЯ [11].

В дальнейшем были проведены масштабные доклинические исследования безопасности алеглитазара и его основного метаболита М6 на лабораторных животных. Было показано, что алеглитазар и М6 могут оказывать негативное влияние на сердце (увеличение массы миокарда, развитие кардиомиопатии, микрокровоизлияния в сердечную ткань) только в дозах, значительно превышающих обычную экспозицию препарата у человека. Поражение почек было отмечено на животных моделях также только при применении дозировок, в несколько раз превышающих дозы препарата, необходимые для лечения человека. В исследовании канцерогенности препарата на крысах не было статистически значимого увеличения опухолей, а в исследовании на мышьях было зарегистрировано повышение частоты ангиоматозных опухолей и аденом желчного пузыря. НЯ со стороны репродуктивной системы были аналогичны эффектам, которые характерны для других агонистов PPAR γ . В целом профиль безопасности алеглитазара и М6 был оценен как достаточный для проведения исследования фазы III [11].

Кроме того, сейчас продолжается поиск соединений, влияющих на PPAR α/γ , которые могут стать основой новых

эффективных пероральных сахароснижающих препаратов. Некоторые из исследованных соединений уже продемонстрировали значительно большее снижение уровней глюкозы крови и общего холестерина на животных моделях по сравнению с таковым на фоне приема пиоглитазона [12]. Поэтому дальнейшие исследования в данном направлении являются весьма перспективными.

Так как большинство НЯ ТЗД и двойных агонистов PPAR α/γ опосредовано активацией именно рецепторов γ -субтипа, большое значение могут иметь разработки препаратов, оказывающих действие на PPAR α/δ . Например, в начале 2020 г. были опубликованы сведения о создании так называемого соединения 6, которое, прочно связываясь с рецепторами PPAR α и δ , оказывает минимальное действие на γ -рецепторы. В исследованиях на мышьях ob/ob при проведении орального глюкозотолерантного теста было выявлено дозозависимое антидиабетическое действие соединения 6. На этом основании соединение 6 было идентифицировано как перспективный кандидат для дальнейших исследований его эффективности и безопасности [10].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пиоглитазон является эффективным антидиабетическим препаратом, обладающим уникальным действием — повышением чувствительности периферических тканей к инсулину. Его применение в терапии СД 2 типа позволяет поддерживать хороший гликемический контроль, а также снижает риск развития ССС. Возможность применения пиоглитазона с другими сахароснижающими препаратами, например с алоглиптином, может иметь особое значение в ведении пациентов с СД 2 типа. Такая комбинированная терапия может обеспечить не только снижение ИР и поддержание целевых значений HbA1c, но и оказать протективное воздействие в отношении β -клеток поджелудочной железы.

Полезное действие пиоглитазона было показано и у пациентов с предиабетом или ИР. Были отмечены его кардиопротективный эффект в данной группе пациентов, а также снижение риска прогрессирования нарушений углеводного обмена до СД 2 типа. Кроме того, прием пиоглитазона оказывает свое положительное воздействие у пациентов с сопутствующей артериальной гипертензией, дислипидемией и микроальбуминурией.

Нельзя недооценивать уникальные возможности пиоглитазона в лечении и профилактике СД 2 типа и его особый механизм коррекции ИР, несмотря на то, что клиническое применение пиоглитазона в настоящее время несколько ограничено, сегодня в основном обсуждаются преимущества назначения инновационных классов препаратов (иДПП-4, аГПП-1 и ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ2)). Следует признать, что ни один из вышеназванных классов лекарственных средств не оказывает влияния на ИР, в этом смысле пиоглитазон является действительно уникальным инструментом в руках эндокринолога.

Для пациентов с СД 2 типа пиоглитазон может представлять большой интерес на различных этапах интенсификации лечения в рамках комбинированной терапии, особенно в сочетании с иДПП-4 или иНГЛТ2. Современные приоритеты рационального выбора противодиабетической терапии у больных СД 2 типа диктуют

необходимость персонализации лечения, коррекции патогенетических механизмов заболевания, воздействия на факторы риска и коморбидные состояния. С этих позиций множественные эффекты пиоглитазона могут иметь решающее значение в принятии решения при отборе пациентов.

Литература/References

1. Kernan W.N., Viscoli C.M., Furie K.L. et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med* 2016;374:1321–1331. DOI: 10.1056/NEJMoa1506930.
2. Munwar S., Ilango K. The Journey of Thiazolidinediones as Modulators of PPARs for the Management of Diabetes: A Critical Review. *Med Chem (Los Angeles)*. 2020;10:5. DOI: 10.37421/mccr.2020.10.547.
3. Scherthaner G., Currie C.J., Scherthaner G.-H. Do We Still Need Pioglitazone for the Treatment of Type 2 Diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care*. 2013;36 (Suppl 2):S155–S161. DOI: 10.2337/dcS13-2031.
4. Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes — present and future perspectives. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2019;5:5. DOI: 10.1186/s40842-019-0080-0.
5. Liao H.-W., Saver J.L., Wu Y.-L. et al. Pioglitazone and cardiovascular outcomes in patients with insulin resistance, pre-diabetes and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7: e013927. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-013927.
6. Viscoli C.M., Inzucchi S.E., Young L.H. et al. Pioglitazone and Risk for Bone Fracture: Safety Data From a Randomized Clinical Trial. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):914–922. DOI: 10.1210/jc.2016-3237.
7. Van Raalte D.H., van Genugten R.E., Eliasson B. et al. The effect of alogliptin and pioglitazone combination therapy on various aspects of b-cell function in patients with recent-onset type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2014;170:565–574. DOI: 10.1530/EJE-13-0639.
8. Diani A.R., Sawada G., Wyse B. et al. Pioglitazone preserves pancreatic islet structure and insulin secretory function in three murine models of type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E116–E122. DOI: 10.1152/ajpendo.00331.2003.
9. Moritoh Y., Takeuchi K., Asakawa T. et al. The dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in combination with pioglitazone improves glycemic control, lipid profiles, and increases pancreatic insulin content in ob/ob mice. *Eur J Pharmacol*. 2009;602:448–454. DOI: 10.1016/j.ejphar.2008.11.017.
10. Ren Q., Deng L., Zhou Z. et al. Design, synthesis, and biological evaluation of novel dual PPAR α / δ agonists for the treatment of T2D. *Bioorganic Chemistry*. 2020;101:103963. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103963.
11. Bopst M., Atzpodien E.-A. Non-clinical safety evaluation and risk assessment to human of aleglitazar, a dual PPAR α / δ agonist, and its major human metabolite. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2017;86:107–116. DOI: 10.1016/j.yrtph.2017.03.003.
12. Kaur P., Bhat Z.R., Bhat S. et al. Synthesis and evaluation of new 1,2,4-oxadiazole based trans-acrylic acid derivatives as potential PPAR- α / γ dual agonist. *Bioorg Chem*. 2020;100:103867. DOI: 10.1016/j.bioorg.2020.103867.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-6385-540X.

Плахотная Виктория Михайловна — ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0003-3826-0935.

Грицкевич Елена Юрьевна — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-0086-869X.

Контактная информация: Плахотная Виктория Михайловна, e-mail: vplahotnyaya@gmail.com. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 13.08.2020, поступила после рецензирования 27.08.2020, принята в печать 12.09.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Tat'yana Yu. Demidova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6385-540X.*

Viktoriya M. Plakhotnyaya — *resident of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-3826-0935.*

Elena Yu. Gritskovich — *Assistant of the Department of Endocrinology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-0086-869X.*

Contact information: Viktoriya M. Plakhotnyaya, e-mail: vplahotnyaya@gmail.com. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests. Received 13.08.2020, revised 27.08.2020, accepted 12.09.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-352-357

Возможности применения современных устройств для мониторинга гликемии во время беременности

Ф.О. Ушанова, Т.Ю. Демидова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В настоящее время ведение беременных женщин с нарушениями углеводного обмена представляет серьезные трудности для врачей в связи с высоким риском неблагоприятных последствий как для матери, так и для плода, даже при незначительных отклонениях гликемии от целевых значений. Важным инструментом управления сахарным диабетом (СД) наряду с традиционными методами самоконтроля на сегодняшний день выступает непрерывный мониторинг гликемии (НМГ). Для беременных женщин с СД НМГ позволяет получить детальную информацию о характере и тенденциях к изменению уровня глюкозы, колебаниях гликемии, идентифицировать периоды скрытых ночных гипогликемий, постпрандиальных гипергликемий. Анализ получаемых данных НМГ дает возможность более качественно корректировать инсулинотерапию или принимать решение о ее инициации, вносить изменения в план питания и физической активности. Множество исследований подтверждает эффективность применения НМГ в достижении компенсации манифестных форм СД. Данные о приемлемости применения современных технологий мониторинга гликемии в профилактике различных осложнений при гестационном СД все еще остаются противоречивыми. Работы, в которых будет изучаться применение устройств для НМГ при беременности, осложненной гестационным СД, могут послужить основой для расширения использования таких устройств в рутинной практике и, соответственно, для улучшения качества ведения больных с различными формами нарушения углеводного обмена во время беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, гестационный сахарный диабет, непрерывный мониторинг глюкозы, флеш-мониторинг, беременность, макросомия, самоконтроль.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ушанова Ф.О., Демидова Т.Ю. Возможности применения современных устройств для мониторинга гликемии во время беременности. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):352–357. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-352-357.

Potentialities of modern glucose monitoring devices during pregnancy

F.O. Ushanova, T.Yu. Demidova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Currently, the management of pregnant women with carbohydrate metabolism disorders is challenging due to the high risk of unfavorable events both for the mother and the child even in insignificant deviations from the target value. In addition to the conventional methods of self-monitoring, continuous glucose monitoring (CGM) is an important tool to control diabetes. CGM in pregnant women provides the detailed information on the type and trends of the changes in blood glucose levels and the fluctuations of glucose levels and also identifies the episodes of latent nocturnal hypoglycemia and postprandial hyperglycemia. The analysis of CGM data allows for correcting insulin therapy, taking a decision on its initiation, and modifying diet and exercise plan. Multiple studies demonstrate the efficacy of CGM in terms of compensating manifest diabetes. As to gestational diabetes, the eligibility of modern glucose monitoring technologies for the prevention of various complications is still controversial. Further studies on the potential use of these devices in gestational diabetes could provide a basis for increasing their application in routine clinical practice. This will improve the management of pregnant women with carbohydrate metabolism disorders.

KEYWORDS: diabetes, gestational diabetes, continuous glucose monitoring, flash monitoring, pregnancy, macrosomia, self-monitoring.

FOR CITATION: Ushanova F.O., Demidova T.Yu. Potentialities of modern glucose monitoring devices during pregnancy. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):352–357. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-352-357.

ВВЕДЕНИЕ

Ведение женщин с нарушениями углеводного обмена во время беременности все еще остается непростой задачей для врачей, связанной с высокими требованиями к управлению заболеванием. Даже незначительное отклонение от целевых значений во время беременности несет в себе определенные риски. С одной стороны, сахарный диабет (СД) ассоциирован с разнообразной акушерской патологией и нарушениями нормального вну-

триутробного развития плода, с другой — беременность осложняет течение СД, повышая риск развития и прогрессирования диабетических осложнений, что требует постоянного тщательного мониторинга за состоянием беременной [1].

Согласно данным Международной диабетической ассоциации на сегодняшний день более 463 млн человек в возрасте 20–79 лет, а это около 9,3% взрослых, страдают СД. Кроме того, около 1,1 млн детей и подростков

в возрасте до 20 лет больны СД 1 типа. По оценкам экспертов, к 2030 г. в мире будет насчитываться 578 млн взрослых с СД, а к 2045 г. — 700 млн [2]. В Российской Федерации в Государственном регистре больных СД на 1 января 2019 г. зарегистрировано 4,58 млн человек (3,12% населения РФ) [3]. При этом до 30–40% всех заболевших СД, в т. ч. СД 2 типа, составляют люди репродуктивного возраста. Эти данные позволяют утверждать, что все больше женщин репродуктивного возраста страдают нарушениями углеводного обмена, это требует особого внимания к тщательному планированию и ведению беременности с целью снижения риска неблагоприятных исходов для матери и плода.

Беременность может быть осложнена различными видами нарушений углеводного обмена:

- *прегестационный СД* — существовавший у женщины до наступления беременности: СД 1 типа, СД 2 типа и другие типы СД;
- *манифестный СД* (1 типа, 2 типа или другие типы), выявленный впервые во время беременности;
- *гестационный СД* (ГСД) — нарушение углеводного обмена, развивающееся во время беременности, характеризующееся менее выраженной гипергликемией, не соответствующей критериям манифестного СД.

Гипергликемия во время беременности может привести к различным осложнениям у матери и плода, наиболее значимыми из которых являются самопроизвольное прерывание беременности, преэклампсия, преждевременные роды, рождение крупного плода, родовой травматизм, неонатальная гипогликемия и др. Наиболее эффективным методом минимизирования рисков, связанных с СД, являются оптимизация контроля уровня глюкозы в крови и достижение компенсации СД до наступления и во время беременности [1]. При этом управление гликемией во время беременности может быть серьезной проблемой для врачей и пациенток в связи со специфическими особенностями углеводного обмена, изменением чувствительности к инсулину и лабильностью гликемии. Эффективность лечения напрямую зависит от активного, грамотного самоконтроля, осуществляемого самой больной в домашних условиях, в связи с чем все пациентки с СД и ГСД нуждаются в обучении. Им необходимо овладеть такими навыками, как самоконтроль за уровнем гликемии, кетонурии с ведением подробного дневника, коррекция дозы инсулина в зависимости от уровня гликемии и потребляемой пищи, профилактика и лечение гипогликемических и кетоацидотических состояний, соблюдение принципов рационального питания и выполнение программы физических нагрузок.

САМОКОНТРОЛЬ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

К традиционным параметрам самоконтроля при СД относятся: контроль гликемии с помощью глюкометра, анализ крови и/или мочи на определение уровня кетонов.

Целевыми показателями гликемии для беременных женщин с манифестными формами СД являются [1]:

- ♦ глюкоза плазмы натощак / перед едой / на ночь / ночью — <5,3 ммоль/л;
- ♦ глюкоза плазмы через 1 ч после еды — <7,8 ммоль/л или через 2 ч после еды — <6,7 ммоль/л;
- ♦ HbA1c — <6%.

При ГСД целями гликемического контроля являются следующие показатели:

- ♦ глюкоза плазмы натощак / перед едой / на ночь / ночью — <5,1 ммоль/л;
- ♦ глюкоза плазмы через 1 ч после еды — <7,0 ммоль/л.

Во время беременности при любом типе СД частота измерений гликемии очень важна. В этот период изменяются углеводные коэффициенты, чувствительность к инсулину, дозы инсулина требуют частой коррекции, в связи с чем пациенткам рекомендуется вести подробный дневник самоконтроля. Частота самоконтроля гликемии во время беременности на фоне инсулинотерапии должна составлять не менее 7–8 раз в сутки, зачастую требуется дополнительный контроль при плохом самочувствии, риске гипогликемии или на этапе титрации дозы инсулина. Кроме того, во время беременности необходимо проводить контроль уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) 1 раз в 2–3 мес. При нормальной беременности продолжительность существования эритроцитов уменьшается, соответственно, сокращается время, в течение которого эритроцит подвергается процессу гликирования, что может сопровождаться занижением уровня HbA1c [4]. Данный факт подтверждает важность именно динамического ежедневного контроля гликемии. В то же время такой частый самоконтроль может нарушать привычный образ жизни и, соответственно, снижать приверженность беременных женщин выполнению рекомендаций. Кроме того, нередко можно столкнуться с проблемой косвенных признаков гипергликемии, таких как наличие диабетической фетопатии по данным УЗИ плода, при целевых показателях гликемии по данным дневника самоконтроля, что может свидетельствовать о скрытых эпизодах гипергликемии, не зафиксированных во время измерений.

ЗНАЧЕНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ВАРИАбельНОСТИ

В последние годы все больше внимания при обсуждении развития диабетических осложнений уделяется концепции контроля углеводного обмена, основанной на оценке гликемической варибельности (ГВ). Многочисленные исследования позволяют сделать вывод о том, что хаотичные измерения содержания глюкозы с помощью глюкометра в дневное время, а также оценка уровня HbA1c не дают возможности оценить амплитуду колебаний гликемии в течение суток и не отражают такие важные параметры гликемического профиля, как время нахождения в состоянии гипо- или гипергликемии и ГВ. При одном и том же уровне HbA1c разница в диапазоне колебаний гликемии в течение дня является ведущим фактором, влияющим на развитие неблагоприятных последствий. По данным некоторых исследований, выраженная ГВ является даже более значимым фактором риска прогрессирования диабетических осложнений, чем хроническая гипергликемия [5]. При манифестном СД вклад ГВ в развитие осложнений не вызывает сомнений, значимость же данного параметра при ГСД остается не до конца изученной. Исследования, в которых проводилось сравнение ГВ у женщин с ГСД и беременных женщин без нарушений углеводного обмена, показали неоднозначные результаты. В некоторых исследованиях было подтверждено, что колебания уровня глюкозы в крови у беременных с ГСД выше, чем у здоровых беременных [6–8]. Так, R. Mazze et al. выявили значимое повышение варибельности уровня глюкозы в группе беременных с ГСД по сравнению с беременными с нормальной гликемией [6]. Аналогичные результаты по-

лучены в исследовании Su et al. и других работах [7]. Таким образом, ГВ как компонент гликемических нарушений оказывает большее влияние, чем хроническая гипергликемия, на развитие диабетических осложнений [8].

Для оценки ГВ может быть использован комплекс показателей и индексов, рассчитываемых на основании данных непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), который обеспечивает более полное представление о гликемических экскурсиях, включая продолжительность и частоту колебаний. Одним из основных параметров оценки variability гликемии является MAGE (Mean Average of Glucose Excursions — средняя амплитуда колебаний глюкозы, превышающих по модулю одно стандартное отклонение (SD)). Известно, что MAGE коррелирует с другими показателями ГВ, прежде всего с различными вариантами расчета показателя SD: суточного, межсуточного, прандиального, ночного, которые стали входить в протоколы рутинного НМГ. McDonnell et al. [9] в качестве нового индекса для оценки variability уровня глюкозы в крови, обеспечивающего более точное измерение внутрисуточной изменчивости глюкозы, предложили индекс длительно-го повышения гликемии (CONGA, continuous overlapping net glycemic action). Высокое значение CONGA указывает на нестабильный контроль уровня глюкозы в крови, а низкое значение соответствует стабильному контролю. Поскольку большинство индексов зависят в основном от высокого уровня глюкозы в крови, низкие значения уровня гликемии часто выпадают из фокуса внимания, на основании чего в 2006 г. Kovatchev et al. [10] предложили использовать среднесуточный диапазон риска (ADRR, average daily risk range) в качестве нового индикатора для оценки ГВ, который одинаково чувствителен к гипо- и гипергликемии и может быть легко определен с помощью самоконтроля. Значение ADRR — это гликемические данные, преобразованные в соответствующее значение риска возникновения гипер- и гипогликемии. Значение данного показателя является основой для разделения пациентов по категориям риска лабильности гликемии: низкий риск — 0–19, средний — 20–40, высокий — 40 и более. В рекомендациях Американской диабетической ассоциации 2020 г. предлагается новый индикатор — время в целевом диапазоне (TIR, time in range) — который относится к временному или процентному содержанию глюкозы в крови в пределах целевого диапазона в течение 24 ч. Целью TIR-контроля является обеспечение стабильного «гомеостаза глюкозы». Целевой показатель TIR, т. е. время нахождения гликемии в целевом диапазоне, должен быть больше 70%. TIR менее данного значения отражает наличие колебаний уровня глюкозы, требующее вмешательства со стороны врача или пациента [11].

Таким образом, получить более подробную информацию о гликемической кривой, особенно при лабильном течении СД или трудностях в оценке степени компенсации ГСД, беременным женщинам помогут современные устройства для НМГ.

Возможности НМГ во время беременности

НМГ помимо простого увеличения количества измерений глюкозы обеспечивает детальную информацию о характере и тенденциях к изменению ее уровня, колебаниях гликемии, позволяет идентифицировать периоды скрытых ночных гипогликемий, постпрандиальных гипер-

гликемий. Анализ данных НМГ помогает более качественно корректировать инсулинотерапию или принимать решение о ее инициации, вносить изменения в план питания и физической активности.

Данные о влиянии НМГ на здоровье матери и новорожденных были получены в исследовании CONCEPTT [12]. В его рамках оценивались результаты использования НМГ в группе беременных и группе планирующих беременность. В CONCEPTT были включены 215 беременных с СД 1 типа, находящихся на инсулинотерапии, из различных медицинских центров. 108 участниц измеряли уровень глюкозы крови с помощью устройства для НМГ и глюкометра (использовался для калибровки показателей устройства суточного мониторинга), а 107 — только с помощью глюкометра (контрольная группа). По результатам исследования было выявлено, что беременные с НМГ дольше имели целевые значения глюкозы крови, чем контрольная группа (68% времени в целевом диапазоне у беременных с НМГ против 61% времени в контрольной группе), и менее продолжительно испытывали состояние гипергликемии (27% и 32% времени соответственно). При этом число и общая продолжительность эпизодов гипогликемии были сходными. В группе НМГ было выявлено лучшее достижение целевых значений HbA1c — до 66%, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 40%. Обращают на себя внимание результаты, связанные с новорожденными: в среднем в группе НМГ в 2 раза снизились частота рождения детей с большой для гестационного возраста массой тела и ростом, частота реанимационных мероприятий длительностью более 24 ч, а также продолжительность пребывания новорожденного в роддоме. Отмечается, что среди пользователей НМГ чаще регистрировались нежелательные эффекты в виде раздражения кожи, вероятно, из-за приклеиваемого сенсора: 48% против 40% в контрольной группе.

В фундаментальном исследовании последствий гипергликемии у беременных женщин с ГСД НАРО (Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes) [13] в 2008 г. была выявлена корреляция между повышением уровня глюкозы в плазме и каждым из 5 вторичных исходов: преждевременными родами, дистоцией плечиков или родовым травматизмом, интенсивной неонатальной помощью, гипербилирубинемией и преэклампсией. В данном исследовании было выявлено, что параметр MAGE может являться маркером прогнозирования преэклампсии, макросомии, неонатальной гипогликемии и комбинированного неонатального исхода. Еще один параметр оценки гликемической кривой — среднесуточный уровень глюкозы крови (MBG, mean of daily continuous 24 h blood glucose) продемонстрировал ассоциацию с развитием таких неонатальных осложнений, как макросомия, дефицит массы тела плода, частота респираторного дистресс-синдрома плода. Результаты исследования также демонстрируют, что использование устройств для НМГ в дополнение к традиционным методам управления гликемией может снизить риск неблагоприятных последствий для матери и плода при ГСД за счет улучшения ГВ.

Улучшение гликемического контроля и исходов беременности при СД 1 типа и СД 2 типа благодаря использованию НМГ также подтверждено в исследовании Murphy et al. [14]. В нем использование устройств для НМГ было ассоциировано со снижением риска преэклампсии, частоты кесарева сечения, уменьшением массы тела плода и нео-

натальных осложнений. В то же время по результатам некоторых исследований [15, 16], сравнивавших эффективность систем НМГ с самоконтролем гликемии с помощью глюкометра у беременных с ГСД, значимых различий выявлено не было. Такие первичные исходы, как частота кесарева сечения, перинатальной смертности или макросомии, а также неонатальной гипогликемии, не продемонстрировали значимых различий в группах применения традиционного самоконтроля и НМГ. Выраженная разница в группах была получена в показателях гестационной прибавки массы тела, значения которой были ниже в группе применения НМГ, и более частом назначении инсулинотерапии в данной группе. Схожие результаты, не продемонстрировавшие значимое положительное влияние НМГ в отношении исходов беременности, получены в исследовании GlucoMOMS [17], включавшем 300 женщин с СД 1 типа и СД 2 типа на сроке до 16 нед. и ГСД на сроке до 30 нед. В данном исследовании проводилась сравнительная оценка исходов беременности, в частности частоты макросомии, у женщин, проводивших контроль с помощью глюкометра 5–7 раз в сутки, и у женщин, которым проводился НМГ в «слепом» режиме, а затем врачом корректировалась терапия. Частота макросомии составила 31,0% в группе НМГ и 28,4% в группе стандартного лечения. Уровни HbA1c были одинаковыми в группах лечения. Таким образом, ретроспективный анализ использования НМГ предоставлял подробную информацию о колебаниях гликемии, но не был ассоциирован со снижением риска макросомии.

ФЛЕШ-МОНИТОРИНГ ГЛИКЕМИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

На сегодняшний день возможности мониторинга гликемии значительно расширены. НМГ может проводиться в «слепом» режиме (профессиональный), в режиме реального времени (постоянный) и путем периодического сканирования (флеш-мониторинг). Устройства для флеш-мониторинга отображают уровень глюкозы в интерстициальной жидкости, аналогично устройствам для НМГ, считывают информацию в течение 14 дней. В отличие от приборов для НМГ, не требуется калибровка глюкометром благодаря технологии, позволяющей проводить заводскую калибровку, что исключает необходимость проколов пальцев для измерения уровня глюкозы в крови. При флеш-мониторинге данные об уровне глюкозы могут быть получены только по запросу, не отображаясь в постоянном режиме. Помимо уровня гликемии в настоящий момент времени на экране отображаются тренды в виде стрелки и график гликемии за предыдущие 8 ч [18]. Частое измерение концентрации глюкозы способствует тому, что пациентки реже находятся в состояниях гипогликемии и гипергликемии и улучшают свой средний уровень глюкозы благодаря коррекции терапии.

В настоящее время данные о влиянии флеш-мониторинга на течение СД и его осложнений в период беременности немногочисленны. Одна из работ была посвящена оценке приемлемости и точности данных, полученных при использовании флеш-мониторинга гликемии, по сравнению с применением глюкометра у беременных с СД. Это проспективное многоцентровое исследование, включавшее 74 беременных с СД 1 типа, СД 2 типа и ГСД, находившихся на инсулинотерапии, диетотерапии или терапии метформином. Датчики для мониторинга гликемии использовались

в течение 14 дней, при этом значения глюкозы сравнивались со значениями, полученными с помощью глюкометра (измерения проводились не реже 4 раз в сутки). В результате исследования была продемонстрирована клиническая точность результатов сенсора при сравнении с данными глюкометра — около 88,1%, общая средняя относительная разница составила 11,8%. На результаты не повлияли тип СД, срок беременности, возраст или индекс массы тела. Не было зарегистрировано непредвиденных нежелательных явлений, связанных с применением устройства. Таким образом, в ходе данного исследования было продемонстрировано удовлетворительное соответствие между значениями сенсора и уровнями глюкозы в капиллярной крови, что подтверждает приемлемость флеш-мониторинга гликемии в ведении беременных женщин с нарушениями углеводного обмена. На точность системы не повлияли характеристики пациенток, что указывает на безопасность системы для использования беременными женщинами с СД. При этом удобство использования НМГ у беременных обусловлено отсутствием необходимости прокалывания пальцев (в т. ч. для калибровки, как при использовании НМГ), что способствовало более частому самоконтролю и, соответственно, улучшению показателей гликемии [19]. В другом исследовании [20], посвященном сравнению эффективности флеш-мониторинга и стандартного самоконтроля с помощью глюкометра, подтверждается большая эффективность первого метода. Продemonстрировано положительное влияние данного метода самоконтроля на продолжительность гипогликемии (<3,9 ммоль/л) — время снизилось на 38%, без изменения общей суточной дозы инсулина [20]. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования, направленные на оценку эффективности флеш-мониторинга гликемии в отношении улучшения гликемического контроля и исходов беременности для матери и плода.

НЕДОСТАТКИ ПРИМЕНЕНИЯ НМГ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

НМГ очень полезен в качестве дополнительного инструмента контроля углеводного обмена во время беременности, но некоторые факторы могут ограничивать использование данных устройств [21–23]. Дискомфорт может быть связан с необходимостью ношения сенсора, что наиболее заметно проявляется с увеличением срока беременности и, соответственно, размеров живота. Устройства для флеш-мониторинга, в которых сенсор устанавливается на заднюю поверхность плеча, лишены этого недостатка. Также к ограничениям использования таких устройств относится необходимость привлечения медработников к анализу полученных данных, недостаточная их осведомленность и необходимость обучения. Кроме того, поводом для отказа от традиционных глюкометров могут быть технические проблемы и неточность данных, получаемых с помощью устройств НМГ, необходимость калибровки (не для всех устройств), хотя с каждым годом производителями обеспечивается все более высокая информативность и чувствительность сенсоров. Следует также помнить, что беременность сопровождается физиологическим изменением состава интерстициальной жидкости, что также может повлиять на точность датчика, хотя данный фактор не получил подтверждения в одном из исследований [24]. Еще одним пунктом, ограничивающим применение НМГ в клинической практике, несомненно, является высокая сто-

имость данных устройств [25]. В завершение стоит отметить, что возможности, безопасность и точность устройств для НМГ совершенствуются, многие недостатки в новых устройствах нивелируются, что делает использование НМГ в рутинной практике более полезным и доступным.

Удаленный мониторинг гликемии во время беременности

В некоторых странах в последние годы в клинической практике достаточно широко применяется удаленный мониторинг глюкозы с помощью специальных программ. Использование удаленного мониторинга уровня глюкозы дает возможность просмотра данных глюкометра, НМГ или флеш-мониторинга гликемии в виде суточных графиков и других отчетов врачом с помощью специального программного обеспечения (например, CareLink и CareLink Pro для продуктов Medtronic [26–29], Studio, Share и Clarity для продуктов Dexcom [30], Tidepool Blip [31] и Diasend [32]). Программное обеспечение и онлайн-программы могут использоваться как для удаленного контроля в режиме реального времени, так и для ретроспективного мониторинга данных об уровне глюкозы у пациентов с СД [33–35]. В некоторых исследованиях проводилась оценка возможности и эффективности дистанционного мониторинга данных глюкометра, на основании которого проводилась коррекция терапии беременных женщин с ГСД и СД 1 типа [36–39]. На научной сессии Американской диабетической ассоциации в 2016 г. были также представлены данные анализа дистанционного мониторинга показателей НМГ у беременных с СД 1 типа. По результатам наблюдения отмечена тенденция к улучшению контроля уровня глюкозы и снижению риска гипогликемий [40].

На сегодняшний день в нашей стране возможность использования программ для дистанционного мониторинга отсутствует. Проводятся исследования, направленные на оценку эффективности и целесообразности такого способа управления гликемией. Возможно, в недалеком будущем с помощью удаленного мониторинга взаимодействие врача и пациентки на этапах подбора и коррекции терапии, особенно актуальное в период беременности, будет совершенствоваться.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день данные об эффективности и целесообразности применения современных технологий мониторинга гликемии в профилактике различных диабетических осложнений во время беременности противоречивы. Для улучшения понимания того, что внедрение современных устройств НМГ в широкую клиническую практику при беременности необходимо, продолжают различные исследования, затрагивающие не только манифестные формы нарушений углеводного обмена, но и ГСД. И если в первом случае преимущества НМГ очевидны, то в отношении пограничных изменений, характерных для ГСД, необходимо дальнейшее изучение вопроса приемлемости и обоснованности данных методов контроля гликемии. Накопленная информация о возможностях НМГ может стать основой для расширения применения таких устройств в рутинной практике и улучшения качества ведения больных с различными формами нарушения углеводного обмена во время беременности.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (9-й выпуск). Сахарный диабет. 2019;22(S1). [Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova, A.Yu. Mayorov (9th edition). Diabetes. Sakharnyy diabet. 2019;22(S1) (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM22S1.
2. IDF Diabetes Atlas. 9th edition. (Electronic resource). URL: <https://www.idf.org/e-library/welcome/copyright-permission.html>. Access date: 14.08.2020.
3. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В. и др. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? Терапевтический архив. 2019;91(10):4–13. [Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V. et al. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? Terapevticheskii arkhiv. 2019;91(10):4–13 (in Russ.)]. DOI: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
4. Nielsen L.R., Ekblom P., Damm P. et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy. Diabetes Care. 2004;27:1200–1201. DOI: 10.2337/diacare.27.5.1200.
5. Picconi F., Di Flaviani A., Malandrucchio I. et al. Impact of glycemic variability on cardiovascular outcomes beyond glycosylated hemoglobin. Evidence and clinical perspectives. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012;22(9):691–696. DOI: 10.1016/j.numecd.2012.03.006.
6. Mazze R., Yogev Y., Langer O. Measuring glucose exposure and variability using continuous glucose monitoring in normal and abnormal glucose metabolism in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2012;25(7):1171–1175. DOI: 10.3109/14767058.2012.670413.
7. Su J.B., Wang X.Q., Chen J.F. et al. Glycemic variability in gestational diabetes mellitus and its association with β cell function. Endocrine. 2013;43(2):370–375. DOI: 10.1007/s12020-012-9753-5.
8. Cierello A., Esposito K., Piconi L. et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes. 2008;57(5):1349–1354. DOI: 10.2337/db08-0063.
9. McDonnell C.M., Donath S.M., Vidmar S.I. et al. A novel approach to continuous glucose analysis utilizing glycemic variation. Diabetes Technol Ther. 2005;7(2):253–263. DOI: 10.1089/dia.2005.7.253.
10. Kovatchev B.P., Otto E., Cox D. et al. Evaluation of a new measure of blood glucose variability in diabetes. Diabetes Care. 2006;29(11):2433–2438. DOI: 10.2337/dc06-1085.
11. American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes: standards of medical care in diabetes–2020. Diabetes Care. 2020;43(Suppl1):S14–S31. DOI: 10.2337/dc20-S002.
12. Feig D.S., Donovan L.E., 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32400-5.
13. HAPO Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008;358:1991–2002. DOI: 10.1056/NEJMoa0707943.
14. Murphy H.R., Rayman G., Lewis K. et al. Effectiveness of continuous glucose monitoring in pregnant women with diabetes: randomised clinical trial. BMJ. 2008;337: a1680. DOI: 10.1136/bmj.a1680.
15. Wei Q., Sun Z., Yang Y. et al. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. Sci. Rep. 2016;6:19920. DOI: 10.1038/srep19920.
16. Kestila K.K., Ekblad U.U., Ronnema T. Continuous glucose monitoring versus self-monitoring of blood glucose in the treatment of gestational diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract. 2007;77(2):174–179. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.12.012.
17. Voormolen D.N., De Vries J.H., Sanson R.M.E. et al. Continuous glucose monitoring during diabetic pregnancy (GlucoMOMS): A multicentre randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2018;20(8):1894–1902. DOI: 10.1111/dom.13310.
18. Gil-Ibáñez M.T., Aispuru G.R. Cost-effectiveness analysis of glycaemic control of a glucose monitoring system (FreeStyle Libre®) for patients with type 1 diabetes in primary health care of Burgos Enferm Clin. 2020;30(2):82–88. DOI: 10.1016/j.enfcli.2019.07.011.

19. Scott E.M., Bilous R.W., Kautzky-Willer A. Accuracy, User Acceptability, and Safety Evaluation for the FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System When Used by Pregnant Women with Diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2018;20(3):180–188. DOI: 10.1089/dia.2017.0386.
20. Leelarathna L., Wilmot E.G. Flash forward: a review of flash glucose monitoring. *Diabetic Med.* 2018;35(4):472–482. DOI: 10.1111/dme.13584.
21. Rodbard D. Continuous glucose monitoring: a review of successes, challenges, and opportunities. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(Suppl 2):S23–S213. DOI: 10.1089/dia.2015.0417.
22. Basu A., Veetil S., Dyer R. et al. Direct evidence of acetaminophen interference with subcutaneous glucose sensing in humans: a pilot study. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18(Suppl 2):S243–S247. DOI: 10.1089/dia.2015.0410.
23. Anhalt H. Limitations of continuous glucose monitor usage. *Diabetes Technol Ther.* 2016;18:115–117. DOI: 10.1089/dia.2016.0011.
24. Murphy H.R., Elleri D., Allen J.M. et al. Closed-loop insulin delivery during pregnancy complicated by type 1 diabetes. *Diabetes Care.* 2011;34:406–411. DOI: 10.2337/dc10-1796.
25. Alfadhli E., Osman E., Basri T. Use of real time continuous glucose monitoring as an educational tool for patients with gestational diabetes. *Diabetol Metab Syndr.* 2016;8:48. DOI: 10.1186/s13098-016-0161-5.
26. Welsh J.B., Myers S.J., Uhrinak A.N. et al. User acceptability and perceived benefits of new reports in CareLink Pro 3.0 Therapy Management Software for Diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6:481–482. DOI: 10.1177/193229681200600240.
27. Quiros C., Patrascioiu I., Gimenez M. et al. Assessment of use of specific features of subcutaneous insulin infusion systems and their relationship to metabolic control in patients with type 1 diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2014;61:318–322. DOI: 10.1016/j.endoen.2014.06.003.
28. Shalitin S., Ben-Ari T., Yacobovitch-Gavan M. et al. Using the Internet-based upload blood glucose monitoring and therapy management system in patients with type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2014;51:247–256. DOI: 10.1007/s00592-013-0510-x.
29. Battelino T., Liabat S., Veeze H.J. et al. Routine use of continuous glucose monitoring in 10 501 people with diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2015;32:1568–1574. DOI: 10.1111/dme.12825.
30. Hoskins M. Finding CLARITY in Diabetes Data Analysis. (Electronic resource). URL: www.healthline.com/diabetesmine/finding-clarity-diabetes-data-displays-thanks-dexcom#1. Access date: 03.08.2020.
31. Neinstein A., Wong J., Look H. et al. A case study in open source innovation: developing the Tidepool Platform for interoperability in type 1 diabetes management. *J Am Med Inform Assoc.* 2016;23:324–332. DOI: 10.1093/jamia/ocv104.
32. Diasend Personal. (Electronic resource). URL: <https://www.diasend.com/us/patient>. Access date: 03.08.2020.
33. De Salvo D.J., Keith-Hynes P., Peyser T. et al. Remote glucose monitoring in cAMP setting reduces the risk of prolonged nocturnal hypoglycemia. *Diabetes Technol Ther.* 2014;16:1–7. DOI: 10.1089/dia.2013.0139.
34. Ng S.M. Improving patient outcomes with technology and social media in paediatric diabetes. *BMJ Qual Improv Rep.* 2015;4(1):u209396.w3846. DOI: 10.1136/bmjquality.u209396.w3846.
35. Barnard K., James J., Kerr D. et al. Impact of chronic sleep disturbance for people living with t1 diabetes. *J Diabetes Sci Technol.* 2016;10:762–767. DOI: 10.1177/1932296815619181.
36. Homko C.J., Santamore W.P., Whiteman V. et al. Use of an internet-based telemedicine system to manage underserved women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther.* 2007;9:297–306. DOI: 10.1089/dia.2006.0034.
37. Hirst J.E., Mackillop L., Loerup L. et al. Acceptability and user satisfaction of a smartphone-based, interactive blood glucose management system in women with gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;9:111–115. DOI: 10.1177/1932296814556506.
38. Perez-Ferre N., Galindo M., Fernandez M.D. et al. The outcomes of gestational diabetes mellitus after a telecare approach are not inferior to traditional outpatient clinic visits. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:386941. DOI: 10.1155/2010/386941.
39. Wojcicki J.M., Ladyzynski P., Krzymien J. et al. What we can really expect from telemedicine in intensive diabetes treatment: results from 3-year study on type 1 pregnant diabetic women. *Diabetes Technol Ther.* 2001;3:581–589. DOI: 10.1089/15209150152811207.
40. Polsky S., Voelmle M., Joshee P. et al. Improved Glucose Control in Pregnant Women with Type 1 Diabetes Using Continuous Glucose Monitoring (CGM) Share System. Paper presented at: American Diabetes Association 76th Scientific Sessions; June 12, 2016; New Orleans, LA.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ушанова Фатима Омариевна — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-5512-6899.

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6385-540X.

Контактная информация: Ушанова Фатима Омариевна, e-mail: fati_2526@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 23.08.2020, поступила после рецензирования 03.09.2020, принята в печать 16.09.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Fatima O. Ushanova — Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-5512-6899.

Tat'yana Yu. Demidova — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6385-540X.

Contact information: Fatima O. Ushanova, e-mail: fati_2526@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 23.08.2020, revised 03.09.2020, accepted 16.09.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-358-363

Постменопаузальный остеопороз: взгляд гинеколога

И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Климактерический период — это физиологический переходный период в жизни женщины, когда наблюдается постепенное снижение и «выключение» функции яичников. При этом значительно снижается биосинтез эстрадиола и прогестерона, что приводит к гормональной перестройке в организме женщины и сопровождается клиническими проявлениями, характерными для постменопаузального периода. Именно в этот период жизни женщины часто развиваются нарушения различных видов обменных процессов, осложнения со стороны сердечно-сосудистых заболеваний, повышаются риски развития многих злокачественных процессов, включая рак молочной железы, толстой кишки, поджелудочной железы, мочевого пузыря и эндометрия. Помимо перечисленных заболеваний у женщин возрастает риск еще одного состояния, влияющего на качество жизни, — остеопороза. В связи с этим при назначении лечения женщинам в постменопаузальный период в дополнение к изменению образа жизни с целью контроля массы тела и к повышению физической активности рекомендуется назначение менопаузальной гормональной терапии (с учетом возможных противопоказаний) и препаратов — корректоров метаболизма костной ткани.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: менопауза, климакс, минеральная плотность костной ткани, переломы, остеопороз, ибандроновая кислота.
ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Ильина И.Ю., Доброхотова Ю.Э. Постменопаузальный остеопороз: взгляд гинеколога. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):358–363. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-358-363.

Postmenopausal osteoporosis: a gynecologist's view

I.Yu. Il'ina, Yu.E. Dobrokhotova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Climacteric is a physiological period of woman's life starting from the decline in ovarian activity until the end of ovarian function. The end of ovarian function associated with the significant reduction in estradiol progestin synthesis results in the hormonal changes that lead to the clinical manifestations of postmenopausal period. During this period, metabolic disorders and cardiovascular events are common. In addition, the risks of various cancers (i.e., breast, colorectal, pancreatic, bladder, and endometrial cancer) increase greatly. Moreover, the risk of osteoporosis, a condition that affects the quality of life, also increases. Considering this, menopausal hormone therapy and drugs promoting bone metabolism should be prescribed in addition to the changes in the lifestyle and encouraging physical activity.

KEYWORDS: menopause, climax, bone mineral density, fractures, osteoporosis, ibandronic acid.

FOR CITATION: Il'ina I.Yu., Dobrokhotova Yu.E. Postmenopausal osteoporosis: a gynecologist's view. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):358–363. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-358-363.

КЛАССИФИКАЦИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Постменопауза — естественное биологическое событие, характеризующееся инволютивными процессами не только в репродуктивной, но и в других системах организма, происходящими на фоне возрастных изменений [1–3].

Постменопаузальный остеопороз — это заболевание, при котором наблюдается потеря костной ткани после менопаузы (в т. ч. хирургической, индуцированной) [1, 4]. Надо отметить, что остеопороз — это основное заболевание пожилых женщин, которое поражает каждую третью из них [2, 5, 6].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет остеопороз как «системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением костной массы и нарушением микроархитектоники костной ткани, что приводит к повышению ломкости костей и увеличению риска переломов, даже при падении с высоты собственного роста» [1].

Переломы костей запястья, шейки бедренной кости и позвонков являются основными клиническими проявле-

ниями остеопороза и оказывают огромное влияние на качество жизни женщины, приводя к значительному повышению летальности [4, 5].

Классификация остеопороза. Первичный остеопороз развивается как самостоятельное заболевание при отсутствии других причин, которые могли привести к снижению прочности костной ткани [4], он делится на:

- постменопаузальный;
- сенильный;
- ювенильный;
- идиопатический.

Вторичный остеопороз наблюдается при различных заболеваниях, приеме препаратов, различных генетических нарушениях и т. д. [4].

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ

Костная ткань является динамичной системой. В норме кость постоянно remodelируется за счет клеток, присут-

ствующих в костях: остеобластов, остеокластов и остеоцитов. Их деятельность взаимозависима. В цикле костного ремоделирования постоянно наблюдаются несколько этапов: активация, резорбция, формирование и покой [5, 7, 8].

При активности остеокластов кость разрушается, в процессе деминерализации во внеклеточную жидкость высвобождаются кальций и фосфат. Активность остеобластов приводит к формированию новой кости. Минерализация способствует перемещению кальция из внеклеточного пространства во вновь сформированную кость. Остеокласты не имеют рецепторов ни к паратиреоидному гормону (ПТГ), ни к витамину D, но имеют рецепторы к кальцитонину. Остеобласты обладают рецепторами и к ПТГ, и к витамину D. Взаимосвязь активности остеобластов и остеокластов выражается в том, что при стимуляции остеобластической активности ПТГ возрастает активность остеокластов [6, 9]. Остеоциты — это клетки-derivаты остеобластов, которые модулируют ремоделирование кости посредством торможения и стимуляции активности остеокластов и остеобластов соответственно. Остеоциты стимулируются механическими нагрузками (силами гравитации и упражнениями) [2, 7].

Непосредственными регуляторами костного метаболизма являются цитокины и факторы роста. Остеобласты способны вырабатывать цитокины, влияющие на дифференцировку и активность остеокластов. К цитокинам и факторам, которые принимают участие в остеокластогенезе, относятся интерлейкины (ИЛ-1, -6, -11), фактор некроза опухолей α , цилиарный нейротрофический фактор, онкостатин М, макрофаг-колониестимулирующий фактор, фактор стволовых клеток и т. д. С другой стороны, ИЛ-4, -10, -13, -18 ингибируют развитие остеокластов [2].

Прочность костной ткани является отражением двух главных признаков: плотности и качества. Плотность костной ткани выражается в граммах минеральных веществ на единицу площади или объема, а у каждого конкретного человека определяется пиком костной плотности и объемом разреженной костной ткани. Качество костной ткани определяется строением костной ткани, ее обменом, накоплением повреждений и минерализацией. Перелом возникает при воздействии на пораженную остеопорозом кость при травме или без нее силы, превышающей прочность костной ткани [4, 5].

Костная плотность увеличивается во время роста в подростковом возрасте и достигает пика к третьему десятилетию жизни. Позже она поддерживается на пиковом уровне в течение нескольких лет и начинает снижаться к середине четвертого десятка. У женщин после менопаузы отмечается период ускоренной потери костной ткани, который длится 6–10 лет. После этого потеря костной ткани продолжается, но с меньшей скоростью [5, 8].

Главной причиной развития постменопаузального остеопороза является дефицит эстрогенов, которые относятся к основным гормональным регуляторам метаболизма костной ткани. Известно, что эстрогены оказывают прямое воздействие на функцию клеток костной ткани через эстрогеновые рецепторы, имеющиеся в остеобластах, остеоцитах и остеокластах. Защитная роль эстрогенов в отношении костной резорбции осуществляется через лиганд-рецепторные механизмы, которые повышают функциональную активность остеобластов и остеоцитов, а также подавляют остеокластогенез и увеличивают апоптоз остеокластов [10].

Изменения костного метаболизма усугубляются в результате общих возрастных метаболических изменений, на фоне дефицита витамина D и кальция, вторичного гиперпаратиреоза и снижения физических нагрузок [1].

Кроме того, в настоящее время в качестве еще одной причины развития постменопаузального остеопороза рассматривают иммунные факторы на фоне дефицита эстрогенов, усугубляющие течение заболевания [10].

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ОСТЕОПОРОЗА

Выделяют факторы риска, связанные с ухудшением метаболизма костной ткани, и факторы риска перелома. Однако их использование в клинической практике для оценки индивидуального риска развития остеопороза затруднено в связи с тем, что влияние некоторых факторов весьма незначительно. Факторами, наиболее важными в клинической практике, считаются: семейный анамнез заболевания, ранняя менопауза, постоянный прием глюкокортикоидов, длительная обездвиженность, переломы в анамнезе. В меньшей степени на развитие остеопороза влияют: низкий индекс массы тела (ИМТ), курение, злоупотребление алкоголем, сидячий образ жизни, низкое потребление кальция, некоторые болезни (ревматоидный артрит, хронические заболевания печени, гипогонадизм и т. д.) [5, 11, 12]. Риск развития остеопороза также зависит от генетической предрасположенности. Но эти риски могут изменяться под влиянием таких факторов, как диета, образ жизни, физические упражнения с нагрузкой, применение различных лекарственных препаратов [1, 6].

Также к факторам риска развития остеопороза стали относить высокий уровень гомоцистеина, носительство рецессивного Sp1-аллеля гена коллагена I типа, наличие хронических воспалительных заболеваний кишечника [2].

Сочетание нескольких факторов риска остеопороза и переломов имеет кумулятивный эффект, т. е. при увеличении их числа риск развития заболевания возрастает [2].

Кроме того, активно обсуждается вопрос о влиянии метаболического синдрома (МС), который нередко сопровождает женщин в постменопаузальном периоде, на плотность костной ткани. Как мы знаем, у женщин в постменопаузе снижение уровня эстрогенов, вызывая эндокринную и метаболическую дисфункцию, приводит к предрасположенности к остеопорозу [13]. Однако оказалось, что, по данным некоторых исследований, комбинированное воздействие факторов риска МС на костную ткань неоднозначно, до сих пор неясно, является ли этот эффект защитным или вредным [14, 15]. Так, в ходе одного исследования, в котором принимали участие 270 женщин в постменопаузе со средним возрастом $61,0 \pm 7,8$ года (от 50 до 90 лет), был сделан вывод, что пациентки с МС имели значительно более высокую минеральную плотность костной ткани (МПКТ) и более низкую распространенность остеопороза (17,7% против 34,1%), чем женщины без МС [14]. А по данным других авторов, пациентки с МС в постменопаузальном периоде имеют значительно более низкую МПКТ по сравнению со здоровыми женщинами [16].

ДИАГНОСТИКА ОСТЕОПОРОЗА

Клиническими проявлениями остеопороза являются боли в спине, костях, уменьшение роста, ухудшение осанки, переломы [1, 4].

Общепринято мнение, что скрининг остеопороза в популяции проводить не рекомендуется, но он может быть проведен женщинам, входящим в группу риска по развитию данного заболевания [2, 5].

Прежде чем говорить о наличии у пациентки постменопаузального остеопороза, необходимо исключить все формы вторичного остеопороза, связанные с различными эндокринными заболеваниями, длительной иммобилизацией, недостатком питания, применением различных лекарственных препаратов, влияющих на костную ткань [1, 4].

«Золотым стандартом» для постановки диагноза «остеопороз» является проведение двухэнергетической рентгеновской абсорциометрии позвоночника и проксимального отдела бедра [1, 4, 5]. Проведение данного обследования показано женщинам группы риска по развитию остеопороза, при наличии переломов в случае минимальной травмы, при заболеваниях, способствующих развитию остеопороза, и приеме препаратов, приводящих к снижению МПКТ [1, 4, 17]. МПКТ измеряется в г/см² или пересчитывается в значение, которое соответствует средней пиковой костной плотности для здоровой молодой женщины или костной плотности для возрастной группы пациентки.

При определении степени выраженности остеопороза используют стандартное отклонение (СО), которое указывает на то, насколько обследуемая кость отличается от такой же кости молодого здорового человека. Так, в норме значение МПКТ оказывается в пределах от -1 СО до +1 СО от среднего значения для взрослых людей молодого возраста. При остеопении значение МПКТ снижается до уровня от -1 до -2,5 СО от среднего значения для взрослых людей молодого возраста. Остеопороз наблюдается при снижении МПКТ до уровня или ниже -2,5 СО от среднего значения для взрослых людей молодого возраста [4, 5].

Частота, с которой следует повторять исследования у пациентов с риском остеопороза или получающих лечение по поводу диагностированного остеопороза, вызывает дискуссию. На сегодняшний день для оценки ответа на лечение первоначально исследование МПКТ рекомендуется проводить через 2 года, а далее не чаще, чем каждые 3 года [4, 5, 17].

В качестве лабораторного подтверждения целесообразно определять уровни биохимических маркеров в крови: С-концевые телопептиды, остеокальцин, N-терминальный пропептид проколлагена 1-го типа при первом обращении и через 3 мес. от начала терапии с целью ранней оценки эффективности лечения и приверженности терапии [4, 17]. Однако надо отметить, что мониторинг с помощью определения биохимических маркеров костного ремоделирования в крови в повседневной практике не проводится [17].

С целью прогнозирования переломов ВОЗ была разработана программа FRAX (Fracture risk assessment tool — инструмент для оценки риска переломов). Она основана на индивидуальной модели пациента, которая учитывает клинические факторы риска, а также МПКТ шейки бедренной кости. Клинические факторы риска включают ИМТ, переломы в анамнезе, переломы у родителей, прием глюкокортикоидов, ревматоидный артрит, курение на момент оценки, ежедневное потребление алкоголя. Алгоритм FRAX прогнозирует десятилетнюю вероятность перелома шейки бедренной кости или любого крупного перелома на фоне остеопороза [5].

ЛЕЧЕНИЕ ОСТЕОПОРОЗА

Известно, что чем ниже уровень эстрадиола у женщин в постменопаузальном периоде, тем более выражены проявления менопаузального синдрома, при котором отмечается значительное ухудшение течения имеющихся заболеваний, таких как артериальная гипертония, ишемическая болезнь сердца (ИБС) и хроническая сердечная недостаточность, снижение устойчивости к физическим нагрузкам, трудоспособности и ухудшение качества жизни [18]. Все вышеперечисленные изменения в организме женщины на фоне дефицита эстрогенов значительно затрудняют подбор адекватной терапии [18].

С учетом особенностей патогенеза постменопаузального остеопороза оптимальными направлениями его профилактики являются изменение образа жизни, устранение факторов риска и дефицита эстрогенов [13].

Физические нагрузки играют ключевую роль в профилактике и лечении остеопороза. Они могут обеспечивать общее увеличение силы, гибкости и сбалансированности кости с уменьшением риска падений, повышают МПКТ. В Кокрейновском обзоре обнаружено, что быстрая ходьба эффективно улучшает МПКТ в позвоночнике и шейке бедренной кости, тогда как упражнения с подъемом тяжестей сопровождаются увеличением этого показателя лишь в позвоночнике [5].

Основная составляющая лечения остеопороза — обеспечение адекватного количества кальция и витамина D в питании и при необходимости их дополнительное назначение. Так, пациенткам в постменопаузальном периоде можно рекомендовать препараты кальция и витамина D [1, 4, 5, 19–21]. Однако данные о действии на частоту переломов дополнительного введения этих компонентов противоречивы и могут зависеть от исследуемой популяции. Поэтому рутинное назначение препаратов кальция и витамина D нецелесообразно. Кроме того, имеются сведения о том, что их избыточный прием может приводить к повышению риска со стороны сердечно-сосудистой системы, а также способствовать образованию камней в почках [1, 4, 5, 17].

Многочисленные исследования показали, что прием кальция независимо от приема витамина D не является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний у здоровых взрослых лиц [17]. Для подбора необходимой дозы витамина D рекомендуется определение в крови уровня 25-гидроксикальциферола.

Несмотря на многочисленные рекомендации по приему препаратов кальция и витамина D в качестве профилактики и лечения остеопороза, по результатам проведенных исследований нет однозначных данных о влиянии таких назначений на риск переломов [17].

В задачу акушера-гинеколога не входит лечение остеопороза. При этом мы понимаем, что, назначая пациенткам менопаузальную гормональную терапию (МГТ), мы способствуем профилактике и лечению данного заболевания.

В связи с тем, что в основе патогенеза постменопаузального остеопороза лежит усиление процессов резорбции костной ткани, основным методом лечения является антирезорбтивная терапия, включающая препараты МГТ, препараты кальцитонина, бисфосфонаты [1, 13]. То есть дополнительно к изменению образа жизни с целью контроля массы тела и повышению физической активности можно рекомендовать назначение МГТ [18]. Однако при на-

личии абсолютных противопоказаний препараты МГТ не назначаются, а решается вопрос о возможных альтернативных методах лечения [22–24].

Применение МГТ не только уменьшает выраженность вазомоторных и депрессивно-тревожных расстройств, но и снижает риск развития остеопении/остеопороза, некоторых сердечно-сосудистых заболеваний, генитоуринарного синдрома и других состояний, связанных со старением, на фоне дефицита эстрогенов [25–28].

Наиболее благоприятное время для назначения МГТ — перименопаузальный или ранний постменопаузальный период [29, 30]. В литературе имеются сведения о том, что при назначении МГТ сразу после наступления менопаузы наблюдается снижение частоты развития ИБС и смертности, а также значительно уменьшается частота различных симптомов менопаузы и риск остеопоротических переломов, улучшается качество жизни [31]. У здоровых женщин в возрасте 50–60 лет пользы от приема МГТ может быть больше, чем риска при ее применении [32–34]. Так, известно, что при назначении МГТ именно в этом возрасте ее эффективность в отношении избыточной потери костной ткани сравнима с эффективностью бисфосфонатов [1].

Более позднее начало МГТ не является оптимальным в связи с тем, что в этот период риски от назначения МГТ могут перевешивать пользу. Кроме того, при наличии противопоказаний для назначения МГТ или нежелании пациентки применять гормональные препараты рекомендуется проведение профилактики и лечения остеопороза другими антирезорбтивными препаратами [1, 35].

Далее решается вопрос о целесообразности назначения бисфосфонатов, которые также рекомендованы для профилактики возникновения патологических переломов и повышения МПКТ у пациенток с постменопаузальным остеопорозом (алендроновая кислота, ризедроновая кислота, ибандроновая кислота, золедроновая кислота) [4, 36].

Бисфосфонаты — химические аналоги натуральных пирофосфатов, способные встраиваться в костную ткань [4, 5]. Основной побочный эффект всех бисфосфонатов — раздражение верхних отделов пищеварительного тракта. Частота развития данного эффекта уменьшается при редких назначениях бисфосфонатов по сравнению с их ежедневным приемом.

Нет оснований начинать лечение остеопороза именно с таблетированных форм, препарат подбирается индивидуально в зависимости от предпочтений самой пациентки [4].

В качестве препарата, рекомендуемого для лечения постменопаузального остеопороза, может быть предложен препарат Резовива (ибандроновая кислота) с учетом противопоказаний при его назначении. Известно, что данный препарат у женщин в постменопаузальном периоде снижает резорбцию костной ткани до уровня таковой в репродуктивном возрасте, что приводит к снижению распада костного коллагена, уменьшению частоты переломов и увеличению МПКТ [4].

Данный препарат удобен в применении. Рекомендуемая доза — 3 мг внутривенно 1 раз в 3 мес. Все бисфосфонаты рекомендуются назначать в сочетании с препаратами кальция и витамина D [4].

Средняя продолжительность непрерывного лечения остеопороза таблетированными бисфосфонатами — 5 лет, внутривенными — 3 года, максимальная изученная продолжительность непрерывной терапии — 10 лет. При достиже-

нии эффекта от проводимой терапии остеопороза, который оценивается по результатам денситометрии и отсутствию новых переломов, рекомендовано на некоторое время (в среднем на 1–2 года) прекратить лечение с последующим динамическим наблюдением [4, 15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Надо отметить, что сохранение костной ткани — задача более решаемая, чем ее восстановление. Поэтому профилактика остеопороза предпочтительнее его лечения [1, 4, 5].

Выполнение рекомендаций по правильному, сбалансированному питанию, проведению физических упражнений, прием препаратов кальция и витамина D в значительной мере способствуют профилактике развития остеопороза. Кроме того, назначение МГТ, а также, при наличии показаний, бисфосфонатов в качестве антирезорбтивной терапии, направленной на лечение остеопороза, может значительно снизить частоту переломов у женщин в постменопаузальном периоде, что, в свою очередь, может привести к повышению качества жизни пациенток и снижению летальности, связанной с прогрессивным развитием остеопороза у женщин старшего возраста [1, 2, 4, 5, 17].

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «Фарм-Синтез» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "Pharm-Sintez" for the assistance in technical edition of this publication.

Литература

1. Подзолкова Н.М., Подзолков В.И., Брагина А.Е., Роговская С.И. Современные возможности диагностики, лечения и профилактики возрастозависимых заболеваний у женщин. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2019.
2. Сметник В.П. Медицина климактерия. М.: Литера; 2006.
3. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю. Синдром постгистерэктомии. Диагностика и лечение. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2017.
4. Остеопороз. Клинические рекомендации. М.; 2019.
5. Менопауза. Пер. с англ. под ред. В.П. Сметник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011.
6. Khan A., Fortier M. Osteoporosis in menopause. Menopause and osteoporosis working group. J Obstet Gynaecol Can. 2014;36(9):839–840. DOI: 10.1016/S1701-2163 (15) 30489-8.
7. Eastell R., Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2017;5(11):908–923. DOI: 10.1016/S2213-8587 (17) 30184-5.
8. Miller P.D. Management of severe osteoporosis. Expert Opin Pharmacother. 2016;17(4):473–488. DOI: 10.1517/14656566.2016.1124856.
9. Кеттайл В.М., Арки Р.А. Патопфизиология эндокринной системы. М.: Бином; 2019.
10. Поворознюк В.В., Резниченко Н.А., Майлян Э.А. Иммунологические аспекты постменопаузального остеопороза. Боль. Суставы. Позвоночник. 2013;3(11):21–26.
11. Muhammad A., Mada S.B., Malami I. et al. Postmenopausal osteoporosis and breast cancer: The biochemical links and beneficial effects of functional foods. Biomed Pharmacother. 2018;107:571–582. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.018.
12. Hallajzadeh J., Khoramdad M., Izadi N. et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. Menopause. 2018;25(10):1155–1164. DOI: 10.1097/GME.0000000000001136.
13. Ikeda K., Horie-Inoue K., Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. J Steroid Biochem Mol Biol. 2019;191:105375. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105375.
14. El Maghraoui A., Rezqi A., El Mrahi S. et al. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women. BMC Endocr Disord. 2014;14:93. DOI: 10.1186/1472-6823-14-93.

15. Abbasi M., Farzam S.A., Mamaghani Z., Yazdi Z. Relationship between metabolic syndrome and its components with bone densitometry in postmenopausal women. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(Suppl 1): S73–S76. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.008.
16. Stojanovic S.S., Arsenijevic N.A., Djukic A. et al. Adiponectin as a potential biomarker of low bone mineral density in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018;14(2):201–207. DOI: 10.4183/aeb.2018.201.
17. Юренева С.В., Ильина Л.М. Практическое руководство для врачей по ведению женщин в переходном периоде и в постменопаузе. М.; 2017.
18. Протасова А.Э., Юренева С.В., Байрамова Н.Н., Комедина В.И. Менопауза, ожирение и коморбидность: возможности менопаузальной гормональной терапии. *Акушерство и гинекология.* 2019;5:43–48. DOI: 10.18565/aig.2019.5.43-48.
19. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F. et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas.* 2018;107:97–102. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.10.011.
20. Доброхотова Ю.Э., Дугиева М.З. Постменопаузальный остеопороз: препараты кальция в современной стратегии профилактики и лечения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;15:1135–1139.
21. Савченко Т.Н., Агаева М.И., Носова Л.А., Шаповалова Ю.О. Профилактика остеопороза у женщин. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;12:879–883.
22. Григорян О.Р., Покусаева В.Н., Андреева Е.Н. и др. Ожирение и менопауза. Ожирение у женщин. Под ред. Г.А. Мельниченко, Н.К. Никифоровского. М.: Медицинское информационное агентство; 2017.
23. Зайдиева Я.З. Альтернативная терапия менопаузальных расстройств у женщин в климактерии. *РМЖ. Мать и дитя.* 2017;12:873–878.
24. Нариманова М.Р., Сапрыкина Л.В. Эффективность негормональной терапии атрофического вагинита у женщин в постменопаузе. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;3:257–261. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-257-261.
25. Андреева Е.Н., Шереметьева Е.В. Психические аспекты и нарушение жирового обмена в климактерии. *Акушерство и гинекология.* 2019;9:165–172. DOI: 10.18565/aig.2019.9.165-172.
26. Collins Fantasia H., Sutherland M.A. Hormone therapy for the management of menopause symptoms. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014;43(2):226–235. DOI: 10.1111/1552-6909.12282.
27. Доброхотова Ю.Э., Ильина И.Ю., Нариманова М.Р., Ибрагимова Д.М. Метаболический синдром у пациенток в постменопаузальном периоде. *РМЖ. Мать и дитя.* 2018;1:33–38. DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-33-38.
28. Сандакова Е.А., Жуковская И.Г. Особенности течения периода менопаузального перехода и ранней постменопаузы у женщин с различными типами и степенью ожирения. *РМЖ. Мать и дитя.* 2019;1:16–22. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-16-22.
29. Рекомендации по ведению больных с метаболическим синдромом. Клинические рекомендации. М.; 2013.
30. Huang A.J., Sawaya G.F., Vittinghoff E. et al. Hot flashes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause.* 2018;25(11):1286–1290. DOI: 10.1097/GME.0000000000001230.
31. Lobo R.A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(4):220–231. DOI: 10.1038/nrendo.2016.164.
32. Main C., Knight B., Moxham T. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD002229. DOI: 10.1002/14651858.CD002229.pub3.
33. Roberts H., Hicke M. Managing the menopause: An update. *Maturitas.* 2016;86:53–58. DOI: 10.1038/nrendo.2016.164.
34. Anagnostis P., Paschou S.A., Katsiki N. et al. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now? *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(6):564–572. DOI: 10.2174/1570161116666180709095348.
35. Юренева С.В. Оптимизация рисков МГТ: монотерапия трансдермальными эстрогенами или в комбинации с микронизированным прогестероном. Преимущества в отношении венозной тромбоземболии и рака молочной железы. *Акушерство и гинекология.* 2015;5:19–25.
36. Liu G.F., Wang Z.Q., Liu L. et al. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem.* 2018;119(6):4469–4481. DOI: 10.1002/jcb.26550.
2. Smetnik V.P. *Menopause medicine.* М.: Литера; 2006 (in Russ.).
3. Dobrokhotova Yu.E., Ilyina I.Yu. *Posthysterectomy syndrome. Diagnostics and treatment.* М.: GEOTAR-Media; 2017 (in Russ.).
4. *Osteoporosis. Clinical guidelines.* М.; 2019 (in Russ.).
5. *Menopause. Translation from English.* ed. V.P. Smetnik. М.: GEOTAR-Media; 2011 (in Russ.).
6. Khan A., Fortier M. Osteoporosis in menopause. *Menopause and Osteoporosis Working Group. J Obstet Gynaecol Can.* 2014;36(9):839–840. DOI: 10.1016/S1701-2163 (15) 30489-8.
7. Eastell R., Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):908–923. DOI: 10.1016/S2213-8587 (17) 30184-5.
8. Miller P.D. Management of severe osteoporosis. *Expert Opin Pharmacother.* 2016;17(4):473–488. DOI: 10.1517/14656566.2016.1124856.
9. Kettaïl V.M., Arches R.A. *Pathophysiology of the endocrine system.* М.: Binom; 2019 (in Russ.).
10. Povoroznyuk V.V., Reznichenko N.A., Maylyan E.A. Immunological aspects of postmenopausal osteoporosis. *Bol. Sustavy. Pozvonochnik.* 2013;3(11):21–26 (in Russ.).
11. Muhammad A., Mada S.B., Malami I. et al. Postmenopausal osteoporosis and breast cancer: The biochemical links and beneficial effects of functional foods. *Biomed Pharmacother.* 2018;107:571–582. DOI: 10.1016/j.biopha.2018.08.018.
12. Hallajzadeh J., Khoramdad M., Izadi N. et al. Metabolic syndrome and its components in premenopausal and postmenopausal women: a comprehensive systematic review and meta-analysis on observational studies. *Menopause.* 2018;25(10):1155–1164. DOI: 10.1097/GME.0000000000001136.
13. Ikeda K., Horie-Inoue K., Inoue S. Functions of estrogen and estrogen receptor signaling on skeletal muscle. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2019;191:105375. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105375.
14. El Maghraoui A., Rezqi A., El Mrahi S. et al. Osteoporosis, vertebral fractures and metabolic syndrome in postmenopausal women. *BMC Endocr Disord.* 2014;14:93. DOI: 10.1186/1472-6823-14-93.
15. Abbasi M., Farzam S.A., Mamaghani Z., Yazdi Z. Relationship between metabolic syndrome and its components with bone densitometry in postmenopausal women. *Diabetes Metab Syndr.* 2017;11(Suppl 1):S73–S76. DOI: 10.1016/j.dsx.2016.12.008.
16. Stojanovic S.S., Arsenijevic N.A., Djukic A. et al. Adiponectin as a potential biomarker of low bone mineral density in postmenopausal women with metabolic syndrome. *Acta Endocrinol (Buchar).* 2018;14(2):201–207. DOI: 10.4183/aeb.2018.201.
17. Yureneva S.V., Ilyina L.M. *A practical guide for physicians on the management of women in transition and postmenopausal women.* М.; 2017 (in Russ.).
18. Protasova A.E., Yureneva S.V., Bayramova N.N., Komedina V.I. Menopause, obesity and comorbidity: the possibilities of menopausal hormone therapy. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;5:43–48 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.5.43-48.
19. Schmitt E.B., Nahas-Neto J., Bueloni-Dias F. et al. Vitamin D deficiency is associated with metabolic syndrome in postmenopausal women. *Maturitas.* 2018;107:97–102. DOI: 10.1016/j.maturitas.2017.10.011.
20. Dobrokhotova Yu.E., Dugieva M.Z. Postmenopausal osteoporosis: calcium preparations in the modern prevention and treatment strategy. *RMJ.* 2017;15:1135–1139 (in Russ.).
21. Savchenko T.N., Agaeva M.I., Nosova L.A., Shapovalova Yu.O. Prevention of osteoporosis in women. *RMJ.* 2017;12:879–883 (in Russ.).
22. Grigoryan O.R., Pokusaeva V.N., Andreeva E.N. et al. Obesity and menopause. Obesity in women. Ed. G.A. Melnichenko, N.K. Nikiforovsky. М.: Medical Information Agency; 2017 (in Russ.).
23. Zaydieva Ya.Z. Alternative therapy of menopausal disorders in women of climacterical age (literature review). *RMJ.* 2017;12:873–878 (in Russ.).
24. Narimanova M.R., Saprykina L.V. The efficacy of non-hormone therapy for atrophic vaginitis in postmenopausal women. *Russian Journal of Woman and Child Health.* 2019;2(3):257–261 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-3-257-261.
25. Andreeva E.N., Sheremetyeva E.V. Mental aspects and violation of fat metabolism in menopause. *Akusherstvo i ginekologiya.* 2019;9:165–172 (in Russ.). DOI: 10.18565/aig.2019.9.165-172.
26. Collins Fantasia H., Sutherland M.A. Hormone therapy for the management of menopause symptoms. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2014;43(2):226–235. DOI: 10.1111/1552-6909.12282.

References

1. Podzolkova N.M., Podzolkov V.I., Bragina A.E., Rogovskaya S.I. Modern possibilities of diagnostics, treatment and prevention of age-related diseases in women. М.: GEOTAR-Media; 2019 (in Russ.).

27. Dobrokhotova Yu.E., Il'ina I.Yu., Narimanova M.R., Ibragimova J.M. Metabolic syndrome in postmenopausal women. *Russian journal of Woman and Child Health*. 2018;1(1):33–38 (in Russ.). DOI: 10.32364/2618-8430-2018-1-1-33-38.
28. Sandakova E.A., Zhukovskaya I.G. Menopausal transition and early postmenopause in women with obesity of various types and degrees. *Russian Journal of Woman and Child Health (in Russ.)*. 2019;2(1):16–22. DOI: 10.32364/2618-8430-2019-2-1-16-22.
29. Recommendations for the management of patients with metabolic syndrome. *Clinical guidelines*. M.; 2013 (in Russ.).
30. Huang A.J., Sawaya G.F., Vittinghoff E. et al. Hot flushes, coronary heart disease, and hormone therapy in postmenopausal women. *Menopause*. 2018;25(11):1286–1290. DOI: 10.1097/GME.0000000000001230.
31. Lobo R.A. Hormone-replacement therapy: current thinking. *Nat Rev Endocrinol*. 2017;13(4):220–231. DOI: 10.1038/nrendo.2016.164.
32. Main C., Knight B., Moxham T. et al. Hormone therapy for preventing cardiovascular disease in post-menopausal women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;30(4):CD002229.
33. Roberts H., Hicke M. Managing the menopause: An update. *Maturitas*. 2016;86:53–58. DOI: 10.1038/nrendo.2016.164.
34. Anagnostis P., Paschou S.A., Katsiki N. et al. Menopausal Hormone Therapy and Cardiovascular Risk: Where are we Now? *Curr Vasc Pharmacol*. 2019;17(6):564–572. DOI: 10.2174/1570161116666180709095348.
35. Yureneva S.V. Optimization of MHT risks: monotherapy with transdermal estrogens or in combination with micronized progesterone. Benefits against venous thromboembolism and breast cancer. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015;5:19–25 (in Russ.).
36. Liu G.F., Wang Z.Q., Liu L. et al. A network meta-analysis on the short-term efficacy and adverse events of different anti-osteoporosis drugs for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Cell Biochem*. 2018;119(6):4469–4481. DOI: 10.1002/jcb.26550.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Ильина Ирина Юрьевна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Доброхотова Юлия Эдуардовна — д.м.н., профессор кафедры акушерства и гинекологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Контактная информация: Ильина Ирина Юрьевна, e-mail: iliyina@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 08.09.2020, поступила после рецензирования 22.09.2020, принята в печать 04.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Irina Yu. Il'ina — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Obstetrics and Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8155-8775.

Yuliya E. Dobrokhotova — *Doct. of Sci. (Med.)*, Professor of the Department of Obstetrics & Gynecology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-7830-2290.

Contact information: Irina Yu. Il'ina, e-mail: iliyina@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 08.09.2020, revised 22.09.2020, accepted 04.10.2020.

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-364-371

Проблемы мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа: факты доказательной медицины и реальной клинической практики

Т.Ю. Демидова, Д.В. Скуридина

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Эпидемиологические исследования демонстрируют, что пониженный уровень сывороточного тестостерона не только значимо распространен у мужчин с установленным сахарным диабетом (СД) 2 типа, но и определяет повышенный риск развития самого СД 2 типа и риск смертности. Современные данные по проблеме гипогонадизма при СД 2 типа во многом сопоставимы, но в некоторых аспектах крайне неоднозначны. Имеющиеся доклинические исследования предполагают механизмы, с помощью которых низкий уровень тестостерона может опосредовать развитие гипергликемии. И многие клинические данные демонстрируют такие эффекты заместительной терапии тестостероном, как уменьшение жировой массы тела, увеличение мышечной массы, улучшение резистентности к инсулину, достоверное улучшение сексуальной функции, но часть доступных в настоящее время рандомизированных контролируемых исследований достоверно не подтверждают гликемический эффект терапии. Поэтому представляется весьма актуальным публикация систематических обзоров и выявление основных направлений для дальнейшего изучения. В данном обзоре будут представлены имеющиеся на сегодняшний день научные факты и случаи из реальной клинической практики, связанные с андрогенным дефицитом у мужчин с СД 2 типа.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: тестостерон, сахарный диабет 2 типа, гипогонадизм, андрогенный дефицит, тестостерон-заместительная терапия.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Демидова Т.Ю., Скуридина Д.В. Проблемы мужского гипогонадизма при сахарном диабете 2 типа: факты доказательной медицины и реальной клинической практики. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):364–371. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-364-371.

Male hypogonadism and type 2 diabetes: evidence-based medicine versus clinical practice

T.Yu. Demidova, D.V. Skuridina

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Epidemiological studies demonstrate that low levels of serum testosterone are common in men with verified type 2 diabetes (T2D) but also account for higher risks of T2D and mortality. Current data on hypogonadism in T2D are generally similar but controversial in some aspects. Available preclinical studies suggest the mechanisms whereby low testosterone mediates the development of hyperglycemia. Many clinical data demonstrate several effects of testosterone replacement therapy, i.e., reduced fat mass, the increase in muscle mass, improved insulin resistance, the significant improvement in sexual function etc. However, some of the available randomized controlled trials fail to establish the glucose-lowering effect of this therapy. Therefore, this field is important to present systematic reviews and to identify the areas for further studies. This paper reviews currently available evidence-based medicine and routine clinical practice data on the pathogenesis and treatment for androgen deficiency in male patients with T2D.

KEYWORDS: testosterone, type 2 diabetes, hypogonadism, androgen deficiency, testosterone replacement therapy.

FOR CITATION: Demidova T.Yu., Skuridina D.V. Male hypogonadism and type 2 diabetes: evidence-based medicine versus clinical practice. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):364–371. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-364-371.

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ УРОВНЕМ ЭНДОГЕННОГО ТЕСТОСТЕРОНА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Как известно, при сахарном диабете (СД) 2 типа в 25–60% случаев наблюдается снижение уровня сывороточного тестостерона в сочетании с нормальными концентрациями гонадотропных гормонов (лютеинизирующего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)) [1]. Стимуляция гонадотропин-рилизинг гормоном (ГРГ) у таких мужчин приводила к нормальному повышению уровней гонадотропинов. По данным магнитно-ре-

зонансной томографии гипофиза структурные изменения гипоталамо-гипофизарной области не выявлялись. При этом были продемонстрированы данные об обратной взаимосвязи между уровнем тестостерона и индексом массы тела (ИМТ) пациента [2]. Австралийские ученые в своем исследовании с участием 580 мужчин с СД 2 типа показали снижение уровня общего тестостерона в 43% случаев, а расчетного уровня свободного тестостерона — в 57% случаев. Как и в большинстве исследований, концентрация тестостерона у пациентов была тем ниже, чем старше возраст

и выше ИМТ, однако снижение уровня тестостерона наблюдалось в 20% случаев у молодых пациентов и у 40% мужчин с нормальной массой тела [1].

Метаанализ 20 перекрестных исследований с участием 2900 мужчин (в т. ч. 850 мужчин с СД 2 типа) показал, что у мужчин с СД отмечается умеренное снижение уровня общего тестостерона по сравнению с мужчинами без диабета (на 2,66 нмоль/л; $p < 0,001$). Эта разница была меньше при поправке на возраст, ИМТ или соотношение объема талии и бедер, но оставалась значительной (1,61 нмоль/л; $p = 0,001$) [3]. А по данным A.N. Tint et al., низкий уровень тестостерона являлся независимым фактором риска смертности таких пациентов [4].

Кроме убедительных данных о связи низкого уровня тестостерона с развитием инсулинорезистентности (ИР), метаболического синдрома (МС) и СД 2 типа, существуют многочисленные исследования, подтверждающие роль глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), в развитии СД 2 типа [1]. Данные финских авторов (исследование с участием 350 мужчин) отражают обратную связь между низким уровнем ГСПГ и развитием ИР, при этом связь с уровнем общего тестостерона продемонстрировано не было [5]. Представляет интерес тот факт, что ГСПГ может не только играть роль белка-переносчика, но и оказывать влияние на метаболизм глюкозы.

Большую роль в развитии андрогенного дефицита при СД 2 типа играет взаимосвязь между уровнем тестостерона и висцеральным ожирением — как экспериментальные данные, так и эпидемиологические исследования подтвердили реципрокные изменения уровня тестостерона в крови, связанные с изменениями массы висцерального жира. Кроме того, многочисленные наблюдения демонстрируют увеличение объема висцеральной жировой ткани и риска развития СД у мужчин с раком предстательной железы на фоне андрогенной депривационной терапии [6]. С другой стороны, имеющиеся клинические данные демонстрируют снижение жировой массы тела на фоне лечения препаратами тестостерона как у молодых пациентов с гипогонадизмом, так и у мужчин с возрастным андрогенным дефицитом [1].

Большинство проспективных исследований показали, что мужчины с низким уровнем тестостерона имеют вдвое повышенный риск развития МС и/или СД 2 типа. При этом у мужчин с уже имеющимся МС и СД 2 типа существует риск развития гипогонадизма [7].

Таким образом, современные данные свидетельствуют о том, что взаимосвязь между низким уровнем тестостерона и ИР является двунаправленной, а висцеральное ожирение служит важным медиатором этой взаимосвязи.

ПАТОГЕНЕЗ РАЗВИТИЯ ДЕФИЦИТА ТЕСТОСТЕРОНА ПРИ СД 2 ТИПА

На сегодняшний день известно, что патогенетические механизмы снижения уровня тестостерона при СД и ожирении реализуются на всех уровнях гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной оси. Но ключевым в патогенезе развития гипогонадизма признают центральное звено регуляции, на уровне гипоталамуса и гипофиза. Низкий уровень тестостерона у таких пациентов сопровождается нормальным уровнем гонадотропинов, но характеризуется снижением амплитуды импульсов ЛГ при нормальном увеличении уровня ЛГ на фоне стимуляции ГРГ [1]. Это под-

тверждает нарушение отрицательной обратной связи между яичками и гипоталамусом у мужчин с ожирением и СД.

Одним из предполагаемых факторов, подавляющих выработку гонадотропинов при ожирении, является эстрадиол, образующийся в избыточном количестве под действием ароматазы жировой ткани. Однако имеющиеся в современной литературе данные противоречивы. Появляется все больше исследований, демонстрирующих низкий уровень эстрадиола в крови, уменьшение количества рецепторов к эстрадиолу и снижение концентрации ароматазы в жировой ткани у мужчин с СД 2 типа и гипогонадизмом [8, 9].

Еще одним предполагаемым механизмом снижения тестостерона при СД 2 типа является ингибирование гонадотропинов высокими концентрациями провоспалительных факторов (интерлейкин ИЛ-1 β , фактор некроза опухоли, С-реактивный белок и др.), что было показано еще на доклинических исследованиях. Признана важная роль резистентности к лептину в развитии гипогонадизма у мужчин с ожирением и СД 2 типа [1].

Особый интерес представляют данные, демонстрирующие резистентность к эффектам инсулина на уровне центральной нервной системы (ЦНС) у лиц с ожирением. По данным S. Kullmann et al., введение инсулина в спинномозговую жидкость мужчинам с ожирением приводило к снижению массы тела. А в исследовании на мышах с генетически детерминированным нарушением работы инсулинового рецептора в клетках ЦНС наблюдалось одновременно как развитие ИР и ожирения, так и значительное снижение концентрации тестостерона и ЛГ в крови при сохранении нормального ответа на стимуляцию ГРГ [10]. Таким образом, ИР на уровне рецепторов ЦНС может являться одним из возможных механизмов, обуславливающих развитие гипогонадизма при СД 2 типа и ожирении. Схематично патогенетические механизмы развития гипогонадизма при СД 2 типа представлены на рисунке 1.

ЭФФЕКТЫ ТЕСТОСТЕРОН-ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С СД 2 ТИПА И ГИПОГОНАДИЗМОМ

УГЛЕВОДНЫЙ ОБМЕН

Доклинические исследования показали, что тестостерон может опосредованно снижать ИР [1]. Возможными механизмами являются снижение уровня провоспалительных цитокинов [11], повышение экспрессии инсулиновых рецепторов жировой ткани, модулирование сигнальных путей инсулина в мышцах, рост числа β -адренорецепторов в адипоцитах с последующим усилением катехоламин-индуцированного липолиза [1]. Кроме того, G. Navarro et al. представили убедительные данные, демонстрирующие роль тестостерона в повышении чувствительности β -клеток поджелудочной железы к действию глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и тем самым в усилении глюкозозависимой стимуляции секреции инсулина [12].

Большинство рандомизированных клинических исследований (РКИ) за последние 5 лет, как и более ранние РКИ и метаанализы, показывают, что терапия тестостероном у мужчин с СД 2 типа и гипогонадизмом позволяет повысить чувствительность к инсулину, а также улучшить гликемический контроль. Например, в клиническом исследовании с участием 32 мужчин с андрогенным дефицитом и впервые установленным диагнозом СД 2 типа и МС оценивалась эффективность влияния на метаболические показатели трансдер-

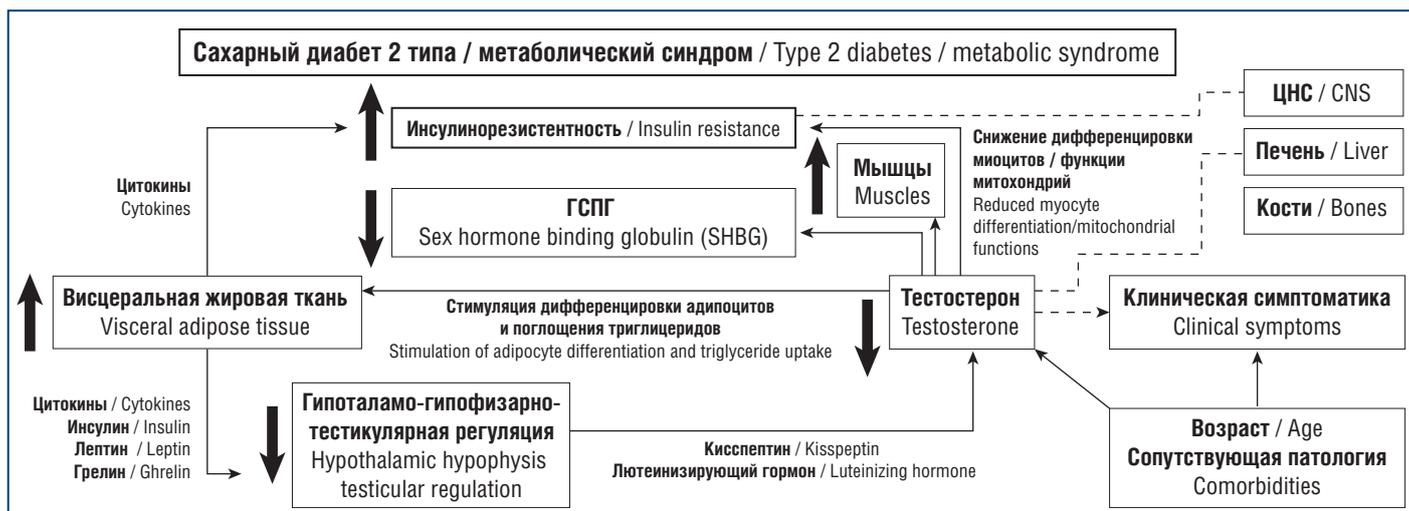


Рис. 1. Схема, демонстрирующая взаимосвязь между висцеральным жиром и тестостероном [1]

Fig. 1. Schematic association between visceral fat and testosterone [1]

мального геля тестостерона (50 мг 1 р./сут) на фоне диеты и физических упражнений по сравнению с использованием только диеты и физических упражнений. Сахароснижающие препараты до и во время исследования не назначались. После 52 нед. терапии улучшение контроля гликемии произошло в обеих группах. Однако группа тестостерон-заместительной терапии (ТЗТ) показала значимо большее снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) — на 1,3% по сравнению с контрольной группой — 0,5% ($p < 0,001$). Все пациенты, использовавшие ТЗТ, достигли целевого уровня HbA1c $< 7,0\%$, а 87,5% пациентов — значений HbA1c $< 6,5\%$, в то время как в группе контроля только у 40,4% мужчин отмечался уровень HbA1c $< 7,0\%$, а показателей HbA1c $< 6,5\%$ не достиг никто [13].

В одном из отечественных исследований у 80 мужчин с СД 2 типа оценивалось влияние трансдермального геля тестостерона в сочетании с диетотерапией на метаболические показатели. Применение тестостерона в течение 9 мес. привело к значимому уменьшению окружности талии, снижению индекса НОМА-IR и уровня HbA1c по сравнению с этими показателями в контрольной группе ($p < 0,001$, $p < 0,02$ и $p < 0,004$ соответственно) [14].

Пятилетнее РКИ D. Francomano et al. с участием 40 мужчин с гипогонадизмом и ожирением (20 человек получали тестостерона ундеcanoат, 20 человек составляли контрольную группу) показало снижение массы тела (на 15%), окружности талии (на 10 см), уровня HbA1c (на 1,5%), а также индекса НОМА-IR (на 2,15 единицы) [15]. S. Dhindsa et al. продемонстрировали снижение ИР у 44 мужчин с СД 2 типа и гипогонадизмом на фоне внутримышечной терапии тестостероном в течение 24 нед. при помощи эугликемического гиперинсулинемического клэмпса [16]. Положительное влияние лечения тестостероном на ИР, измеренное с помощью НОМА-IR, было показано в РКИ с применением трансдермального геля у 220 мужчин с МС, две трети из которых имели СД 2 типа. Лечение тестостероном было ассоциировано со значительным снижением индекса НОМА-IR через 6 мес. (15,2%, 95% доверительный интервал (ДИ) 3–26, $p = 0,018$) [17].

В 12-месячном РКИ с применением внутримышечного тестостерона ундеcanoата у 55 мужчин с СД 2 типа и гипогонадизмом было показано, что лечение тестостероном снижает индекс НОМА-IR и уровень HbA1c [18].

Тем не менее ряд РКИ показывают, что лечение тестостероном не оказывает влияния на ИР у мужчин с СД 2 типа. Например, в 24-недельном РКИ с применением трансдермального геля тестостерона у 39 мужчин с СД 2 типа не было отмечено влияния на ИР и уровень HbA1c, несмотря на снижение жировой массы тела [19]. Противоречивые данные могут быть связаны с различными причинами, в частности с методами, используемыми для измерения ИР. Кроме того, многие из последних РКИ представлены гетерогенной группой пациентов (по возрасту, массе тела, продолжительности СД, уровню HbA1c и исходному базальному уровню тестостерона) за довольно короткий период наблюдения (менее 12 мес.). И в них не сообщается об изменениях в сахароснижающей терапии, оказывающей влияние на конечный результат гликемического контроля [16, 18–20].

Более ранний метаанализ 7 РКИ с участием 833 мужчин с СД 2 типа и/или МС показал, что лечение тестостероном незначительно улучшало ИР в исследованиях с использованием простого линейного уравнения для расчета НОМА-IR. Но в РКИ с использованием современной модели НОМА2-IR влияния на ИР не наблюдалось [18]. Также метаанализ показал, что лечение тестостероном не улучшало уровень HbA1c. Отсутствие эффекта в части исследований может также быть связано с тем, что гликемический контроль чаще всего был вторичной конечной точкой, исследованиям не хватило статистической мощности, чтобы доказать эффект. Также известно, что для достижения максимального воздействия ТЗТ на показатели метаболизма необходима длительность не менее 1 года. Многие исследования в упомянутом выше метаанализе имели продолжительность менее полугода [21]. Более того, в большинстве исходных данных пациенты имели близкий к нормальному или нормальный исходный уровень HbA1c, что ставит под сомнение возможность улучшения компенсации на фоне кратковременной терапии.

Более поздний крупный метаанализ, проведенный Corona et al., включавший 59 РКИ с участием 3029 человек в получающей лечение тестостероном группе и 2049 мужчин контрольной группы, показал, что имеются явные доказательства снижения массы жировой ткани и увеличения мышечной массы на фоне ТЗТ. В представленные исследования были включены пациенты как с возрастным андрогенным дефицитом, так и с гипогонадизмом на фоне ожирения и/или СД 2 типа. Они также пришли к выводу,

что ТЗТ улучшает чувствительность к инсулину и гликемический контроль, полученные результаты более выражены у лиц с метаболическими заболеваниями [22].

Таким образом, подавляющее большинство данных свидетельствует о положительном влиянии тестостерона на углеводный обмен. И на сегодняшний день представляет особый интерес изучение роли ТЗТ у мужчин с трудно контролируемым СД 2 типа.

МАССА И СОСТАВ ТЕЛА

В настоящее время хорошо известно, что лечение тестостероном уменьшает общую жировую массу в организме и увеличивает общую безжировую массу тела у мужчин с гипогонадизмом [1]. Кроме того, у мужчин с ожирением, придерживающихся строгой программы гипокалорийного питания, лечение тестостероном не только дополнительно способствовало потере жировой массы, но и предотвращало потерю сухой массы, связанную с диетой [23]. Также в этом исследовании длительностью 56 нед. показано, что терапия тестостероном приводила к уменьшению висцерального ожирения. Положительное влияние на состав тела наблюдалось и в нескольких РКИ последних лет при лечении тестостероном у мужчин с СД 2 типа [16, 18–20].

Однако в ряде исследований лечение тестостероном не оказывало существенного влияния на висцеральное ожирение у мужчин с СД 2 типа, что было подтверждено в проводившемся ранее 24-недельном РКИ с применением трансдермального геля тестостерона у 39 мужчин [24]. Аналогично в 24-недельном РКИ с использованием внутримышечных инъекций тестостерона у 44 мужчин с СД 2 типа и гипогонадотропным гипогонадизмом наблюдалось значительное уменьшение массы подкожного жира без изменения массы висцерального жира по сравнению с таковым в группе плацебо, хотя в этом исследовании было отмечено снижение ИР. Оба исследования имели маленькую продолжительность, что не позволило оценить полноту влияния ТЗТ на объем висцерального жира.

Таким образом, влияние тестостерона на объем висцеральной жировой ткани все же требует дальнейшего изучения.

ЭРЕКТИЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ И ЛИБИДО

Эректильная дисфункция и снижение либидо являются наиболее частыми симптомами у мужчин с андрогенным дефицитом. Метаанализ 41 РКИ с применением препаратов тестостерона для лечения мужчин с гипогонадизмом (с участием 1930 мужчин) показал достоверное улучшение эректильной функции (величина эффекта 0,82; 95% ДИ 0,47–1,17; $p < 0,0001$) [25]. Лечение тестостероном также приводило к значительному улучшению либидо, оргазма, ночной эрекции, частоты половых сношений, общего сексуального удовлетворения у мужчин. Шесть РКИ из данного метаанализа включали пациентов с СД 2 типа, у которых эффект от лечения тестостероном на эректильную функцию был ослаблен по сравнению с таковым у мужчин без СД. Однако последующий метаанализ 6 РКИ лечения тестостероном у 587 мужчин с СД 2 типа достоверно подтвердил улучшение как либидо (величина эффекта 0,314; 95% ДИ 0,082–0,546), так и эректильной функции (величина эффекта 0,203; 95% ДИ 0,007–0,399) [26]. Кроме того, в вышеупомянутом метаанализе [25] ряд исследований показал улучшение эффективности ингибиторов фосфодиэстеразы на фоне терапии тестостероном. Име-

ющиеся данные демонстрируют, что лечение тестостероном мужчин с СД 2 типа и гипогонадизмом улучшает сексуальную функцию, хотя эффект может быть менее выражен по сравнению с мужчинами без СД. Вероятнее всего, это связано с вкладом нейрососудистых осложнений СД в развитие эректильной дисфункции.

Следует отметить, что проведенные на сегодняшний день исследования сильно разнятся как по базальному, так и по достигнутому на фоне терапии уровню тестостерона, формам введения и дозам используемых препаратов, а также по методикам оценки эректильной функции.

ВЛИЯНИЕ НА ДРУГИЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Как известно, андрогенный дефицит может сопровождаться множеством неспецифических симптомов (перепады настроения, повышенная утомляемость и раздражительность, нарушения сна, потеря жизненной энергии, снижение когнитивных способностей, мышечной силы), которые также могут быть связаны с декомпенсацией СД или другими сопутствующими заболеваниями, ассоциированными с возрастом.

По данным P.J. Snyder et al., лечение трансдермальным тестостероном в течение 1 года 790 пожилых мужчин в возрасте старше 65 лет с гипогонадизмом, треть из которых имела СД 2 типа, улучшало настроение и снижало выраженность симптомов депрессии, но не продемонстрировало уменьшения чувства усталости и не повышало жизненные силы пациентов [27]. Метаанализ 7 РКИ с участием 833 мужчин с СД 2 типа и/или МС не выявил изменений в симптомах, измеряемых по шкале симптомов старения у мужчин при лечении тестостероном [28]. Вероятно, имеющиеся у таких пациентов клинические симптомы обусловлены преимущественно сопутствующей патологией, а не андрогенным дефицитом.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ТЕРАПИИ ТЕСТОСТЕРОНОМ

Наиболее частым нежелательным эффектом является увеличение гематокрита, особенно у мужчин пожилого возраста, что диктует необходимость контроля общего анализа крови на фоне терапии тестостероном. И хотя, по данным обсервационных исследований, уровень эндогенного тестостерона не связан с риском развития рака предстательной железы, до начала терапии тестостероном требуется предварительная оценка наличия рака предстательной железы у всех мужчин в возрасте ≥ 40 лет (определение простатспецифического антигена крови, пальцевое ректальное исследование, трансректальное ультразвуковое исследование) [29].

Что касается сердечно-сосудистых событий, то исследователи уже давно предположили положительные эффекты тестостерона: фармакологические дозы препарата, как было установлено, вызывают вазодилатацию коронарной артерии во время коронарной ангиографии или нагрузочного тестирования и были связаны со снижением частоты развития стенокардии у пожилых мужчин [1, 30]. В литературе также представлены данные о способности тестостерона усиливать агрегацию тромбоцитов, снижать уровень фибриногена, липопротеина А, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов, что может играть существенную роль в развитии атеросклероза [31]. Но вопрос сердечно-сосудистой безопасности долгосрочной терапии тестостероном вплоть до сегодняшнего дня остается спорным.

Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration) провело обширный обзор, изучающий потенциальную сердечно-сосудистую опасность лечения тестостероном, и пришло к выводу, что существующие в настоящее время исследования имеют «существенные ограничения, которые ослабляют их доказательную ценность для подтверждения причинно-следственной связи между лечением тестостероном и сердечно-сосудистыми исходами» [32]. Такому выводу послужили 4 публикации [33–36]. Но ни одно из упомянутых 4 исследований, приведенных в качестве подтверждающих повышенный риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на фоне ТЗТ, не предоставило убедительных доказательств повышенного риска. Публикации подверглись значительной критике ввиду наличия множества методологических и статистических неточностей. Например, в одном из указанных исследований — ретроспективном анализе R. Vigen et al. были изучены данные более 8 тыс. мужчин с гипогонадизмом, из которых 1223 получали ТЗТ [33]. Однако большинство включенных в группу пациентов ($n=1132$), получавших тестостерон, уже имели в анамнезе сердечно-сосудистые события, что повышало риск повторных эпизодов до 70% вне зависимости от назначения ТЗТ. Также исследователями не было предоставлено данных, подтверждающих у пациентов гипогонадизм, информации о соблюдении режима терапии. Кроме того, в анализ по ошибке были включены 104 женщины [33, 37].

Европейское агентство по лекарственным средствам пришло к выводу, что убедительные доказательства повышенного риска ССЗ при лечении тестостероном отсутствуют [38]. И к настоящему времени накоплены данные о конечных исходах на фоне терапии тестостероном, а именно о снижении общей и сердечно-сосудистой смертности и MACE (Major Adverse Cardiovascular Events — основные неблагоприятные сердечно-сосудистые события) в observationalных исследованиях. Так, с 1996 по 2011 г. были изучены данные 4736 мужчин с изначально низкой концентрацией тестостерона, которые получали ТЗТ. Период наблюдения составил 3 года. В качестве первичной конечной точки оценивали MACE (совокупность смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта). Коэффициенты риска рассчитывались по регрессии Кокса для групп со стойко низким, нормальным и высоким уровнем тестостерона. У пациентов, достигших нормальной концентрации тестостерона (212–742 нг/дл), отмечено снижение риска MACE (0,74; 95% ДИ 0,56–0,98, $p=0,04$) по сравнению с группой со стойко низким уровнем тестостерона. Риск снижался преимущественно за счет снижения риска сердечно-сосудистой смерти. Коэффициент риска для нефатального ИМ и инсульта составил 0,73 (95% ДИ 0,40–1,34), $p=0,32$, и 1,11 (95% ДИ 0,54–2,28), $p=0,78$ соответственно. В группе с высоким уровнем тестостерона отмечалась тенденция к более высокому риску развития инсульта, риски MACE и ИМ значимо не отличались от таковых в группе с нормальным уровнем тестостерона [39].

По данным F. Saad et al., 141 человек с СД 2 типа и гипогонадизмом получал тестостерона ундеканат в среднем в течение 7 лет, 170 мужчин составили группу контроля. Исследование продемонстрировало, что долгосрочная ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа улучшила показатели углеводного обмена и снизила MACE по сравнению с таковыми в группе контроля. Уровень HbA1c постепенно

снижался с $9,0\pm 1,2$ до $5,9\pm 0,3\%$. В группе контроля уровень HbA1c увеличился с $7,8\pm 0,7$ до $10,6\pm 1,7\%$ ($p<0,0001$). На ТЗТ уровень инсулина крови натощак снизился с $29,6\pm 4,1$ до $13,5\pm 5$ мкЕд/мл ($p<0,0001$) в течение первых 6 лет, индекс HOMA-IR — с $10,2\pm 2,1$ до $3,3\pm 1,2$ через 10 лет ($p<0,0001$). В группе контроля уровень инсулина крови натощак увеличился с $26,1\pm 2,7$ до $36,7\pm 2$ мкЕд/мл ($p<0,0001$), HOMA-IR — с $7,5\pm 1,3$ до $17,1\pm 6,3$ ($p<0,0001$). Стоит отметить, что в данном исследовании инъекции тестостерона осуществлялись в кабинете врача, ни один из пациентов не выбыл из исследования, всеми соблюдался режим терапии. В группе ТЗТ умерли 8 пациентов (5,7%). В контрольной группе произошло 47 ИМ (27,6%), 37 инсультов (21,8%) и 41 смерть (24,1%) [40].

C.J.D. Wallis et al. проанализировали данные 10 311 мужчин, получавших ТЗТ, и 28 029 мужчин контрольной группы за 5 лет. Авторы показали, что пациенты, получавшие ТЗТ, имели более низкую смертность, чем в контрольной группе (отношение рисков (ОР) 0,88, 95% ДИ 0,84–0,93). Пациенты с самым низким уровнем тестостерона имели повышенный риск смерти (ОР 1,11, 95% ДИ 1,03–1,20) и сердечно-сосудистых событий (ОР 1,26, 95% ДИ 1,09–1,46) по сравнению с таковым в группе контроля. Против, у лиц с наиболее высоким уровнем тестостерона риск смерти (ОР 0,67, 95% ДИ 0,62–0,73) и сердечно-сосудистых событий (ОР 0,84, 95% ДИ 0,72–0) снижался. Таким образом, длительное воздействие ТЗТ было связано со снижением риска смерти и сердечно-сосудистых событий, в то время как короткая продолжительность ТЗТ увеличивала риск смерти и сердечно-сосудистых событий. При этом авторы подтверждают, что ввиду ограниченности данных наблюдений и возможной ошибки отбора эти результаты требуют подтверждения в РКИ [41].

В обзоре 2018 г. был проведен обширный ретроспективный анализ 25 клинических исследований (12 РКИ и 13 не-РКИ с общим количеством 729 927 участников) среди мужчин с гипогонадизмом и СД 2 типа и/или МС, получающих ТЗТ. Снижение риска развития ИМ наблюдалось в 2 РКИ, остальные продемонстрировали отсутствие влияния на сердечно-сосудистые события. В 7 не-РКИ наблюдали снижение смертности от всех причин и/или серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий в группе ТЗТ по сравнению со смертностью в группе плацебо [42].

Представляет интерес ретроспективный анализ R. Sharma et al. Пациенты (83 010 мужчин) с подтвержденным андрогенным дефицитом были разделены на 3 группы: 1-я достигла нормализации уровня тестостерона на фоне ТЗТ, 2-я не достигла нормального уровня тестостерона крови, 3-я не получала ТЗТ. Смертность от всех причин (ОР 0,44, 95% ДИ 0,42–0,46), риск ИМ (ОР 0,76, 95% ДИ 0,63–0,93) и инсульта (ОР 0,64, 95% ДИ 0,43–0,96) были значительно ниже в 1-й группе по сравнению с 3-й. Точно так же смертность от всех причин (ОР 0,53, 95% ДИ 0,50–0,55), риск ИМ (ОР 0,82, 95% ДИ 0,71–0,95) и инсульта (ОР 0,70, 95% ДИ 0,51–0,96) были значительно ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й. Разницы в риске ИМ или инсульта между 2-й и 3-й группами не наблюдалось. Представленные данные продемонстрировали, что нормализация уровня тестостерона связана со значительным снижением общей смертности, риска ИМ и инсульта [43].

В 2019 г. опубликованы данные O.A. Oni et al., демонстрирующие частоту повторного ИМ и смертность от всех причин на фоне ТЗТ и без ТЗТ у мужчин с гипогонадизмом.

Было обследовано 1470 мужчин: в 1-й группе тестостерон достиг нормального уровня ($n=755$), во 2-й группе уровень тестостерона не нормализовался ($n=542$), 3-я группа не получала ТЗТ ($n=173$). Смертность от всех причин была ниже в 1-й группе по сравнению со 2-й (ОР 0,76, 95% ДИ 0,64–0,90, $p=0,002$) и с 3-й (ОР 0,76, 95% ДИ 0,60–0,98, $p=0,031$). Значительной разницы в риске смерти между 2-й и 3-й группами не было (ОР 0,97, 95% ДИ 0,76–1,24, $p=0,81$). Достоверных различий в риске повторного ИМ между группами не выявлено [44].

В отсутствие крупных проспективных плацебо-контролируемых РКИ продолжительностью в несколько лет невозможно дать окончательные комментарии относительно абсолютной безопасности или риска ТЗТ в отношении исходов ССЗ.

Тем не менее обзор литературы ясно показывает тесную взаимосвязь между физиологическими уровнями сывроточного тестостерона, достигнутыми при помощи ТЗТ, и снижением риска сердечно-сосудистых событий.

Влияние противодиабетической терапии на уровень тестостерона

Как известно, в основе лечения СД 2 типа лежит коррекция образа жизни, направленная на нормализацию массы тела. В проспективных исследованиях среди мужчин с ожирением потеря веса на 10% увеличила уровень общего тестостерона в среднем на 3 нмоль/л, тогда как более выраженная потеря веса (до 30% после бариатрической хирургии) повысила уровень тестостерона более чем на 10 нмоль/л. Сообщалось, что даже незначительная (5 кг) потеря веса у мужчин с избыточной массой тела значительно увеличивает концентрацию циркулирующего тестостерона [1]. В недавнем РКИ по лечению тестостероном в сочетании с жесткой программой по снижению веса у мужчин среднего и пожилого возраста наблюдалось увеличение концентрации сывроточного тестостерона у мужчин, получавших плацебо, на 2,9 нмоль/л, на фоне потери массы тела в среднем на 11% [45]. Однако зачастую такое повышение уровня тестостерона является недостаточным для достижения эугонадного состояния и требует назначения ТЗТ.

Появляются данные и о влиянии противодиабетической терапии на уровень тестостерона в крови. В многоцентровом 12-недельном обсервационном исследовании 176 мужчин с ожирением и плохо контролируемым СД 2 типа назначение эксенатида и метформина привело к значительному повышению уровня тестостерона по сравнению с таковым на фоне приема глимепирида и метформина, несмотря на сопоставимые улучшения гликемического контроля [46]. Данные о влиянии сульфонилмочевины и метформина на уровни тестостерона у мужчин с СД 2 типа противоречивы, тогда как лечение пиоглитазоном продемонстрировало снижение уровня тестостерона у мужчин с СД 2 типа [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно имеющимся данным убедительно доказано развитие андрогенного дефицита на фоне СД 2 типа, распространенность гипогонадизма при этом может превышать 50%. И на сегодняшний день неоспорима необходимость назначения ТЗТ у пациентов с наличием клинических симптомов (преимущественно снижение либидо и эректильная дисфункция) и лабораторно подтвержден-

ным гипогонадизмом. Некоторые зарубежные и отечественные клинические рекомендации отражают схожий подход при функциональном гипогонадизме (как при СД 2 типа и ожирении) — предварительно достичь целевого гликемического контроля, провести коррекцию сопутствующей патологии и при сохранении гипогонадизма следующим шагом назначить терапию тестостероном. В случае невозможности добиться целевых параметров терапия тестостероном также может быть рассмотрена при отсутствии противопоказаний и полной информированности пациента о преимуществах и рисках терапии [6, 47]. Но данный подход неоднозначен. Согласно клиническим рекомендациям Американской ассоциации клинических эндокринологов совместно с Американским колледжем эндокринологии 2016 г. по лечению пациентов с ожирением мужчинам с гипогонадизмом и ожирением следует сразу же рассмотреть возможность лечения тестостероном в дополнение к изменению образа жизни [48]. Европейская и Американская урологические ассоциации также предлагают незамедлительную инициацию ТЗТ у пациентов с подтвержденным андрогенным дефицитом (при отсутствии противопоказаний) [49].

Но вопрос ТЗТ у мужчин с декомпенсацией углеводного обмена (в дебюте заболевания или на фоне плохо контролируемого СД) требует дальнейшего изучения. Текущие РКИ не являются окончательными, в частности из-за небольшой выборки, короткой продолжительности и включения мужчин с преимущественно хорошим исходным гликемическим контролем.

Таким образом, необходимость скрининга и лечения гипогонадизма у мужчин с СД 2 типа признана медицинскими сообществами всего мира. На необходимость обследования пациента на предмет гипогонадизма указано и в клинических рекомендациях Минздрава России «СД 2 типа у взрослых» 2019 г. [50]. И на сегодняшний день не вызывает сомнения тот факт, что назначение тестостерона абсолютно показано при сохраняющемся гипогонадизме, несмотря на достижение целевых показателей гликемии.

Литература/References

- Gianatti E.J., Grossmann M. Testosterone deficiency in men with type 2 diabetes: Pathophysiology and treatment. *Diabetic Medicine*. 2020;37(2):174–186. DOI: 10.1111/dme.13977.
- Dhindsa S., Prabhakar S., Sethi M. et al. Frequent occurrence of hypogonadotropic hypogonadism in type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:5462–5468. DOI: 10.1210/jc.2004-0804.
- Ding E.L., Song Y., Malik V.S., Liu S. Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2006;295:1288–1299. DOI: 10.1001/jama.295.11.1288.
- Tint A.N., Hoermann R., Wong H. et al. Association of sex hormone-binding globulin and free testosterone with mortality in men with type 2 diabetes. *Eur J Endocrinol*. 2016;174:59–68. DOI: 10.1530/EJE-15-0672.
- Rajala U.M., Keina S.M., Hirsso P.K. et al. Associations of total testosterone and sex hormone binding globulin levels with insulin sensitivity in middleaged Finnish men. *Diabetes Care*. 2007;30: e13. DOI: 10.2337/dc06-1979.
- Демидова Т.Ю., Грицкевич Е.Ю., Мишугин С.В. Метаболические нарушения при андрогенной депривации: роль эндокринолога в управлении. *Терапия*. 2018;5(23): 91–95. DOI: 10.18565/therapy.2018.5.91-95. [Demidova T. Yu., Gritskevich E. Yu., Mishugin S.V. Metabolic disorders in androgen deprivation: the role of the endocrinologist in management. *Terapiya*. 2018;5(23):91–95 (in Russ.)). DOI: 10.18565/therapy.2018.5.91-95.
- Клинические рекомендации. Дефицит тестостерона (гипогонадизм) у мужчин с сахарным диабетом (2018). (Электронный ресурс). URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-defitsit-testosteronagipogonadizm-u-muzhchin/klinicheskie-rekomendatsii>. Дата обращения: 02.08.2020.

- [Clinical guidelines. Testosterone deficiency (hypogonadism) in men with diabetes (2018). (Electronic resource). URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-defitsit-testosterona-gipogonadizm-u-muzhchin/klinicheskie-rekomendatsii>. Access date: 02.08.2020 (in Russ.).
8. Dhindsa S., Furlanetto R., Vora M. et al. Low estradiol concentrations in men with subnormal testosterone concentrations and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34:1854–1859. DOI: 10.2337/dc11-0208.
 9. Ghanim H., Dhindsa S., Abuaysheh S. et al. Diminished androgen and estrogen receptors and aromatase levels in hypogonadal diabetic men: reversal with testosterone. *Eur J Endocrinol*. 2018;178:277–283. DOI: 10.1530/EJE-17-0673.
 10. Kullmann S., Heni M., Hallschmid M. et al. Brain insulin resistance at the crossroads of metabolic and cognitive disorders in humans. *Physiol Rev*. 2016;96:1169–1209. DOI: 10.1152/physrev.00032.2015.
 11. Kelly D.M., Jones T.H. Testosterone and obesity. *Obes Rev*. 2015;16:581–606. DOI: 10.1111/obr.12282.
 12. Navarro G., Xu W., Jacobson D.A. et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab*. 2016;23:837–851. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.03.015.
 13. Heufelder A.E., Saad F., Bunck M.C. et al. Fifty-two-week treatment with diet and exercise plus transdermal testosterone reverses the metabolic syndrome and improves glycemic control in men with newly diagnosed type 2 diabetes and subnormal plasma testosterone. *J Androl*. 2009;30(6):726–733. DOI: 10.2164/jandrol.108.007005.
 14. Khripun I., Vorobyev S., Belousov I. et al. Influence of testosterone substitution on glycemic control and endothelial markers in men with newly diagnosed functional hypogonadism and type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Aging Male*. DOI: 10.1080/13685538.2018.1506918.
 15. Francomano D., Lenzi A., Aversa A. Effects of five-year treatment with testosterone undecanoate on metabolic and hormonal parameters in ageing men with metabolic syndrome. *Int J Endocrinol*. 2014;2014:527470.
 16. Dhindsa S., Ghanim H., Batra M. et al. Insulin resistance and inflammation in hypogonadotropic hypogonadism and their reduction after testosterone replacement in men with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39:82–91. DOI: 10.2337/dc15-1518.
 17. Jones T.H., Arver S., Behre H.M. et al. TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011;34:828–837. DOI: 10.2337/dc10-1233.
 18. Grotti K., Zuran L., Antonic B. et al. The impact of testosterone replacement therapy on glycemic control, vascular function, and components of the metabolic syndrome in obese hypogonadal men with type 2 diabetes. *Aging Male*. 2018;21:158–169. DOI: 10.1080/13685538.2018.1468429.
 19. Magnussen L.V., Glintborg D., Hermann P. et al. Effect of testosterone on insulin sensitivity, oxidative metabolism, and body composition in aging men with type 2 diabetes on metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:980–989. DOI: 10.1111/dom.12701.
 20. Huang G., Pencina K.M., Li Z. et al. Long-term testosterone administration on insulin sensitivity in older men with low or low-normal testosterone levels. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1678–1685. DOI: 10.1210/jc.2018-02015.
 21. Saad F., Aversa A., Isidori A.M. et al. Onset of effects of testosterone treatment and time span until maximum effects are achieved. *Eur J Endocrinol*. 2011;165(5):675–685. DOI: 10.1530/EJE-11-0221.
 22. Corona G., Giagulli V.A., Maseroli E. et al. Therapy of endocrine disease: testosterone supplementation and body composition: results from a metaanalysis study. *Eur J Endocrinol*. 2016;174: R99–116. DOI: 10.1530/EJE-15-0262.
 23. Ng Tang Fui M., Prendergast L.A., Dupuis P. et al. Effects of testosterone treatment on body fat and lean mass in obese men on a hypocaloric diet: a randomized controlled trial. *BMC Med*. 2016;14:153. DOI: 10.1186/s12916-016-0700-9.
 24. Magnussen L.V., Andersen P.E., Diaz A. et al. MR Spectroscopy of hepatic fat and adiponectin and leptin levels during testosterone therapy in type 2 diabetes: a randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *Eur J Endocrinol*. 2017;177:157–168. DOI: 10.1530/EJE-17-0071.
 25. Corona G., Isidori A.M., Buvat J. et al. Testosterone supplementation and sexual function: a metaanalysis study. *J Sex Med*. 2014;11:1577–1592. DOI: 10.1111/jsm.12536.
 26. Algeffari M., Jayasena C.N., MacKeith P. et al. Testosterone therapy for sexual dysfunction in men with Type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabet Med*. 2018;35:195–202. DOI: 10.1111/dme.13553.
 27. Snyder P.J., Bhasin S., Cunningham G.R. et al. Testosterone Trials Investigators. Effects of testosterone treatment in older men. *N Engl J Med*. 2016;374(7):611–624. DOI: 10.1056/NEJMoa1506119.
 28. Grossmann M., Hoermann R., Wittert G., Yeap B.B. Effects of testosterone treatment on glucose metabolism and symptoms in men with type 2 diabetes and the metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;83:344–351. DOI: 10.1111/cen.12664.
 29. Bhasin S., Brito J.P., Cunningham G.R. et al. Testosterone therapy in men with hypogonadism: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018;103:1715–1744. DOI: 10.1210/jc.2018-00229.
 30. Yeap B.B. Testosterone and cardiovascular disease risk. *Current Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22:193–202. DOI: 10.1097/MED.0000000000000161.
 31. Wu F.C., von Eckardstein A. Androgens and coronary artery disease. *Endocr Rev*. 2000;24:183–217. DOI: 10.1210/er.2001-0025.
 32. Food and Drug Administration. Citizen petition denial response from FDA CDER to public citizen. (Electronic resource). URL: www.regulations.gov/document?D=FDA-2014-P-0258-0003. Access date: 02.08.2020.
 33. Vigen R., O'Donnell C.I., Barón A.E. et al. Association of testosterone therapy with mortality, myocardial infarction, and stroke in men with low testosterone levels. *JAMA*. 2013;310(17):1829–1836. DOI: 10.1001/jama.2013.280386.
 34. Finkle W.D., Greenland S., Ridgeway G.K. et al. Increased risk of non-fatal myocardial infarction following testosterone therapy prescription in men. *PloS One*. 2014;9(1): e85805. DOI: 10.1371/journal.pone.0085805.
 35. Xu L., Freeman G., Cowling B.J., Schooling C.M. Testosterone therapy and cardiovascular events among men: a systematic review and meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *BMC Med*. 2013;11:108. DOI: 10.1186/1741-7015-11-108.
 36. Basaria S., Coviello A.D., Travison T.G. et al. Adverse events associated with testosterone administration. *N Engl J Med*. 2010;363(2):109–122. DOI: 10.1056/NEJMoa1000485.
 37. Hackett G. Type 2 Diabetes and Testosterone Therapy. *World J Mens Health*. 2019;37(1):31–44. DOI: 10.5534/wjmh.180027.
 38. European Medicines Agency. No consistent evidence of an increased risk of heart problems with testosterone medications. (Electronic resource). URL: www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2014/11/WC500177618.pdf. Access date: 02.08.2020.
 39. Anderson J.L., May H.T., Lappé D.L. et al. Impact of Testosterone Replacement Therapy on Myocardial Infarction, Stroke, and Death in Men With Low Testosterone Concentrations in an Integrated Health Care System. *Am J Cardiol*. 2016;117(5):794–799. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.11.063.
 40. Saad F., Haider K.S., Haider A. Improvement of Type 2 diabetes (T2DM) and reduction of major adverse cardiovascular events and mortality in hypogonadal men receiving long-term treatment with injectable testosterone undecanoate (TU) — real-life evidence from a urological registry study. *Diabetes*. 2018;67(Suppl. 1):111–LB. DOI: 10.2337/db18-111-LB.
 41. Wallis C.J.D., Lo K., Lee Y. et al. Survival and cardiovascular events in men treated with testosterone replacement therapy: an intention-to-treat observational cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016;4(6):498–506. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)00112-1.
 42. Quang L.M., Kalhan A. Cardiovascular benefits and risks of testosterone replacement therapy in hypogonadal men with type 2 diabetes mellitus and/or the metabolic syndrome: a systematic review. *British Journal of Diabetes*. 2018;18(4):141–146. DOI: 10.15277/bjd.2018.192.
 43. Sharma R., Oni O.A., Gupta K. et al. Normalization of testosterone level is associated with reduced incidence of myocardial infarction and mortality in men. *Eur Heart J*. 2015 Oct 21;36(40):2706–2715. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv346.
 44. Oni O.A., Dehkordi S.H.H., Jazayeri M.-A. et al. Relation of testosterone normalization to mortality and myocardial infarction in men with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2019;124(8):1171–1178. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.019.
 45. Ng Tang Fui M., Hoermann R., Zajac J.D., Grossmann M. The effects of testosterone on body composition in obese men are not sustained after cessation of testosterone treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;87:336–343. DOI: 10.1111/cen.13385.

46. Shao N., Yu X.Y., Yu Y.M. et al. Short-term combined treatment with exenatide and metformin is superior to glimepiride combined metformin in improvement of serum testosterone levels in type 2 diabetic patients with obesity. *Andrologia*. 2018;50: e13039. DOI: 10.1111/and.13039.

47. Yeap B.B., Wu F.C.W. Clinical practice update on testosterone therapy for male hypogonadism: contrasting perspectives to optimize care. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2019;90:56–65. DOI: 10.1111/cen.13888.

48. Garvey W.T., Mechanick J.I., Brett E.M. et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22(Suppl 3):1–203. DOI: 10.4158/E161365.GL.

49. Fode M., Salonia A., Minhas S. et al. Late-onset Hypogonadism and Testosterone Therapy—A Summary of Guidelines from the American Urological Association and the European Association of Urology. *Eur Urol Focus*. 2019;5(4):539–544. DOI: 10.1016/j.euf.2019.02.021.

50. Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых (2019). (Электронный ресурс). URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-sakharnyi-diabet-2-tipa-u-klinicheskie-rekomendatsii/>. Дата обращения: 02.08.2020.

[Clinical guidelines. Type 2 diabetes mellitus in adults (2019). (Electronic resource). URL: <https://sudact.ru/law/klinicheskie-rekomendatsii-sakharnyi-diabet-2-tipa-u-klinicheskie-rekomendatsii/>. Access date: 02.08.2020 (in Russ.).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Демидова Татьяна Юльевна — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6385-540X.

Скуридина Дарья Викторовна — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0002-6899-4457.

Контактная информация: Скуридина Дарья Викторовна, e-mail: shurpesha@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 17.08.2020, поступила после рецензирования 03.09.2020, принята в печать 19.09.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Tat'yana Yu. Demidova — *Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Endocrinology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6385-540X.*

Dar'ya V. Skuridina — *Assistant of the Department of Endocrinology of Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-6899-4457.*

Contact information: *Dar'ya V. Skuridina, e-mail: shurpesha@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no conflict of interests. Received 17.08.2020, revised 03.09.2020, accepted 19.09.2020.*

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-372-376

Трудности дифференциальной диагностики MODY

К.Г. Лобанова, В.В. Титова, К.С. Долгова

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Диабет взрослого типа у молодых (*maturity-onset diabetes of the young, MODY*) представляет собой моногенную форму сахарного диабета (СД), характеризующуюся первичным дефектом β -клеточной функции поджелудочной железы. Среди разных форм СД MODY встречается в 1–2% случаев. Чаще всего MODY ассоциирован с мутацией в гене *HNF1A*. Особенности данной формы СД являются аутосомно-доминантный тип наследования, дебют заболевания в молодом возрасте, стабильный уровень С-пептида в течение длительного времени, отсутствие аутоантител — маркеров СД 1 типа и кетоацидоза в дебюте заболевания. В связи с тем, что заболевание дебютирует в детском и молодом возрасте, часто таким пациентам выставляется диагноз «СД 1 типа». В некоторых случаях из-за нетипичной клиники СД 1 типа и схожести течения заболевания с СД 2 типа пациентам с MODY ошибочно диагностируется СД 2 типа. В данном клиническом случае представлена дифференциальная диагностика у пациента с нетипичным течением диабета. Акцентировано внимание на особенностях течения MODY, определены показания к проведению молекулярно-генетического исследования с целью верификации диагноза.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет, MODY, моногенные формы диабета, препараты сульфонилмочевины, молекулярно-генетическое исследование, LADA, панкреатогенный диабет.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Лобанова К.Г., Титова В.В., Долгова К.С. Трудности дифференциальной диагностики MODY. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):372–376. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-372-376.

Maturity-onset diabetes of the young: difficult differential diagnosis

K.G. Lobanova, V.V. Titova, K.S. Dolgova

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Maturity-onset diabetes of the young (MODY) is a monogenic variant of diabetes characterized by the primary dysfunctions of pancreatic β -cells. MODY accounts for 1–2% of all variants of diabetes. MODY is generally associated with HNF1A gene mutation. The hallmarks of MODY are an autosomal dominant inheritance pattern, the onset of the disease in the young age, stable C-peptide level over a long period, the lack of the autoantibodies considered as the markers of diabetes, and the lack of ketoacidosis at disease onset. Considering that MODY manifests in children and young individuals, these patients are commonly diagnosed with type 1 diabetes. However, due to the atypical clinical signs of type 1 diabetes and the similarity of this disease to type 2 diabetes, these patients are often misdiagnosed with type 2 diabetes. This case report illustrates the differential diagnosis of diabetes in a patient with unusual disease course. The attention is focused on the features of MODY course. The indications to molecular genetic testing to verify the diagnosis are addressed.

KEYWORDS: diabetes, maturity-onset diabetes of the young, monogenic diabetes, sulfonylureas, molecular genetic testing, LADA, pancreatogenic diabetes.

FOR CITATION: Lobanova K.G., Titova V.V., Dolgova K.S. Maturity-onset diabetes of the young: difficult differential diagnosis. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):372–376. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-372-376.

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет (СД) — это группа метаболических заболеваний, проявляющихся хронической гипергликемией, возникающей в результате инсулинорезистентности (ИР) или относительной инсулиновой недостаточности [1].

Наиболее распространенными формами являются СД 1 типа и 2 типа. СД 1 типа характеризуется абсолютной недостаточностью инсулина, в связи с чем основным лечением данного заболевания является заместительная инсулинотерапия. СД 2 типа — это многофакторное заболевание. К основным звеньям его патогенеза относят развитие ИР, дисфункцию α - и β -клеток поджелудочной железы (ПЖ),

нарушение инкретинового ответа, парадоксальную реабсорбцию глюкозы в почках и др. Лечение СД 2 типа осуществляется преимущественно пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), действие которых основано на коррекции основных звеньев патогенеза данного заболевания [1].

Существуют формы диабета, обладающие признаками как 1 типа, так и 2 типа. К таким формам относят латентный аутоиммунный диабет взрослых (*latent autoimmune diabetes mellitus in adults, LADA*), диабет взрослого типа у молодых (*Maturity-onset diabetes of the young, MODY*) и некоторые другие [2]. В отличие от LADA, имеющего

собственные критерии постановки диагноза, MODY представляет собой гетерогенную группу заболеваний, объединенных общими признаками. К ним относят аутосомно-доминантный тип наследования, начало в молодом возрасте (до 25–30 лет), отсутствие аутоантител — маркеров СД 1 типа, сохранную эндогенную секрецию инсулина на протяжении длительного времени (отсутствие кетоацидоза (КА) в дебюте заболевания, стабильный уровень С-пептида в течение многих лет) [1, 3]. Однако низкий процент подтверждения случаев MODY (около 2–3%) свидетельствует о том, что вышеописанные признаки не являются критериями для постановки диагноза [4]. Более того, эти признаки не являются специфичными для MODY, т. к., по данным Chambers et al., пациентам с MODY в 76% случаев выставляется диагноз «СД 1 типа» и в 15% случаев — «СД 2 типа», несмотря на наличие у пациентов комплекса характеристик, свойственных MODY [5]. Таким образом, единственно достоверным методом диагностики MODY является молекулярно-генетическое тестирование [6, 7].

Для принятия решения о необходимости генетического тестирования следует уметь выделять нетипичные признаки течения СД, помогающие провести дифференциальную диагностику между редкими формами диабета и заподозрить у пациента MODY [7]. Дифференциально-диагностический поиск MODY представлен в данном клиническом наблюдении.

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Пациент К., 30 лет, родом из Нигерии, поступил в эндокринологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» с жалобами на повышение уровня глюкозы в крови до 18 ммоль/л, общую слабость, повышенную утомляемость, сухость во рту, жажду, учащенное мочеиспускание, снижение остроты зрения в течение нескольких последних месяцев.

АНАМНЕЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Несмотря на то, что пациент отмечал учащение мочеиспускания с детского возраста, диагноз «СД 2 типа» был поставлен только около 7 лет назад. Тогда уровень гликемии натощак составлял 13 ммоль/л. С целью коррекции уровня глюкозы в крови эндокринологом по месту жительства был рекомендован прием метформина 1000 мг утром и вечером. Однако пациент принимал препарат нерегулярно: при учащении мочеиспускания, появлении сухости во рту. Около 5 лет назад в связи с повышением уровня глюкозы до 18 ммоль/л натощак проводилось лечение препаратом сульфонилмочевин (ПСМ), название и дозу препарата не помнит. После приема ПСМ возникали симптомы гипогликемии: внутренняя дрожь, слабость, чувство голода, в связи с чем в период с 2016 по 2019 г. пациент принимал ПССП эпизодически — при появлении учащенного мочеиспускания и сухости во рту.

Ухудшение состояния — с сентября 2019 г., отмечались подъемы уровня глюкозы до 20–22 ммоль/л. Из-за выраженного повышения уровня глюкозы в крови и появления жалоб на сухость во рту, жажду, частое мочеиспускание пациент ежедневно принимал метформин в дозе 1000 мг дважды в день. На этом фоне отмечались колебания гликемии от 10 до 18 ммоль/л.

Уровень глюкозы в крови контролирует по глюкометру 1 раз в 3–4 дня в разное время. Симптомы гипогликемии

возникали при снижении уровня глюкозы в крови менее 3,5 ммоль/л через 1–3 ч после приема ПСМ и метформина (при развитии гипергликемии принимал от 3 до 8 таблеток препаратов, их дозу назвать не может). Диету с исключением потребления легкоусвояемых углеводов и ограничением потребления медленных углеводов не соблюдает. Со слов, наследственность отягощена по материнской линии: у бабушки СД выявлен в возрасте 30–32 лет, у матери — с 27 лет. Тип диабета неизвестен. Мать постоянно принимает гликлазид с модифицированным высвобождением и метформин (дозы препаратов выяснить не удалось). На этом фоне гликемия от 7 до 16 ммоль/л.

Со слов пациента, с 2017 г. у него хронический панкреатит. В 2017 и 2018 г. отмечались два эпизода обострения хронического панкреатита на фоне алкогольной интоксикации, которые проявлялись тошнотой, рвотой, болями в животе, повышением температуры тела до 38,5 °С, по поводу чего пациент госпитализировался в хирургическое отделение по месту жительства, где проводилось лечение: диетотерапия и медикаментозная терапия (название препаратов не помнит).

Поступил в эндокринологическое отделение ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демикова ДЗМ» самотеком в связи с декомпенсацией углеводного обмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Физикальное обследование. Общее состояние удовлетворительное. Конституция нормостеническая. Рост — 174 см, вес — 75 кг, индекс массы тела (ИМТ) — 24,8 кг/м² (норма). Кожные покровы чистые, умеренно влажные. Подкожная жировая клетчатка развита удовлетворительно, распределена равномерно. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Тоны сердца ясные, ритмичные. АД — 120/76 мм рт. ст., ЧСС — 70 уд/мин. Живот при пальпации мягкий, безболезненный. Печень пальпируется по краю реберной дуги, безболезненна. Стул — регулярный, оформленный. Мочеиспускание — свободное, симптом поколачивания — отрицательный с обеих сторон.

По данным лабораторных исследований от 02.02.2020: холестерин общий — 7,7 ммоль/л, триглицериды — 1,04 ммоль/л, что указывает на наличие дислипидемии. Уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) — 8,8%, что свидетельствует о декомпенсации углеводного обмена. Антитела (АТ) к β-клеткам ПЖ — титр менее 1:4 (результат отрицательный). Инсулин — 3,1 мкЕД/мл (норма — 2,7–10,4 мкЕД/мл), С-пептид — 1,2 нг/мл (норма — 1,1–4,4 нг/мл). В общем анализе мочи от 02.02.2020: глюкозурия — 58 ммоль/л, кетоновые тела не обнаружены.

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОИСК ТИПА ДИАБЕТА

С учетом нетипичного течения СД и анамнестических данных (двукратное обострение хронического панкреатита на фоне алкогольной интоксикации) проводилась дифференциальная диагностика между основными типами СД (1 типа и 2 типа) и редкими формами (LADA, MODY, панкреатогенный СД).

Постепенное бессимптомное развитие заболевания, отягощенный семейный анамнез по материнской линии, наличие дислипидемии, отрицательный титр АТ к β-клеткам ПЖ (аутоантитела к транспортеру цинка, тирозинфосфатазе 2, инсулину, глутаматдекарбоксилазе не исследовались) позволяют заподозрить наличие СД 2 типа. Однако этот тип СД

характеризуется выраженной ИР на фоне избыточной массы тела, а также гиперинсулинемией [2]. В связи с тем, что, по данным лабораторных исследований, отмечаются низконормальные значения инсулина (3,1 мкЕД/мл) и С-пептида (1,2 нг/мл) в крови на фоне нормального ИМТ (24,8 кг/м²), диагноз «СД 2 типа» маловероятен.

В отличие от пациентов с традиционным СД 2 типа, пациенты с панкреатогенным СД, как правило, худощавого телосложения. У них отмечается легкое течение заболевания, что объясняется низкой потребностью в инсулине из-за имеющегося синдрома мальабсорбции на фоне недостаточности внешнесекреторной функции ПЖ. Склонность к гипогликемическим состояниям у данной когорты пациентов обусловлена дисфункцией α -клеток ПЖ и снижением секреции глюкагона [2, 8]. Таким образом, при панкреатогенном СД гипергликемические эпизоды сменяются относительной гиперинсулинемией, что клинически проявляется развитием гипогликемических событий. При этом гипогликемии развиваются преимущественно натощак [8].

У данного пациента имеются эпизоды обострений хронического панкреатита в анамнезе и возникают гипогликемические эпизоды на фоне проводимой сахароснижающей терапии, поэтому клиника заболевания напоминает течение панкреатогенного СД. Однако данный диагноз маловероятен из-за отсутствия обострений хронического панкреатита на фоне несоблюдения диетического дробного питания в течение последних 2 лет. Единичные эпизоды гипогликемий объясняются передозировкой ПСМ.

Классическими признаками проявления СД 1 типа являются острое начало заболевания, развитие КА и симптомов метаболической декомпенсации, которые молниеносно прогрессируют при отсутствии лечения и быстро исчезают при иницировании заместительной инсулинотерапии [2]. Прием ПССП на фоне абсолютной инсулиновой недостаточности ассоциирован с развитием и прогрессированием кетоацидотического состояния. Наиболее достоверным критерием подтверждения СД 1 типа является выявление в крови АТ к β -клеткам ПЖ, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе 2, инсулину, транспортеру цинка. Именно образование указанных АТ определяет развитие данного заболевания [1]. Отсутствие АТ к β -клеткам ПЖ у пациента К. не исключает диагноз «СД 1 типа» [3, 9] в связи с тем, что другие типы АТ, подтверждающие диагноз, не исследовались. Однако в данном клиническом случае диагноз «СД 1 типа» носит маловероятный характер в связи с постепенным развитием и медленным прогрессированием заболевания, отсутствием развития КА на фоне приема ПССП, наличием низконормальных значений инсулина (3,1 мкЕД/мл) и С-пептида (1,2 нг/мл) в крови через 7 лет после дебюта заболевания.

Патогенетически схожим с СД 1 типа заболеванием является LADA. Также в диагностический поиск включен LADA в связи с наличием комплекса признаков, соответствующих критериям данного патологического состояния: нормальная масса тела, отсутствие КА в дебюте заболевания, длительного малосимптомного течения. Однако для LADA характерно постепенное, очень медленное развитие абсолютного дефицита инсулина, что лабораторно проявляется прогрессивным снижением уровней С-пептида и инсулина в крови [10]. При анали-

зе клинико-лабораторных данных пациента обращает на себя внимание наличие низконормальных показателей инсулина и С-пептида в крови на фоне длительного течения заболевания, что ставит под сомнение диагноз LADA. Более того, у пациента имеются родственники первой линии родства, имеющие СД. Отягощенная наследственность нетипична для LADA (так же как и для СД 1 типа), ее наличие скорее указывает на СД 2 типа или MODY [10].

Роль наследственности при MODY подтверждается в исследовании Heuvel-Borsboom et al., по данным которого отягощенный семейный анамнез по MODY-3 увеличивает вероятность развития заболевания на 50% [11]. По данным Misra et al., наиболее часто MODY встречается в африканско-карибских, британских и южноазиатских этнических группах [12]. Таким образом, с учетом африканского происхождения (Нигерия), негроидной расы, анамнестических данных (отягощенный семейный анамнез по материнской линии), дебюта СД в молодом возрасте, отсутствия избыточной массы тела, отсутствия развития КА в дебюте заболевания и на фоне терапии ПССП, низконормальных показателей С-пептида и инсулина в крови на фоне длительного течения заболевания у пациента заподозрено наличие MODY. Более того, с учетом выраженной глюкозурии по данным общего анализа мочи, анамнестических данных (наличие учащенного мочеиспускания в течение длительного времени до постановки диагноза СД и назначения ПССП) у пациента заподозрен подтип 3 MODY. Для подтверждения данного диагноза пациент направлен на молекулярно-генетическое исследование (секвенирование панели AS 468 «Сахарный диабет-гиперинсулинизм» 27 генов) в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России.

Клинический диагноз. Основное заболевание: E11.8 Инсулинонезависимый сахарный диабет с неуточненными осложнениями. *Сопутствующие заболевания:* Дислипидемия. Хронический панкреатит вне обострения.

ПРОВОДИМОЕ ЛЕЧЕНИЕ

С целью коррекции показателей гликемии проводилась пробная терапия ПСМ на фоне исключения потребления легкоусвояемых углеводов и ограничения потребления медленных углеводов. Несмотря на то, что при лечении пациентов с 3-им подтипом MODY отдается предпочтение терапии ПСМ [1, 13], на фоне приема гликлазида с модифицированным высвобождением 90 мг/сут у пациента К. достижения целевых показателей гликемии не отмечалось (табл. 1). Было принято решение о переводе пациента на базис-болюсную инсулинотерапию. Из расчета суточной потребности базального инсулина на основании массы тела пациенту был назначен инсулин гларгин 300 ЕД/мл в дозе 18 ЕД в 22:00. Также был назначен инсулин аспарт (углеводный коэффициент (УК) = 1 хлебная единица (ХЕ)); 2 ЕД перед завтраком, 1 ХЕ: 1,5 ЕД перед обедом и 1 ХЕ: 1 ЕД перед ужином (см. табл. 1). В связи с развитием эпизодов гипогликемий на фоне проводимой инсулинотерапии в отделении проводилась коррекция терапии: доза инсулина гларгин 300 ЕД/мл была снижена до 6 ЕД в 22:00; также были подобраны УК: 1 ХЕ: 0,7 ЕД перед завтраком, 1 ХЕ: 0,5 ЕД перед обедом и ужином. На фоне коррекции инсулинотерапии отмечалось достижение околоцелевых показателей гликемии (см. табл. 1).

Таблица 1. Гликемический профиль на фоне приема ПСМ и на фоне инсулинотерапии (ммоль/л)
Table 1. Glycemic profile in patients receiving sulfonylureas or insulin therapy (mmol/l)

Дата Date	Перед завтраком Before breakfast	Через 2 ч после еды 2 hours after meal	Перед обедом Before dinner	Через 2 ч после еды 2 hours after meal	Перед ужином Before supper	Через 2 ч после еды 2 hours after meal	На ночь At bedtime	03:00
Гликлазид с модифицированным высвобождением 90 мг утром за 20 мин до завтрака Gliclazide modified release, 90 mg (20 min before breakfast)								
02.02	16,4	13,1	10,2	11,3	11,2	12,8	12,9	-
03.02	14,5	14,0	12,8	11,1	10,4	13,2	12,1	-
04.02	12,5	14,4	-	-	-	-	-	-
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 12 ЕД в 22:00, инсулин аспарт в 09:00 — 8 ЕД, в 13:00 — 8 ЕД, в 18:00 — 8 ЕД Insulin glargine 300 U/ml: 12 U at 10 p.m. Insulin aspart: 8 U at 9 a.m., 8 U at 1 p.m., 8 U at 6 p.m.								
04.02	-	-	16,4	14,3	11,2	9,8	6,9	3,6
05.02	10,5	7,0	5,8	3,8	4,4	10,2	9,1	4,4
Инсулин гларгин 300 ЕД/мл 6-8 ЕД в 22:00, инсулин аспарт 4-6 ЕД из расчета на УК Insulin glargine 300 U/ml: 6-8 U at 10 p.m. Insulin aspart: 4-6 U based on insulin-to-carb ratio								
06.02	9,0	7,9	4,2	7,7	6,7	7,3	4,3	6,1
07.02	5,7	6,5	4,6	7,1	6,4	7,0	5,7	5,2
08.02	4,8	8,2	6,1	8,7	6,5	8,9	6,3	6,0
09.02	6,4	-	-	-	-	-	-	-

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанное клиническое наблюдение призывает обращать пристальное внимание на клинко-лабораторные проявления СД, особенно в тех случаях, когда отсутствует должная компенсация углеводного обмена на фоне проводимой сахароснижающей терапии. При выявлении у пациента нетипичных клинических и лабораторных проявлений заболевания целесообразно проанализировать возможность наличия у него редких форм диабета, в т. ч. MODY. При подозрении на наличие MODY с целью подтверждения диагноза необходимо проведение генетического тестирования — с помощью секвенирования панели AS 468 «Сахарный диабет-гиперинсулинизм» 27 генов. Верификация диагноза MODY на основании результатов, полученных при помощи молекулярно-генетического исследования, позволяет персонализированно подбирать сахароснижающую терапию, избегать необоснованного назначения инсулинотерапии и достигать лучшего гликемического контроля у таких пациентов.

Литература/References

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. Сахарный диабет. 2019;22(S1):1-121. [Standards of specialized diabetes care. Ed. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. Sakharnyy diabet. 2019;22(S1):1-121 (in Russ.)]. DOI: 10.14341/DM22S1.
2. Сахарный диабет: многообразие клинических форм. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. М.: Медицинское информационное агентство; 2016. [Diabetes mellitus: a variety of clinical forms. Ed. I.I. Dedova, M.V. Shestakova. M.: LLC "Publishing House "Medical Information Agency"; 2016 (in Russ.)].

3. Wędrychowicz A., Tobór E., Wilk M. et al. Phenotype Heterogeneity in Glucokinase-Maturity-Onset Diabetes of the Young (GCK-MODY) Patients. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2017;9(3):246-252. DOI: 10.4274/jcrpe.4461.
4. Biesecker L.G. Genomic screening for monogenic forms of diabetes. *BMC Med.* 2018;16(1):25. DOI: 10.1186/s12916-018-1012-z.
5. Chambers C., Fouts A., Dong F. et al. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(5):360-367. DOI: 10.1111/pedi.12289.
6. Valkovicova T., Skopkova M., Stanik J., Gasperikova D. Novel insights into genetics and clinics of the HNF1A-MODY. *Endocr Regul.* 2019;53(2):110-134. DOI: 10.2478/enr-2019-0013.
7. Carlsson A., Shepherd M., Ellard S. et al. Absence of Islet Autoantibodies and Modestly Raised Glucose Values at Diabetes Diagnosis Should Lead to Testing for MODY: Lessons From a 5-Year Pediatric Swedish National Cohort Study. *Diabetes Care.* 2020;43(1):82-89. DOI: 10.2337/dc19-0747.
8. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K. et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):226-237. DOI: 10.1016/S2468-1253(16)30106-6.
9. Urbanová J., Brunerová L., Brož J. Hidden MODY-Looking for a Needle in a Haystack. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9:355. DOI: 10.3389/fendo.2018.00355.
10. Pozzilli P., Peralice S. Latent Autoimmune Diabetes in Adults: Current Status and New Horizons. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(2):147-159. DOI: 10.3803/EnM.2018.33.2.147.
11. Heuvel-Borsboom H., de Valk H.W., Losekoot M., Westerink J. Maturity onset diabetes of the young: Seek and you will find. *Neth J Med.* 2016;74(5):193-200. PMID: 27323672.
12. Misra S., Shields B., Colclough K. et al. South Asian individuals with diabetes who are referred for MODY testing in the UK have a lower mutation pick-up rate than white European people. *Diabetologia.* 2016;59(10):2262-2265. DOI: 10.1007/s00125-016-4056-7.
13. Pearson E.R. Diabetes: Is There a Future for Pharmacogenomics Guided Treatment? *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(2):329-337. DOI: 10.1002/cpt.1484.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лобанова Кристина Геннадьевна — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-3656-0312.

Титова Виктория Викторовна — ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0002-8684-6095.

Долгова Кристина Сергеевна — клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д.1; ORCID iD 0000-0001-8859-6790.

Контактная информация: Лобанова Кристина Геннадьевна, e-mail: miss.sapog@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** **Статья поступила 21.07.2020, поступила после рецензирования 09.08.2020, принята в печать 17.08.2020.**

ABOUT THE AUTHORS:

Kristina G. Lobanova — Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-3656-0312.

Viktoria V. Titova — Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8684-6095.

Kristina S. Dolgova — clinical resident of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-8859-6790.

Contact information: Kristina G. Lobanova, e-mail: miss.sapog@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. **There is no conflict of interests.** **Received 21.07.2020, revised 09.08.2020, accepted 17.08.2020.**

DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-382-389

Эндоканнабиноидная система в патогенезе ожирения. Чем помочь пациенту? От теории к практике

В.А. Дударева¹, М.Л. Максимов², И.Г. Дядикова¹, А.А. Звегинцева², В.О. Вовк³,
А.А. Шикалева⁴

¹ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия

²КГМА — филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Казань, Россия

³ГБУ РО «РОКБ», Ростов-на-Дону, Россия

⁴ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Проблема ожирения, приводящая к различным метаболическим нарушениям, находится в центре внимания современного здравоохранения. Только около 4–5% больных с метаболическим синдромом могут достичь положительных результатов лечения без дополнительной фармакотерапии. Поэтому в ряде случаев необходимо к немедикаментозным методам лечения ожирения добавлять лекарственные препараты, снижающие вес. Эндоканнабиноидная система (ЭКС) привлекает широкое внимание медицинской общественности в связи с ее участием в осуществлении поведенческих и мозговых функций, а также с потенциалом ЭКС в качестве терапевтической мишени при целом ряде периферических и нервно-психических заболеваний. Из известных к настоящему времени каннабиноидных рецепторов в развитии ожирения играют роль рецепторы 1 типа. Установлено, что при блокаде данных рецепторов в гипоталамусе происходит снижение аппетита, в периферических тканях блокируется активация адипоцитов, тормозится липогенез и повышается уровень адипонектина, что приводит к снижению концентрации атерогенных фракций липопротеидов и уменьшению инсулинорезистентности. В данной статье рассматриваются результаты экспериментальных и клинических исследований препарата Диетресса, который представляет собой аффинно очищенные антитела к каннабиноидному рецептору 1 типа. Представлено клиническое наблюдение пациента с ожирением с разбором медикаментозных и немедикаментозных подходов к лечению.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ожирение, метаболический синдром, диета, эндоканнабиноидная система, каннабиноиды, каннабиноидные рецепторы, аффинно очищенные антитела.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Дударева В.А., Максимов М.Л., Дядикова И.Г. и др. Эндоканнабиноидная система в патогенезе ожирения. Чем помочь пациенту? От теории к практике. РМЖ. Медицинское обозрение. 2020;4(6):382–389. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-382-389.

Role of endocannabinoid system in the pathogenesis of obesity: how can we help a patient? From theory to practice

V.A. Dudareva¹, M.L. Maksimov², I.G. Djadikova¹, A.A. Zveginceva², V.O. Vovk³, A.A. Shikaleva⁴

¹Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

²Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Kazan, Russian Federation

³Rostov Regional Clinical Hospital, Rostov-on-Don, Russian Federation

⁴Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation

ABSTRACT

Obesity that results in various metabolic disorders is one of the central concerns of modern healthcare system. Only 4% to 5% of patients with metabolic syndrome achieve favorable outcomes without any additional pharmacotherapy. Therefore, many patients require weight-loss drugs in addition to non-pharmacological treatments. The endocannabinoid system and the drugs that affect its functions receive a widespread attention of medical society due to its effects on behavioral and cerebral functions and its potential use as a therapeutic “target” in various peripheral and neurological psychiatric disorders. Among known to date cannabinoid receptors, type 1 receptors play a role in the development of obesity. It was demonstrated that the blockade of these receptors in the hypothalamus reduces appetite, inhibits adipocyte activation in peripheral tissues, prevents lipogenesis, and increases the level of adiponectin. The result is the decreased levels of atherogenic lipoproteins and improved insulin resistance. This article addresses the results of fundamental and clinical studies on Dietressa, a drug composed of affine-purified antibodies to cannabinoid receptor 1. Case report of a patient with obesity that analyzes pharmaceutical and non-pharmaceutical treatment approaches is described.

KEYWORDS: obesity, metabolic syndrome, diet, endocannabinoid system, cannabinoids, cannabinoid receptors, affine-purified antibodies.

FOR CITATION: Dudareva V.A., Maksimov M.L., Djadikova I.G. et al. Role of endocannabinoid system in the pathogenesis of obesity: how can we help a patient? From theory to practice. Russian Medical Inquiry. 2020;4(6):382–389. DOI: 10.32364/2587-6821-2020-4-6-382-389.

ВВЕДЕНИЕ

Ожирение — серьезная медико-социальная проблема мирового уровня, приобретающая глобальный масштаб в связи с увеличением показателей распространенности

данной патологии как в странах с высоким уровнем жизни, так и в развивающихся странах [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в мире насчитывается 300–475 млн человек, страдающих ожирением. Про-

гнозируется, что к 2025 г. ожирение будет диагностировано у одной пятой части лиц трудоспособного возраста [2]. По последним данным ВОЗ, в Европейском регионе вызывает беспокойство зафиксированный высокий рост показателей, свидетельствующих об ожирении и избыточной массе тела, обусловленных нездоровым образом жизни. В последнем информационном бюллетене по вопросам ожирения на официальном сайте ВОЗ зафиксировано увеличение числа людей, страдающих ожирением, с 1975 по 2016 г. втрое, из них 650 млн взрослых и каждый третий ребенок старше 11 лет с избытком массы тела и ожирением. Причем темпы роста ожирения у детей более значимы, чем у взрослых. Наблюдается порочный круг, когда ожирение как самостоятельное хроническое неинфекционное заболевание провоцирует развитие других неинфекционных заболеваний, а также высокий рост затрат здравоохранения и смертности [3–6].

В настоящее время проблема ожирения стала еще более актуальной в связи с пандемией новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Установлено, что восприимчивость к острому респираторному дистресс-синдрому, основной причине смертности от COVID-19, значительно выше среди людей с ожирением [7].

Важно отметить, что ожирение тесно связано с различными заболеваниями, такими как сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), сахарный диабет (СД) 2 типа и различные виды рака. Для ожирения характерны инсулинорезистентность, дисфункциональный энергетический гомеостаз, способствующий развитию метаболического синдрома, поражение жировой ткани (ЖТ), связанное с местным воспалением, гипоксией и клеточным стрессом, измененное высвобождение цитокинов, хроническое системное воспаление, нарушение иммунного ответа, атеросклероз, а также изменение структуры и функции сердца, связанные с повышенным риском ССЗ. Большинство этих признаков имеют прямое или косвенное негативное влияние на хорошо сбалансированную систему иммунного надзора, что приводит к нарушению иммунного ответа, неправильному хемотаксису и нарушению регуляции дифференцировки иммунных клеток [8]. Важно подчеркнуть, что неконтролируемый уровень глюкозы в сыворотке крови значительно увеличивает смертность от COVID-19 [9]. Во время инфекции неконтролируемая сывороточная глюкоза может прямо или косвенно нарушать функцию иммунных клеток через образование оксидантов и продуктов гликирования [10].

Поскольку ЖТ содержит почти все компоненты для входа SARS-CoV-2 в клетки и выхода из них, а некоторые из этих компонентов активно участвуют в воспалении и иммунном ответе, возникает соблазн предположить, что ЖТ, особенно у пациентов с ожирением, может служить органом-мишенью SARS-CoV-2, а также его вирусным резервуаром [11]. Этот резервуар может усиливать интенсивность воспаления, способствовать бурному иммунному ответу, повреждающему ткани и вызывающему полиорганную недостаточность, что служит причиной серьезных осложнений при COVID-19. На рисунке 1 показано, что ЖТ экспрессирует рецепторы ACE2, DPP4 и CD147, а также протеазу фурина для входа SARS-CoV-2. Эти белки накапливаются в ЖТ людей, страдающих ожирением, что сопровождается повышенной секрецией ACE2 и DPP4 в кровотоке таких пациентов.

Физические особенности людей с ожирением также, вероятно, увеличивают риск тяжелого течения COVID-19. Обструктивное апноэ во сне и другие респираторные

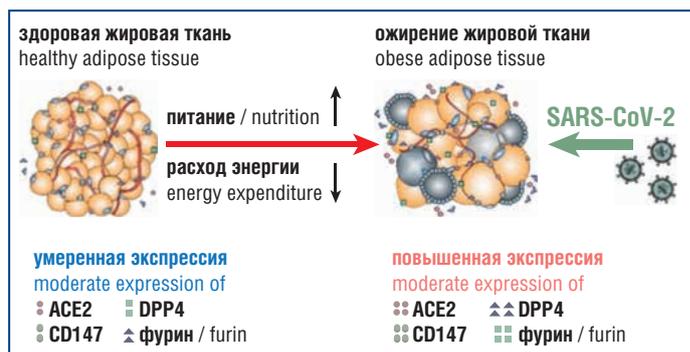


Рис. 1. Роль жировых клеток в патофизиологии COVID-19 [8]

Fig. 1. Role of adipose cells in the pathophysiology of COVID-19 [8]

дисфункции у людей с ожирением часто повышают риск пневмонии, связанной с гиповентиляцией, легочной гипертензией и ССЗ [12]. Избыточная масса тела затрудняет оказание поддерживающей терапии в больницах, такой как интубация, вентиляция с помощью маски и нахождение в положении лежа на животе, что помогает увеличить экскурсию диафрагмы [13]. Таким образом, тяжелый прогноз пациентов с COVID-19 и ожирением усугубляется сложностью оказания медицинской помощи этой группе больных.

Абсолютно неоспоримым является тот факт, что ожирение — фактор риска множества заболеваний, сокращающих продолжительность жизни, а также фактор, на фоне которого риск развития заболеваний увеличивается как минимум в 1,5–3 раза. В классическом определении ВОЗ ожирение представлено как результат формирования аномальных или чрезмерных жировых отложений, которые могут наносить вред здоровью. Федеральные клинические рекомендации дополняют это определение, на наш взгляд, значимыми терминами: «хроническое», что можно трактовать как требующее пожизненного лечения и наблюдения, а также «гетерогенное по этиологии», что дает возможность заниматься лечением этой патологии специалистам различного профиля [3–6, 14].

В настоящее время объяснить масштабы эпидемии ожирения только генетическими факторами не представляется возможным. Среди вероятных факторов внешней среды указываются высокий уровень потребления фастфуда и продуктов с высокой калорийностью, а также повышение уровня жизни во всем мире. На основании вышеизложенного в 2019 г. С. Ling, Т. Rönn [15] в своем метаанализе высказали следующую гипотезу: учитывая эпидемические темпы распространения ожирения, можно предположить, что гены человека запрограммированы для хранения жира или максимума избыточной энергии, которая поступает в организм извне. Речь идет об измененной активности генов в результате метилирования молекулы ДНК под действием таких факторов, как модификация привычек питания, т. е. об эпигенетических изменениях. Таким образом, при изучении ожирения следует придавать значение не отдельным генам, а изменению их активности под действием различных пищевых факторов. Под влиянием различных диет и отдельных пищевых веществ (избыточное содержание в рационе полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот в течение различных промежутков времени и ряда других питательных веществ) происходит дифференциальное метилирование

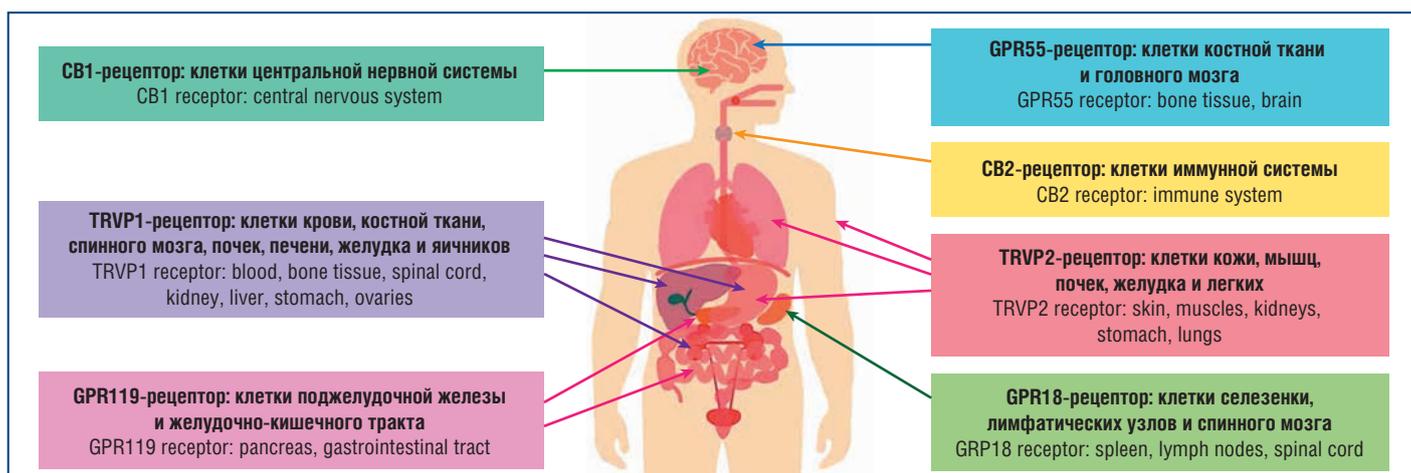


Рис. 2. Виды и локализация эндоканнабиноидных рецепторов [18]

Fig. 2. Types and localization of endocannabinoid receptors [18]

ДНК в определенных тканях организма человека, а именно в ЖТ, скелетных мышцах и островках поджелудочной железы [5, 6, 15–17].

ЭНДОКАННАБИНОИДНАЯ СИСТЕМА И ЕЕ РОЛЬ В РЕГУЛЯЦИИ ПИЩЕВОГО ПОВЕДЕНИЯ И РАЗВИТИИ ОЖИРЕНИЯ

Эндоканнабиноидная система (ЭКС), являясь универсальной сигнальной системой, включает в себя нейротрансмиттеры, или эндоканнабиноиды, каннабиноидные рецепторы, а также ферментативные системы, участвующие в их синтезе, транспорте, метаболизме и деградации [18]. ЭКС регулирует энергетический обмен, метаболический гомеостаз, пищевое поведение, состояние иммунитета, моторную активность, активность сердечно-сосудистой системы, а также модулирует когнитивные и эмоциональные процессы. Значительный вклад вносит ЭКС в состояние нейропластичности нейроэндокринной и нейрохимических систем, участвующих в регуляции эмоционального состояния и пищевого поведения. Активация ЭКС стимулирует повышение аппетита, всасывания в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), способствует липогенезу, увеличению запаса жира в мышцах и жировой ткани, т. е. приводит к ожирению. Чрезмерная активность трансформирует ЭКС из системы отрицательной обратной связи в самоусиливающую систему позитивной обратной связи, способствующую положительному балансу калорий, липогенезу, резистентности к инсулину и дислипидемии.

В настоящее время детально исследованы два каннабиноидных рецептора — CB1 и CB2 (cannabinoid receptor 1, 2). Однако последние научные данные свидетельствуют о существовании других каннабиноидных рецепторов, связанных с G-белками, которые расположены в центральной нервной системе (ЦНС), кишечнике, печени, костях, скелетных мышцах и ЖТ (например, GPR18, GPR55, GPR119 и ряд других) (рис. 2) [19–25].

В предыдущей статье мы осветили роль ЭКС в качестве ключевого гомеостатического регулятора в организме, влияющего на почти каждую физиологическую систему. Ниже остановимся на основных моментах, демонстрирующих роль ЭКС в регуляции пищевого поведения и развитии ожирения [14].

Эндоканнабиноиды (ЭК) — это особый класс сигнальных липидных молекул, являющихся производными ара-

хидоновой кислоты и других полиненасыщенных жирных кислот. ЭК синтезируются в нейронах из мембранных предшественников «по требованию», в зависимости от текущей активности клеток. Пусковыми моментами для их синтеза могут быть, во-первых, сильная деполяризация клетки, вызывающая интенсивный вход Ca^{2+} и значительное увеличение его внутриклеточной концентрации, во-вторых, активация фосфолипазы C через метаболитные Gq-протеинсвязанные рецепторы на нейронах и, в-третьих, сочетание этих двух механизмов (в этом случае достаточно подпорогового увеличения внутриклеточной концентрации кальция) [26, 27]. ЭК взаимодействуют с CB1- и CB2-рецепторами, а также с другими рецепторами, включая GPR119. ЭК играют ключевую роль в процессах памяти, формирования настроения, системах вознаграждения мозга, в метаболических процессах, таких как липолиз, метаболизм глюкозы и энергетический баланс, а также в развитии зависимостей [22–41].

Одной из функций ЭК в организме человека является регуляция потребления пищи. Этот механизм задействован в основном CB1-рецепторы, которые расположены в:

- ♦ лимбической системе (гедонистическая оценка пищи — потребление вкусной пищи как источника удовольствия);
- ♦ гипоталамусе (стимуляция аппетита в ответ на кратковременное голодание);
- ♦ ЖКТ (взаимодействие с грелином, секреция, ингибирующая опорожнение желудка и кишечника, перистальтика);
- ♦ ЖТ (активация липопротеиновой липазы, интенсификация процессов липогенеза и отложения жира) [14, 19, 20, 33–36, 41, 42].

ЭК вызывают следующие фармакологические эффекты: эйфорию, спокойствие, анальгезию, стимуляцию аппетита (при голоде уровни ЭК анандамида и 2-арахидоноилглицерола повышаются в лимбической системе и, в меньшей степени, в гипоталамусе), контроль пищевого поведения, регуляцию передачи сигналов ЖТ и инсулина, а также клеточного метаболизма в периферических тканях, таких как печень, поджелудочная железа, ЖТ и скелетные мышцы [19–21, 36, 41–43].

Современное представление об активности ЭКС у лиц, страдающих ожирением, является следующим: ожирение связано со специфическими для ЖТ изменениями в экспрессии генов, способствующими увеличению синтеза

и снижению деградации ЭК, но потребление жиров с пищей не является медиатором этих изменений. Существует положительная корреляция между количеством рецепторов в периферических тканях и степенью ожирения. Ожирение в целом ассоциировано с повышением уровня ЭК в плазме и ЖТ. Именно поэтому возникает необходимость не только в коррекции рациона, но и в применении лекарственных средств, рекомендованных для лечения ожирения [5, 6, 44], в т. ч. группы препаратов, воздействующих на СВ1-рецепторы [6, 14, 19, 45].

Препараты — антагонисты СВ1-рецепторов были эффективны при ожирении за счет воздействия не только на центральные, но и на периферические СВ1-рецепторы. Установлено, что при блокаде СВ1-рецепторов гипоталамуса происходит снижение аппетита; в периферических тканях блокируется активация адипоцитов, тормозится липогенез и повышается уровень адипонектина, что приводит к снижению концентрации атерогенных фракций липопротеидов и уменьшению инсулинорезистентности [6, 14, 17, 19, 24, 45].

ПРИМЕНЕНИЕ АФФИННО ОЧИЩЕННЫХ АНТИТЕЛ К СВ1-РЕЦЕПТОРАМ В ЛЕЧЕНИИ ОЖИРЕНИЯ

Препарат Диетресса представляет собой аффинно очищенные (АО) антитела (сверхмалые дозы) к СВ1-рецептору. Через механизмы аллостерической модуляции препарат сенситизирует СВ1-рецептор, что сопровождается повышением его чувствительности к эндогенным каннабиноидным нейропептидам. Вследствие этого нормализуется эндоканнабиноидная регуляция мезолимбической системы, в т. ч. пищевого центра в гипоталамусе [14, 17, 19, 22, 45, 46].

В ряде доклинических исследований показана способность препарата Диетресса снижать прирост массы тела мышей, находящихся на высококалорийной диете, описаны возможные механизмы действия препарата. В токсикологических исследованиях изучена его безопасность, доказано отсутствие наркотического потенциала. Модификация функциональной активности ЭКС под влиянием антител к СВ1-рецепторам (за счет воздействия как на центральные, так и на периферические рецепторы) оказывает регулирующее влияние на обмен веществ, а также на пищевое поведение, способствуя снижению массы тела у пациентов с ожирением без негативного влияния на ЦНС [14, 46–48].

Воздействуя на рецепторы в периферических тканях (ЖТ, печень, скелетная мускулатура, ткани поджелудочной железы, рецепторы адипоцитов и т. п.), АО антитела к СВ1-рецепторам могут способствовать активации в них основного обмена. Модификация функциональной активности ЭКС позволяет регулировать обменные процессы, пищевое поведение, что клинически выражается в снижении массы тела у пациентов с избыточной массой тела или ожирением.

Применение АО антител к СВ1-рецепторам сопровождается уменьшением потребления пищи и снижением веса, не вызывая ни тормозящего, ни стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность. Отмечено отсутствие серьезных нежелательных реакций со стороны ЖКТ и сердечно-сосудистой системы при длительном (2–3 мес.) применении, препарат не вызывает привыкания, лекарственной зависимости, не оказывает наркотического действия, а также не влияет на способность к управлению транспортными средствами и другими потенциально опасными механизмами [14, 45–47, 49].

Способность препарата Диетресса снижать выраженность чувства голода и изменять пищевое поведение была показана в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании в параллельных группах с участием 146 амбулаторных пациентов старше 18 лет с избыточной массой тела и ожирением. В окончательный анализ включили 80 пациентов с ожирением 1-й (ИМТ 30,0–34,9 кг/м²; n=37) и 2-й степени (ИМТ 35,0–39,9 кг/м²; n=43). Интенсивность чувства голода у пациентов, которые получали исследуемый препарат, уменьшалась уже в 1-й мес. терапии, причем этот эффект сохранялся в течение всех 3 мес. наблюдения. Через 10 нед. доля похудевших на 5% пациентов с ожирением 1-й степени составила 41%, через 12 нед. — 47% на фоне приема исследуемого препарата, тогда как в группе плацебо данные показатели составили 10% и 15% соответственно (p<0,05). Среди пациентов с ожирением 2-й степени доля пациентов, похудевших на 5% и более, в группе исследуемого препарата была выше в течение всего периода наблюдения, однако не достигла статистически значимых различий в сравнении с группой плацебо к концу 12 нед. терапии [14, 19, 45].

В другом плацебо-контролируемом исследовании разных схем применения препарата на основе антител к СВ1-рецепторам (по 1 таблетке 6 р./сут или по 2 таблетки 3 р./сут) с участием 493 пациентов с ожирением 1-й степени также продемонстрировано значимое снижение массы тела у них в течение 6 мес. терапии. Обе схемы применения препарата были сопоставимы по эффективности. Динамика средних ежемесячных потерь массы тела на фоне двух схем лечения значимо превосходила изменение массы тела у пациентов из групп плацебо — 49% (первая схема) и 48% (вторая схема) против 33% и 21% в группе плацебо (p<0,05) [14, 17, 48].

Применение Диетресса у больных с ожирением и избыточной массой тела приводит к перестройке стиля питания, более стабильным установкам на диету. В ходе 6-месячного наблюдения не отмечалось серьезных побочных эффектов, был показан благоприятный профиль безопасности применения данного препарата [14, 17].

КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

На прием к врачу-диетологу обратился пациент Б., 38 лет, с жалобами на увеличение массы тела на 30 кг за последние 3 года, что связывал с резким изменением образа жизни («... бросил регулярные спортивные занятия и перешел на сидячую работу»). Также пациент предъявлял жалобы, которые отмечались лишь в указанные 3 года и до увеличения веса отсутствовали. К жалобам относились: непреодолимое желание съесть дополнительную порцию пищи к основному рациону, особенно в вечернее время, преимущественная тяга к жареным блюдам и копченостям, постоянное чувство тревоги по поводу невозможности контроля объема съедаемой пищи, появление одышки и болей в коленных суставах при возобновлении физических нагрузок, вздутие живота после приема пищи и некоторые другие.

Самостоятельно неоднократно предпринимал попытки снижения веса в виде отказа от хлебобулочных изделий, увеличения физических нагрузок, а также интервального голодания по схеме из интернет-источников, которые не приносили значимых результатов и не уменьшали постоянного чувства голода.

На момент обращения имел ранее диагностированный гастроэнтерологом хронический панкреатит в стадии обострения, в связи с чем принимал пищеварительные ферментные препараты по рекомендуемой схеме.

Также был обследован эндокринологом, патологических изменений (кроме алиментарного ожирения) не было выявлено.

Объективно: масса тела — 98 кг, рост — 174 см, объем талии (ОТ) — 104 см, охват бедер (ОБ) — 97 см, ИМТ — 32,34 кг/м², ОТ/ОБ — 1,07.

Был выставлен диагноз:

Основной: ожирение 1-й степени, абдоминальная форма, алиментарно-конституционального генеза.

Сопутствующий: хронический панкреатит, стадия обострения.

На первичном приеме были даны следующие рекомендации:

1. Дальнейшее наблюдение гастроэнтерологом.
2. Диетотерапия согласно приказу Минздрава России от 5 августа 2003 г. № 330 «О мерах по совершенствованию лечебного питания в лечебно-профилактических учреждениях Российской Федерации»:
 - щадящая диета (диета с механическим и химическим щажением) — 2 мес. (показания — хронический панкреатит в стадии обострения);
 - далее высокобелковая диета (показания — хронический панкреатит в стадии ремиссии) — 1 мес.

Обращаем внимание коллег на то, что редукция рациона по калорийности в данном случае не требовалась, т. к., по предварительным оценкам дневника питания, предоставленного пациентом, который он вел в онлайн-формате, средняя калорийность ежедневно принимаемой пищи составляла более 4000 ккал. Назначение же истинного лечебного питания в виде щадящей диеты на 2480 ккал, а также высокобелковой диеты на 2690 ккал приводило к значимому снижению калорийности рациона. Диетотерапия в данном случае преследовала цель снижения выраженности симптомов панкреатита.

Краткая характеристика рациона приведена ниже.

3. Лечебная физическая культура в условиях специализированного отделения на базе лечебно-реабилитационного центра.
4. Ведение дневника питания с ежедневным отчетом.

Дневник питания был назначен для ведения в простой форме в виде 4 колонок: дата и время приема пищи, количество принятой пищи в граммах со способом кулинарной обработки, указание места и цели приема пищи (голод, скука, за компанию и др.) и симптомы со стороны органов ЖКТ (боли, вздутие, жидкий стул и т. п.). Дневник по рекомендации пациент вел и высылал на коррекцию ежедневно, записывая все употребленные продукты и блюда непосредственно после приема.

5. Диетресса по 2 таблетки 3 р./сут за 15–30 мин до еды (перед завтраком, обедом и ужином) на 3 мес.
6. Явка через 3 мес.

При повторном приеме пациент Б. отметил устойчивую тенденцию к снижению веса и тяги к пище, появилось чувство контроля объема принимаемой пищи («... я смог добровольно и без мучительного сожаления остановиться на середине порции»), значительное уменьшение одышки и интенсивности болей при выполнении физических нагрузок, отсутствие вздутия живота и нормализацию стула.

Объективно: масса тела — 91 кг, рост — 174 см, объем талии (ОТ) — 96 см, охват бедер (ОБ) — 92 см, ИМТ — 30,03 кг/м², ОТ/ОБ — 1,04.

Были даны рекомендации:

1. Наблюдение гастроэнтерологом в динамике.
2. Низкокалорийная диета.
3. Разгрузочный день 1 раз в неделю.
4. Плавание 2–3 раза в неделю по 40 мин в спокойном темпе.
5. Ведение дневника питания в самостоятельном режиме.
6. Продолжение приема препарата Диетресса по 2 таблетки 3 р./сут за 15–30 мин до еды (перед завтраком, обедом и ужином) до следующего визита.
7. Явка через 2 мес.

ЩАДЯЩАЯ ДИЕТА

Рекомендовано:

- ♦ Мясо, кроме жирных сортов: говядина, телятина, кролик, индейка, белое куриное мясо.
- ♦ Рыба нежирная (запрещена рыба жирная, жареная, копченая, соленая и консервы).
- ♦ Хлеб 1-го, 2-го сорта, подсушенный или вчерашний, или сухари (запрещены ржаной и свежий хлеб, изделия из сладкого и сдобного теста, а также хлебцы и лаваш).
- ♦ Макароны (только твердых сортов).
- ♦ Овощи (запрещены бобовые, капуста белокочанная, репа, баклажаны, редька, редис, лук, чеснок, щавель, шпинат, перец сладкий, грибы).
- ♦ Фрукты запеченные и протертые не кислые.
- ♦ Растительное масло любое, сметана только при приготовлении блюд.
- ♦ Сыр неострый до 40% жирности (твердый).
- ♦ Кисломолочные продукты не кислые низкожирные (кроме йогурта и «Снежка»).
- ♦ Каши полужидкие и вязкие.
- ♦ Способы приготовления (любой, кроме жарки): отваривать, готовить на пару, тушить в собственном соку, запекать, гриль.

Исключить: острое, жирное, жареное, маринованное, копченое, приправы, газированные напитки, соусы, майонез, семечки, орехи, торты, пирожное, мороженое, колбасу, сосиски, шоколад.

ВЫСОКОБЕЛКОВАЯ ДИЕТА

1. 60–70% белка за счет белков животного происхождения: нежирные творог, мясо и рыба, яйца.
2. Жиры снизить до 60–80 г (за счет тугоплавких, усиливающих диспептические расстройства, метеоризм, нарушения стула); сливочное масло (предпочтение отдавать сливочному несоленому); жир не в свободном виде, а «под прикрытием пищи», т. е. в блюда, гарниры, использовать при приготовлении пищи. 20% за счет растительных жиров (растительное масло при переносимости), равномерно распределить в течение дня (массивная разовая жировая нагрузка недопустима).
3. Углеводы снизить до 250–300 г (за счет рафинированных) с целью профилактики развития нарушений углеводного обмена: нужно равномерное их распределение в течение дня (хлеб, крупы, макароны, сладости).
4. Ограничить:
 - ♦ грубую клетчатку (бобовые, грибы, репа, редис, хлеб из муки грубого помола, крупа из цельного зерна, орехи);

♦ химические раздражители желудочной и панкреатической секреции:

- богатые экстрактивными веществами мясные и рыбные бульоны, отвары грибов и овощей;
- тушеные в собственном соку мясо и рыба;
- соусы мясные, рыбные, томатные, грибные;
- соленые и копченые мясные и рыбные продукты;
- соленые, маринованные и квашеные овощи и фрукты;
- закусочные консервы, особенно с томатной заливкой;
- яйца вкрутую;
- ржаной хлеб и изделия из сдобного теста;
- кислые и недозрелые фрукты и ягоды;
- пряные овощи, пряности, приправы;
- кисломолочные продукты с повышенной кислотностью, обезжиренное молоко, молочная сыворотка;
- несвежие и перегретые пищевые жиры;
- кофе и напитки с углекислотой, алкоголь;

♦ механические раздражители желудочной и панкреатической секреции (грубая клетчатка, мясо с фасциями и сухожилиями, кожа рыбы и птицы, жареные и запеченные блюда с «корочкой»).

5. Употреблять жидкую, желе-, пюреобразную и кашцеобразную пищу, оказывающую минимальное механическое воздействие.

Исключить: острые закуски, приправы, пряности; экстрактивные вещества мяса, рыбы, грибов (бульоны, соусы, мясо и рыба без отваривания); капустный отвар; тугоплавкие жиры; жареные и копченые изделия; эфирные масла (лук, чеснок, цитрусовые, пряные овощи); пряности, горчицу, кетчуп, майонез.

Блюда готовить в отварном, запеченном, тушеном виде, протертые или непротертые, на пару. При отсутствии обострений и хорошем общем самочувствии — пища без механического щажения.

Следует отметить рекомендацию специалиста — продолжать прием препарата Диетресса. Применение препарата приводит к уменьшению потребления пищи и массы тела без тормозящего либо стимулирующего влияния на ЦНС у лиц с избыточной массой тела и ожирением 1-й и 2-й степени. Центральные эффекты Диетрессы сочетаются с периферическими — влиянием на СВ1-рецепторы адипоцитов, следствием чего является активация основного обмена.

Как было показано в работах Т.В. Решетовой и соавт. [45], на фоне терапии препаратом Диетресса наблюдается изменение пищевого поведения. По окончании 1-го мес. для 74% пациентов еда перестала быть основным источником удовольствия. Помимо снижения аппетита через 2–3 нед. приема препарата чувство насыщения возникало при употреблении небольшой порции некалорийной пищи. У 72% пациентов в следующие 6–8 мес. после отмены препарата сохранялся достигнутый эффект без рикошетного повышения аппетита и прибавки массы тела [45].

Модуляция функциональной активности ЭКС под влиянием препарата Диетресса регулирует энергетический и субстратный обмен и, что немаловажно, пищевое поведение. Это способствует снижению массы тела у пациентов с ожирением [14, 17, 19, 45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Одним из звеньев регуляции пищевого поведения человека является ЭКС. Ранняя медикаментозная коррекция ожирения может способствовать замедлению прогресси-

рования заболевания. Установлено, что препарат Диетресса на основе АО антител к СВ1-рецепторам способствует нормализации пищевого поведения без тормозящего и стимулирующего влияния на высшую нервную деятельность, снижению массы тела пациентов посредством центральных и периферических механизмов повышения основного обмена, а также улучшению липидного и углеводного обмена без негативного влияния на ЦНС. Применение препарата Диетресса помогает решению проблемы ожирения и связанных с ним осложнений. Представленный клинический случай демонстрирует значимость комплексного подхода к коррекции ожирения наряду с диетотерапией. Диетресса дополняет рекомендованную диетотерапию и изменение образа жизни, клинически существенно снижает чувство голода у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, имеет благоприятный профиль безопасности и переносимости.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «НПФ «Материя Медика Холдинг» за помощь в обеспечении взаимодействия между авторами настоящей публикации.

Acknowledgement

Editorial Board is grateful to LLC "NPF «Materia Medica Holding» for the assistance in cooperation between the authors of this publication.

Literature/References

1. Moore J.B., Boesch C. Getting energy balance right in an obesogenic world. *Proc Nutr Soc.* 2019;78(3):259–261. DOI: 10.1017/S0029665118002720.
2. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet.* 2016;387(10026):1377–1396. DOI: 10.1016/s0140-6736(16)30054-x.
3. Кардиоваскулярная профилактика — 2017. Российские национальные рекомендации. Российский кардиологический журнал. 2018;6:7–122. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
4. [Cardiovascular Prevention — 2017. Russian National Recommendations. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2018;6:7–122. (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2018-6-7-122.
5. Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. Рекомендации ESC/EASD по сахарному диабету, предиабету и сердечно-сосудистым заболеваниям. Российский кардиологический журнал. 2020;25(4):3839. [Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V. et al. ESC / EASD Guidelines for Diabetes Mellitus, Prediabetes and Cardiovascular Disease. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal.* 2020;25(4):3839 (in Russ.)]. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3839.
6. Недогода С.В., Барыкина И.Н., Саласюк А.С. Национальные клинические рекомендации по ожирению: концепция и перспективы. *Вестник ВолГМУ.* 2017;1:61. [Nedogoda S.V., Barykina I.N., Salasyuk A.S. National Clinical Guidelines for Obesity: Concept and Perspective. *Vestnik VolGMU.* 2017;1:61 (in Russ.)]. DOI: 10.19163/1994-9480-2017-1(61)-134-140.
7. Максимов М.Л., Дударева В.А. Лечение ожирения и метаболического синдрома: диетотерапия и фармакотерапия. Учебное пособие для врачей. Казань: ИД «МедДоК», 2020. [Maksimov M.L., Dudareva V.A. Treatment of obesity and metabolic syndrome: diet therapy and pharmacotherapy. Textbook for doctors. Kazan: Publishing House «MedDoK», 2020 (in Russ.)].
8. Popkin B.M., Du S., Green W.D. et al. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews.* 2020;1–17. DOI: 10.1111/obr.13128.
9. Ritter A., Kreis N.-N., Louwen F., Yuan J. Obesity and COVID-19: Molecular Mechanisms Linking Both Pandemics. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16):5793. DOI: 10.3390/ijms21165793.
10. Zhu L., She Z.-G., Cheng X. et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab.* 2020;31:1068–77.e3. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.04.021.
11. Sheetz M.J., King G.L. Molecular understanding of hyperglycemia's adverse effects for diabetic complications. *JAMA.* 2002;288(20):2579–2588. DOI: 10.1001/jama.288.20.2579.

11. Kruglikov I.L., Scherer P.E. The Role of Adipocytes and Adipocyte-Like Cells in the Severity of COVID-19 Infections. *Obesity*. 2020;28:1187–1190. DOI: 10.1002/oby.22856.
12. Bassendine M.F., Bridge S.H., McCaughan G.W., Gorrell M.D. COVID-19 and comorbidities: A role for dipeptidyl peptidase 4 (DPP4) in disease severity? *J. Diabetes*. 2020;1–10. DOI: 10.1111/1753-0407.13052.
13. Sell H., Famulla S., Daniela L. et al. Dipeptidyl Peptidase 4 Is a Novel Adipokine Potentially Linking Obesity to the Metabolic Syndrome. *Diabetes*. 2011;60: A500–A501. DOI: 10.2337/db10-1707.
14. Дударева В.А., Шикалева А.А., Максимов М.Л. и др. Роль эндоканнабиноидной системы в развитии ожирения. *PMЖ*. 2020;1:23–28. [Dudareva V.A., Shikaleva A.A., Maximov M.L. et al. The role of the endocannabinoid system in obesity pathogenesis. *RMJ*. 2020;1:23–28 (in Russ.).]
15. Ling C., Rönn T. Epigenetics in human obesity and type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2019;29(5):1028–1044. DOI: 10.1016/j.cmet.2019.03.009.
16. Argueta D.A., DiPatrizio N.V. Peripheral endocannabinoid signaling controls hyperphagia in western diet-induced obesity. *Physiol Behav*. 2017;15:171:32–39. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.12.044.
17. Бирюкова Е.В. Ожирение: состояние проблемы и возможности терапии в XXI веке. Эффективная фармакотерапия. *Эндокринология*. 2019;15(41):42–40. [Biryukova E.V. Obesity: the state of the problem and the possibility of therapy in the XXI century. *Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya*. 2019;15(41):42–40 (in Russ.).] DOI: 10.33978/2307-3586-2019-15-41-32-40.
18. Кыткова О.Ю., Новгородцева Т.П., Денисенко Ю.К. и др. Роль эндоканнабиноидной сигнальной системы в патофизиологии бронхиальной астмы и ожирения. *Вестник РАМН*. 2019;74(3):200–209. [Kytikova O.Yu., Novgorodtseva T.P., Denisenko Yu.K. et al. The role of the endocannabinoid signaling system in the pathophysiology of bronchial asthma and obesity. *Vestnik RAMN*. 2019;74(3):200–209 (in Russ.).] DOI: 10.15690/vramn1133.
19. Мкртумян А.М. Эндоканнабиноидная система как терапевтическая мишень Диетрессы — нового препарата для лечения ожирения. Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. 2011;5:12–20. [Mkrtyumyan A.M. The endocannabinoid system as a therapeutic target of Dietress, a new drug for the treatment of obesity. *Effektivnaya farmakoterapiya v endokrinologii*. 2011;5:12–20 (in Russ.).]
20. Zou S., Kumar U. Cannabinoid Receptors and the Endocannabinoid System: Signaling and Function in the Central Nervous System. *Int J Mol Sci*. 2018;19(3):833. DOI: 10.3390/ijms19030833.
21. Leinwand K.L., Gerich M.E., Hoffenberg E.J., Collins C.B. Manipulation of the Endocannabinoid System in Colitis: A Comprehensive Review. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(2):192–199. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001004.
22. Chanda D., Neumann D., Glatz J.F.C. The endocannabinoid system: Overview of an emerging multi-faceted therapeutic target. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2019;140:51–56. DOI: 10.1016/j.plefa.2018.11.016.
23. Di Patrizio N.V., Piomelli D. The thrifty lipids: endocannabinoids and the neural control of energy conservation. *Trends Neurosci*. 2012;35:403–411. DOI: 10.1016/j.tins.2012.04.006.
24. Izzo A.A., Piscitelli F., Capasso R. et al. Peripheral endocannabinoid dysregulation in obesity: relation to intestinal motility and energy processing induced by food deprivation and re-feeding. *Br J Pharmacol*. 2009;158:451–461. DOI: 10.1111/j.1476-5381.2009.00183.x.
25. Martin-Saldana S., Trinidad A., Ramil E. Spontaneous cannabinoid receptor 2 (CB2) expression in the cochlea of adult albino rat and its up-regulation after cisplatin treatment. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161954. DOI: 10.1371/journal.pone.0161954.
26. Freund T.F., Katona I., Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol. Rev*. 2003;83:1017–1066. DOI: 10.1152/physrev.00004.2003.
27. Hashimoto-dani Y., Ohno-Shosaku T., Kano M. Endocannabinoids and synaptic function in the CNS. *Neuroscientist*. 2007;13:127–137. DOI: 10.1177/1073858406296716.
28. Engeli S., Bohnke J., Feldpausch M. et al. Activation of the peripheral endocannabinoid system in human obesity. *Diabetes*. 2005;54:2838–2843. DOI: 10.2337/diabetes.54.10.2838.
29. Gaoni Y., Mechoulam R. Isolation, structure, and partial synthesis of an active constituent of hashish. *J Am Chem Soc*. 1964;86:1646–1647. DOI: 10.1021/ja01062a046.
30. Alvhheim A.R., Malde M.K., Osei-Hyiaman D. et al. Dietary linoleic acid elevates endogenous 2-AG and anandamide and induces obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2012;20:1984–1994.
31. Mazier W., Saucisse N., Gatta-Cherifi B., Cota D. The Endocannabinoid System: Pivotal Orchestrator of Obesity and Metabolic Disease. *Trends Endocrinol Metab*. 2015;26(10):524–537. DOI: 10.1016/j.tem.2015.07.007.
32. Zdanowicz A., Kaźmierczak W., Wierzbński P. The endocannabinoid system role in the pathogenesis of obesity and depression. *Pol Merkur Lekarski*. 2015;39(229):61–66.
33. Basavarajappa B.S., Shivakumar M., Joshi V., Subbanna S. Endocannabinoid system in neurodegenerative disorders. *J Neurochem*. 2017;142(5):624–648. DOI: 10.1111/jnc.14098.
34. Di Marzo V., Piscitelli F. The Endocannabinoid System and its Modulation by Phytocannabinoids. *Neurotherapeutics*. 2015;12(4):692–628. DOI: 10.1007/s13311-015-0374-6.
35. Huang W.J., Chen W.W., Zhang X. Endocannabinoid system: Role in depression, reward and pain control (Review). *Mol Med Rep*. 2016;14(4):2899–2903. DOI: 10.3892/mmr.2016.5585.
36. Patel S., Hill M.N., Cheer J.F. et al. The endocannabinoid system as a target for novel anxiolytic drugs. *Neurosci Biobehav Rev*. 2017;76(PtA):56–66. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.12.033.
37. Matias I., Petrosino S., Racioppi A. et al. Dysregulation of peripheral endocannabinoid levels in hyperglycemia and obesity: Effect of high fat diets. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;286: S66–78. DOI: 10.1016/j.mce.2008.01.026.
38. Alvhheim A.R., Torstensen B.E., Lin Y.H. et al. Dietary linoleic acid elevates the endocannabinoids 2-AG and anandamide and promotes weight gain in mice fed a low fat diet. *Lipids*. 2014;49:59–69. DOI: 10.1007/s11745-013-3842-y.
39. Iannotti F.A., Piscitelli F., Martella A. et al. Analysis of the “endocannabinoidome” in peripheral tissues of obese Zucker rats. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 2013;89:127–135. DOI: 10.1016/j.plefa.2013.06.002.
40. Hirsch S., Tam J. Cannabis: From a Plant That Modulates Feeding Behaviors toward Developing Selective Inhibitors of the Peripheral Endocannabinoid System for the Treatment of Obesity and Metabolic Syndrome. *Toxins (Basel)*. 2019;15(5):275. DOI: 10.3390/toxins11050275.
41. Koch M., Varela L., Kim J.G. et al. Hypothalamic pomc neurons promote cannabinoid-induced feeding. *Nature*. 2015;519:45–50. DOI: 10.1038/nature14260.
42. Ma L., Jia J., Niu W. et al. Mitochondrial CB1 receptor is involved in aca-induced protective effects on neurons and mitochondrial functions. *Sci. Rep*. 2015;5:12440. DOI: 10.1038/srep12440.
43. Hebert-Chatelain E., Desprez T., Serrat R. et al. A cannabinoid link between mitochondria and memory. *Nature*. 2016;539:555–559. DOI: 10.1038/nature20127.
44. Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D. et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts*. 2019;12(1):40–66. DOI: 10.1159/000496183.
45. Решетова Т.В., Жигалова Т.Н. Алиментарное ожирение и расстройства приема пищи: диагностика и лечение. *Лечащий врач*. 2013;3:100–102. [Reshetova T.V., Zhigalova T.N. Alimentary obesity and eating disorders: diagnosis and treatment. *Lechashchiy vrach*. 2013;3:100–102 (in Russ.).]
46. Гурьянова Н.Н., Дугина Ю.Л., Жавберт Е.С., Эпштейн О.И. Перспективы применения диетрессы, нового препарата на основе антител к каннабиноидному рецептору 1 типа, в лечении ожирения. *Вестник Международной академии наук (русская секция)*. 2012;1:34–38. [Guryanova N.N., Dugina Yu.L., Zhavbert E.S., Epshtein O.I. Prospects for the use of dietress, a new drug based on antibodies to the type 1 cannabinoid receptor, in the treatment of obesity. *Vestnik Mezhdunarodnoy akademii nauk (russkaya sektiya)*. 2012;1:34–38 (in Russ.).]
47. Хейфец И.А., Бугаева Л.И., Воробьева Т.М. и др. Экспериментальное исследование эффектов Диетрессы — нового препарата для лечения ожирения. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011;152(9):290–293. [Kheifets I.A., Bugaeva L.I., Vorobieva T.M. and others. Experimental study of the effects of Dietress — a new drug for the treatment of obesity. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny*. 2011;152(9):290–293 (in Russ.).]
48. Multicenter Double-blind Placebo-controlled Randomized Parallel-group Clinical Trial of Safety and Efficacy of Various Dosage Schedules for Dietress Drug in Treatment of Obese Patients. (Electronic resource). URL: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01535014?term=dietress&cond=Obesity&draw=2&rank=1>. Access date: 19.07.2020.
49. Matias I., Gatta-Cherifi B., Tabarin A. et al. Endocannabinoids measurement in human saliva as potential biomarker of obesity. *PLoS One*. 2012;7: e42399. DOI: 10.1371/journal.pone.0042399.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дударева Виктория Андреевна — ассистент кафедры здорового образа жизни и диетологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России; 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0002-5132-924X.

Максимов Максим Леонидович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Дядикова Ирина Глебовна — к.м.н., доцент, заведующая кафедрой здорового образа жизни и диетологии ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29; ORCID iD 0000-0003-0327-8350.

Звегинцева Альбина Айратовна — аспирант кафедры клинической фармакологии и фармакотерапии КГМА — филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 36; ORCID iD 0000-0002-9327-9324.

Вовк Валерий Олегович — врач-кардиолог, ГБУРО «РОКБ» Минздрава России; 344015, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. Благодатная, д. 170; ORCID iD 0000-0003-0324-2702.

Шикалева Анастасия Алексеевна — аспирант кафедры общей гигиены ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0003-1798-0490.

Контактная информация: Максимов Максим Леонидович, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru. **Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах. **Конфликт интересов отсутствует.** Статья поступила 15.09.2020, поступила после рецензирования 28.09.2020, принята в печать 04.10.2020.

ABOUT THE AUTHORS:

Viktoriya A. Dudareva — Assistant of the Department of Healthy Lifestyle & Dietetics, Rostov State Medical University, 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-5132-924X.

Maksim L. Maksimov — Doct. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8979-8084.

Irina G. Dydikova — Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department of Healthy Lifestyle & Dietetics, Rostov State Medical University, 29, Nakhichevanskiy lane, Rostov-on-Don, 344022, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0327-8350.

Albina A. Zvyagintseva — postgraduate student of the Department of Clinical Pharmacology & Pharmacotherapy, Kazan State Medical Academy — Branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 36, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-9327-9324.

Valeriy O. Vovk — cardiologist, Rostov Regional Clinical Hospital, 170, Blagodatnaya str., Rostov-on-Don, 344015, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-0324-2702.

Anastasiya A. Shikaleva — postgraduate student of the Department of General Hygiene, Kazan State Medical University, 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1798-0490.

Contact information: Maksim L. Maksimov, e-mail: maksim_maksimov@mail.ru. **Financial Disclosure:** no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned. There is no **conflict of interests.** Received 15.09.2020, revised 28.09.2020, accepted 04.10.2020.

Правила оформления статей, представляемых к публикации в «РМЖ. Медицинское обозрение»

Журнал «РМЖ. Медицинское обозрение» принимает к печати оригинальные статьи и обзоры по всем разделам медицины, которые ранее не были опубликованы либо приняты для публикации в других печатных и/или электронных изданиях. Все материалы, поступившие в редакцию и соответствующие требованиям настоящих правил, подвергаются рецензированию. Статьи, одобренные рецензентами и редколлекцией, печатаются на безвозмездной основе для авторов. На коммерческой основе в журнале помещаются информационные и/или рекламные материалы отечественных и зарубежных рекламодателей.

Последовательность оформления статьи следующая: титульный лист, резюме, текст, библиографический список, таблицы, иллюстрации, подписи к иллюстрациям.

Титульный лист должен содержать:

1. Название статьи. В названии не допускается использование сокращений, аббревиатур, а также торговых (коммерческих) названий препаратов и медицинской аппаратуры.
2. Фамилии и инициалы авторов, их ученая степень, звание и основная должность.
3. Полное название учреждения и отдела (кафедры, лаборатории), в котором выполнялась работа, а также полный почтовый адрес учреждения.
4. Фамилия, имя, отчество и полная контактная информация автора, ответственного за связь с редакцией.

Далее информация, описанная в пп. 1–4, дублируется на английском языке. В английских названиях учреждений не следует указывать их полный государственный статус, опустив термины типа федеральное учреждение, государственное, бюджетное, образовательное, лечебное, профилактическое, коммерческое и пр.).

5. Источники финансирования в форме предоставления грантов, оборудования, лекарственных препаратов или всего перечисленного, а также сообщение о возможном конфликте интересов.

Резюме должно содержать не менее 250 слов для оригинальных статей и не менее 150 слов для обзоров и быть структурированным, т. е. повторять заголовки рубрик статьи: цель, методы, результаты, заключение.

Резюме к обзору литературы не структурируется.

Ниже помещаются **ключевые слова** (около 10), способствующие индексированию статьи в информационно-поисковых системах. Акцент должен быть сделан на новые и важные аспекты исследования или наблюдений.

Резюме и ключевые слова полностью дублируются на английском языке. Переводу следует уделять особое внимание, поскольку именно по нему у зарубежных коллег создается общее мнение об уровне работы. Рекомендуется пользоваться услугами профессиональных переводчиков.

Текстовая часть статьи должна быть максимально простой и ясной, без длинных исторических введений, необоснованных повторов, неологизмов и научного жаргона. Для обозначения лекарственных средств нужно использовать международные непатентованные наименования; уточнить наименование лекарства можно на сайте <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. При изложении материала рекомендуется придерживаться следующей схемы: а) введение и цель; б) материал и методы исследования; в) результаты; г) обсуждение; д) выводы/заключение; ж) литература. Для более четкой подачи информации в больших по объему статьях необходимо ввести разделы и подзаголовки внутри каждого раздела.

Все части рукописи должны быть напечатаны через 1,5 интервала, шрифт — Times New Roman, размер шрифта — 12, объем оригинальной статьи — до 10 страниц, обзора литературы — до 15 страниц. Подписи к рисункам, названия таблиц и обозначения на рисунках и таблицах должны быть продублированы на английском языке.

Список литературы необходимо размещать в конце текстовой части рукописи и оформлять согласно стилю Vancouver (NLM). Источники в списке литературы необходимо указывать строго в порядке цитирования и нумеровать в строгом соответствии с их нумерацией в тексте статьи. Ссылку в тексте рукописи, таблицах и рисунках на литературный источник приводить в виде номера в квадратных скобках (например, [5]). Русскоязычные источники должны приводиться не только на языке оригинала (русском), но и на английском. Англоязычные источники публикуются на языке оригинала.

В список литературы следует включать статьи, преимущественно опубликованные в последние 10–15 лет в реферируемых журналах, а также монографии и патенты. Рекомендуется избегать цитирования авторефератов диссертаций, методических руководств, работ из сборников трудов и тезисов конференций.

Пример оформления ссылки на статью:

Шкурников М.Ю., Нечаев И.Н., Хаустова Н.А. и др. Экспрессионный профиль воспалительной формы рака молочной железы. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2013;155(5):619–625.

[Shkurnikov M.Y., Nechaev I.N., Khaustova N.A. et al. Expression profile of inflammatory breast cancer. Bulletin of Experimental Biology and Medicine. 2013;155(5):619–625 (in Russ.)].

За правильность представленных библиографических данных автор несет ответственность.

Автор должен сохранить копии всех материалов и документов, представленных в редакцию.

Статьи, оформленные не по правилам, не рассматриваются.

Материалы для публикации в электронном виде следует направлять на адрес: postmaster@doctormedia.ru.

Rules for preparing articles submitted for publication in “Russian Medical Inquiry”

“Russian Medical Inquiry” accepts original articles and reviews in Russian and English for all areas of clinical medicine that were not previously published or accepted for publication in other printed and/or electronic publications. All materials submitted to the editorial board and complying with the requirements of these guidelines are subject to review. Articles approved by the editors and the editorial board are printed on a fee-free basis for the authors. Information and/or promotional materials of domestic and foreign advertisers are published in the magazine on a commercial basis.

The scheme of the article is as follows: title page, abstract, text, references, tables, figures, figure captions.

The title page should contain:

1. The title of the article. The title should not contain abbreviations, word contractions and commercial names of drugs and medical equipment.
2. Names and surnames of authors, their academic degree, title and position.
3. The full name of the institution and department (laboratory) in which the work was performed, as well as the full post address of the institution.
4. Surname, name, patronymic and full contact information of the author responsible for communication with the editorial office.
5. Sources of financing in the form of grants, equipment, medicines or all of the above, as well as a report on a possible conflict of interest.

The abstract should contain at least 250 words for original articles and at least 150 words for reviews and be structured, i.e., repeat the headings of the article: aim, methods, results, conclusion. The abstract to the literature review is not structured.

The keywords (about 10) are provided below the article, contributing to indexing the article in the information retrieval systems. The emphasis should be on new and important aspects of research or observations.

For articles in Russian the information described in Nos. 1–4 should be duplicated in English. The English names of institutions should not include their full state status, such as a federal institution, state, budgetary, educational, curative, preventive, commercial, etc.). Abstract and keywords, figure captions, table names and symbols in figures and tables should be duplicated in English. Special attention should be paid to translation, since it helps our

foreign colleagues to create a general opinion about the article. It is recommended to use professional translation.

The text of the article should be simple and clear, without long historical introductions, unreasonable repetitions, neologisms and scientific jargon. To indicate the drugs the international nonproprietary names are needed. You can specify the name of the drug on the site <http://www.grls.rosminzdrav.ru>. It is recommended to adhere to the following scheme of presentation (not marking them in the text): a) the introduction and aim; b) material and methods; c) results; d) discussion e) conclusions; g) references.

For a more accurate presentation of information in large-volume articles, it is necessary to use sections and sub-headings within each section.

All parts of the manuscript should be printed in 1.5 intervals, font — Times New Roman, font size — 12, the volume of the original article — up to 10 pages, literature review — up to 15 pages. References should be placed at the end of the manuscript and printed in Vancouver style (NLM). Sources in the list of references must be strictly specified in the order of citing and numbered in strict accordance with their numbering in the text of the article. The reference in the text of the manuscript, tables and figures on the literary source should be presented in the form of numbers in square brackets (e.g., [5]). Russian sources should be cited not only in the original language (Russian), but also in English. English-language sources are published in the original language.

The list of references should include articles, mainly published in the last 10–15 years in refereed journals, monographs and patents. It is recommended to avoid theses, manuals, works from the collections of papers, proceedings of the conference.

For example:

Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection. The New England journal of medicine. 2000;343(7):481–492.

The author is solely responsible for the accuracy of the information contained in the list of references.

The author should keep a copy of all materials and documents submitted to the editorial office.

Articles drawn up without taking into account the above requirements are not considered. Materials for publication in electronic form should be sent to: postmaster@doctormedia.ru.

сайт
для практикующих
врачей

всегда на связи



www.rmj.ru



Реклама

Полные тексты статей
и рекомендации для практикующих врачей.

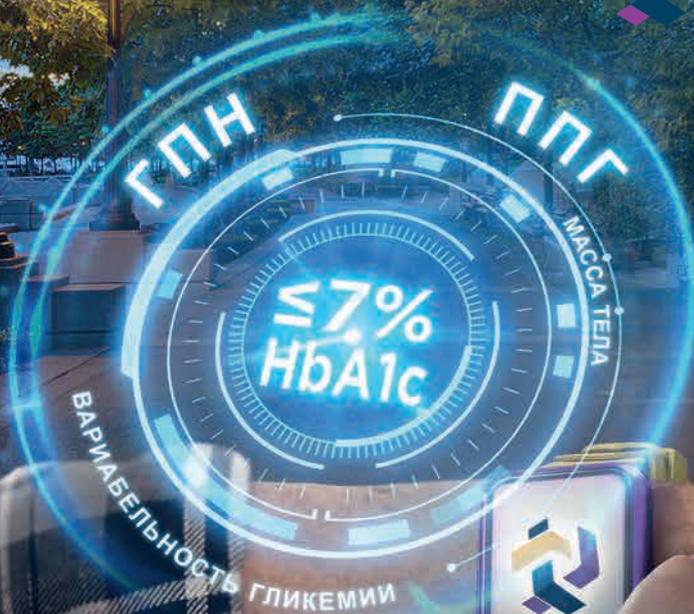
Сохраняйте заинтересовавшие вас материалы
в разделе «Избранное» после регистрации
в личном кабинете!



СОЛИКВА

инсулин гларгин (100 ЕД/мл) и ликсисенатид

СОВРЕМЕННЫЙ КОНТРОЛЬ HbA1c



СОЛИКВА СОЛОСТАР®



- Значимое снижение HbA1c — 74% пациентов, достигших уровня менее 7%¹
- Без дополнительного риска гипогликемии и увеличения массы тела в сравнении с базальным инсулином¹
- Ниже риск нежелательных явлений со стороны ЖКТ в сравнении в аргПП-1¹
- Простой старт и титрация по базальному инсулину²
- Всего 1 инъекция в сутки²

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА СОЛИКВА СОЛОСТАР®. Регистрационный номер: ЛП-004874. Торговое название препарата: Соликва СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин + ликсисенатид. **Лекарственная форма:** раствор для подкожного введения. **Состав:** 1 мл раствора для подкожного введения 100 ЕД/мл инсулина гларгин и 50 мг/мл ликсисенатида содержит инсулин гларгин - 3,6378 мг (100 ЕД), ликсисенатид - 50 мкг; вспомогательные вещества: глицерол (85 %); метионин (L-метионин); метакрезол (м-крезол); цинка хлорид; хлористоводородная кислота; натрия гидроксид; вода для инъекций. **Описание:** прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор. **Фармакодинамика:** Препарат Соликва СолоСтар® является комбинированным препаратом, в состав которого входят два гипогликемических средства с дополняющими друг друга механизмами действия. Действие препарата направлено на снижение концентрации глюкозы в крови натощак и после приема пищи. **Показания к применению:** В комбинации с метформином в сочетании или без сочетания с ингибиторами НГЛТ2 (натрий-глюкозных ко-транспортеров 2 типа) с целью улучшения гликемического контроля у взрослых пациентов с сахарным диабетом 2 типа (в качестве дополнения к диетотерапии и повышенной физической нагрузке) при неэффективности: пероральных гипогликемических препаратов; комбинации пероральных гипогликемических препаратов с базальным инсулином; комбинации пероральных гипогликемических препаратов с агонистами рецепторов ГПП1; монотерапии базальным инсулином. **Способ применения и дозы:** Препарат Соликва СолоСтар® вводится подкожно 1 раз в сутки в течение 1 ч перед любым приемом пищи, предпочтительно в одно и то же время, в подкожно-жировую клетчатку передней брюшной стенки, плеч или бедер, чередуя места инъекции, он не предназначен для внутривенного или внутримышечного введения. В случае пропуска введения дозы препарата, ее следует ввести в течение 1 ч перед следующим приемом пищи. Для удобства индивидуального подбора дозы препарат выпускается в двух шприц-ручках, предоставляющих выбор различных доз: Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 50 мг/мл: шприц-ручка 10-40 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,5 мг ликсисенатида); Соликва СолоСтар® 100 ЕД/мл и 33 мг/мл: шприц-ручка 30-60 (1 единица препарата содержит 1 ЕД инсулина гларгин и 0,33 мг ликсисенатида). Максимальная суточная доза препарата Соликва СолоСтар® составляет 60 единиц. Доза препарата должна подбираться индивидуально, изменение должно проводиться с осторожностью под медицинским наблюдением. Срок использования препарата после первого применения — 4 недели. **Хранение:** после первого использования храните шприц-ручку при температуре ниже 25 °С. Не помещайте шприц-ручку обратно в холодильник. **Противопоказания:** гиперчувствительность к ликсисенатиду, инсулину гларгин или любому из вспомогательных веществ, входящих в состав препарата, беременность, период грудного вскармливания, сахарный диабет 1 типа, диабетический кетоацидоз, тяжелые заболевания желудочно-кишечного тракта, включая гастропарез, почечная недостаточность тяжелой степени (КК менее 30 мл/мин), возраст до 18 лет. **Беременность.** Препарат Соликва СолоСтар® противопоказан при беременности (из-за содержания в составе препарата ликсисенатида). **Период грудного вскармливания.** Применение препарата Соликва СолоСтар® в период грудного вскармливания противопоказано. **Побочное действие:** гипогликемия, головокружение, тошнота, диарея, рвота, реакции в месте инъекции. Нечастые нежелательные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. **Передозировка.** Возможно развитие гипогликемии и НР со стороны ЖКТ. Эпизоды гипогликемии легкой степени выраженности могут купироваться приемом легкоусвояемых углеводов внутрь. Более тяжелые эпизоды гипогликемии могут купироваться внутримышечным/подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами.** Инсулин гларгин. Лекарственные средства, которые могут увеличивать гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: пероральные гипогликемические препараты, ингибиторы АПФ, салицилаты, дигопирамид; фибраты; флуоксетин, ингибиторы MAO; пентоксифиллин; пропранолол; противомикробные средства из группы сульфаниламидов. Лекарственные средства, которые могут ослаблять гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикоиды и минералокортикоиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметические препараты (такие как эпинефрин, сальбутамол, тербуталин); глюкагон, изониазид, производные фенотиазина; соматропин; гормоны щитовидной железы; эстрогены, прогестагены (например, в составе пероральных контрацептивов), ингибиторы протеаз и атипичные нейролептики (например, оланзапин и клозапин). Бета-адренорецепторы, клонидин, соли лития и этанол могут, как усиливать, так и ослаблять гипогликемический эффект инсулина. Пентамидин может вызывать гипогликемию, после которой в некоторых случаях может развиваться гипергликемия. Ликсисенатид. Задержка опорожнения желудка при применении ликсисенатида может уменьшить скорость абсорбции лекарственных препаратов, принимаемых внутрь. Следует соблюдать осторожность при одновременном приеме внутрь лекарственных препаратов с узким терапевтическим диапазоном или требующих тщательного клинического мониторинга. Если такие препараты следует принимать во время еды, пациентам следует рекомендовать их прием с тем приемом пищи, когда не вводится ликсисенатид. Рекомендации по времени применения некоторых лекарственных препаратов см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата Соликва СолоСтар®. **Фармакотерапевтическая группа:** гипогликемическое средство комбинированное (инсулина длительного действия аналог + глюкагоноподобного полипептида рецепторов агонист). **Код АТХ:** А10АЕ54. **Срок годности:** 2 года. **Условия хранения:** хранить при температуре от 2 °С до 8 °С в защищенном от света месте. Не замораживать. **Перед выпиской смотрите полную инструкцию по медицинскому применению препарата.**

1. Rosenstock J, et al. Diabetes Care 2016;39:2026-35.

2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Соликва СолоСтар®, ЛП-004874-100620.

ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, аГПП-1 — агонист глюкагоноподобного пептида типа 1, HbA1c — уровень гликированного гемоглобина.

Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по применению.

Информация предназначена только для специалистов здравоохранения.

Представительство АО «Санofi-авентис груп» (Франция): 125009, Москва, ул. Тверская, 22. Тел.: +7 495 721 14 00, факс: +7 495 721 14 11.

