ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 1 (14), 2016

Главный редактор

профессор А.С. Аметов

Журнал включен в Перечень российских рецензируемых научных журналов,
которые рекомендованы Высшей аттестационной комиссией Министерства образования
и науки Российской Федерации (ВАК) для публикации результатов диссертаций
на соискание ученой степени кандидата и доктора наук

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 1 (14), 2016

Тема номера
Эндокринная патология: вопросы и ответы

Журнал издается совместно с ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования», член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов

Редакционная коллегия

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы; главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, главный диабетолог Новосибирской области, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирская государственная медицинская академия» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов

Валеева Фарида Вадутовна – доктор медицинских наук, профессор ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института последипломного образования ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Волкова Наталия Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Городского эндокринологического центра

Воробьев Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии с курсом детской эндокринологии факультета постдипломного образования ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Гиоргадзе Елена Романовна – доктор медицинских наук, профессор Тбилисского государственного университета им. Ив. Джавахишвили (Грузия)

Гирш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ГБОУ ВПО «Сургутский государственный университет Ханты-Мансийского автономного округа – Югры»

Гринева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Гурьева Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии терапевтического факультета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Дворяшина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Северный государственный университет» (Архангельск)

Демидова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета усовершенствования врачей ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва)

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии с курсом эндокринной хирургии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Догадин Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Эндокринологическим научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный эндокринолог МЗ Красноярского края (Красноярск)

Древаль Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии факультета усовершенствования врачей, руководитель отделения терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

Кирилюк Михаил Лазаревич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей Минздрава Украины (Киев, Украина)

Куликов Александр Геннадьевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой физиотерапии и медицинской реабилитации, проректор по научной работе ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им А.И. Евдокимова» Минздрава России

Мошетова Лариса Константиновна – академик РАН, доктор медицинских наук, ректор ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Петунина Нина Александровна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии факультета послевузовского профессионального образования ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Поддубная Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Руяткина Людмила Александровна – профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией (ФПК и ППВ) ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

Савченко Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, профессор, ученый секретарь Совета ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой детской эндокринологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор, проректор по международной деятельности, заведующий кафедрой терапии факультета обучения иностранных студентов ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России

Тронько Николай Дмитриевич – академик Национальной академии медицинских наук Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины, руководитель отдела патофизиологии эндокринной системы, заведующий кафедрой эндокринологии Национальной медицинской академии последипломного обучения им. П.Л. Шупика Минздрава Украины (Киев, Украина)

Фадеев Валентин Викторович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, председатель Московской ассоциации эндокринологов

Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства г. Санкт-Петербурга, главный терапевт Министерства обороны РФ, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

Черныш Павел Павлович – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней Ташкентского института усовершенствования врачей (Ташкент, Узбекистан)

Шестакова Марина Владимировна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ диабета, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России (Москва)

Schernthaner Guntram – professor of medicine, head of the Department of Medicine I Rudolfstiftung hospital (Vienna, Austria)

Itamar Raz – medical doctor, head of the Prevention of Diabetes and Diabetes Clinical Research Center, Hadassah Medical Center (Israel)

Chan Juliana C.N. – chair professor department of medicine and therapeutics director, Hong Kong Institute of Diabetes and Obesity director, Clinical Research Management Office consultant endocrinologist, Prince of Wales Hospital (China)

Ответственный секретарь редакции
Галенина Ирина Владимировна, irinagalenina@yandex.ru

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС-50408 от 25.06.2012.

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.
Сайт журнала: http://endocrine-nmo.geotar.ru

Никакая часть издания не может быть воспроизведена без согласия редакции. При перепечатке публикаций с согласия редакции ссылка на журнал «Эндокринология: новости, мнения, обучение» обязательна.

Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов.

Ответственность за содержание рекламных материалов несут рекламодатели.

Журнал распространяется бесплатно по базе данных врачей-эндокринологов. Для остальных подписчиков: подписной индекс 25144 (в каталоге Агентства «Роспечать»).

Все права защищены.

© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2016.

Издатель
ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 9, стр. 4
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

Медицинский редактор Мяхар Ольга, myahar@geotar
Верстка Килимник А.И.
Корректор Макеева Е.И.
Выпускающий редактор Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Подписано в печать 14.03.2016.
Тираж 5000 экземпляров.
Формат 60 x 90 $^1/_8$.
Печать офсетная. Печ. л. 11,5.
Отпечатано в типографии ООО «Август Борг»
107497, г. Москва, ул. Амурская, д. 5, стр. 2.
Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

4 ОТ РЕДАКЦИИ

5 НОВОСТИ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

11 *Хеннесси Дж.В., Эспаиллат Р.*
Диагностика и лечение субклинической формы гипотиреоза у пожилых пациентов

26 *Моргунов Л.Ю.*
Саксаглиптин: все ли нам о нем известно?

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

45 *Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Черникова Н.А.*
Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд

56 *Шиши Лв, Джийинг В., Йонг Х.*
Безопасность применения аналогов инсулина при беременности: метаанализ

65 *Аметов А.С., Владимиров Ю.А., Проскурнина Е.В., Прудникова М.А.*
Клиническая эффективность фенофибрата в коррекции оксидативного стресса у пациентов с диабетической нейропатией и сахарным диабетом типа 2

73 *Комелягина Е.Ю., Анциферов М.Б., Волковой А.К., Сабанчиева Н.И., Зайчикова М.Ф., Максимов Н.В., Уварова О.М.*
Факторы, влияющие на заживление язвенных дефектов и его сроки при синдроме диабетической стопы

81 *Соломина Е.А.*
Инсулинотерапия СД типа 2: эффективность, профиль безопасности и переносимость Ринсулина Р и Ринсулина НПХ

88 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

CONTENT

4 EDITORIAL

5 NEWS

REVIEWS

11 *Hennessey J.V., Espaillat R.*
Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature

26 *Morgunov L.Yu.*
Saxagliptin: are we well informed about it?

ORIGINAL RESEARCHES

45 *Ametov A.S., Pugovkina Ya.V., Chernikova N.A.*
Glucose homeostasis in a healthy person under different conditions. The modern view

56 *ShiShi Lv, JiYing Wang, Yong Xu*
Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis

65 *Ametov A.S., Vladimirov Yu.A., Proskurnina E.V., Prudnikova M.A.*
Fenophibrate clinical effectiveness in oxidative stress correction for patients with diabetic neuropathy and type 2 diabetes mellitus

73 *Komelyagina E.Yu., Antsiferov M.B., Volkovoy A.K., Sabanchieva N.I., Zaychikova M.F., Maksimov N.V., Uvarova O.M.*
Factors affecting time of ulcers healing in diabetic foot patients

81 *Solomina E.A.*
Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus: effectiveness, safety and tolerability profile of Rinsulin R and Rinsulin NPH

88 ANNOUNCEMENTS

Глубокоуважаемые коллеги!

Главный редактор
Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Миндрава России, член Президиума Правления Российской ассоциации эндокринологов

Редакция журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение» рада сообщить, что с 1 декабря 2015 г. журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации (ВАК), в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

В первом номере 2016 г. опубликованы материалы наших российских и зарубежных коллег, посвященные таким темам, как клиническая эффективность фенофибрата в коррекции оксидативного стресса у пациентов с диабетической нейропатией и сахарным диабетом типа 2; гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях; факторы, влияющие на заживление язвенных дефектов и его сроки при синдроме диабетической стопы; эффективные ингибиторы ДПП-4, используемые в качестве монотерапии либо в двойной или тройной комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами в терапии сахарного диабета типа 2; безопасность применения аналогов инсулина при беременности; диагностика и лечение субклинической формы гипотиреоза у пожилых пациентов.

Журнал выходит на новый этап своего развития: расширяется состав редакционной коллегии, увеличивается число зарубежных публикаций, рассматриваются самые актуальные вопросы терапии заболеваний эндокринной системы. Это и многое другое, как мы надеемся, будет интересно практикующим врачам и поможет им в каждодневной клинической практике.

ДЕПО СВОБОДНЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ *IN VIVO*: ДЕЙСТВИЕ ИНСУЛИНА ПО СРАВНЕНИЮ С НИАЦИНОМ ДЛЯ КОНТРОЛЯ ПОДАВЛЕНИЯ ЛИПОЛИЗА

Инсулин стимулирует транслокацию белка – переносчика жирных кислот-1 (FATP-1) в плазматической мембране, что приводит к более интенсивному потреблению свободных жирных кислот (СЖК) адипоцитами. Неизвестно, стимулирует ли инсулин более интенсивное выведение СЖК из адипоцитов *in vivo*. Авторы проверили эту гипотезу путем сравнения прямого депо СЖК в подкожно-жировой клетчатке (ПЖК) при введении инсулина и при подавлении липолиза ниацином. Измеряли прямое депо СЖК в ПЖК в области живота и бедра у 10 и 11 взрослых соответственно, при эугликемической гиперинсулинемии или после перорального приема ниацина для подавления липолиза по сравнению с контрольной группой из 11 человек, которые получали физиологический раствор. Прямое депо пальмитата измеряли с помощью раствора пальмитата [U–$^{(13)}$C] путем определения фармакокинетики пальмитата и внутривенным болюсным введением радиоактивного пальмитата и взятием биопсии через определенный интервал времени. Концентрация пальмитата в плазме крови и его выведение уменьшились до 23±3 и 26±5 ммоль/л (p=0,91) и 44±4 и 39±5 ммоль/мин (p=0,41) в группе инсулина и ниацина соответственно, гораздо меньше, чем (p<0,001) в контрольной группе физиологического раствора (102±8 и 104±12 ммоль/мин соответственно). В группе инсулина, ниацина и физиологического раствора уровень депо пальмитата в области живота составил 0,25±0,05, 0,25±0,07 и 0,32±0,05 ммоль/кг липида в адипоците$^{(-1)}$ × мин$^{(-1)}$ соответственно (p=NS), а в области бедра – 0,19±0,06, 0,20±0,05 и 0,31±0,05 ммоль/кг липида в адипоците$^{(-1)}$ × мин$^{(-1)}$ соответственно (p=NS). В заключение можно сделать вывод о том, что инсулин не увеличивает депо СЖК в ПЖК по сравнению с ниацином, который угнетает липолиз различными путями.

Ключевые слова: свободные жирные кислоты, инсулин, ниацин, липолиз, пальмитат
Источник: Ali A.H., Mundi M., Koutsari C., Bernlohr D.A., Jensen M.D. Diabetes. 2015; Vol. 64 (8): 2828–35. doi: 10.2337/db14-1409. Epub 2015 Apr 16.
PMID: 25883112

СОХРАНЕННАЯ ФУНКЦИЯ β-КЛЕТОК И ПОТЕРЯ МАССЫ ТЕЛА – ПРЕИМУЩЕСТВЕННЫЕ ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2, РАНДОМИЗИРОВАННЫХ В ГРУППУ ШУНТИРОВАНИЯ ЖЕЛУДКА С ГАСТРОЕЮНОАНАСТОМОЗОМ ПО РУ

Улучшение состояния при сахарном диабете (СД) типа 2 после шунтирования желудка с гастроеюноанастомозом по Ру (RYGB) можно частично связать с потерей массы тела, но другие механизмы, связанные с этим процессом, остаются неясными. Было проведено дополнительное исследование к хирургическому исследованию СД для определения изменений в уровне инкретинов, чувствительности к инсулину и его секреции через 1 год после рандомизации по изменению образа жизни и проведению только интенсивного медикаментозного лечения (ОЖ/ИМЛ) (n=34) или в сочетании с RYGB (n=34). В группе RYGB отмечались потеря массы тела и улучшение показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в большей степени. Уровень глюкозы натощак был ниже в группе RYGB, чем в группе ОЖ/ИМЛ, хотя кривая глюкозы уменьшилась сравнительно в обеих группах. Секреция инсулина не изменилась в группе ОЖ/ИМЛ, но уменьшилась в группе RYGB, за исключением быстрого прироста в течение первых 30 мин после приема пищи. Уровень глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) существенно был увеличен в группе RYGB, тогда как уровень полипептида – ингибитора желудка и глюкагона снизился. Более низкие значения HbA_{1c} наиболее сильно коррелировали с процентом потери массы тела в обеих группах. В начале исследования более высокий индекс С-пептида и уровень постпрандиального С-пептида через 90 мин были предикторами более низких значений HbA_{1c} через 1 год после RYGB. Чувствительность к глюкозе β-клеток, которая улучшилась только после RYGB, и улучшенный индекс утилизации связаны с более низкими значениями HbA_{1c} в обеих группах независимо от потери массы тела. Потеря массы тела и сохранная функция β-клеток преимущественно были обусловлены лучшими показателями гликемического профиля после RYGB.

Ключевые слова: β-клетки, гликемический контроль, сахарный диабет типа 2, гастроеюноанастомоз по Ру, шунтирование желудка, масса тела
Источник: Nguyen K.T., Billington C.J., Vella A., Wang Q. et al. Diabetes. 2015. Vol. 64 (9): 3104–10. doi: 10.2337/db14-1870. Epub 2015 Apr 21.
PMID: 25901097

Влияние приема витамина D на гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (SUNNY-исследование): рандомизированное плацебо-контролируемое исследование

Ключевые слова:
витамин D, гликемический контроль, сахарный диабет типа 2, SUNNY, РКИ
Источник:
Krul-Poel Y.H., Westra S., ten Boekel E., ter Wee M.M. et al. Diabetes Care. 2015; Vol. 38 (8): 1420–6. doi: 10.2337/dc15-0323. Epub 2015 May 13.
PMID: 25972575

Цель. При гиповитаминозе D наблюдают нарушение гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2. Цель исследования – оценить влияние приема витамина D на гликемический контроль у пациентов с СД типа 2.

Дизайн исследования и методы. Это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование с участием 275 взрослых пациентов с СД типа 2, которые не получали инсулин. Пациенты были рандомизированы по приему витамин D_3 (50 000 МЕ/мес) или плацебо в течение 6 мес. Для оценки первичного результата исследования, изменения показателей гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) использовали метод линейного регрессионного анализа.

Результаты. Среднее значение сывороточного 25-гидроксивитамин D [25(OH)D] в группе витамина D повысилось от 60,6±23,3 до 101,4±27,6 нмоль/л, а в группе плацебо – от 59,1±23,2 до 59,8±23,2 нмоль/л. Среднее значение HbA_{1c} составило 6,8±0,5% (51±6 ммоль/моль) в обеих группах. После окончания 6 мес не наблюдалось изменений в показателях HbA_{1c} [средняя разница: β=0,4 (95% ДИ от -0,6 до 1,5); *p*=0,42] и в других параметрах гликемического контроля (расчетном индексе инсулинорезистентности HOMA, значениях инсулина и глюкозы натощак) у всей исследуемой популяции. Результаты, полученные в подгруппе, по сравнению со значениями сывороточного 25(OH)D <50 нмоль/л или уровнем HbA_{1c} >7% (53 ммоль/моль) не отличались от общей популяции.

Выводы. В хорошо контролируемой по клиническим показателям группе пациентов с СД типа 2 прием высоких доз витамина D прерывистым курсом не улучшает показатели гликемического контроля.

ВЛИЯНИЕ ИНТЕНСИВНОЙ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ КОРОТКИМ КУРСОМ НА ПОСЛЕДУЮЩЕЕ РАЗВИТИЕ ГИПЕРГЛЮКАГОНЕМИИ В НАЧАЛЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2

Ключевые слова:
инсулинотерапия, гиперглюкагонемия, сахарный диабет типа 2
Источник:
Kramer C.K., Zinman B., Choi H., Retnakaran R. J Clin Endocrinol Metab. 2015; Vol. 100 (8): 2987–95. doi: 10.1210/jc.2015-1947. Epub 2015 Jun 16.
PMID: 26079776

Гиперглюкагонемия является характерной особенностью сахарного диабета (СД) типа 2, который связан дисфункцией β-клеток и гибелью инсулин-опосредованных α-клеток супрессии. При назначении интенсивной инсулинотерапии (ИИТ) коротким курсом в начале развития СД типа 2 отмечается улучшение функции β-клеток, что приводит к снижению вариабельности гликемии.

Цель. Оценить влияние ИИТ на гиперглюкагонемию и определить взаимосвязь с функцией β-клеток и вариабельностью гликемии.

Дизайн/настройки/участники/вмешательства: 62 пациента с СД типа 2 средней длительностью заболевания 3,0±2,1 года и средним значением гликолизированного гемоглобина 6,8±0,7% прошли 4-недельный курс ИИТ стандартными детемир и премил аспартатом инсулина.

Основные данные измерений. Ответ глюкагона измеряли в пределах области под кривой глюкагона (AUCglucagon) при проведении перорального глюкозотолерантного теста в начале исследования и через 1 день после начала ИИТ. Функцию β-клеток оценивали до и после ИИТ путем определения индекса чувствительности-2 к секреции инсулина и индекса ΔISR0-120/Δglucose0-120×Мацуда (где ISR – предпеченочная скорость секреции инсулина, определяемого деконволюцией С-пептида). Изменения уровня глюкозы оценивались на первой и последней неделях с помощью коэффициента вариации значений глюкозы в капиллярной крови при ее самостоятельном 6-кратном измерении больным в течение дня.

Результаты. Значения показателей индекса чувствительности-2 к секреции инсулина и индекса ΔISR0-120/Δglucose0-120×Мацуда показали улучшение функции β-клеток после курса ИИТ ($p \leq 0{,}02$ для обоих показателей), что сопровождалось снижением гликемической вариации (p=0,05). Отмечается значительное снижение кривой глюкагона после проведения ИИТ по сравнению с начальными данными (p<0,001). Однако снижение кривой глюкагона не связано с изменениями β-клеток ($p \geq 0{,}34$ для обоих параметров) или вариабельностью уровня глюкозы (p=0,37).

afinion™

Alere™

АВТОМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗАТОР
HBA1C, МИКРОАЛЬБУМИН/КРЕАТИНИН, СРБ
Новая концепция в экспресс диагностике

Основные преимущества:

- Простой в управлении
- Время исследования 3-5 минут
  Объем исследуемого образца 1.5 - 15 µL
- Стандартизированные методики:
  -HbA1c (сертификат **NGSP, cV<2%**)
- Тест картридж с интегрированной системой забора пробы
- Большой срок годности реагентов
- Внутренняя система индикации ошибок
- Возможность использования и в лаборатории и в кабинете врача
- Расширение панели тестов:
  -протромбиновое время
  -липидный профиль

БИОХИММАК

ЗАО БиоХимМак / 119192, г. Москва, Ломоносовский проспект д. 29, к. 1 /
телефон (495) 647-27-40, 663-94-69 / факс (495) 663-94-69 /
e-mail: info@biochemmack.ru / www.biochemmack.ru

Выводы. ИИТ коротким курсом влияет на последующее развитие гиперглюкагонемии в начале развития СД типа 2, но при этом не установлено взаимосвязи с улучшением функции β-клеток.

АКТИВАЦИЯ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ВИСЦЕРАЛЬНОМ ОЖИРЕНИИ И ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ У ПАЦИЕНТОВ С ВИЧ

Ключевые слова: ренин-ангиотензин-альдостероновая система, висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, ВИЧ, терапия, минералокортикоиды
Источник: Srinivasa S., Fitch K.V., Wong K., Torriani M. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015; Vol. 100 (8): 2873–82. doi: 10.1210/jc.2015-1461. Epub 2015 Jun 18.
PMID: 26086328

Введение. Мало что известно об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), накопленной висцеральной жировой тканью (ВЖТ), у пациентов с ВИЧ-инфекцией, которые находятся в группе риска по развитию инсулиновой недостаточности и других метаболических расстройств.

Дизайн. 20 пациентов с ВИЧ и 10 пациентов без ВИЧ придерживались стандартной низкосолевой диеты и (или) диеты с обычным содержанием соли для стимуляции или угнетения РААС соответственно. Показатели РААС оценивали в ответ на каждую проводимую диету и дифференцировались по введению ангиотензина II. Дальнейшие анализы проводились после того, как участники были разделены на подгруппы по среднему значению ВЖТ, которое определяли с помощью МРТ.

Результаты. Уровень альдостерона был выше при низкосолевой диете у пациентов с ВИЧ, чем у пациентов без ВИЧ-инфекции [13,8 (9,7; 30,9) по сравнению с 9,2 (7,6; 13,6) нг/дл; p=0,03], и увеличивался по степени распределения ВЖТ [8,5 (7,1; 12,8) нг/дл в группе пациентов без ВИЧ и без увеличения уровня ВЖК; 9,2 (8,1; 21,5) нг/дл в группе пациентов без ВИЧ и с увеличением уровня ВЖК; 11,4 (9,4; 13,8) нг/дл в группе пациентов с ВИЧ и без увеличения уровня ВЖК; и 27,2 (13,0; 36,9) нг/дл в группе пациентов без ВИЧ и с увеличением уровня ВЖК; p=0,02]. При таких же показателях степень активности сывороточного ренина [3,50 (2,58; 4,65) по сравнению с 1,45 (0,58; 2,33) нг/мл × ч; p=0,002] была выше в группе пациентов с ВИЧ с/без увеличения уровня ВЖТ. Различия между степенью угнетения активности сывороточного ренина при дифференцировании по введению ангиотензина были получены путем стратификации пациентов по ВЖТ из группы с ВИЧ (p<0,02). Кроме того, уровень альдостерона (p=0,007) был независимым предиктором инсулинорезистентности в различных вариантах моделирования, контроля ВЖТ и адипонектина.

Выводы. Полученные данные позволяют предположить, что избыточная активация РААС при висцеральном ожирении ВИЧ-инфицированных пациентов способствует развитию инсулинорезистентности. Блокировка минералокортикоидов может уменьшить метаболические осложнения у ВИЧ-инфицированных пациентов с висцеральным ожирением.

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ УРОВНЯ СЫВОРОТОЧНОГО ТЕСТОСТЕРОНА У ПОЖИЛЫХ МУЖЧИН С ГИПОГОНАДИЗМОМ: РЕЗУЛЬТАТЫ МОНИТОРИНГА ПРОВОДИМОГО ЛЕЧЕНИЯ

Ключевые слова: тестостерон, гипогонадизм, лечение, пожилой возраст
Источник: Swerdloff R.S., Pak Y., Wang C., Liu P.Y. et al. J Clin Endocrinol Metab. 2015; Vol. 100 (9): 3280–7. doi: 10.1210/JC.2015-1542. Epub 2015 Jun 29.
PMID: 26120790

Оптимальная частота измерений сывороточного тестостерона (Т) для коррекции дозы при транскутанной аппликации Т-геля не известна, особенно у мужчин пожилого возраста с тонкой кожей и сниженным метаболическим индексом.

Задачи – определить вариабельность значений сывороточного Т после аппликации Т-геля и оценить, насколько однократное измерение отражает среднее значение концентрации сывороточного Т за 24 ч ($Cavg_{0-24}$).

Дизайн. Это двойное слепое плацебо-контролируемое исследование.

Настройки. Исследование проводилось на базе 5 научных центров.

Участники. 47 пациентов с симптомами заболевания в возрасте от 65 лет и старше с уровнем Т в двух утренних анализах <275 нг/дл приняли участие в данном исследовании.

Вмешательства. На протяжении 120±14 дней пациенты применяли транскутанный Т или плацебо. При необходимости каждый месяц дозу препарата корректировали для достижения целевого уровня Т в пределах от 400 и 500 до 800 нг/дл.

Основные данные измерений. Изменения уровня сывороточного Т определяли через 2 ч после аппликации Т-геля во время 2 визитов амбулаторных пациентов и несколькими измерениями в течение 24 ч у стационарных пациентов.

Результаты. Во время лечения уровень Т существенно отличался между данными, полученными за время двух визитов амбулаторных пациентов, и данными, полученными за 24 ч у стационарных пациентов. Уровень Т, измеренный после 2 ч аппликации, не коррелировал значительно с уровнем сывороточного Т через 2 ч аппликации и данными измерения $Cavg_{0-24}$ у стационарных пациентов. Только у 22,2% мужчин с $Cavg_{0-24}$ целевые значения Т были в пределах 500–800 нг/дл; а у 81,5% с $Cavg_{0-24}$ эти показатели были шире – 300–1000 нг/дл.

Выводы. Большие индивидуальные пределы вариации уровня сывороточного Т через 2 ч после аппликации Т-геля являются недостоверным показателем среднего сывороточного Т следующего дня. Эти данные указывают на ограниченность корректировки доз на основании однократного измерения уровня Т после аппликации.

СФИНГОЛИПИДЫ ПЛАЗМЫ: КОРРЕЛЯЦИЯ УРОВНЯ С ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ИНСУЛИНУ И ЕГО ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ

Церамиды и сфинголипиды представляют собой семейство липидных молекул, которые циркулируют в сыворотке крови и накапливаются в скелетных мышцах, что приводит к резистентности к инсулину. Церамиды плазмы и дигидроцерамиды связывают с инсулинорезистентностью, хотя о других церамидах и других видах сфинголипидов мало что известно. Несмотря на корреляцию с чувствительностью к инсулину, при проведении продолжительных упражнений на выносливость не менялся уровень церамидов и сфинголипидов в плазме крови, однако пока мало что известно об однократной физической нагрузке. На данный момент есть данные исследований о влиянии острой физической нагрузки (1,5 ч на 50% Vo_{2max}) и уровне восстановления значений сывороточных керамидов и сфинголипидов у малоподвижных людей с ожирением, выносливых спортсменов и у людей с сахарным диабетом (СД) типа 2. Базальный уровень сывороточных церамидов C18:0, C20:0 и C24:1 и общего дигидроцерамида был значительно выше у пациентов с СД типа 2, а также отмечалась положительная корреляционная связь между значениями церамида C16:0 и сфингомиелина C18:0 и инсулинорезистентностью. Острая физическая нагрузка значительно повышает уровень сывороточного церамида, глюкозилцерамидов и ганглиозидов GM3, уровень которых снижается в значительной мере после выздоровления. Уровень сфигозин-1- фосфата и сфингомиелина не изменяется во время физических упражнений, но снижается ниже базальных при выздоровлении. Уровни сывороточного церамида C16:0 и C18:0 и сфингомиелина C18:0 (без учета концентрации любого из них) положительно коррелировали с маркерами активации мышц NF-κB, при допущении предположения о том, что определенные виды запускают механизмы внутриклеточного воспаления. Интересно отметить, что подмножество видов сфингомиелина, в частности C14:0, C22:3, и C24:4, положительно коррелировало с секрецией инсулина и толерантностью к глюкозе. В общем, полученные данные указывают на то, что уникальные церамиды и определенные виды сфинголипидов ассоциированы либо с защитными, либо разрушительными механизмами СД, что служит для постановки новых терапевтических целей.

Ключевые слова: парадокс атлетов, чувствительность к инсулину, липидный состав, сывороточные биомаркеры
Источник: Bergman B.C., Brozinick J.T., Strauss A., Bacon S. et al. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2015; Vol. 309 (4): E398–408. doi: 10.1152/ajpendo.00134.2015. Epub 2015 Jun 30.
PMID: 26126684

ПЕРЕХОД НА ДЕНОСУМАБ И ТЕРИПАРАТИД ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТЕОПОРОЗА В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ (DATA-SWITCH ИССЛЕДОВАНИЕ): ПРОДЛЕННАЯ ФАЗА РАНДОМИЗИРОВАННОГО КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

В отличие от многих хронических заболеваний лечение остеопороза, как правило, ограничено одним препаратом в фиксированной дозе и кратности введения. Тем не менее отсутствие согласованной терапии, которая способствует восстановлению целостности скелета у большинства пациентов с остеопорозом, и длительное применение лекарственных препаратов при остеопорозе являются спорным. Таким образом, многие пациенты были пролечены путем последова-

Ключевые слова: деносумаб, терипаратид, постменопаузальный остеопороз, РКИ, лечение

Источник:
Leder B.Z., Tsai J.N., Uihlein A.V., Wallace P.M. et al. Lancet. 2015; Vol. 386 (9999): 1147–55. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61120-5. Epub 2015 Jul 2.
PMID: 26144908

тельного применения двух или более методов лечения. Данные исследования показали, что при сочетании терипаратида и деносумаба отмечается увеличение минеральной плотности костной ткани больше, чем при применении каждого препарата в отдельности. Прекращение приема терипаратида и деносумаба приводит к быстрому обратному развитию результатов. Цель данного перекрестного исследования – оценить изменения в минеральной плотности костной ткани у женщин с постменопаузальным остеопорозом, которые перешли от одного метода лечения к другому.

Методы. Рандомизированное контролируемое перекрестное исследование – это исследование с заранее запланированным продлением введения деносумаба и терипаратида, в нем приняли участие 94 женщины с постменопаузальным остеопорозом, которые были рандомизированы: одна группа получала терипаратид (20 мг ежедневно в течение 24 мес), другая – деносумаб (60 мг каждые 6 мес), третья – оба препарата. В перекрестном исследовании женщины, которым был назначен терипаратид, получали деносумаб (переход из группы терипаратида в группу деносумаба), а те, которым был назначен деносумаб, получали терипаратид (переход из группы деносумаба в группу терипаратида), и те, которым назначили оба препарата, получали только деносумаб еще в течение 24 мес (комбинированная группа деносумаба). Минеральную плотность костной ткани позвоночника, бедра и запястья измеряли через 6, 12, 18 и 24 мес после отмены препарата, когда должны проявиться изменения в биохимических маркерах костной ткани оборота. Первичной конечной точкой был процент изменения в задне-передней ости минеральной плотности костной ткани за последние 4 года. Межгрупповые изменения установлены с помощью одностороннего дисперсионного анализа вариаций с учетом проведенных изменений в лечении.

Данное исследование зарегистрировано в ClinicalTrials.gov, под номером NCT00926380.

Выводы. С 27 сентября 2011 г. по 28 января 2013 г. из базы данных исследования были отобраны женщины для участия в перекрестном исследовании. Из 83 потенциальных претенденток 77 участниц завершили по крайней мере один полный пункт исследования. После 48 мес основной показатель среднего значения плотности костной ткани вырос на 18,3% (95% ДИ 14,9–21,8) у 27 женщин из группы терипаратида в группе деносумаба; на 14,0% (10,9-17,2) у 27 женщин из группы деносумаба в группе терипаратида и на 16,0% (14,0–18,0) у 23 женщин из комбинированной группы деносумаба, хотя не установлено достоверности в различиях между группами (при сравнении между группами: p=0,13 между группой терипаратида в группе деносумаба и группой деносумаба в группе терипаратида; p=0,30 между группой терипаратида в группе деносумаба и комбинированной группой деносумаба и p=0,41 между группой деносумаба в группе терипаратида и комбинированной группой деносумаба). Вторичные исходы (в отношении плотности костной ткани и общей плотности бедренной кости) увеличились в группе терипаратида, сформированной из группы деносумаба (6,6% [95% ДИ 5,3–7,9]) больше, чем в группе деносумаба, сформированной из группы терипаратида (2,8% [1,3–4,2]; p=0,0002), но самое большое увеличение отмечалось в комбинированной группе деносумаба (8,6% [7,1–10,0]; p=0,0446 по сравнению с группой терипаратида в группе деносумаба; p<0,0001 по сравнению с группой деносумаба в группе терипаратида). Аналогично увеличилась плотность шейки бедренной кости в группе терипаратида из группы деносумаба (8,3% [95% ДИ 6,1–10,5]) и в комбинированной группе деносумаба (9,1% [6,1–12,0]) – больше, чем в группе деносумаба из группы терипаратида (4,9% [2,2–7,5]; p=0,0447 в группе терипаратида из группы деносумаба по сравнению с группой деносумаба из группы терипаратида; p=0,0336 в комбинированной группе деносумаба по сравнению с группой деносумаба из группы терипаратида). Не установлено значимой разницы между комбинированной группой деносумаба и группой терипаратида в группе деносумаба (p=0,67). После 48 мес плотность лучевой кости осталась неизменной в группе терипаратида из группы деносумаба (0,0% [95% ДИ от -1,3 до 1,4]), тогда как этот показатель уменьшился на -1,8% (от -5,0 до 1,3) в группе деносумаба из группы терипаратида и увеличился на 2,8% (1,2–4,4) в комбинированной группе деносумаба (p=0,0075 в группе терипаратида из группы деносумаба по сравнению с комбинированной группой деносумаба; p=0,0099 в группе деносумаба из группы терипаратида по сравнению с комбинированной группой деносумаба). У 1 участника из группы деносумаба в группе терипаратида наблюдался нефролитиаз, что могло быть связано с проводимой терапией.

Интерпретация результатов. У женщин с постменопаузальным остеопорозом из группы терипаратида в группе деносумаба плотность костной ткани продолжала расти, тогда как в группе деносумаба из группы терипаратида отмечалась прогрессивная или транзиторная потеря костной ткани. Эти результаты следует учитывать при выборе начального и последующего метода лечения пациентов с постменопаузальным остеопорозом.

Финансирование. Amgen, Eli Lilly, и Национальный институт здоровья.

Диагностика и лечение субклинической формы гипотиреоза у пожилых пациентов*

Дж.В. Хеннесси[1], Р. Эспаиллат[2]

[1] Отделение эндокринологии Гарвардской медицинской школы, Медицинский центр «Бет Израиль Диконесс», Бостон, Массачусетс, США
[2] «AbbVie Inc.», Север Чикаго, штат Иллинойс, США

По разным оценкам, показатель распространенности субклинической формы гипотиреоза (СКГ) в общей популяции варьирует от 3 до 8%. С увеличением среднего возраста популяции в США и других странах ожидается возрастание общей заболеваемости СКГ. Хотя возрастные изменения функции щитовидной железы хорошо описаны, нормальный уровень тиреотропного гормона (ТТГ) имеет свои пределы значений, которые меняются с возрастом и обычно не применяются в диагностике дисфункций щитовидной железы у пожилых. Именно поэтому в настоящее время не принято использовать значение верхней границы нормы ТТГ для диагностики СКГ у лиц в возрасте 65 лет и старше, так как это приводит к гипердиагностике распространенности СКГ в данной популяции. В настоящей статье рассмотрены современные данные о влиянии СКГ на состояние сердечно-сосудистой системы и нервно-психической функции пожилых лиц. Несмотря на то что результаты некоторых исследований противоречат друг другу, очевидно, что последствия СКГ для пожилых и для более молодых могут различаться. Лечение СКГ пожилым необходимо назначать с учетом заместительной гормональной терапии и возможных клинических исходов. Хотя при тщательной диагностике лиц с персистирующей формой СКГ отмечается положительный эффект при назначении левотироксина (как обязательного), современные данные свидетельствуют о необходимости назначения левотироксина при уровне ТТГ >10 мМЕ/л, положительном результате на антитиреоидные антитела или наличии симптомов заболевания для предотвращения прогрессирования гипотиреоза, уменьшения сердечно-сосудистых осложнений и улучшения качества жизни. При назначении терапии необходим тщательный контроль уровня ТТГ.

Ключевые слова: субклинический гипотиреоз, пожилые люди, диагностика, симптомы, заболеваемость, когнитивная функция, сердечно-сосудистые заболевания, лечение левотироксином

J Am Geriatr Soc. 2015; Vol. 63: 1663–73.
doi: 10.1111/jgs.13532

Diagnosis and management of subclinical hypothyroidism in elderly adults: a review of the literature

J.V. Hennessey[1], R. Espaillat[2]

[1] Division of Endocrinology, Harvard Medical School, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, Massachusetts, USA
[2] AbbVie Inc., North Chicago, Illinois, USA

The estimated prevalence of subclinical hypothyroidism (SCH) in the general population is 3 to 8%. As the average age of the population in the United States and other countries continues to increase, the overall prevalence of SCH may also be expected to increase. Although age-related changes in thyroid function are well described, normal thyroid-stimulating hormone (TSH) reference limits, derived for age-specific populations, are not routinely used to identify thyroid dysfunction in elderly adults. Therefore, currently accepted values for the upper limit of normal of TSH may be inappropriate for diagnosing SCH in individuals aged 65 and older, resulting in potential overestimation of the prevalence of SCH in this population. This review discusses the current evidence of the effects of SCH on cardiovascular health and neuropsychiatric function in older adults. Although

Keywords: subclinical hypothyroidism; elderly, diagnosis, symptoms, morbidity, cognitive function,

** Статья находится в открытом доступе при условии соблюдения авторского права, некоммерческого использования, которое разрешает ее использование и распространение на любом носителе.*

the results of some studies are conflicting, the overall evidence suggests that the consequences of SCH may be different for elderly adults than for younger populations. Treatment of SCH in older individuals requires special consideration with regard to thyroid hormone replacement therapy and expected clinical outcomes. Although careful identification of individuals with persistent SCH who could benefit from levothyroxine treatment is necessary, current evidence suggests that individuals with TSH levels greater than 10 mIU/L who test positive for antithyroid antibodies or are symptomatic may benefit from levothyroxine treatment to reduce the risk of progression to overt hypothyroidism, decrease the risk of adverse cardiovascular events, and improve their quality of life. After treatment is initiated, careful monitoring is essential.

cardiovascular morbidity, levothyroxine therapy

Эпидемиология, возрастные факторы риска и предрасположенность

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) увеличивается с возрастом [1]; пока неясно, с чем это связано – с физиологическим старением организма или это признак нарушения функции щитовидной железы. Возможно, большая распространенность заболеваний и дисфункций щитовидной железы связана со старением организма, в результате которого происходит разрушение клеток вследствие оксидативного стресса и постоянного воздействия активных форм кислорода (перекиси водорода), необходимого для синтеза тиреоидных гормонов [2]. Субклинический гипотиреоз (СКГ), диагностическим критерием которого считается повышение уровня ТТГ (>4,5 мМЕ/л) при нормальном уровне свободного тироксина ($СТ_4$), чаще всего встречается в клинической практике [3]. Распространенность СКГ в общей популяции варьирует от 3,1 до 8,5%; вариабельность этого показателя связана с особенносями окружающей среды в районе определения и отличием значений верхней границы нормы ТТГ [4, 5]. СКГ связан со старением, зачастую он встречается у женщин; чаще болеют люди белой расы и американцы мексиканского происхождения по сравнению с темнокожими [1, 5]. С увеличением среднего возраста популяции в США и других странах ожидается возрастание общей заболеваемости СКГ (на основании увеличения ТТГ выше нормы). При СКГ отмечаются проявления недостаточности щитовидной железы легкой формы, которая в некоторых случаях переходит в развернутую клиническую картину гипотиреоза. Вот почему врачам необходимо вести тщательный контроль с учетом клинических особенностей у возрастных пациентов, принципов диагностики и показаний медикаментозного лечения. Врачам также следует быть настороженными в отношении таких рисков, как большая вероятность переломов, аритмий [6, 7], связанная с передозировкой препаратов во время лечения лиц с умеренно высокими значениями ТТГ.

Использование модифицированных норм определения ТТГ в зависимости от возраста усложняет диагностику и лечение нарушений функции щитовидной железы у пожилых. По данным III Национального руководства здоровья и питания [the National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III)], среднее значение, медиана и 97,5-й перцентиль для ТТГ увеличиваются с возрастом. Значение 97,5-го перцентиля 5,9 мМЕ/л соответствовало возрастной группе от 70 до 79 лет, а 7,5 мМЕ/л – от 80 лет и старше [8]. Авторы предполагают, что использование современных верхних границ нормы для ТТГ, рассчитанных на основании данных о населении США, всех возрастов, может привести к гипердиагностике СКГ у пожилых лиц. В табл. 1 представлены значения ТТГ по возрастам, согласно данным опубликованных исследований.

В отличие от большинства исследований, анализ популяции без заболеваний щитовидной железы (n=148 938) показал, что нет необходимости в возрастных нормах ТТГ [9]. Не отмечалось достоверной разницы (p=0,22) в 2,5-м перцентиле в возрастных группах, хотя статистически значимое увеличение средних значений (p=0,02) и 97,5-го перцентиля (p<0,01) ТТГ отмечалось с возрастом. Несмотря на это, авторы делают вывод, что использование верхних границ возрастной нормы вместо стандартных 4,0 мМЕ/л незначительно повлияет на функцию щитовидной железы, классифицированную для возрастной категории от 55 до 85 лет; только от 0,1 до 2,0% случаев в каждой 5-летней группе будут неправильно определены. В отличие от 4,7% случаев, когда неверно верифицировали состояние пациентов в возрасте от 90 лет и старше [9].

Лонгитюдное исследование состояния здоровья сердечно-сосудистой системы [The Cardiovascular Health Study (CHS)], изучающее факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний (в том числе функцию щитовидной железы) у лиц в возрасте 65 лет и старше, ведется с 1989 г. [10]. Все члены когорты – участники, оставшиеся в живых, первоначальной когорты лонгитюдного расширенного исследования [11]. Функция щитовидной железы была изучена у 533 основных участников когорты, средний возраст которых составил 85 лет и у которых отсутствовали признаки заболеваний щитовидной железы на момент последнего обследования [11]. Уровень ТТГ между базовым и последующим 13-летним периодом наблюдений вырос на 12%, уровень $СТ_4$ повысился незначительно, а уровень трийодтиронина ($Т_3$) снизился на 13% [11]. Перекрестный анализ по возрастам показал, что значение 97,5-го перцентиля ТТГ от 6,16 мМЕ/л участников в возрасте от 80 до 84 лет выросло до 6,41 мМЕ/л по достижении ими возраста от 85 до 89 лет и до 7,96 мМЕ/л тех же участников в возрасте от 90 лет и старше. Авторы сделали вывод, что увеличение уровня ТТГ с незначительным приростом $СТ_4$ не является признаком заболеваемости щитовидной железы с возрастом, они рекомендуют назначать заместительную гормональную терапию при умеренном повышении уровня ТТГ [11].

Таким образом, результаты исследований показали, что возраст влияет на уровень ТТГ, а результаты других исследований предполагают, что следует учитывать возрастные

Таблица 1. Сравнение значений ТТГ, распределенных по возрасту в здоровые референсные популяции

Возраст, годы	Суркс и Халловелл (2007) [8]			Боукаи и соавт. (2011) [53]			Кахапола-Аракчкчиге и соавт. (2012) [9]			Варинг и соавт. (2012) [11]			Бремнер и соавт. (2012) [54]		
	n	ТТГ, мМЕ/л		*n*	ТТГ, мМЕ/л		*n*	ТТГ, мМЕ/л		*n*	ТТГ, мМЕ/л		*n*	ТТГ, мМЕ/л	
		медиана	97,5-й процентиль		медиана	97,5-й процентиль		медиана	97,5-й процентиль		медиана	97,5-й процентиль		медиана	верхняя граница
60–64	1,430[b]	1,67[b]	4,33[b]	НС	1,66[b]	4,70[b]	13,610	1,72	4,24				334[c]	1,34[c]	4,70[c]
65–69							10,285	1,79	4,40						
70–74	1,001[d]	1,76[d]	5,90[d]	НС	1,74[d]	5,60[d]	8,155	1,80	4,37				224[e]	1,66[e]	5,28[e]
75–79							6,192	1,84	4,72	15[f]	1,56[f]	2,67[f]			
80–84	668[g]	1,90[g]	7,49[g]	НС	1,90[g]	6,30[g]	4,715	1,82	4,81	264[h]	2,20[h]	6,16[h]			
85–89							2,478	1,84	5,00	175[i]	2,59[i]	6,41[i]			
≥90							1,224	1,91	5,64	79[j]	2,53[j]	7,96[j]			

Примечание. *[a] – среднее значение + 2 среднеквадратических отклонения логарифмического преобразования концентраций сывороточного ТТГ; [b] – данные для пациентов в возрасте 60–69 лет; [c] – данные для пациентов в возрасте 60–70 лет; [d] – данные для пациентов в возрасте 70–79 лет; [e] – данные для пациентов в возрасте >70 лет; [f] – данные для пациентов в возрасте 75–79 лет; [g] – данные для пациентов в возрасте ≥80 лет; [h] – данные для пациентов в возрасте 80–84 лет; [i] – данные для пациентов в возрасте 85–89 лет; [j] – данные для ≥90 лет; НС – не сообщается; ТТГ – тиреотропный гормон.*

нормы для диагностики легкой степени недостаточности щитовидной железы. Ниже рассмотрены данные о потенциальном влиянии ТТГ на состояние сердечно-сосудистой системы и нервно-психической функции пожилых лиц.

Клинические проявления

Ишемическая болезнь сердца

Отдельные исследования

Результаты эпидемиологического исследования сердечно-сосудистых рисков у лиц с СКГ были противоречивыми (табл. 2). Корреляционная связь между СКГ и неблагоприятными сердечно-сосудистыми исходами установлена у женщин в возрасте 55 лет и выше с легкой степенью недостаточности функции щитовидной железы в когорте Роттердам; шансы зафиксированных случаев инфаркта миокарда (ИМ; по данным электрокардиограммы) и аортального кальциноза были в 2,3 и 1,7 раза выше [12]. При одновременном выявлении антитиреоидных антител и СКГ, что может свидетельствовать о возможном прогрессировании в более тяжелую форму гипотиреоза, шансы атеросклероза возрастают в 1,9 раза, а ИМ – в 3,1 раза, как и в эутиреоидной контрольной группе [12]. Взаимосвязь между СКГ и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) в последующем установлена в группе, которую составили 2856 японцев, переживших атомные бомбардировки: их средний возраст был 58,5 года, а продолжительность наблюдения за ними в среднем составила 12,2 года [13]. СКГ установлен у 10,2% популяции, из них у 93,4% была легкая форма СК (уровень ТТГ ≤10 мМЕ/л). У мужчин с легкой формой СКГ суммарное отношение шансов (ОШ) составило 4,5 [95% доверительный интервал (ДИ) 1,6–12,8; *p*<0,01] для ишемической болезни сердца (ИБС) при контроле артериального давления, индекса массы тела, холестерина, курения, сахарного диабета и скорости осаждения эритроцитов СОЭ – (показатель хронического воспаления). У женщин с легкой формой СКГ отмечалось некоторое повышение (незначительное) риска развития ИБС (ОШ=1,7; 95% ДИ 0,5–6,1; *p*=0,70) [13]. Отмечается взаимосвязь между СКГ (ТТГ 5,0–19,96 мМЕ/л, нормальный уровень $СТ_4$) и смертностью от ССЗ и по всем остальным причинам у тайваньских участников в возрасте 20 лет и старше (*n*=115 746), у 1,6% (*n*=1 841) из них подтвержден СКГ [14]. После 10 лет наблюдения анализ скорректированного коэффициента риска показал, что СКГ повышает риск смертности по любой из причин на 30% (а от ССЗ на 68%). Кроме того, не было сведений о том, получали ли лечение участники или в следствие их лечения настал смертельный исход. Анализ подгруппы, которую составили участники в возрасте от 65 лет и выше, показал, что самый высокий риск смертности от ССЗ и по всем остальным причинам был именно в этой группе [14].

Таблица 2. Исследование корреляции между субклинической формой гипотиреоза и состоянием сердечно-сосудистой системы

Исследование		Участники				
автор, год	описание исследования	количество	средний возраст, годы	показатели функции щитовидной железы и критерии для исследования СКГ	исходы	комментарии
Отдельные исследования ишемической болезни сердца						
Хак и соавт. (2000) [12]	Нидерландское популяционное исследование женщин в период постменопаузы	1055	68,9	ТТГ >4,0 мМЕ/л (*n*=124) Нормальные значения свободного тироксина (0,9–1,9 нг/дЛ)	Риск развития инфаркта миокарда (ОШ = 2,3, 95% ДИ = 1,3–4,0) и аортального атеросклероза (ОШ = 1,7, 95% ДИ = 1,1–2,6) выше при СКГ, чем на фоне нормальной функции щитовидной железы. Риск развития инфаркта миокарда (ОШ = 3,1, 95% ДИ = 1,5–6,3) и аортального атеросклероза (ОШ = 1,9, 95% ДИ = 1,1–3,6) выше при СКГ, и антителах к тиреоидной пероксидазе чем на фоне нормальной функции щитовидной железы	
Имаизуми и соавт. (2004) [13]	Динамическое исследование выживших после ядерного взрыва в Японии	2856[b]	58,5	ТТГ >5–10 мМЕ/л (*n*=240) ТТГ >10 мМЕ/л (*n*=17) Нормальные значения свободного тироксина (0,8–2,5 нг/дл)	СКГ статистически значимо связан с риском развития ИБС (ОШ = 2,6, 95% ДИ = 1,2–5,6; *p*=0,02)[c]. Значительно более высокий риск развития ИБС у мужчин (ОШ = 4,5, 95% ДИ = 1,6–12,8; *p*<0,01) но не женщин (ОШ = 1,7, 95% ДИ = 0,5–6,1; *p*=0,70) с легкой степенью СКГ (ТТГ ≤10 мМЕ/л), что было выявлено в ходе проведения последующего врачебного наблюдения (среднее значение 12,2 года)[c]	
Ценг и соавт. (2012) [14]	Тайванское обсервационное исследование лиц в возрасте ≥20 лет	115 746	47,1 (СКГ) и 42,9 (нормальная функция щитовидной железы) >65 у 9798	ТТГ 5,0–19,96 мМЕ/л (*n*=1,841) Нормальные значения свободного тироксина (57,9–154,4 нмоль/дЛ)	Риск летального исхода выше при СКГ при более чем 10-летнем периоде врачебного наблюдения; самый высокий риск в возрасте ≥65. Смерть от всех причин. Суммарно: ОР = 1,30, 95% ДИ = 1,02–1,66, возраст ≥65: ОР = 1,53, 95% ДИ = 1,11–2,11 Смерть от ССЗ Суммарно: ОР = 1,68, 95% ДИ = 1,02–2,76, возраст ≥65: ОР = 2,02, 95% ДИ = 1,10–3,70	Лечение СКГ, инициированное в период клинического наблюдения, не было выявлено или не прошло статистическую оценку
Асвольд и соавт. (2008) [15]	Норвежское обсервационное исследование лиц в возрасте ≥20 лет	25 313	56–63[d]	ТТГ диапазон нормальных значений 0,5–3,6 мМЕ/л ТТГ ≥3,6 мМЕ/л (*n*=1426)	ТТГ 2,5–3,5 мМЕ/л: риск развития смерти от ИБС статистически значимо выше (ОР = 1,43, 95% ДИ = 1,06–1,92), чем при ТТГ 0,50–1,4 мМЕ/л (нижняя граница нормы) ТТГ ≥3,6 мМЕ/л: невысокий риск развития смерти от ИБС (женщины: ОР = 1,38, 95% ДИ = 0,88–2,17; мужчины: ОР = 1,15, 95% ДИ = 0,66–1,98), чем при низких значениях ТТГ, находящихся в границах нормы	Стратификация проходила в пределах каждого ТТГ диапазона нормальных значений: 0,50–1,4, 1,5–2,4, 2,5–3,5 мМЕ/л

Продолжение табл. 2

Исследование		Участники				
автор, год	описание исследования	количество	средний возраст, годы	показатели функции щитовидной железы и критерии для исследования СКГ	исходы	комментарии
Селмер и соавт. (2014) [16]	Датское популяционное исследование пациентов в возрасте ≥18 лет, получающих первичную медицинскую помощь	563 700	48,6	ТТГ>5,0 мМЕ/л (*n*=11 560) свободный тироксин 9–22 пмоль/л Общий тироксин 60–140 ммоль/л	Риск развития инфаркта миокарда (ОР = 1,13, 95% ДИ = 1,01–1,27) выше при СКГ, чем на фоне нормальной функции щитовидной железы Риск развития смерти от всех причин (инцидентность ОР = 0,92, 95% ДИ = 0,87–0,97) ниже при СКГ	
Парле и соавт. (2001) [17]	Исследование пациентов в возрасте ≥60 лет, получающие первичинскую помощь, в Великобритании (отдельные случаи)	1191	Медиана 69	ТТГ: диапазон нормальных значений 0,5–5,0 мМЕ/л ТТГ >5 мМЕ/л (*n*=94)	Взаимосвязи между уровнем ТТГ >5 мМЕ/л и летальным исходом (от всех причин или от болезни системы кровообращения) vs нормальной фнкции щитовидной железы (ТТГ 0,5–5,0 мМЕ/л) в последующем врачебном наблюдении (среднее значение 8,2 года)	Эффекты применения левотироксин в группе СКГ, после того как исходные параметры не были достигнуты (40%)
Разви и соавт. (2012) [18]	Ретроспективный обзор результатов применения левотироксина в группе пациентов с СКГ (возраст ≥40 лет). Данные взяты из крупной базы данных Великобритании по оказанию первичной медицинской помощи	4735	Для возрастного диапазона 40–69 лет – 56 (*n*=3093) Для возраста ≥70–80 лет (*n*=1642)	ТТГ >5,01–10,0 мМЕ/л Нормальные значения свободного тироксина (0,7–1,9 нг/дл)	Возраст ≥70 лет: отсутствовали статистически значимые различия по числу событий ИБС, инсультов или летальных исходов (от болезни системы кровообращения, ИБС либо от всех причин) между пациентами, пролеченными левотироксином, и пациентами, не принимавшими этот препарат. Возраст <70 лет: лечение левотироксином связано со сниженным риском развития ИБС и смерти (от болезни системы кровообращения, ИБС либо от всех причин)	Участников стратифицироваали в соответствии с возрастом (40–69, ≥70)

Продолжение табл. 2

Исследование		Участники				
автор, год	описание исследования	количество	средний возраст, годы	показатели функции щитовидной железы и критерии для исследования СКГ	исходы	комментарии
Каппола и соавт. (2006) [10]	Продольное популяционное исследование людей в возрасте ≥65 лет (данные когорты взяты из исследования состояния сердечно-сосудистой системы)	3233	72,7	ТТГ 4,5–20 мМЕ/л (*n*=496) Нормальные значения свободного тироксина (0,7–1,7 нг/дл)	Отсутствовали различия между СКГ группой и группой с нормальной функцией щитовидной железы при фибрилляции предсердий, ИБС и случаев нарушения мозгового кровообращения либо смерти от всех причин в последующем врачебном наблюдени (среднее сначение 12,5 лет)	Postbaseline thyroid medication use factored в анализ данных
Варинг и соавт. (2012) [11]	Исследование состояния сердечно-сосудистой системы участников, собранных спустя 13–17 лет («звездная когорта» из исследования состояния сердечно-сосудистой системы)	1677	85,3[e]	ТТГ 4,5–20 мМЕ/л (*n*=85)[f] Нормальные значения свободного тироксина (0,7–1,7 нг/дл)	Отсутствие эффектов СКГ, ТТГ или уровней трийодтиронина на уровень смертности. Более высокий уровень свободного тироксина ассоциирован с более высоким риском летального исхода (ОР на каждый 1 нг/дЛ = 2,57, 95% ДИ = 1,32–5,02) Средний период наблюдения 5,1 лет	
Хуланд и соавт. (2013) [19]	Когорта из исследования состояния сердечно-сосудистой системы	4863 2633[g]	74,1 (СКГ) и 73,4 (нормальная функция щитовидной железы)[h]	ТТГ 4,5–20 мМЕ/л Нормальные значения свободного тироксина Устойчивый СКГ (*n*=206) (*n*=85) Транзиторный СКГ (*n*=129)	Отсутствие отличий в 10-летнем уровне заболеваемости ИБС, сердечной недостаточностью, или смертью по причине сердечно-сосудистой патологии при СКГ (персистирующей или транзиторной) vs нормальной функции щитовидной железы	2 исследования функции щитовидной железы (2 года раздельно) Персистирующая СКГ = СКГ в 2 исследованиях функции щитовидной железы. Транзиторная СКГ = СКГ в 1 исследовании функции щитовидной железы

Продолжение табл. 2

Исследование		Участники				
автор, год	описание исследования	количество	средний возраст, годы	показатели функции щитовидной железы и критерии для исследования СКГ	исходы	комментарии
Каппола и соавт. (2014) [20]	Когорта из исследования состояния сердечно-сосудистой системы	2843	74,5	ТТГ, диапазон нормальных значений: 0,45–4,5 мМЕ/л Свободный тироксин, диапазон нормальных значений: 0,7–1,7 нг/дл	Незначительная тенденция получения улучшенных исходов (фибрилляция предсердий, ИБС, сердечная недостаточность и смерть) с более высоким vs более низким уровнем ТТГ в пределах нормальных значений. Более высокий уровень свободного тироксина в пределах нормальных значений, ассоциированый с повышенным риском развития фибрилляция предсердий и сердечной недостаточностью	Оценка уровня ТТГ и свободного тироксина в пределах группы, где у всех участников была нормальная функция щитовидной железы
Метаанализ ишемической болезни сердца						
Разви и соавт. (2008) [21]	Метаанализ 15 популяционных или продольных когортных исследований	1 085 841	42–85[i]	ТТГ 2,8–10 мМЕ/л[j] (*n*=126 590)	Суммарно: СКГ vs нормальной функции щитовидной железы: более высокий риск развития преимущественно ИБС (ОШ = 1,23, 95% ДИ = 1,02–1,48; *p*=0,03); невысокий риск развития впервые выявленной ИБС или смерти от сердечно-сосудистой патологии. Возраст ≥65: отсутствие отличий в риске развития превалирующей или впервые выявленной ИБС либо смерти от сердечно-сосудистой патологии. Возраст <65: статистически значительно более высокий риск развития превалирующей и впервые выявленной ИБС и смерти от сердечно-сосудистой патологии (*p*≤0,02)	
Родонди и соавт. (2010) [22]	Метаанализ отдельных данных 11 проспективных исследований	55 287	Срединные значения 46–85[k]	ТТГ 4,5–20 мМЕ/л (*n*=3450) Нормальные значения свободного тироксина[l]	ТТГ >10 мМЕ/л: гораздо более высокий, статистически значимый риск развития события ИБС (ОР = 1,89, 95% ДИ = 1,28–2,80) и смерти от ИБС (ОР = 1,58, 95% ДИ = 1,10–2,27) vs нормальной функции щитовидной железы. Возраст 65–79: более высокий риск развития смерти от ИБС (ОР = 1,33, 95% ДИ = 1,07–1,65) и общего числа смертей (ОР = 1,22, 95% ДИ = 1,03–1,45) при СКГ. Возраст ≥80: отсутсвует выраженный риск развития события ИБС или смерти (от ИБС или общей смертности) при СКГ	Стратификация в соответствии с возрастом и уровнем ТТГ

Окончание табл. 2

Исследование		Участники				
автор, год	описание исследования	количество	средний возраст, годы	показатели функции щитовидной железы и критерии для исследования СКГ	исходы	комментарии
Исследования, в которых объектом изучения была сердечная недостаточность						
Родонди и соавт. (2008) [23]	Когорта из исследования состояния сердечно-сосудистой системы	3044	72,6	ТТГ 4,5–20 мМЕ/л (*n*=474). Нормальные значения свободного тироксина (0,7–1,7 нг/дл)	Более высокий риск развития впервые выявленной сердечной недостаточности при ТТГ ≥10 мМЕ/л (ОР = 1.88, 95% ДИ = 1,05–3,34). Отсутствие высокого риска развития сердечной недостаточности при ТТГ 4,5–10 мМЕ/л, нежели при нормальной функции щитовидной железы	
Нанчен и соавт. (2012) [24]	Апостериорный анализ РКИ правастатина (проспективное исследование действия правастатина у пожилых, находящихся в группе риска)	5245 (199 СКГ, 5046 нормальная функция щитовидной железы)	75	ТТГ >4,5 (*n*=199). Нормальные значения свободного тироксина (12–22 пмоль/дл)	Высокий риск развития сердечной недостаточности отсутствовал при наличии[h] СКГ, по сравнению с данными пациентов с нормальной функцией щитовидной железы. Повышенный риск госпитализации по причине сердечной недостаточности на фоне ТТГ >10 мМЕ/л (ОР = 3,01, 95% ДИ = 1,12–8,11). Более высокий риск госпитализации по причине сердечной недостаточности при ТТГ >10 мМЕ/л через 6 мес (ОР = 3,84, 95% ДИ = 1,20–12,29)	
Генсер и соавт. (2012) [25]	Метаанализ отдельных данных из 6 проспективных исследований	25 390	Медиана 70	ТТГ 4,5–19,9 мМЕ/л (*n*=2068) Нормальные значения свободного тироксина[l]	Риск развития сердечной недостаточности при СКГ vs нормальной функции щитовидной железы. В целом: ОР = 1,26, 95% ДИ = 0,91–1,74. Возраст 65–79: ОР = 1,3, 95% ДИ = 0,92–1,87. Возраст ≥80: ОР = 1,01, 95% ДИ, 0,69–1,46. Стратификация проходила во соответствии с уровнем ТТГ в пределах группы СКГ и показала значительно болшее высокий риск развития сердечной недостаточности с более высоким уровнем ТТГ (*p*<0,01) ТТГ 4,5–6,9 мМЕ/л: ОР = 1,01, 95% ДИ = 0,81–1,26 ТТГ 7,0–9,9 мМЕ/л: ОР = 1,65, 95% ДИ = 0,84–3,23 ТТГ 10,0–19,9 мМЕ/л: ОР = 1,86, 95% ДИ = 1,27–2,72	

Примечания. *[a] – скорректировано в соответствии с возрастом; [b] – отдельные случаи с исключенной из анализа информацией о назначении препаратов для лечения щитовидной железы в анамнезе (n=73); [c] – нормировано для артериального давления, индекса массы тела, уровня холестерина, курения, наличия сахарного диабета, скорости оседания эритроцитов; [d] – средний возраст в группах, варьирующих по составу в зависимости от стратификации по ТТГ и полу; e – участники с данными о функции щитовидной железы из исследования состояния сердечно-сосудистой системы (n=1049); [f] – участники на момент исследования не принимали препаратов для лечения щитовидной железы, но имели на руках результаты исследования функции щитовидной железы при субклинической форме гипотиреоза; [g] – участники с двумя результатами исследования функции щитовидной железы, полученные 2 года независимо друг от друга; [h] – n =4863; [i] – средний возраст менялся в зависимости от исследования и гормонального статуса щитовидной железы; [j] – верхний предел нормальных значений для ТТГ при диагнозе СКГ варьировал в различных исследованиях; [k] – медианный возраст варьировал в зависимости от исследования; [l] – референсные пределы варьировали в зависимости от исследования. ДИ – доверительный интервал; ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания; FT_3 – свободный трийодтиронин; ОР – отношение рисков; ИБС – ишемическая болезни сердца; ОШ – отношение шансов; ОР – отношение рисков; СКГ – субклиническая форма гипотиреоза.*

В кросс-секционном исследовании состояния здоровья населения Норд-Тренделаг (*n*=25 313) риск смертности от ИБС оказался значительно выше при верхних значениях нормы ТТГ (2,5–3,5 мМЕ/л), но не при ТТГ 3,6 мМЕ/л или выше, чем при нижних границах нормы ТТГ (0,50–1,4 мМЕ/л), у лиц, средний возраст которых был 60 лет [15]. Недавнее крупное изучение показало, что у пациентов с СКГ [*n*=11 560; на основании однократного обследования (ТТГ >5,0 мМЕ/л, нормальный уровень $СТ_4$, нормальный уровень общего тироксина)] отмечается значительное повышение риска развития ИМ по сравнению с эутиреоидной группой контроля (*n*=540 710), хотя СКГ был связан со значительно более низким риском смертности по всем остальным причинам [16]. По данным большинства исследований, достоверность анализов низкая, так как ТТГ повторно не определяли.

В других подобных по объему исследованиях не была отмечена взаимосвязь между СКГ и заболеваемостью и смертностью (см. табл. 2). Из 1191 пациента на первичном уровне в возрасте 60 лет и выше, которые не получали лечение по поводу заболеваний щитовидной железы, у 8% (*n*=94) был установлен СКГ на основании однократного определения ТТГ, которое превышало 5,0 мМЕ/л [17]. После анализа витальных функций в последующие 10 лет (средняя продолжительность 8,2 года) не установлена взаимосвязь между СКГ и смертностью по всем остальным причинам или от ССЗ. У 40% участников состояние прогрессировало в клинику гипотиреоза и требовало лечение левотироксином в течение периода наблюдения, но о частоте обратного развития в состояние эутиреоза не было указано [17]. Эти факторы могут скрыть потенциально негативное влияние СКГ на исходы состояний. При ретроспективном изучении сердечно-сосудистых исходов у пациентов, которые получали и не получали лечение при СКГ, установленном на основании однократного измерения уровня ТТГ (значение его было в пределах от 5,1 до 10 мМЕ/л), при нормальных значения $СТ_4$, не было статистически значимой разницы в показателях заболеваемости ИБС, смертности по любым из причин, смерти от сосудистых причин или ИБС или цереброваскулярных осложнений у лиц в возрасте 70 лет и выше на протяжении 8-летнего периода(в среднем 5,2 года) [18].

Результаты анализов когорты с субклинической формой гипотиреоза

Многократный анализ данных участников с СКГ не подтвердил связь между дисфункцией щитовидной железы и сердечно-сосудистыми исходами (см. табл. 2) [10]. Участников исследования набирали в 2 этапа: в конце 1980-х гг. и в начале 1990-х гг. В первом докладе было обследовано 3233 участника (средний возраст 72,7 года), у 496 из них установлен СКГ на основании однократных значений ТТГ от 4,5 до 20,0 мМЕ/л. При средней продолжительности наблюдения 12,5 года, у 28,6% от изначальной субпопуляции с СКГ (*n*=142) начата заместительная гормональная терапия; нет данных об обратной реверсии в эутиреоз или перехода в персистирующую форму СКГ. В данной популяции СКГ не связан с негативным влиянием состоянии сердечно-сосудистой, цереброваскулярных систем или на смертность по всем причинам [10].

Влияние тиреоидного статуса было установлено у всех участников когорты с СКГ (*n*=1677; см. табл. 2) [11]. В подкогорте, состоящей из 843 пациентов, которым было назначено медикаментозное лечение (средний возраст 85,3 года), повторно определяли функцию щитовидной железы. У 10% из подкогорты (*n*=85) значения ТТГ были выше 4,5 мМЕ/л. В последующем в результате наблюдения в среднем в течение 5,1 года не установлено связи между значениями СКГ, ТТГ или $Т_3$ и смертностью, хотя отмечена положительная корреляционная связь между $СТ_4$ и смертностью. При проведении анализа авторами подгруппы из когорты, у которой отсутствовали признаки заболеваний щитовидной железы (*n*=533), предполагали, что значение ТТГ, равное 6,41 мМЕ/л, является ожидаемым для 97,5-го перцентиля при эутиреозе в возрасте от 85 до 89 лет [11].

В третьем докладе данных участников CHS, опубликованном в 2013 г., установлена персистирующая форма СКГ, если уровень ТТГ варьировал в пределах от 4,50 до 20,0 мМЕ/л в 2 последующих анализах, проведенных с интервалом в 2 года (см. табл. 2) [19]. Заболеваемость ИБС в следующие 10 лет была одинаковая в группах с персистирующей или преходящей формой СКГ, а также в эутиреоидной группе. Более того, риск развития сердечной недостаточности (СН) и смертность по сердечно-сосудистым причинам были одинаковы во всей когорте, а это дало основание авторам сделать вывод о том, что СКГ не повышает риск развития сердечно-сосудистых состояний [19]. Анализ данных участников с эутиреозом из когорты с СКГ свидетельствует, что отмечается тенденция повышения заболеваемости (случаи возникновения фибрилляции предсердий, ИБС и СН) и смертности при более низких значениях ТТГ, ниже пределов нормы, что, возможно, умеренное повышение ТТГ может быть не опасным для пожилых людей [20]. Высокий уровень $СТ_4$, даже в пределах нормы, связан со значительным увеличением частоты возникновения фибрилляций предсердий, СН и большей смертностью согласно результатам данного исследования [20].

Данные метаанализов

В ходе нескольких проведенных метаанализов по установлению взаимосвязи между СКГ и ССЗ отмечено, что этот риск такой же, как общей популяции пожилых людей (см. табл. 2). В результате проведенного одного метаанализа 15 исследований установлено влияние легкой дисфункции щитовидной железы на риск развития ИБС, и заболеваемость ССЗ и смертность [21]. При отдельном анализе исследований отмечено, что более низким значениям ТТГ при постановке диагноза СКГ в пределах от 2,8 до 6,0 мМЕ/л верхнее значение было всегда как минимум 10 мМЕ/л; среднее значение ТТГ колебалось в пределах от 3,7 до 8,9 мМЕ/л. Заболеваемость ИБС была выше у лиц с СКГ, чем в эутиреоидной группе (*p*=0,03), хотя не найдено различий, когда анализ включал только людей в возрасте 65 лет и выше. Риск развития ИБС (средняя продолжительность 8,6 года) и смертность по сердечно-сосудистым причинам (средняя продолжительность 10 лет) были не выше у лиц с СКГ, чем в группе с эутиреозом, хотя у людей в возрасте меньше 65 лет эти показатели были выше в отличие от пациентов 65 лет и старше [21].

В ходе метаанализа 11 исследований с отдельными данными по СКГ и сердечно-сосудистым исходам установлено, что более высокие значения ТТГ коррелируют с более высоким риском развития ССЗ и смертности по их причине; статистически значимое увеличение риска заболеваемости ССЗ и смертности по причине ССЗ отмечается при уровне ТТГ 10 мМЕ/л и выше (см. табл. 2) [22]. Риски смертности из-за ИБС и общей смертности были значительно выше при проведении многомерного стратифицированного анализа данных лиц в возрасте от 65 до 79 лет, но не в тех группах, где возраст был равен 80 лет и выше, по сравнению с контрольной эутиреоидной группой [22].

Застойная сердечная недостаточность

В результате субанализа CHS (*n*=3044; средний возраст 72,6 года) [23] и проспективного исследования Правастатина у пожилых людей, находящихся в группе риска (the Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk – PROSPER; *n*=5316 (199 с СКГ, 5046 с эутиреозом, 71 с субклиническим гипертиреозом; средний возраст 75 лет) [24], было установлено, что риск развития СН оказался значительно выше при уровне ТТГ 10 мМЕ/л и выше или выше, чем 10 мМЕ/л, соответственно, по сравнению с эутиреоидной группой контроля (см. табл. 2). Ни одно исследование не показало высокого риска при значениях ТТГ, изменяющихся в пределах от 4,5 до 10,0 мМЕ/л [23, 24]. Как уже было отмечено, отсутствие данных о реверсии к состоянию эутиреоза в CHS ограничивает интерпретацию его данных [23]. В исследовании PROSPER более высокий риск госпитализаций с СН связан со значениями ТТГ выше 10 мМЕ/л, который наблюдается в течение 6 мес при персистирующей форме эутиреоза [24].

В ходе анализа данных 6 проспективных когортных исследований функции щитовидной железы и СН, в которых приняли участие 25 390 пациентов и средний возраст которых составил 70 лет (от 21 года до 100 лет), установлена корреляционная связь между уровнем ТТГ и риском развития СН (см. табл. 2) [25]. Суммарное ОР при СН, связанных с возрастом и полом, составило 1,26 (95% ДИ 0,91–1,74) для участников с СКГ (при уровне ТТГ 4,5–19,9 мМЕ/л) по сравнению с эутиреоидной группой (при уровне ТТГ 0,45–4,49 мМЕ/л). Кроме того, отмечалось статистически значимое (p<0,01) повышение риска развития СН при повышении уровня ТТГ, хотя при анализе по возрастным группам не отмечено значительной разницы в рисках между участниками с СКГ и с эутиреоидной группой. В возрастной группе от 65 до 79 лет риск развития СН не превышал риск в эутиреоидной группе [25].

Влияние СКГ на риск развития других факторов, таких как дислипидемия, менее понятно и требует их детального изучения в разных исследованиях [26, 27], однако возрастные влияния на эти факторы риска у лиц с СКГ не были тщательно изучены.

Нервно-психическая функция

Клиническим проявлением гипотиреоза оказываются депрессия и нарушение когнитивных функций [28]. Многие исследования показали взаимосвязь между СКГ и когнитивной способностью с комбинированными результатами [29, 30]. Небольшие размеры выборки, ограничения изучением модели или их выполнением (пожилой возраст участников) и неадекватная оценка когнитивных функций часто осложняют выявление корреляционных связей между тиреоидным статусом и когнитивными способностями у пожилых людей [30]. Пожилые также более склонны к изменениям настроения и когнитивным нарушениям независимо от функции щитовидной железы.

Доклад, посвященный тиреоидному статусу и когнитивным функциям пожилых людей, опубликован в 2004 г. как часть исследования «Лейден 85-плюс» (the Leiden 85-Plus study) [31]. Изначально у 30 из 558 участников (5,3%) в 85 лет поставлен диагноз СКГ на основании одного исследования уровня ТТГ, который был выше, чем 4,8 мМЕ/л при нормальных значениях $СТ_4$. Когнитивная функция у людей с СКГ не отличалась от эутиреоидной группы в начале исследования. Хотя в ходе данного исследования было выяснено, что когнитивная функция пожилых людей в эутиреоидной группе не отличалась от группы с СКГ, возможно, многим участникам группы с СКГ изначально неверно установили диагноз. У 21 участника с СКГ при повторном обследовании в возрасте 88 лет не отмечалось прогрессирования в клиническую форму гипотиреоза, у 8 (38%) клиническая форма перешла в персистирующую форму СКГ, а у 11 (52%) были получены нормальные значения ТТГ, у 2 (10%) диагностирован гипертиреоз [31].

Лонгитюдное исследование старения в Амстердаме [The Longitudinal Aging Study Amsterdam (LASA)], в котором приняли участие пациенты в возрасте 65 лет и старше (*n*=1219; средний возраст 75,5 года) с подтвержденным СКГ, установленным на основании нормальных значений $СТ_4$ и при уровне ТТГ >4,5 мМЕ/л при однократном измерении (среднее значение 6,9 мМЕ/л; у 5,3% участников), у которых не отмечалось плохой когнитивной функции или симптомов депрессии в среднем в последующие 10,7 года [32]. Авторы отметили, что отсутствие продольного измерения уровня ТТГ могло привести к неправильной классификации изначально [32]. При более ранних исследованиях 5868 лиц в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 73,6 года) с субклинической тиреоидной функцией также не установлено связи между уровнем ТТГ и уровнем познания, депрессии или тревоги, хотя в этом случае критерием для постановки диагноза СКГ был уровень ТТГ выше 5,5 мМЕ/л, без учета возраста, и ТТГ измерения не проводились повторно, а некоторым участникам диагноз СКГ был установлен ошибочно [33]. Рандомизированное слепое перекрестное исследование показало нарушение памяти у лиц с СКГ (уровень ТТГ10–20 мМЕ/л) [34].

Было проведено еще одно более крупное исследование (*n*=5182) связи между тиреоидным статусом, когнитивными нарушениями и функциональными способностями у пожилых людей (средний возраст 75,6 года, от 70 до 82 лет), включая 173 участников с уровнем ТТГ 4,5 мМЕ/л и выше [35, 36]. При повторном определении ТТГ через 6 мес у 93 участников (у 54% участников с СКГ, у 2% исследуемой популяции) наблюдалась персистирующая форма СКГ. Когнитивные и функциональные способности были схожими с первоначальными данными в последующие 3,2 года на-

блюдения в группе с персистирующей формой СКГ по сравнению с эутиреоидной группой. Статистическая значимость результатов не была подтверждена при вторичном анализе с поправкой на небольшую (13%) подгруппу участников с СКГ при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л [35, 36]. Распределение уровня ТТГ среди участников с СКГ не представлено, так что неясно, является ли количество участников, включенных в данное исследование, достаточным, если колебания возрастных норм уровня ТТГ, которые использовали для включения и подтверждения, повлияли на результаты исследования.

В итоге несогласованность в исследованиях продолжает вводить в замешательство в определении истинного влияния СКГ на пожилых людей. Оценка функции щитовидной железы основана на однократном исследовании уровня ТТГ без учета возраста и предельных значений в большинстве исследований. Лица с эутиреоидным статусом могут быть ошибочно включены в группу с СКГ, что вуалирует какие-либо клинические влияния СКГ.

Диагностический подход

Правильная постановка диагноза СКГ хотя и трудна, но очень важна для выявления лиц, которые могут получить положительный эффект от заместительной гормональной терапии щитовидной железы. Диагностика СКГ зависит от результатов лабораторных исследований, учитывая, что его проявления часто клинически не очевидны. При дифференциальной диагностике СКГ у пожилых следует учитывать множество факторов, влияющих на концентрации ТТГ. Вдобавок к увеличению уровня ТТГ с возрастом другие дисфункции щитовидной железы могут повлиять на уровень гормонов щитовидной железы, наиболее распространен у пожилых людей тиреоидит Хашимото, при котором не эффективны тироксин-заместительная терапия (из-за недостаточной дозы препарата или низкой чувствительности), раннее лечение гиперфункции щитовидной железы радиоактивным йодом и Базедовой болезни [37].

Врачи должны также помнить о побочных эффектах некоторых лекарственных препаратов, например, об изменении настроения (литий), о сердечной дисфункции (амиодарон), а также о злокачественных новообразованиях (тирозин сунитиниб ингибитор киназы), которые приводят к повышению уровня ТТГ и дисфункции щитовидной железы [37, 38]. В период реконвалесценции после различных заболеваний, не связанных с щитовидной железой, или после недавнего применения йодсодержащих контрастных препаратов может наблюдаться транзиторное повышение уровня ТТГ, что, как правило, не связано с основными заболеваниями щитовидной железы [37, 39].

Симптомы гипотиреоза включают усталость, непереносимость холода, запоры, мышечные боли, выпадение волос, сухость кожи [3, 40]. Врачи могут не обращать внимания на эти часто едва заметные симптомы у пожилых людей, связывая их с другими заболеваниями или видя в них признаки старения. Хотя в некоторых исследованиях [5] отмечается распространенность этих симптомов у людей с диагнозом СКГ в большей степени, чем в эутиреоидной контрольной группе, исследование у пожилых людей показало, что тиреоидный статус не может быть достоверно установлен только на основании этих симптомов [41]. Поскольку симптомы гипотиреоза не являются чувствительными и специфическими, не стоит удивляться, что описание четких различий между участниками с СКГ и участниками с эутиреоидным статусом будет сложным. Значение уровня ТТГ для скрининга в общей популяции остается темой дискуссии; множество групп рекомендуют проводить скрининг среди пожилых людей, особенно женщин [3]. Показанием для медикаментозного лечения служит уровень ТТГ ≥10 мМЕ/л при нормальных значениях $СТ_4$ [3, 40], а принципы лечения формы СКГ при уровне ТТГ от 4,5 до 10 мМЕ/л противоречивы. Хотя симптомы вторичны по отношению к гипотиреозу, это может стать основанием для назначения лечения СКГ, которое оправданно в случае предотвращения прогрессирования гипотиреоза в клиническую форму.

Рекомендуется при уровне ТТГ выше верхних значений нормы проводить повторное обследование от 6 до 12 мес после первого результата для подтверждения персистирующей формы или чтобы исключить преходящее повышение уровня ТТГ, которое может представлять собой нарушение гипофизарно-щитовидной оси, что слишком кратковременно, чтобы вызывать опасения относительно ее последующей заболеваемости [29]. Несколько исследований показали нормализацию значений ТТГ в дальнейшем (табл. 3). В одном исследовании, в котором принял участие 71 человек в возрасте от 55 лет и старше на протяжении от 6 до 72 мес (в среднем 31,7 мес) после диагностики СКГ, у 52,1% (n=37) с начальными значениями ТТГ в пределах от 5,0 до 9,9 мМЕ/л, этот показатель нормализовался до окончания указанного периода наблюдения, а у 5,6% (n=4) прогрессировал в клиническую форму гипотиреоза [42]. В когорте людей в возрасте от 65 лет и старше у 35% из тех, кому первоначально был поставлен СКГ, определен статус эутиреоз после повторного обследования по истечению 2 лет [43]. Обнаружена обратная корреляционная связь между исходными значениями ТТГ и вероятностью реверсии в последующие 2 года (p<0,001) (при значениях ТТГ 4,5–6,9 мМЕ/л у 46% реверсия; при значениях ТТГ 7,0–9,9 мМЕ/л у 10% реверсия; при значениях ТТГ ≥10 мМЕ/л у 7% реверсия) [43]. При другом исследовании обнаружена высокая частота нормализации первоначально высокого значения ТТГ у участников в возрасте от 85 лет и старше (11/21, 52%) после повторного обследования спустя 3 года [31].

Необходимо также учитывать определение антитиреоидных антител. Высокий уровень антитиреоидных антител связан с большим риском прогрессирования в клиническую форму гипотиреоза [44, 45]. При уровне ТТГ 4,5 мМЕ/л или выше отмечается увеличение частоты выявления антитиреоидных антител с возрастом вплоть 70 лет [7]. 20-летние наблюдения в ходе одного из указанных исследований показали, что у женщин, которые имели высокий титр антитиреоидных антител и ТТГ в сыворотке крови, ежегодный прирост риска развития клинической формы гипотиреоза составил 4,3% [44].

С учетом вышеизложенного при обнаружении уровня ТТГ выше лабораторных предельных норм следует диагно-

Таблица 3. Последующее врачебное наблюдение гормонального статуса щитовидной железы у пациентов с впервые диагностированной субклинической формой гипотиреоза

Исследование	Количество участников	Возраст в начальной точке, годы	Исходные концентрации ТТГ, мЕд/Л	Последующее врачебное наблюдение, годы	Нормальная функция щитовидной железы	СКГ	Выраженный гипотиреоз
Гуссеклоо и соавт. (2004) [31]	21[a]	85	>4,8	3	11 (52)	8 (38)	0
Дииз и соавт. (2004) [42]	71	61,2[b]	5,0–9,9	3.2[b]	37 (52)	30 (42)	4 (6)
Сомвару и соавт. (2012) [43]							
Сумма	369	≥65	4,5–19,9	2	128 (35)	208 (56)	33 (9)[c]
Уровень ТТГ	256		4,5–6,9		118 (46)	125 (49)	13 (5)[d]
	72		7,0–9,9		7 (10)	58 (81)	7 (9)[e]
	41		>10		3 (7)	25 (61)	13 (32)[f]

Примечания. *a – у 2 участников был выраженный гипертиреоз в ходе последующего врачебного наблюдения; B – среднее значение, включая c25 (7%), d10 (4%), e6 (8%), и f9 (22%) отдельных пациентов, начавших заместительную терапию гормонами щитовидной железы в ходе проведения врачебного наблюдения.*

стировать субклинический гипотиреоз, если уровень ТТГ превышает ожидаемый уровень для данного возраста. Как упоминалось ранее, развитие персистирующей формы или прогрессирование СКГ зависят от первоначального повышения уровня ТТГ у тех людей, у которых наименее вероятно их нормализация со временем [31, 42, 43]. Людей с подтвержденным диагнозом СКГ при уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л следует рассматривать в качестве кандидатов для медикаментозного лечения с целью уменьшения риска заболеваемости. При остановке диагноза СКГ необходимо оценить преимущества и риски терапии или стратегии бдительного выжидания.

Терапевтическая тактика

Особенно в отношении пожилых лиц необходимо принять решение о начале медикаментозного лечения с учетом существующих ССЗ, других заболеваний и риска прогрессирования гипотиреоза в клиническую форму. Левотироксин натрия является препаратом выбора при лечении СКГ и имеет узкий терапевтический индекс. Именно поэтому решающее значение играет определение оптимальной дозы, особенно у пожилых. Согласно современным рекомендациям, начальная доза для заместительной терапии в возрасте от 50 до 60 лет и старше составляет 50 мг левотироксина, при наличии в анамнезе ССЗ она будет составлять от 12,5 до 25 мг [3]. Предполагается, что целевой уровень ТТГ при медикаментозном лечении составляет от 3 до 4 мМЕ/л для возрастной группы от 60 до 75 лет, а для людей старше 75 лет – от 4 до 6 мМЕ/л [29].

Эффекты проводимой терапии

Последние исследования показали, что нормализация уровня ТТГ при использовании левотироксина может уменьшить влияние сопутствующих заболеваний у пожилых людей. Это воздействие может быть опосредованным; например, одно из исследований пожилых людей (средний возраст 81,5 года) показало, что левотироксин значительно увеличивает уровень гемоглобина (p=0,02) и нормализует уровень ТТГ (p=0,008) при легкой степени анемии и гипотиреозе (n=9) [46]. А в ходе другого исследования установлено, что левотироксин снижает риск (ОШ=0,41; 95% ДИ 0,17–0,97) развития фатальных и нефатальных исходов ИБС в возрасте от 61 до 70 лет, предполагая, что лечение СКГ левотироксином приведет к некоторым улучшениям у людей моложе 70 лет [18]. При постановке диагноза СКГ в возрасте 70 лет и старше на основании однократного измерения уровня ТТГ без учета возрастных норм лечение не улучшает сердечно-сосудистые исходы (ОШ=0,99; 95% ДИ 0,59–1,33) и не повышает риск развития фибрилляции предсердий [18].

Применение левотироксина значительно уменьшает проявления сниженной скорости клубочковой фильтрации, как было отмечено у 113 участников (средний возраст 63,2 года) с хронической болезнью почек (ХБП), переходом со II на IV стадию и со средним уровнем ТТГ 8,86 мМЕ/л [47]. На основании данных этого исследования методом линейной регрессии установлено, что левотироксин может снизить прогрессирование ХБП V стадии в течение 10 лет до IV–V (с 46,9 до 8,8%) [47].

Показатели когнитивной функции и настроение были схожи у левотироксина и плацебо в рандомизированном двойном слепом исследовании заместительной терапии левотироксином 94 участников в возрасте 65 лет и старше (средний возраст 74 года) с диагнозом СКГ, поставленным на основании однократного определения уровня ТТГ, который был выше 5,5 мМЕ/л [48]. Хотя у 82% участников, получавших левотироксин, установлен эутиреоидный статус через 6 мес и у 84% через 12 мес, а возвращение к эутиреоидному состоянию в группе плацебо (не получавшей никакого левотироксина) произошло в 35 и 50% случаев соответственно.

Эти наблюдения указывают на то, что у значительной части рандомизированной когорты отмечалось транзиторное повышение уровня ТТГ на момент включения в исследование и, вероятно, не было истинным проявлением гипотиреоза [48].

Цель данного исследования – определение распространенности заболеваний щитовидной железы в результате скрининга общей популяции для улучшения качества жизни (КЖ), 4365 взрослых (женщины в возрасте от 50 до 79 лет, мужчины от 65 до 79 лет) было обследовано на гипотиреоз [49]. У 64 людей значения уровня ТТГ варьировали от 4,1 до 13,0 мМЕ/л, что соответствовало требованию включения в рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование эффективности применения левотироксина, в котором оценивали симптомы гипотиреоза, КЖ и нейрокогнитивную функцию (забывчивость и рассеянность внимания). Из 64 участников до конца испытания дошли 56, которые прошли 4-месячный курс лечения. Единственным показателем, в котором отмечалось улучшение, было общее самочувствие, и только у 2 участников оказалось значение уровня ТТГ >4,0 мМЕ/л (12/15; *p*=04), а это дает основание предположить, что улучшение состояния при назначении левотироксина отмечается только при персистирующей форме гипотиреоза.

Риск передозировки

Несмотря на данные о том, что осуществляется самый тщательный подбор пациентов на лечение левотироксином с учетом возможных побочных эффектов, связанных гипертиреозом, в 20% случаев отмечается его передозировка [29]. Учитывая, что у пожилых людей возможна гипердиагностика СКГ (ввиду того, что в клинической практике широко не применяются возрастные нормы ТТГ), именно пожилые находятся в большей опасности развития побочных эффектов в результате передозировки препарата. Несмотря на то что решение назначить медикаментозную терапию принимается при умеренно высоких значения ТТГ у пожилых людей, что может быть целесообразно для облегчения симптомов или уменьшения сердечно-сосудистых рисков, любые потенциальные преимущества применения левотироксина должны быть взвешены с возможным риском возникновения его побочного действия, к которым они более восприимчивы. Если назначение левотироксина считается целесообразным с целью заместительной терапии, рекомендуется тщательный контроль уровня ТТГ. Изучение популяции в размере 17 684 лиц со средним возрастом старше 60 лет, получающих долгосрочный курс (>6 мес) левотироксина, показало, что значение ТТГ >4 мМЕ/л или <0,03 мМЕ/л связано с большим риском развития сердечно-сосудистых осложнений, аритмий и переломов [50]. Зная, что предрасположенность у пожилых лиц к таким состояниям выше независимо от функции щитовидной железы, это исследование подчеркивает необходимость тщательного титрования доз левотироксина для достижения целевого уровня ТТГ. Поскольку межлекарственные взаимодействия могут повлиять на фармакокинетику левотироксина [3], необходимо учитывать прием сопутствующих препаратов. Кроме того, вследствие различной степени биодоступности разных по составу синтетических форм левотироксина рекомендуется применять препарат одной фирмы-производителя; при переходе на другую фирму-производителя необходимо проводить тщательный контроль уровня ТТГ с титрованием дозы для предотвращения развития побочных эффектов [51].

Новые направления

Существует необходимость в проведении хорошо продуманного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с клиническим определением исходов для оценки оптимальной стратегии лечения СКГ у лиц пожилого возраста. В настоящее время ведутся по крайней мере 2 клинических исследования, направленных на изучение эффективности лечения СКГ у пожилых людей, на базе Института доказательной медицины: Исследование щитовидной функции «Старый век 80-плюс» (NTR3851,www.trialregister.nl/trialreg/admin/rctview.asp?TC=3851) и Исследование заместительной гормональной терапии при СКГ у пожилых людей, не получавших ранее терапию (TRUST, CT01660126, http://clinicaltrials.gov/show/NCT01660 126). Оба исследования многоцентровые, рандомизированные, плацебо-контролируемые с применением тироксин-заместительной терапии и оценкой показателей сердечно-сосудистых исходов и КЖ. Первые результаты этих исследований ожидаются в 2016 или 2017 гг.

Профилактические меры

Поскольку нет способа предотвращения гипотиреоза или повышения уровня ТТГ, связанных со старением в йоддостаточных регионах, было выявлено, что врачи продолжают исследования для решения вопросов СКГ у пожилых людей [52]. У пожилых может быть неправильно диагностирован СКГ по умеренно высокому уровню ТТГ, так как в клинической практике широко не применяются возрастные нормы ТТГ. Необходимо провести повторное определение уровня ТТГ по истечении от 6 до 12 мес для того, чтобы исключить возможность лабораторной ошибки или транзиторного повышения ТТГ [29], а также рассмотреть целесообразность начала заместительной терапии.

Пока не получены достоверные данные об эффективности лечения СКГ у пожилых людей и не определены пределы значения ТТГ, при которых необходимо начать заместительную терапию, перед назначением левотироксина необходимо взвесить потенциально положительные воздействия и риски. Заместительная гормональная терапия щитовидной железы улучшает КЖ, уменьшает риск прогрессирования гипотиреоза в клиническую форму, сердечно-сосудистые риски, а также она подходит для людей с клиническими проявлениями гипотиреоза, и отмечается положительный эффект при выявлении антитиреоидных антител и уровне ТТГ выше 10 мМЕ/л. Поскольку результаты исследования взаимосвязи между легкой формой СКГ и такими клиническими исходами, как риск развития сердечно-сосудистых заболеваний, дислипидемии и нарушения почечной функции у пожилых людей, противоречивы и часто включали пациентов на основании однократного измерения уровня ТТГ, решение о назначении лечения должно приниматься в каждом отдельном случае. Осторожный отбор пациентов и тщательный контроль – вот лучший подход при лечении СКГ у пожилых людей.

Дополнительные сведения

Конфликт интересов. Авторы не имели никакой финансовой поддержки при разработке, планировании, исследо-

вании, редактировании или направлении готовой статьи. Финансовая поддержка в написании и редакции была оказана «AbbVie Inc.» Дж.В. Хеннеси, который получил консалтинговые сборы от «Abbvie» для обучения персонала биоэквивалентности вопроса и FDA маркировки левотироксина в 2013 г. R.E. является сотрудником и держателем акций или прав на акции «Abbvie».

Вклад авторов. Статья отражает мнения авторов в данной области, направленность данного обзора, методов выявления наиболее современного литературного обзора и добавление соответствующих цитат со значимым клиническим содержанием. Каждый автор рассмотрел рукопись, предоставляя развернутые комментарии с подчеркиванием основных клинических вопросов, ограничения списка литературы и актуальность этих ограничений применительно данных клинических учреждениях на всех этапах развития. Авторы одобрили окончательный текст, предварительно прочитав.

Роль спонсора. «Abbvie» предложены идеи и авторы этой статьи. Один из авторов этой статьи Ramon Espaillat, сотрудник «Abbvie», принимал участие в разработке и рецензировании рукописи совместно с авторами и писателем медицинских текстов. «Abbvie» имел возможность рассмотреть и прокомментировать рукопись. Lisa M. Havran, кандидат медицинских наук, помогала в получении разрешений на публикацию. P.A. Horsham, ведущий писатель медицинских текстов и редактор статьи, совместно с авторами «Abbvie» оказал финансовую поддержку в подготовке статьи к публикации.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Хеннесси Дж.В. (Hennessey J.V.) – адъюнкт-профессор факультета медицины, отделение эндокринологии, диабета и обмена веществ Медицинской школы при Гарвардском университете, Медицинский центр «Бет Израиль Диконесс», Бостон, Массачусетс, США
E-mail: jhenness@bidmc.harvard.edu

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D. et al. Serum TSH, T(4), and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab 2002; Vol. 87: 489–99.

2. Vitale G., Salvioli S., Franceschi C. Oxidative stress and the ageing endocrine system. Nat Rev Endocrinol. 2013; Vol. 9: 228–40.

3. Garber J.R., Cobin R.H., Gharib H. et al. Clinical practice guidelines for hypothyroidism in adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012; Vol. 18: 988–1028.

4. Riniker M., Tieche M., Lupi G.A. et al. Prevalence of various degrees of hypothyroidism among patients of a general medical department. Clin Endocrinol (Oxf). 1981; Vol. 14: 69–74.

5. Canaris G.J., Manowitz N.R., Mayor G. et al. The Colorado Thyroid Disease Prevalence Study. Arch Intern Med. 2000; Vol. 160: 526–34.

6. Bauer D.C., Ettinger B., Nevitt M.C. et al. Risk for fracture in women with low serum levels of thyroid-stimulating hormone. Ann Intern Med. 2001; Vol. 134: 561–8.

7. Sawin C.T., Geller A., Wolf P.A. et al. Low serum thyrotropin concentrations as a risk factor for atrial fibrillation in older persons. N Engl J Med. 1994; Vol. 331: 1249–52.

8. Surks M.I., Hollowell J.G. Age-specific distribution of serum thyrotropin and antithyroid antibodies in the US population: Implications for the prevalence of subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; Vol. 92: 4575–82.

9. Kahapola-Arachchige K.M., Hadlow N., Wardrop R. et al. Age-specific TSH reference ranges have minimal impact on the diagnosis of thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf). 2012; Vol. 77: 773–9.

10. Cappola A.R., Fried L.P., Arnold A.M. et al. Thyroid status, cardiovascular risk, and mortality in older adults. JAMA. 2006; Vol. 295: 1033–41.

11. Waring A.C., Arnold A.M., Newman A.B. et al. Longitudinal changes in thyroid function in the oldest old and survival: The Cardiovascular Health Study All-Stars Study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Vol. 97: 3944–50.

12. Hak A.E., Pols H.A., Visser T.J. et al. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: The Rotterdam Study. Ann Intern Med. 2000; Vol. 132: 270–8.

13. Imaizumi M., Akahoshi M., Ichimaru S. et al. Risk for ischemic heart disease and all-cause mortality in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2004; Vol. 89: 3365–70.

14. Tseng F.Y., Lin W.Y., Lin C.C. et al. Subclinical hypothyroidism is associated with increased risk for all-cause and cardiovascular mortality in adults. J Am Coll Cardiol. 2012; Vol. 60: 730–7.

15. Asvold B.O., Bjoro T., Nilsen T.I. et al. Thyrotropin levels and risk of fatal coronary heart disease: The HUNT study. Arch Intern Med. 2008; Vol. 168: 855–60.

16. Selmer C., Olesen J.B., Hansen M.L. et al. Subclinical and overt thyroid dysfunction and risk of all-cause mortality and cardiovascular events: A large population study. J Clin Endocrinol Metab. 2014; Vol. 99: 2372–82.

17. Parle J.V., Maisonneuve P., Sheppard M.C. et al. Prediction of all-cause and cardiovascular mortality in elderly people from one low serum thyrotropin result: A 10-year cohort study. Lancet. 2001; Vol. 358: 861–5.

18. Razvi S., Weaver J.U., Butler T.J. et al. Levothyroxine treatment of subclinical hypothyroidism, fatal and nonfatal cardiovascular events, and mortality. Arch Intern Med. 2012; Vol. 172: 811–7.

19. Hyland K.A., Arnold A.M., Lee J.S. et al. Persistent subclinical hypothyroidism and cardiovascular risk in the elderly: The Cardiovascular Health Study. J Clin Endocrinol Metab. 2013; Vol. 98: 533–540.

20. Cappola A.R., Arnold A.M., Wulczyn K. et al. Thyroid function in the euthyroid range and adverse outcomes in older adults. J Clin Endocrinol Metab. 2015; Vol. 100: 1088–96.

21. Razvi S., Shakoor A., Vanderpump M. et al. The influence of age on the relationship between subclinical hypothyroidism and ischemic heart disease: A metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008; Vol. 93: 2998–3007.

22. Rodondi N., den Elzen W.P., Bauer D.C. et al. Subclinical hypothyroidism and the risk of coronary heart disease and mortality. JAMA. 2010; Vol. 304: 1365–74.

23. Rodondi N., Bauer D.C., Cappola A.R. et al. Subclinical thyroid dysfunction, cardiac function, and the risk of heart failure. The Cardiovascular Health study. J Am Coll Cardiol. 2008; Vol. 52: 1152–9.

24. Nanchen D., Gussekloo J., Westendorp R.G. et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure in older persons at high cardiovascular risk. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Vol. 97: 852–61.

25. Gencer B., Collet T.H., Virgini V. et al. Subclinical thyroid dysfunction and the risk of heart failure events: An individual participant data analysis from 6 prospective cohorts. Circulation. 2012; Vol. 126: 1040–9.

26. Duntas L.H., Brenta G. The effect of thyroid disorders on lipid levels and metabolism. Med Clin North Am. 2012; Vol. 96: 269–81.

27. Pearce E.N. Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Vol. 97: 326–33.

28. Davis J.D., Tremont G. Neuropsychiatric aspects of hypothyroidism and treatment reversibility. Minerva Endocrinol. 2007; Vol. 32: 49–65.

29. Biondi B., Cooper D.S. The clinical significance of subclinical thyroid dysfunction. Endocr Rev. 2008; Vol. 29: 76–131.

30. Joffe R.T., Pearce E.N., Hennessey J.V. et al. Subclinical hypothyroidism, mood, and cognition in older adults: A review. Int J Geriatr Psychiatry. 2013; Vol. 28: 111–8.

31. Gussekloo J., van Exel E., de Craen A.J. et al. Thyroid status, disability and cognitive function, and survival in old age. JAMA. 2004; Vol. 292: 2591–9.

32. de Jongh R.T., Lips P., van Schoor N.M. et al. Endogenous subclinical thyroid disorders, physical and cognitive function, depression, and mortality in older individuals. Eur J Endocrinol. 2011; Vol. 165: 545–54.

33. Roberts L.M., Pattison H., Roalfe A. et al. Is subclinical thyroid dysfunction in the elderly associated with depression or cognitive dysfunction? Ann Intern Med. 2006; Vol. 145: 573–81.

34. Samuels M.H., Schuff K.G., Carlson N.E. et al. Health status, mood, and cognition in experimentally induced subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab. 2007; Vol. 92: 2545–51.

35. Virgini V.S., Wijsman L.W., Rodondi N. et al. Subclinical thyroid dysfunction and functional capacity among elderly. Thyroid. 2014; Vol. 24: 208–14.

36. Wijsman L.W., de Craen A.J., Trompet S. et al. Subclinical thyroid dysfunction and cognitive decline in old age. PLoS ONE. 2013; Vol. 8: e59199.

37. Franklyn J.A. The thyroid–too much and too little across the ages. The consequences of subclinical thyroid dysfunction. Clin Endocrinol (Oxf). 2013; Vol. 78: 1–8.

38. Makita N., Iiri T. Tyrosine kinase inhibitor-induced thyroid disorders: A review and hypothesis. Thyroid. 2013; Vol. 23: 151–9.

39. Gartner W., Weissel M. Do iodine-containing contrast media induce clinically relevant changes in thyroid function parameters of euthyroid patients within the first week? Thyroid. 2004; Vol. 14: 521–4.

40. Visser W.E., Visser T.J., Peeters R.P. Thyroid disorders in older adults. Endocrinol Metab Clin North Am. 2013; Vol. 42: 287–303.

41. Bemben D.A., Hamm R.M., Morgan L. et al. Thyroid disease in the elderly. Part 2. Predictability of subclinical hypothyroidism. J Fam Pract. 1994; Vol. 38: 583–8.

42. Diez J.J., Iglesias P. Spontaneous subclinical hypothyroidism in patients older than 55 years: An analysis of natural course and risk factors for the development of overt thyroid failure. J Clin Endocrinol Metab. 2004; Vol. 89: 4890–7.

43. Somwaru L.L., Rariy C.M., Arnold A.M. et al. The natural history of subclinical hypothyroidism in the elderly: The Cardiovascular Health Study. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Vol. 97: 1962–9.

44. Vanderpump M.P., Tunbridge W.M., French J.M. et al. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year follow-up of the Whickham Survey. Clin Endocrinol (Oxf). 1995; Vol. 43: 55–68.

45. Huber G., Staub J.J., Meier C. et al. Prospective study of the spontaneous course of subclinical hypothyroidism: Prognostic value of thyrotropin, thyroid reserve, and thyroid antibodies. J Clin Endocrinol Metab. 2002; Vol. 87: 3221–6.

46. Vitale G., Fatti L.M., Prolo S. et al. Screening for hypothyroidism in older hospitalized patients with anemia: A new insight into an old disease. J Am Geriatr Soc. 2010; Vol. 58: 1825–7.

47. Shin D.H., Lee M.J., Lee H.S. et al. Thyroid hormone replacement therapy attenuates the decline of renal function in chronic kidney disease patients with subclinical hypothyroidism. Thyroid. 2013; Vol. 23: 654–61.

48. Parle J., Roberts L., Wilson S. et al. A randomized controlled trial of the effect of thyroxine replacement on cognitive function in community-living elderly subjects with subclinical hypothyroidism: The Birmingham Elderly Thyroid study. J Clin Endocrinol Metab. 2010; Vol. 95: 3623–32.

49. Abu-Helalah M., Law M.R., Bestwick J.P. et al. A randomized double-blind crossover trial to investigate the efficacy of screening for adult hypothyroidism. J Med Screen. 2010; Vol. 17: 164–9.

50. Flynn R.W., Bonellie S.R., Jung R.T. et al. Serum thyroid-stimulating hormone concentration and morbidity from cardiovascular disease and fractures in patients on long-term thyroxine therapy. J Clin Endocrinol Metab. 2010; Vol. 95: 186–93.

51. American Association of Clinical Endocrinologists. AACE, TES, and ATA joint position statement on the use and interchangeability of thyroxine products. Available at https://www.aace.com/files/position-statements/aacetes-ata-thyroxineproducts.pdf Accessed January 15, 2014.

52. American Thyroid Association. Hypothyroidism: A booklet for patients and their families. Falls Church, VA: American Thyroid Association, 2013.

53. Boucai L., Hollowell J.G., Surks M.I. An approach for development of age- gender-, and ethnicity-specific thyrotropin reference limits. Thyroid. 2011; Vol. 21: 5–11.

54. Bremner A.P., Feddema P., Leedman P.J. et al. Age-related changes in thyroid function: A longitudinal study of a community-based cohort. J Clin Endocrinol Metab. 2012; Vol. 97: 1554–62.

Саксаглиптин: все ли нам о нем известно?

Л.Ю. Моргунов

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Саксаглиптин – современный мощный и эффективный ингибитор ДПП-4, используемый в качестве монотерапии или в двойной или тройной комбинации с другими пероральными сахароснижающими препаратами в терапии сахарного диабета типа 2. Применение саксаглиптина не увеличивает риск гипогликемии и сердечно-сосудистой патологии. Результаты многочисленных клинических исследований подтвердили эффективность и безопасность саксаглиптина у пациентов различных возрастных групп с коморбидными заболеваниями, а также продемонстрировали новые широкие возможности в его использовании.

Ключевые слова: саксаглиптин, Онглиза®, ингибиторы ДПП-4, сахарный диабет типа 2, безопасность

Saxagliptin: are we well informed about it?

L.Yu. Morgunov

Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov

Saxagliptin is a modern strong and effective DPP-4 inhibitor which is used as a monotherapy or in double or triple combination with other oral hypoglycemic agents in the treatment of type 2 diabetes. Treatment with saxagliptin do not increase the risk of hypoglycemia and cardiovascular diseases. The results of numerous clinical studies confirmed the efficacy and safety of saxagliptin in patients of different age groups with comorbid diseases and demonstrated new opportunities in its use.

Keywords: saxagliptin, Onglyza, dipeptidyl peptidase-4 inhibitors, diabetes mellitus type 2, safety

Как известно, численность больных сахарным диабетом (СД) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и к концу 2014 г. достигла 387 млн человек. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2030 г. СД будет страдать каждый 10-й житель планеты. Стремительный рост заболеваемости СД послужил причиной принятия резолюции ООН 61/225 от 20.12.2006 о СД с рекомендацией всем государствам разработать национальные стратегии профилактики и лечения диабета.

По данным Государственного регистра больных СД, на январь 2015 г. в Российской Федерации таковых насчитывалось 4,1 млн человек. Между тем результаты контрольно-эпидемиологических исследований, проведенных ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России с 2002 по 2010 г., свидетельствуют, что официально зарегистрировано 9–10 млн человек с СД, что составляет около 7% населения [1].

Рост числа пациентов с СД послужил импульсом к созданию новых эффективных препаратов для его лечения. И последнее 10-летие охарактеризовалось стремительным ростом популярности ингибиторов дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4) в лечении СД типа 2.

иДПП-4 – новый класс сахароснижающих препаратов (ССП), основное действие которых нацелено на повышение активности собственных инкретинов в организме и которые, судя по всему, обеспечивают лучшее соотношение преимущество/риск по сравнению с другими классами препаратов для лечения СД типа 2. По данным А.С. Аметова, иДПП-4 считаются чрезвычайно перспективным, активно развивающимся классом ССП, которые повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкагона в плазме крови и подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, обеспечивая полноценный гликемический контроль [2]. Они были разработаны для усиления действия инкретинов при СД типа 2, так как замедляют их деградацию в организме и продлевают действие эндогенных инкретинов. В результате этого действия стимулируется секреция инсулина, причем (только если уровень гликемии превышает норму) подавляется секреция глюкагона, стимулируется пролиферация β-клеток и благодаря этому восстанавливается до определенной степени истощающийся при СД типа 2 пул β-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы. В настоящее время известны 8 препаратов этой группы: саксаглиптин, алоглиптин, анаглиптин, гемиглиптин, линаглиптин, ситаглиптин, тенелиглиптин и вилдаглиптин. иДПП-4 могут использоваться в качестве монотерапии или в двойной или тройной комбинации с другими пероральными ССП, такими как метформин, тиазолидиндионы, сульфонилмочевина, ингибиторы SGLT-2.

Несмотря на то что иДПП-4 имеют один и тот же механизм действия, они отличаются рядом важных фармакокинетических и фармакодинамических свойств, которые могут быть клинически значимыми у пациентов с СД типа 2. Основные различия между восемью иДПП-4 включают селективность, биодоступность, период полувыведения, связывание с белками плазмы, пути метаболизма, образование активных метаболитов, основные пути экскреции, корректировку дозировки при почечной и печеночной недостаточности, потенциальные взаимодействия с другими лекарственными препаратами. иДПП-4 нашли применение в клинической практике благодаря их эффективному воздействию на гликемический контроль, а также хорошей переносимости, низкому риску гипогликемии, нейтральному влиянию на массу тела [3].

Саксаглиптин: показания к применению и возможности комбинированной терапии

Достаточно изученный к настоящему времени иДПП-4 саксаглиптин в Российской Федерации имеет коммерческое название «Онглиза», быстро абсорбируется после приема внутрь натощак с достижением максимальной концентрации препарата в плазме в течение 2 ч. Согласно инструкции по медицинскому применению препарата, период полувыведения саксаглиптина составляет 2,5 ч. Заметной кумуляции саксаглиптина при длительном приеме препарата 1 раз в сутки не наблюдается. Не выявлено зависимости клиренса саксаглиптина от дозы препарата и длительности терапии при приеме его 1 раз в сутки в дозах от 2,5 до 400 мг на протяжении 14 дней. После приема внутрь всасывается не менее 75% принятой дозы саксаглиптина. Прием пищи не оказывает существенного влияния на фармакокинетику саксаглиптина. Время достижения максимальной концентрации саксаглиптина увеличивается приблизительно на 0,5 ч при приеме препарата вместе с пищей по сравнению с приемом натощак.

Саксаглиптин широко применяется в реальной клинической практике благодаря положительному влиянию на все 3 параметра гликемического контроля: уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), гликемию натощак и гликемию после еды. Саксаглиптин также характеризуется низким риском гипогликемий и нейтральным влиянием на массу тела. Общая частота нежелательных явлений при приеме саксаглиптина в дозе 5 мг в режиме монотерапии и добавления к лечению метформином, тиазолидиндионом или глибенкламидом сопоставима с таковой в группе плацебо [4].

Показания к назначению саксаглиптина: улучшение гликемического контроля; препарат используется в качестве монотерапии, стартовой комбинированной терапии с метформином, добавления к монотерапии метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины. При моно- или комбинированной терапии с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины или инсулином рекомендуемая доза составляет 5 мг 1 раз в сутки [5].

Применение саксаглиптина в качестве монотерапии больных СД типа 2, ранее не получавших сахароснижающего лечения, с исходным значением HbA_{1c} от 7 до 12% сопровождается достоверным по сравнению с плацебо снижением уровня HbA_{1c} в среднем на 0,52%, гликемии натощак – на 0,5 ммоль/л и постпрандиальной гликемии – на 2,6 ммоль/л [6].

Исходя из разработанных алгоритмов специализированной медицинской помощи больным СД, с целью улучшения гликемического контроля большое внимание уделяется комбинированной сахароснижающей терапии.

До последнего времени инициация лечения саксаглиптином как определяющего показания к его назначению в реальной клинической практике оставалась предметом дискуссий. Исследование многочисленных медицинских баз данных США и Великобритании позволило включить в анализ 64 079 пациентов, которым был впервые назначен саксаглиптин, и 610 660 пациентов, находящихся на иной сахароснижающей терапии. Критериями включения были: 1) возраст пациента ≥18 лет; 2) назначение впервые как саксаглиптина, так и любого другого перорального ССП; 3) наличие пациента в клинической базе данных в течение 180 дней. Каждому пациенту, которому впервые был назначен саксаглиптин, случайным образом было подобрано и соответствовало до 10 пациентов, получающих любой другой пероральный ССП, также назначенный впервые; соответствие определялось возрастом, полом и географическим регионом проживания. Для определения детерминанты применения саксаглиптина использовалась условная логистическая регрессия. 36-месячный средний период лечения саксаглиптином продемонстрировал, что основными показаниями к назначению саксаглиптина послужили неудовлетворительный гликемический контроль и хорошая априорная приверженность к данному препарату благодаря лучшей переносимости и незначительного количества побочных эффектов [7].

Изучая вклад влияния саксаглиптина на гликемическую стабильность и функцию β-клеток, в исследовании SAVOR были рандомизированы 16 492 пациентов с СД типа 2. Гликемическая нестабильность определялась по следующим параметрам: рост уровня HbA_{1c} на ≥0,5% после рандомизации; инициирование новых противодиабетических препаратов через ≥3 мес; увеличение дозы пероральных антидиабетических препаратов или дозы инсулина на ≥25% через ≥3 мес. Оценивали инсулинорезистентность, используя гомеостатическую модель функции β-клеток (HOMA-2β) в начале исследования и через 2 года. По сравнению с группой плацебо у принимавших саксаглиптин существенно снизилась гликемическая нестабильность [отношение рисков (ОР) 0,71; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,68–0,74; p<0,0001]. У получавших саксаглиптин по сравнению с плацебо рост HbA_{1c} ≥0,5% оказался ниже на 35,2%; инициирование назначения инсулина уменьшилось на 31,7%, увеличение дозы пероральных ССП или инсулина оказалось ниже на 19,5 и 23,5% соответственно (все p<0,0001). Через 2 года индекс HOMA-2β снизился на 4,9% у получавших плацебо по сравнению с 1,1% у пациентов из группы саксаглиптина (p<0,0001). Таким образом, лечение саксаглиптином привело к стабилизации гликемии и предотвращению снижения индекса HOMA-2β, что указывает на его возможность в замедлении прогрессирования СД типа 2 [8].

Для определения приверженности сахароснижающей терапии, определяющей клинические преимущества вида лечения, было проведено исследование взрослых пациентов с СД типа 2, начавших лечение иДПП-4 саксаглиптином и ситаглиптином, препаратами сульфонилмочевины и тиазолидиндионами. Это ретроспективное исследование проводилось с использованием данных американских медицинских страховых компаний. В него включали пациентов в возрасте ≥18 лет и с СД типа 2, у которых терапия была инициирована иДПП-4, сульфонилмочевиной или тиазолидиндионами в период с 1 января 2009 г. по 31 января 2012 г. Для оценки результатов использовали модели многовариантной логистической регрессии и пропорциональных рисков Кокса. Выборка включала 238 372 пациентов, из которых 61 399 получали иДПП4, 134 961 – препараты сульфонилмочевины, 42 012 – тиазолидиндионы. Во время годичного периода наблюдения 47,3% получающих иДПП-4, 41,2% – сульфонилмочевину и 36,7% – тиазолидиндионы оставались адептами этих видов лечения. Через 2 года от начала наблюдения 55,0% из инициаторов терапии иДПП-4 – 47,8% сульфонилмочевиной и 42,9% тиазолидиндионами – не прекратили назначенного лечения. Скорректированная вероятность прекращения была значительно выше для препаратов сульфонилмочевины (скорректированное ОР=1,390; p<0,001) и тиазолидиндионов (ОР=1,402; p<0,001) по сравнению иДПП-4. Пальма первенства в приверженности терапии принадлежала принимающим саксаглиптин (p<0,001), в группе ситаглиптина была большая вероятность прекращения лечения (p<0,001); результаты были сходными в течение 2-летнего периода наблюдения. Таким образом, пациенты, начавшие терапию саксаглиптином, имели большую приверженность к лечению по сравнению с пациентами, которые начали лечение ситаглиптином, препаратами сульфонилмочевины или тиазолидиндионами [9].

Саксаглиптин успешно используется в различных схемах комбинированного лечения СД типа 2 [10]. Так, целью многоцентрового рандомизированного двойного слепого контролируемого исследования была оценка эффективности и безопасности стартовой комбинированной терапии саксаглиптином и метформином в сравнении с саксаглиптином или метформином, применявшихся в виде монотерапии у ранее нелеченных пациентов с СД типа 2, имеющих недостаточный контроль гликемии. В этом приняли участие 1306 пациентов в возрасте от 18 до 77 лет, уровнем HbA_{1c} от 8 до 12%, концентрацией С-пептида ≥1,0 нг/мл, индексом массы тела ≤40 кг/м^2, рандомизированнных на получающих комбинации саксаглиптин 5 мг + метформин 500 мг, саксаглиптин 10 мг + метформин 500 мг, саксаглиптин 10 мг + плацебо или 500 мг метформина + плацебо в течение 24 нед. Доза метформина титровалась на 500 мг с шагом 500 до 2000 мг/сут в группах, получающих саксаглиптин 5 мг + метформин, саксаглиптин 10 мг + метформин и метформин + плацебо. Главным итогом считалось отклонение HbA_{1c} от базовой линии гликемии через 24 нед. Вторичные точки включали отклонение от базовой линии гликемии натощак, долю пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7%, и изменение площади под кривой гликемии после приема пищи через 24 нед. Через 24 нед комбинированная терапия метформином и саксаглиптином в дозе 5 и 10 мг продемонстрировала статистически значимое уменьшение уровня HbA_{1c} по сравнению с терапией саксаглиптином в дозе 10 мг и метформином, применяемых в качестве монотерапии. Доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7%, составила 60,3 и 59,7% соответственно для получавших комбинированную терапию метформином и саксаглиптином в дозе 5 и 10 мг (все p<0,0001 по сравнению с монотерапией). Площадь под кривой гликемии была значительно снижена [-21080 мг×мин/дл (комбинация саксаглиптин 5 мг + метформин) и -21336 мг×мин/дл (комбинация саксаглиптин 10 мг + метформин) по сравнению с -16 054 мг×мин/дл (монотерапия саксаглиптином 10 мг) и -15 005 мг×мин/дл (монотерапия метформином)], все p<0,0001 по сравнению с монотерапией. Количество неблагоприятных событий было схожим во всех группах, эпизоды гипогликемии отмечались редко. Таким образом, комбинированная терапия саксаглиптином с метформином в качестве инициации лечения привела к статистически значимому улучшению гликемического контроля по сравнению с монотерапией, при этом динамика HbA_{1c} зависела от исходного уровня гликемии [11].

Для сравнения эффективности, переносимости и безопасности саксаглиптина и глипизида в качестве дополнения к терапии метформином у пациентов с СД типа 2 было проведено долгосрочное рандомизированное контролируемое 52-недельное исследование с последующим дополнительным 52-недельным наблюдением.

Пациенты с уровнем HbA_{1c} 6,5–10%, получающие метформин в дозе ≥1500 мг/сут, были рандомизированы на получающих саксаглиптин 5 мг/сут (n=428) или глипизид (в титруемой дозе от 5 до 20 мг/сут, средняя доза 15 мг; n=430) в течение 52 нед с последующим продлением срока исследования до 104 нед. Оценку долгосрочной безопасности, переносимости и эффективности саксаглиптина по сравнению с глипизидом проводили через 52 и 104 нед.

Саксаглиптин показал лучшую переносимость в течение всего периода наблюдения. У 67,1% пациентов, получавших саксаглиптин, и 72,6% получавших глипизид, было зарегистрировано менее 1 негативного события, а 4,9 и 5,6% соответственно прекратили прием в связи с нежелательными явлениями. У получавших саксаглиптин клинические признаки гипогликемии отмечались значительно реже по сравнению с получавшими глипизид (3,5% против 38,4%; разница – 34,9%; 95% ДИ от -39,8 до -30,0), из них число лабораторно подтвержденных составило 0% против 9,1% соответственно. Комбинированная терапия саксаглиптином сопровождалась снижением массы тела на 1,5 кг, при лечении глипизидом отмечалась прибавка массы тела 1,3 кг (различия между группами составили 2,8 кг; 95% ДИ от -3,32 до -2,20). Отклонения от базовой линии HbA_{1c} составили -0,41±0,04% с -0,35 для саксаглиптина и ±0,04% для глипизида (различия между группами составили 0,05%; 95% ДИ от -0,17 до -0,06%). Доля пациентов, которые достигли уровня HbA_{1c} <7% к 104-й неделе, составила 23,1% для комбинации саксаглиптин + метформин и 22,7% для комбинации глипизид + метформин.

Таким образом, саксаглиптин продемонстрировал сопоставимое снижение уровня HbA_{1c} по сравнению глипизидом в дополнение к терапии метформином. Значимое снижение риска гипогликемии и массы тела наблюдалось в группе ле-

ОНГЛИЗА®

(саксаглиптин) 5 мг таблетки

ОНГЛИЗА®

надежный гликемический контроль без увеличения массы тела и с низким риском гипогликемии[1]

ОНГЛИЗА® – препарат с доказанным отсутствием повышения риска сердечно-сосудистых осложнений и развития панкреатита[2]

Возможность применения при любой степени печеночной недостаточности[1]

Форма выпуска:
таблетки, покрытые плёночной оболочкой
саксаглиптин 5 мг №30

AstraZeneca

саксаглиптин в ЖНВЛП[3] входит

ОНГЛИЗА® (саксаглиптин) 5 мг таблетки

ОНГЛИЗА® (саксаглиптин)
краткая инструкция по медицинскому применению

Регистрационный номер: ЛСР-008697/10
Торговое название: ОНГЛИЗА® (ONGLYZA®)
Международное непатентованное название: саксаглиптин
Лекарственная форма: таблетки, покрытые плёночной оболочкой

ПОКАЗАНИЯ

Сахарный диабет 2 типа в дополнение к диете и физическим упражнениям для улучшения гликемического контроля в качестве:
- монотерапии;
- стартовой комбинированной терапии с метформином;
- добавления к монотерапии метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, инсулином (в том числе в комбинации с метформином) при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии;
- добавления к комбинации метформина и производных сульфонилмочевины при отсутствии адекватного гликемического контроля на данной терапии.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Повышенная индивидуальная чувствительность к любому компоненту препарата;
- Серьезные реакции повышенной чувствительности (анафилаксия или ангионевротический отек) к ингибиторам ДПП-4;
- Сахарный диабет 1 типа (применение не изучено);
- Диабетический кетоацидоз;
- Врожденные непереносимость галактозы, лактазная недостаточность и глюкозо-галактозная мальабсорбция;
- Беременность, лактация;
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не изучены).

С осторожностью: почечная недостаточность умеренной и тяжелой степени; пожилые пациенты; совместное применение с производными сульфонилмочевины или инсулином, пациенты с панкреатитом в анамнезе (связь между приемом препарата и повышенным риском развития панкреатита не установлена).

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ*

Внутрь, независимо от приема пищи. Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая, не измельчая и не разламывая.
Монотерапия: рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки.
Комбинированная терапия: рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки в комбинации с метформином, тиазолидиндионами, производными сульфонилмочевины, инсулином (в том числе в комбинации с метформином);
при добавлении к комбинации метформина и производных сульфонилмочевины рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки.
При стартовой комбинированой терапии с метформином рекомендуемая доза саксаглиптина составляет 5 мг 1 раз в сутки, начальная доза метформина – 500 мг в сутки. В случае неадекватного ответа доза метформина может быть увеличена.
При пропуске приема препарата Онглиза® пропущенную таблетку следует принять сразу, как только пациент об этом вспомнит, однако не следует принимать двойную дозу препарата в течение одних суток.
* - полную версию раздела «Способ применения и дозы» смотрите в полном варианте инструкции.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Побочные эффекты препарата Онглиза® в исследованиях контроля гликемии
В таблице приведены побочные эффекты, выявленные у пациентов с СД2 при приеме препарата Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований. Общая частота нежелательных явлений при приеме препарата Онглиза® 5 мг в режиме монотерапии и в режиме добавления к терапии метформином, тиазолидиндионом или глибенкламидом была сопоставима с таковой в группе плацебо.
Шкала частоты побочных реакций: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, <1/10); нечасто (≥1/1000, <1/100); редко (≥1/10000, <1/1000); очень редко (<1/10000).
Таблица 1. Побочные эффекты по данным объединенного анализа пяти плацебоконтролируемых клинических исследований препарата Онглиза®

Инфекции и инвазии	
Инфекции верхних дыхательных путей	часто
Инфекции мочевыводящих путей	часто
Гастроэнтерит	часто
Синусит	часто
Со стороны желудочно-кишечного тракта	
Рвота	часто
Со стороны нервной системы	
Головная боль	часто

Частота реакций гиперчувствительности, отмеченных к 24 неделе терапии, составила 1,5% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 0,4% у пациентов, получавших плацебо. Реакции гиперчувствительности, возникшие у пациентов, принимавших препарат Онглиза®, не требовали госпитализации и были расценены лечащими врачами как не представлявшие угрозу жизни.
Побочные эффекты препарата Онглиза® при комбинированной терапии в исследованиях контроля гликемии
В исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и глибенкламида частота подтвержденных эпизодов гипогликемии составила 0,8% в группе саксаглиптина 5 мг и 0,7% в группе плацебо. Частота подтвержденных эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг в ходе двух исследований саксаглиптина в режиме монотерапии, исследовании по комбинированной терапии саксаглиптином и метформином, а также в исследовании по комбинированному применению саксаглиптина и тиазолидиндионов, была сопоставима с таковой на фоне плацебо.
В исследовании по применению комбинации саксаглиптина и инсулина общая частота развития гипогликемии составила 18,4% в группе саксаглиптина 5 мг и 19,9% в группе плацебо, при этом частота подтвержденных эпизодов гипогликемии, сопровождаемых симптомами, составила 5,3% и 3,3%, соответственно.
В исследовании по применению саксаглиптина в комбинации с метформином и производными сульфонилмочевины общая частота развития гипогликемии составила 10,1% у пациентов, получавших препарат Онглиза® 5 мг, и 6,3% у пациентов, получавших плацебо, частота подтвержденных случаев гипогликемии составила 1,6% и 0%, соответственно.
В исследовании по применению саксаглиптина совместно с тиазолидиндионами частота периферических отеков была выше в группе саксаглиптина 5 мг по сравнению с группой плацебо (8,1% и 4,3%, соответственно). Периферические отеки были слабо или умеренно выраженными и не приводили к прекращению лечения. Частота периферических отеков у пациентов, принимавших препарат Онглиза® в дозе 5 мг в ходе клинических исследований монотерапии саксаглиптином и комбинированной терапии с метформином или глибенкламидом, была сопоставима с таковой на фоне плацебо (1,7% и 2,4%, соответственно).
При стартовой комбинированной терапии саксаглиптином в дозе 5 мг и метформином часто отмечались случаи назофарингита и головной боли. Частота назофарингита была выше на фоне комбинированной терапии (6,9%) по сравнению с монотерапией саксаглиптином 10 мг (4,2%) и метформином (4,0%). Головная боль отмечалась чаще в группе пациентов на комбинированной терапии метформином и саксаглиптином 5 мг (7,5%) по сравнению с группами монотерапии саксаглиптином 10 мг (6,3%) и метформином (5,2%).
Побочные эффекты препарата Онглиза® в исследовании SAVOR.
В исследовании SAVOR 8240 пациентов получали препарат Онглиза® в дозе 2,5 мг или 5 мг один раз в сутки, а 8173 пациента получали плацебо. Средняя длительность терапии препаратом Онглиза® независимо от перерывов в лечении составила 1,8 лет. У 3698 пациентов (45%) длительность терапии препаратом Онглиза® составила 2-3 года.
Общая частота нежелательных явлений в этом исследовании в группе пациентов, принимавших препарат Онглиза® (72,5%), была сопоставима с частотой нежелательных явлений в группе плацебо (72,2%). Частота отмены терапии из-за нежелательных явлений была сопоставима у пациентов, принимавших препарат Онглиза® (4,9%) и плацебо (5%).
В исследовании SAVOR оценивалось влияние препарата Онглиза® на частоту сердечно-сосудистых осложнений. Было показано, что добавление препарата Онглиза® к терапии не увеличивает риск сердечно-сосудистых осложнений (таких как сердечно-сосудистая смертность, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный ишемический инсульт) у пациентов с СД2 по сравнению с плацебо (ОР 1,00; 95% ДИ 0,89, 1,12; P<0,001 для гипотезы сопоставимости саксаглиптина и плацебо).
Частота панкреатита, подтвержденного в соответствии с протоколом исследования, составила 0,3% в группах саксаглиптина и плацебо в популяции всех рандомизированных пациентов.
Частота реакций гиперчувствительности составила 1,1% в группах препарата Онглиза® и плацебо.
Гипогликемия
Общая частота случаев гипогликемии (отмеченных в дневниках пациентов) в исследовании SAVOR составила 17,1% в группе препарата Онглиза® и 14,8% в группе плацебо.
Доля пациентов, у которых на фоне терапии возникла тяжелая гипогликемия (гипогликемия, потребовавшая помощи третьих лиц), была выше в группе саксаглиптина по сравнению с группой плацебо (2,1% и 1,6%, соответственно).
Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии в группе саксаглиптина, главным образом, отмечен у пациентов, получавших препараты сульфонилмочевины, но не у пациентов, получавших инсулин или метформин в качестве базовой терапии.
Повышенный риск гипогликемии в целом, а также тяжелой гипогликемии, главным образом, отмечен у пациентов с исходным значением HbA1c < 7%.
Постмаркетинговое применение
В ходе постмаркетингового применения саксаглиптина зарегистрированы следующие побочные эффекты: острый панкреатит и реакции гиперчувствительности, включая анафилаксию, ангионевротический отек, сыпь и крапивницу. Достоверно оценить частоту развития данных явлений невозможно, поскольку сообщения получены спонтанно, от популяции неустановленного размера (см. разделы «Противопоказания» и «Особые указания»).
Лабораторные исследования
В клинических исследованиях частота изменений лабораторных показателей при приеме саксаглиптина в дозе 5 мг и плацебо была сопоставимой. Отмечалось небольшое снижение числа лимфоцитов, при этом среднее абсолютное число лимфоцитов оставалось стабильным и в пределах нормальных значений при ежедневном приеме саксаглиптина продолжительностью до 102 недель. Уменьшение количества лимфоцитов не сопровождалось клинически значимыми нежелательными реакциями. Клиническое значение уменьшения числа лимфоцитов на фоне терапии саксаглиптином не известно.
В исследовании SAVOR снижение количества лимфоцитов в группе препарата Онглиза® отмечено у 0,5% пациентов, в группе плацебо – у 0,4% пациентов.

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полной инструкцией[1] по применению лекарственного препарата для медицинского применения.

Для получения дополнительной информации обращайтесь в ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»: 125284, Москва, ул. Беговая д. 3, стр. 1; тел. +7 (495) 799 56 99; факс: +7 (495) 799 56 98.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Онглиза® с учетом изменений 1-5. Регистрационное удостоверение № ЛСР-008697/10 от 25.08.10 г.; 2. Scirica BM, et al. N Engl J Med. 2013; 3. Перечень ЖНВЛП 2015 // Сайт Министерства здравоохранения РФ. [Электронный ресурс]. 19 декабря 2014 года. http://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/10/stranitsa-858/infor-matsiya-po-formirovaniyu-perechney-lekarstvennyh-preparatov.
Информация предоставлена для медицинских работников. Перед назначением препаратов ознакомьтесь, пожалуйста, с полной инструкцией по медицинскому применению. Имеются противопоказания. Для получения дополнительной информации о препаратах обращайтесь в ООО АстраЗенека Фармасьютикалз: 125284, г. Москва, ул. Беговая д.3, стр.1. Тел.+7(495) 799 56 99, факс +7 (495) 799 56 98
КОМ_681301 011_18/02/15

AstraZeneca

чения саксаглиптина по сравнению с сульфонилмочевиной. Никаких клинически значимых различий в профиле безопасности между группами не отмечалось. Одновременно терапия саксаглиптином продемонстрировала длительный эффективный контроль гликемии [12].

В исследовании, посвященном применению саксаглиптина и глибенкламида, частота подтвержденных эпизодов гипогликемии в группах саксаглиптина 5 мг (0,8%) и плацебо (0,7%) статистически не различалась. Частота подтвержденных эпизодов гипогликемии у пациентов, получавших саксаглиптин в дозе 5 мг при исследовании эффективности саксаглиптина в режиме монотерапии, была сопоставима с таковой на фоне плацебо [13].

По данным прямого сравнительного исследования саксаглиптин – препарат Онглиза® – имеет равную эффективность контроля гликемии с препаратами вилдаглиптином и ситаглиптином [14] (рис. 1).

W. Cook и соавт. изучали эффективность и безопасность саксаглиптина, применяемого в дозе 5 мг/сут у пациентов с СД типа 2 с имеющимся или отсутствующим анамнезом сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и кардиоваскулярных рисков. Авторы провели ретроспективный анализ данных 3 рандомизированных исследований, которые сравнивали саксаглиптин и плацебо в качестве исходного компонента комбинированной терапии с метформином в течение 24 нед (*n*=648) и плацебо в дополнении к инсулину и метформину в течение такого же срока (*n*=455), а также комбинацию глипизида с метформином в течение 52 нед (*n*=858). Результаты были скорректированы в зависимости от исходного уровня HbA_{1c}, постпрандиальной гликемии, массы тела и доли пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7%. В подгруппах использовался метод парных сравнений: 1) анамнез/отсутствие анамнеза ССЗ; 2) ≥2 факторов риска ССЗ/0–1 фактор риска; 3) гипертония/отсутствие гипертонии; 4) применение статинов/отсутствие терапии статинами. Учитывались нежелательные явления и эпизоды гипогликемии. В первоначальном исследовании снижение уровня HbA_{1c} от исходного было бóльшим в группе лечения саксаглиптином по сравнению с плацебо во всех подгруппах [разница (саксаглиптин–плацебо) варьировала от -0,38 до -0,67%]. В группе инсулин ± метформин разница в изменении уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо составила от -0,23 до -0,58%. В группе глипизида скорректированные средние изменения уровня HbA_{1c} были сопоставимы у получающих саксаглиптин и глипизид (разница 0,08–0,21%). Клинически значимых различий в подгруппах парного сравнения в отношении компенсации углеводного обмена и случаев нежелательных явлений получено не было. Случаев подтвержденной гипогликемии на терапии саксаглиптином не отмечалось, в группе метформина и комбинированной с ним терапии она выявлялась в 1,2% случаев и в 7,8% присутствовала при комбинированной терапии саксаглиптин + инсулин ± метформин. Саксаглиптин в дозе 5 мг/сут эффективно улучшал гликемический контроль, количество побочных эффектов не превысило такового в группе плацебо независимо от анамнеза кардиоваскулярных событий, количества сосудистых факторов риска, наличия артериальной гипертонии или лечения статинами [15].

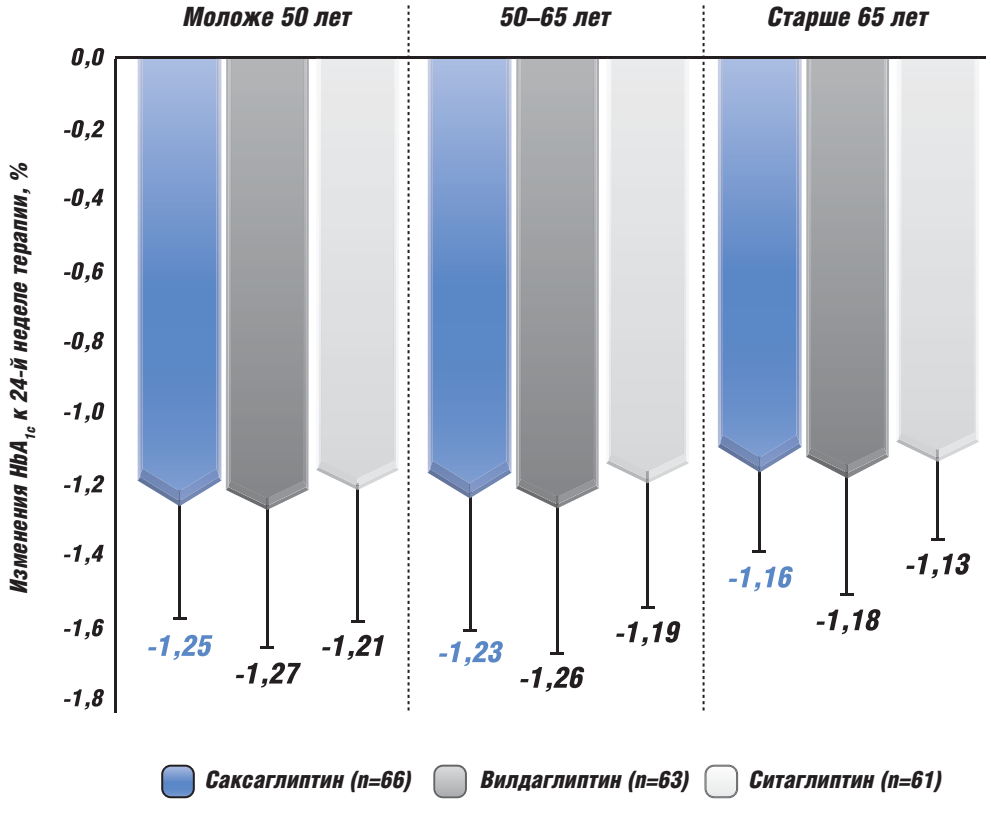


Рис. 1. Снижение уровня HbA_{1c} (%) на фоне терапии саксаглиптином, вилдаглиптином и ситаглиптином в разных возрастных группах

Исследуя влияние на гликемический контроль комбинации саксаглиптина и акарбозы или метформина, M.M. Wang и соавт. продемонстрировали, что комбинация саксаглиптина с метформином оказалась эффективнее, чем с акарбозой в сопоставимых по декомпенсации углеводного обмена группах [16].

В России зарегистрирована к применению фиксированная комбинация саксаглиптина с модифицированным метформином, препарат Комбоглиз Пролонг®. В отличие от других комбинаций, Комбоглиз Пролонг® принимают 1 раз в день благодаря уникальности состава таблетки: модифицированные метформин (в отличие от других комбинаций) и саксаглиптин [17] (рис. 2).

Целью исследования A. Gummesson и соавт. (2014) было показать, что Комбоглиз Пролонг® биоэквивалентен отдельным компонентам, принимаемым вместе. Были представлены результаты рандомизированного открытого перекрестного исследования двух групп мужчин, в одной из которых сравнивались эффекты Комбоглиз Пролонг® (саксаглиптин + метформин 5/1000 мг) и получаемых раздельно саксаглиптина и метформина в дозах 5 и 500 мг соответственно. Во 2-й группе сравнивалась эффективность комбинации Комбоглиз Пролонг®, саксаглиптин/метформин 5/1000 мг и раздельного приема 5 мг саксаглиптина и 2 таблеток по 500 мг метформина пролонгированного действия. Также оценивались безопасность и переносимость лечения в каждой группе. В обеих группах комбинированная форма приема оказалась биоэквивалентна отдельным компонентам. Препараты в целом были безопасны и хорошо переносились как при приеме фиксированной формы, так и в виде раздельного приема [18].

Предметом исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии СД типа 2 было посвящено исследование C. Mathieu и соавт. (2015). Пациенты, имеющие недостаточную компенсацию углеводного обмена (HbA_{1c} 7–10,5%) на терапии саксаглипином и метформином, дополнительно получили дапаглифлозин. Они были рандомизированы на получающих плацебо + метформин с саксаглиптином или дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут вкупе с саксаглиптином и метформином. Первичная конечная точка была определена как изменение HbA_{1c} от исходного уровня через 24 нед. Вторичные конечные точки включали измерение гликемии натощак, через 2 ч после приема пищи, массу тела и долю пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7%. Добавление дапаглифлозина к комбинации саксаглиптин + метформин привело к большему снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо (от -0,82% до -0,10% против [-9 против -1,1 ммоль/моль]; p<0,0001). В основной группе достигнуто более значимое снижение уровня гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и массы тела, большее количество пациентов достигли уровня HbA_{1c} <7%. Общее число неблагоприятных событий оказалось сопоставимым между группами, риск гипогликемии в них был невысок (~1%). Таким образом, присоединение к терапии саксаглиптином метформина и дапаглифлозина улучшило контроль гликемии, хорошо переносилось пациентами и подтвердило еще одну возможность комбинированной терапии с саксаглиптином [19].

Аналогичные результаты были получены в двойном слепом исследовании пациентов с СД типа 2 и уровнем HbA_{1c} от 8 до 12%, рандомизированных на получающих саксаглиптин в дозе 5 мг/сут и дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут (n=179), или саксаглиптин в дозе 5 мг/сут день и плацебо (n=176) или дапаглифлозин в дозе 10 мг/сут и плацебо (n=179) в сочетании с метформином в дозе ≥1500 мг/сут. Среднее изменение площади под кривой по сравнению с исходной рассчитывали для глюкозы, инсулина, глюкагона, полученной во время прандиального теста толерантности к углеводам. Пациенты имели средний HbA_{1c} 8,9%, длительность СД 7,6 года и индекс массы тела 32 кг/м^2. Через 24 нед скорректированное среднее изменение от базовой линии HbA_{1c} составило -1,5% (-16,1 ммоль/моль) в группе

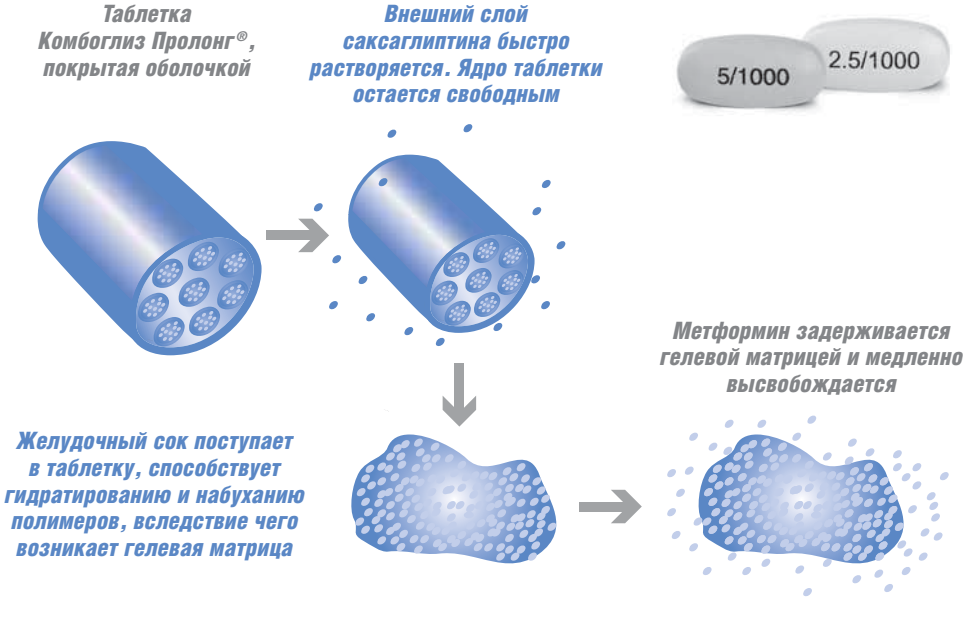


Рис. 2. Строение таблетки препарата Комбоглиз Пролонг® (2,5 и 5 мг саксаглиптина/1000 мг метформина)

саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин по сравнению с -0,9% в группе саксаглиптин + метформин (разница -0,59%; p<0,0001) и -1,2%, в группе дапаглифлозин + метформин (разница -0,27%; p<0,02). Доля пациентов, достигших уровня HbA_{1c} <7%, составила 41% в группе саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин по сравнению с 18% в группе саксаглиптин + метформин и 22% в группе дапаглифлозин + метформин. Мочеполовые инфекции в группе саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин отмечались в ≤1% случаев. Эпизоды гипогликемии были редки, случаев тяжелой гипогликемии не отмечалось. На комбинированной терапии саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин площадь под кривой гликемии с 0 до 180 мин сократилась на 12 940 мг/дл по сравнению с комбинацией саксаглиптин + метформин (-6309 мг/дл) и дапаглифлозин + метформин (-11 247 мг/дл). Площадь под кривой инсулина за тот же период значительно уменьшилась на терапии саксаглиптин + дапаглифлозин + метформин (-1,120 мкЕд/мл) и дапаглифлозин + метформин (-1,019 мкЕд/мл) и увеличилась на терапии саксаглиптин + метформин (661 мкЕд/мл). Площадь под кривой глюкагона возрастала на терапии дапаглифлозин + метформин (2346 пг/мл). Площади под кривыми гликемии и инсулина коррелировали с уровнем HbA_{1c} (p<0,0001 и p=0,0003), в отношении глюкагона такой корреляции не прослеживалось (p=0,27). Таким образом, отмечается высокая эффективность и хорошая переносимость комбинации саксаглиптина, дапаглифлозина и метформина у пациентов с недостаточной компенсацией на метформине по сравнению с другими вышеуказанным и комбинациями [20, 21].

Саксаглиптин при почечной и печеночной недостаточности

Саксаглиптин обладает антифибротическим и противовоспалительным действием. Ингибирование ДПП-4 проксимальных канальцев почки человека снижает уровень маркеров фиброза и воспаления, оказывая эффект ренопротекции при диабетической нефропатии. Саксаглиптин оказался способен подавлять уровень трансформирующего ростового фактора β и транскрипционного фактора NF-κB, внося позитивный дополнительный вклад в регрессию тубулоинтерстициального воспаления, играющего важную роль в развитии диабетической нефропатии [22]. Связывание саксаглиптина с белками сыворотки крови незначительно, поэтому распределение саксаглиптина при изменениях белкового состава сыворотки крови, отмечающихся при почечной недостаточности, не подвержено значительным изменениям.

Согласно инструкции по применению саксаглиптина, средний почечный клиренс препарата составляет около 230 мл/мин, среднее значение клубочковой фильтрации – 120 мл/мин. У пациентов с легкой степенью почечной недостаточности величина площади под фармакокинетической кривой (AUC) при приеме саксаглиптина оказалась в 1,2 раза выше, чем аналогичный показатель у лиц с нормальной функцией почек. Данное увеличение значений AUC не является клинически значимым, поэтому коррекции дозы при почечной недостаточности легкой степени не требуется. У пациентов с почечной недостаточностью умеренной и тяжелой степени, а также на гемодиализе величина AUC саксаглиптина в 2,1 раза выше, чем аналогичный показатель у лиц с нормальной функцией почек, поэтому для них доза саксаглиптина должна составлять 2,5 мг 1 раз в сутки. Препарат следует принимать по окончании сеанса гемодиализа. Перед началом терапии саксаглиптином и в процессе лечения рекомендуется проводить оценку функции почек.

В настоящее время получены данные, демонстрирующие более низкую скорость диссоциации саксаглиптина по сравнению с другим иДПП-4 ситаглиптином. В японском экспериментальном исследовании сравнивалось влияние саксаглиптина и ситаглиптина на альбуминурию. Терапия саксаглиптином в дозе 14 мг/кг/сут в течение 4 нед значительно подавляла рост экскреции альбумина с мочой, ингибирование иДПП-4 в плазме составило 95%, а его действие оказалось более мощным, чем у ситаглиптина. Полученные результаты подтвердили, что саксаглиптин обладает сильным ренопротективным эффектом, причем независимо от его сахароснижающего действия [23, 24].

Несмотря на то что опубликован ряд исследований, посвященных эффектам саксаглиптина у диабетиков, получающих лечение гемодиализом, результаты их до сих пор не обобщены. Тем не менее известно, что ухудшение зрения, вызванное диабетической ретинопатией, а также явления деменции оказываются определенным препятствием для ежедневных инъекций инсулина у пациентов, находящихся на гемодиализе. Альтернативный путь – использование иДПП-4 как оральных противодиабетических препаратов, применяющихся у таких пациентов – представляет собой новую стратегию лечения. Результаты 9 исследований, посвященных применению иДПП-4 у пациентов, находящихся на гемодиализе, продемонстрировали снижение у них уровней HbA_{1c} и фруктозамина от 0,3 до 1,3% и от 1,7 до 4,9% соответственно. Эффективность терапии саксаглиптина оказалась высокой, при этом ни у одного пациента не отмечалось значительных побочных эффектов, таких как гипогликемия и дисфункция печени. Таким образом, саксаглиптин можно считать успешной парадигмой лечения пациентов с СД типа 2 на гемодиализе, учитывая ограниченный выбор ССП у таких больных [25].

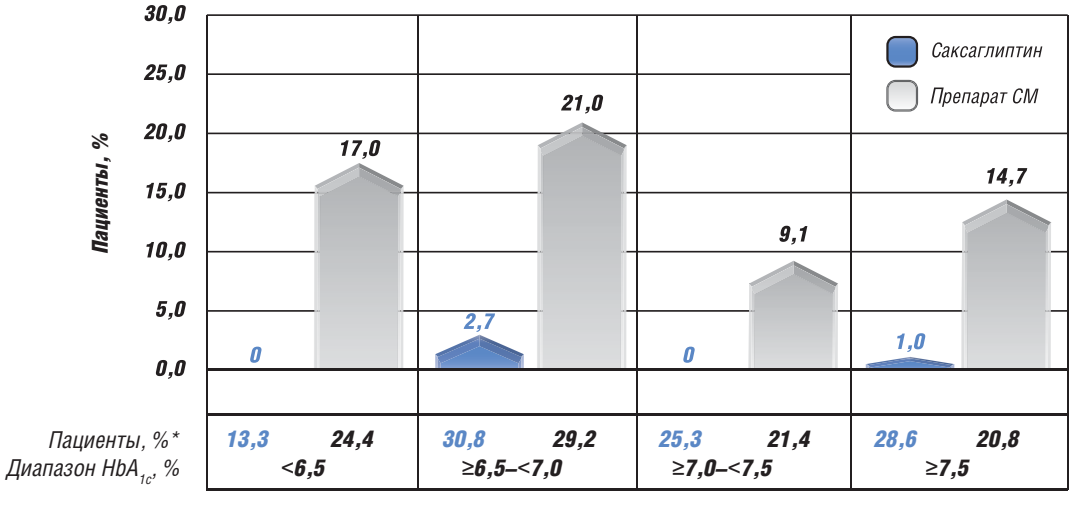
Гликемический контроль у больных с СД типа 2 и почечной недостаточностью оказывается сложной задачей, предусматривающей несколько вариантов лечения. J.A. Udell и соавт. исследовали влияние лечения саксаглиптином для оценки сосудистых исходов у пациентов с СД типа 2 в соответствии с исходной почечной функцией. Пациенты с СД типа 2 и различным риском сердечно-сосудистых событий были разделены на имеющих нормальную или умеренно сниженную функцию почек [скорость клубочковой фильтрации (СКФ) >50 мл/мин/1,73 м^2; n=13 916], умеренным снижением почечной функции (СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м^2; n=2,240) или тяжелой почечной недостаточностью (СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2; n=336) и рандомизированы на получающих саксаглиптин или плацебо. Первичной конечной точкой было развитие сердечно-сосудистой смерти, инфаркта миокарда или ишемического инсульта. После лечения

саксаглиптином в течение 2 лет не отмечено ни увеличения, ни снижения риска кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо независимо от функции почек (все $p \geq 0{,}19$). В целом риск госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) среди 3 групп пациентов составил 2,2; 7,4 [скорректированное ОР 2,38 (95% ДИ 1,95–2,91); $p<0{,}001$] и 13,0% [скорректированное ОР 4,59 (95% ДИ 3,28–6,28); $p<0{,}001$] соответственно. Относительный риск госпитализации по поводу СН на саксаглиптине был схожим (p для взаимодействия =0,43) у пациентов с СКФ >50 мл/мин/1,73 м^2 [ОР 1,23 (95% ДИ 0,99–1,55)], СКФ 30–50 мл/мин/1,73 м^2 [ОР 1,46 (95% ДИ 1,07–2,00)], а также у пациентов с СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 [ОР 0,94 (95% ДИ 0,52–1,71)]. У пациентов с почечной недостаточностью на терапии саксаглиптином было отмечено снижение микроальбуминурии (p=0,041). Таким образом, саксаглиптин не оказал влияния на риск развития ишемических сердечно-сосудистых событий у пациентов со сниженной функцией почек и оказался способным снизить уровень альбуминурии независимо от исходной ренальной функции [26].

У пациентов с легким, умеренным и тяжелым нарушением функции печени не выявляется клинически значимых изменений параметров фармакокинетики саксаглиптина, поэтому коррекции дозы для таких пациентов не требуется. Мы приводим результаты собственных исследований, посвященных оценке эффективности саксаглиптина в сравнении с терапией инсулином у пациентов с печеночной недостаточностью. В исследовании приняли участие 18 пациентов с циррозом печени, печеночно-клеточной недостаточностью и СД типа 2, разделенных на 2 группы. Средний возраст пациентов 1-й группы(10 человек) составил 53,3±3,2 года, 2-й группы (8 человек) – 47,9±3,9 года, средняя длительность СД в 1-й группе – 6,8±2,3 года, во 2-й группе – 8,1±2,6 года. Функциональное состояние печени оценивали по шкале Чайлда–Пью; в 1-й группе сумма баллов составила 9,25±1,5, во 2-й группе – 101,5±2,5. У всех пациентов отмечался асцит (от легкого до напряженного). Степень энцефалопатии в обеих группах расценивалась как легкая. Средний уровень билирубина в 1-й группе составил 66±9,8 мкмоль/л, протромбиновый индекс (ПТИ) 54,8±5,3%, уровень альбумина –32,7±5,8 г/л; во 2-й группе средний уровень билирубина – 60,2±8,4 мкмоль/л, ПТИ 59,0±4,5%, альбумина – 28,9±3,9 г/л. Уровень HbA_{1c} в 1-й группе составил 8,1±0,9%, во 2-й группе – 8,6±2,2%. Пациентам 1-й группы был назначен саксаглиптин в дозе 5 мг однократно утром, пациентам 2-й группы – инсулин короткого действия в режиме многократных инъекций. Все пациенты получали необходимую диету, сорбенты и гепатопротекторы. Через 6 мес от начала лечения функциональное состояние печени по шкале Чайлда–Пью существенно не изменилось. Уровень HbA_{1c} в 1-й группе снизился до 7,4±1,3%, во 2-й группе – до 7,1±0,9% ($p<0{,}05$). Количество лабораторно подтвержденных гипогликемических состояний в 1-й группе составило 2 за 6 мес, во 2-й группе – 13 (из них 10 легкой степени, 3 тяжелой) (p=0,007). Мы полагаем, что у пациентов с циррозом печени, печеночно-клеточной недостаточностью и СД типа 2 в качестве препарата выбора может использоваться саксаглиптин. Недостоверно лучшая компенсация углеводного обмена при высокой частоте гипогликемий у пациентов, получающих инсулинотерапию, оставляет право выбора ССП в каждом конкретном случае [27].

Использование саксаглиптина у пожилых пациентов

У пациентов в возрасте 65–80 лет не выявляется клинически значимых различий параметров фармакокинетики саксаглиптина по сравнению с пациентами более молодого возраста (18–40 лет), поэтому коррекции дозы у пожилых пациентов не требуется. Однако следует учитывать, что у этой категории пациентов более вероятно снижение функции почек.



*Пациенты распределены по категориям в зависимости от уровня HbA_{1c}.

Рис. 3. Исследование GENERATION. Частота подтвержденных/тяжелых эпизодов гипогликемии в зависимости от уровня HbA_{1c} на 52-й неделе

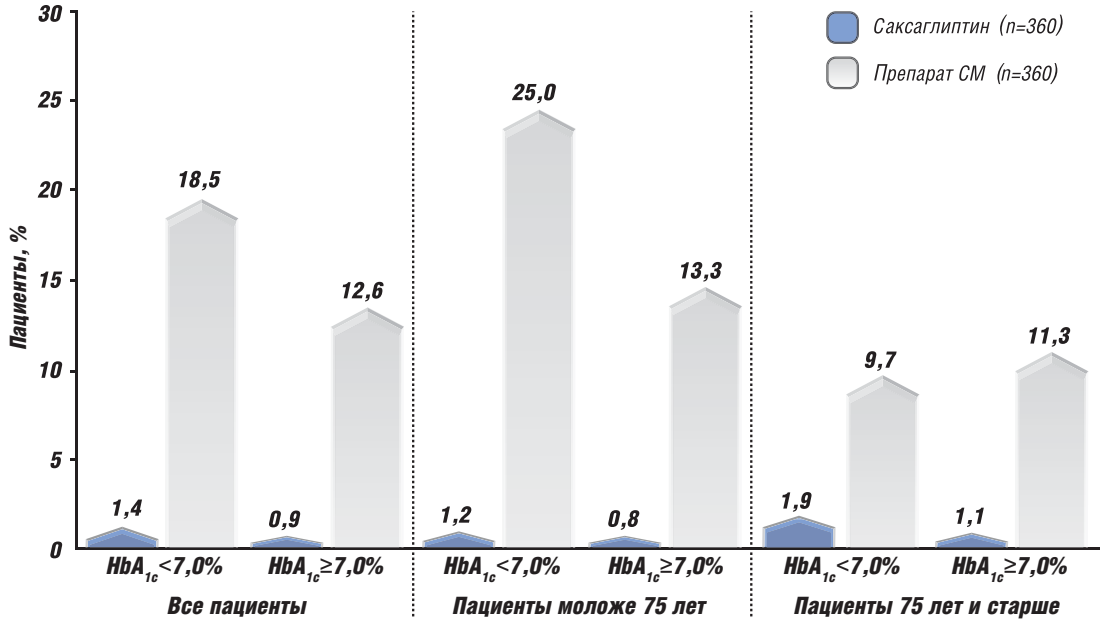


Рис. 4. Исследование GENERATION. Риск развития гипогликемии в зависимости от исходного уровня HbA_{1c} и возраста больных СД типа 2

Саксаглиптин доказал преимущества использования у пожилых пациентов с СД типа 2. Оценке эффективности и безопасности терапии саксаглиптином по сравнению с глимепиридом у пациентов пожилого возраста было посвящено исследование GENERATION G. Schernthaner и соавт. (2015). В этом многонациональном рандомизированном двойном слепом 52-недельном исследовании (фазы IIIb/IV) приняли участие 720 пациентов старше 65 лет. Они были рандомизированы на получающих саксаглиптин в дозе 5 мг/сут или глимепирид ≤6 мг/сут в дополнение к метформину. Первичной конечной точкой было достижение уровня гликированного гемоглобина <7,0% к 52-й неделе без развития эпизодов гипогликемии. Вторичной конечной точкой было наличие подтвержденной или тяжелой гипогликемии. Также оценивались безопасность и переносимость лечения. В каждую группу было отобрано по 360 пациентов, средний возраст – 72,6 года; средняя продолжительность СД типа 2 7,6 года. Завершили исследование 574 (79,8%) пациента, в группе саксаглиптина – 80,3%, глимепирида – 79,2%. Столько же пациентов в процентном отношении достигли первичной конечной точки (37,9% против 38,2%; отношение шансов 0,99, 95% ДИ 0,73; 1,34; *p*=0,9415). Число зарегистрированных эпизодов гипогликемии в группе саксаглиптина оказалось значительно ниже, чем в группе глимепирида (1,1 и 15,3% соответственно; *p*<0,0001). Число неблагоприятных событий в обеих группах было сопоставимо, но переносимость саксаглиптина оказалась значимо выше. Отсутствие гипогликемии является ключевой клинической целью у пожилых пациентов, поэтому саксаглиптин считается достойной альтернативой глимепириду у пациентов с СД типа 2 старше 65 лет [28] (рис. 3, 4).

Для изучения безопасности саксаглиптина в отношении сердечно-сосудистых событий у людей преклонного (65 лет и старше) и старческого возраста (≥75 лет), страдающих СД типа 2, было проведено двойное слепое исследование, в котором приняли участие 16 492 пациента в возрасте ≥40 лет (среди них преклонного возраста – 8561; старческого – 2330) с уровнем HbA_{1c} ≥6,5 и ≤12,0%, которые были рандомизированы (1:1) на получающих саксаглиптин в дозе 5 и 2,5 мг ежедневно или плацебо. Относительный риск для саксаглиптина в сравнении с плацебо для первичной конечной точки (общая сердечно-сосудистая летальность, смертность от инфаркта миокарда или ишемического инсульта) составил 0,92 для пожилых пациентов по сравнению с 1,15 для пациентов <65 лет (*p*=0,06) и 0,95 для пациентов преклонного возраста. Среди получающих саксаглиптин с исходным уровнем HbA_{1c} ≥7,6% среднее снижение за 2 года составило 0,69, -0,64, -0,66 и -0,66% для возраста 65, <65, ≥75 и <75 лет соответственно. Общая заболеваемость и число любых нежелательных явлений были одинаковы во всех возрастных группах, получающих как саксаглиптин, так и плацебо. Риск госпитализации по причине СН не продемонстрировал зависимости от возраста пациентов (*p*=0,76 для пациентов старше и младше 65 лет; *p*=0,34 для пациентов старше и младше 75 лет). Таким образом, саксаглиптин у пожилых пациентов не увеличивал риска острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смертности, что убедительно свидетельствует о его безопасности [29].

Саксаглиптин при сердечно-сосудистых заболеваниях: доказанная безопасность

Дилеммой для дискуссии остается проблема компенсации углеводного обмена и долгосрочной безопасности при наличии риска сердечно-сосудистых событий у многочисленной когорты пациентов с СД типа 2 старших возрастных групп. Целью исследования N. Iqbal и соавт. (2014) была оценка безопасности и переносимости долгосрочного применения саксаглиптина в дозе 5 мг в качестве дополни-

тельной терапии СД типа 2 у пациентов в возрасте старше и моложе 65 лет. Анализировались все неблагоприятные события из трех плацебо-контролируемых исследований продолжительностью 76–206 нед у пациентов, получающих саксаглиптин в дозе 5 мг или плацебо вкупе с метформином, глибуридом или тиазолидиндионами. Рассчитывались показатели заболеваемости: количество событий/общее время и соотношение заболеваемость/лечение саксаглиптином/плацебо (использовался тест Мантеля–Хензеля). В общей сложности в исследовании приняли участие 205 пациентов (средний возраст 69 лет); из них получали саксаглиптин 99; плацебо – 106 и 1055 (средний возраст 52 года), получавших терапию саксаглиптином – 531; плацебо – 524. Связанные с лечением неблагоприятные события произошли у 36 пожилых пациентов, получавших саксаглиптин, против 32, получавших плацебо (показатель заболеваемости 34,1 против 27,1 на 100 человеко-лет) и у 150 молодых пациентов в обеих группах (заболеваемость 24,0 и 27,8 на 100 человеко-лет соответственно). Среди получавших саксаглиптин и плацебо серьезные неблагоприятные события произошли соответственно у 8 и 14 пациентов преклонного возраста (5,7 против 9,9 на 100 человеко-лет), а также у 49 и 44 молодых пациентов (заболеваемость составила 6,5 по сравнению с 6,6 на 100 человеко-лет). Отмечено 2 летальных исхода (в том числе скончался пациент ≥65 лет) у получавших саксаглиптин и 6 (все пациенты моложе 65 лет) – у получавших плацебо. Гипогликемические состояния отмечались редко: в группе саксаглиптина – в 1 случае, в группе плацебо – в 2. Таким образом, саксаглиптин показал хорошую переносимость у пациентов в возрасте старше 65 лет и обладал долгосрочным профилем безопасности, аналогичным плацебо [30].

СД 2 типа 2 – не только самостоятельный фактор риска кардиоваскулярных заболеваний, но и ассоциированный с большей частотой СН. В настоящее время разработан алгоритм для оценки сердечно-сосудистой безопасности при лечении ССП, но СН, как правило, не входит в первичную конечную точку исследований, хотя встречается у пациентов с СД чаще, чем другие проявления ССЗ. Вместе с тем доказано, что метформин оказывает положительные эффекты на кардиоваскулярный риск, тиазолидиндионы могут ускорять развитие СН, а современные иДПП-4 в целом демонстрируют нейтральное воздействие на сердечно-сосудистые осложнения [29]. Хотя считается, что иДПП-4 имеют хороший профиль безопасности, существует разногласия относительно их потенциала в отношении СН. Метаанализ ряда исследований, суммарно включающих более 11 тыс. пациентов с СД типа 2 и повышенным кардиоваскулярным риском, получавших как стандартную сахароснижающую терапию, так и монотерапию иДПП-4 или комбинацию с ними в течение 20 лет, показал следующее: применение иДПП-4 было ассоциировано со средним снижением HbA_{1c} на 0,66% (0,71%, 0,62%) и уменьшением массы тела на 0,14 (-0,07, 0,36) кг. Относительный риск для общего количества «больших» кардиоваскулярных событий составил 0,977 (0,968, 0,986) за 5 лет. Таким образом, продемонстрировано, что иДПП-4 не увеличивают суммарного риска «больших» кардиоваскулярных событий. Эти исследования дают представление о долгосрочных выгодах лечения иДПП-4 и поддерживают интерпретацию опубликованных результатов, посвященных безопасности их применения [31, 32].

Патогенез кардиоваскулярных заболеваний в сочетании с СД типа 2 – это сложный и многофакторный процесс, который прямо и опосредованно воздействует на сердце. В обзоре, представленном B. Dokken (2015), обсуждались проблемы, касающиеся известных механизмов развития кардиоваскулярных событий у пациентов с СД типа 2

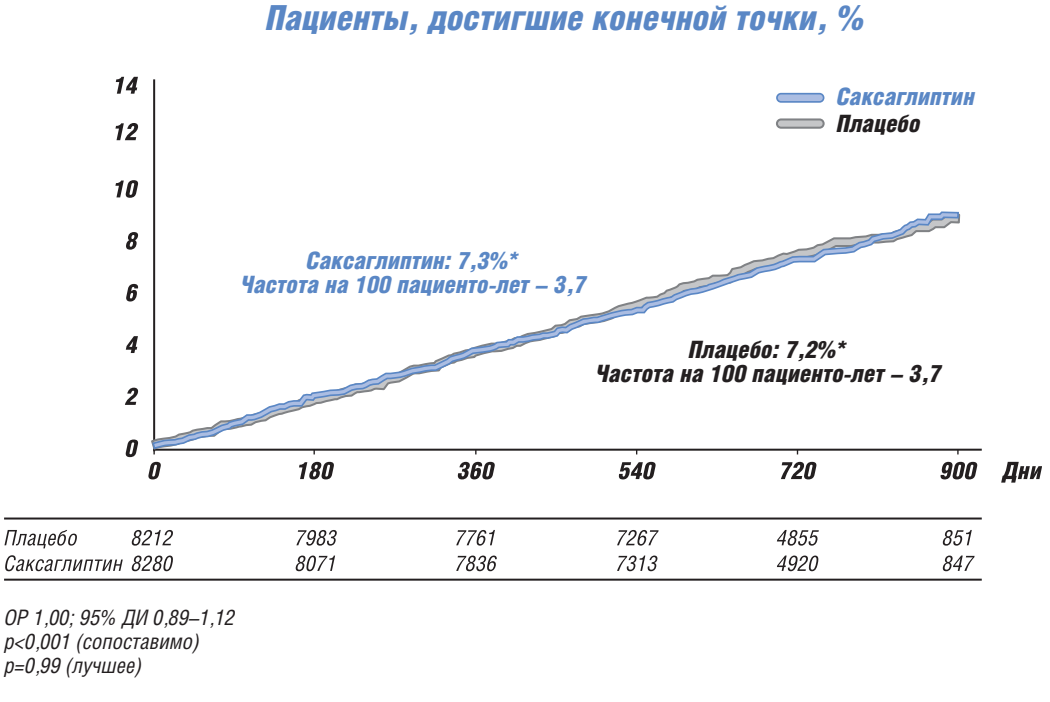


Рис. 5. Результаты исследования SAVOR: первичная конечная точка по безопасности

**Составная первичная конечная точка: кардиоваскулярная смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт.*

Параметр	Саксаглиптин (n=8280)	Плацебо (n=8212)
Медиана длительности СД, годы	10,3	10,3
Средний HbA_{1c}, %	8,0	8,0
Установленный атеросклероз сосудов, %	78,4	78,7
Гипертония, %	81,2	82,4
Дислипидемия, %	71,2	71,2
Предшествующий ИМ, %	38,0	37,6
Средний ИМТ, кг/м^2	31,1	31,2
ИМТ >30 кг/м^2, %	53,7	53,4

Исходные характеристики были сбалансированы между группами лечения

Рис. 6. Исходные характеристики в исследовании SAVOR

и наши знания о кардиопротекторных свойствах современных иДПП-4. иДПП-4 подавляют воздействие ряда агентов, играющих важную роль в регуляции кардиоваскулярной функции и воспаления, а анализ экспериментальных и небольших наблюдательных клинических исследований позволяет предположить, что лечение иДПП-4 может приводить к эффектам кардиопротекции и потенциально снижать сердечно-сосудистый риск. Результаты недавних перспективных исследований саксаглиптина показали его нейтральное действие на кардиоваскулярные риски у пациентов с СД типа 2. Возможность улучшить гликемический контроль без риска увеличения массы тела или развития гипогликемии позиционирует саксаглиптин как безопасную альтернативу препаратам сульфонилмочевины и определяет его как эффективное дополнение к терапии метформином [33, 34].

Большинство пациентов с СД типа 2 имеют несколько независимых факторов риска сердечно-сосудистых болезней, особенно ишемической болезни сердца. P.P. Toth представил обзор (2014), в котором продемонстрированы результаты недавно опубликованных сравнительных клинических исследований саксаглиптина у больных с отсутствием или наличием ССЗ или факторов их риска. Они убедительно показали, что саксаглиптин хорошо переносится и последовательно улучшает гликемический контроль, снижая уровни HbA_{1c}, гликемии натощак, постпрандиальную гликемию независимо от наличия или исходного отсутствия ССЗ и артериальной гипертонии. При этом отсутствует зависимость от лечения статинами, количества факторов риска кардиоваскулярных заболеваний или 10-летней вероятности развития ССЗ по шкале Фрамингема [35].

Два недавних рандомизированных контролируемых исследования пациентов с СД типа 2 и анамнезом или высоким риском ССЗ не показали роста риска ишемических кардиоваскулярных событий, связанных с приемом саксаглиптина. Авторы оценивали риск ССЗ, включая инфаркт миокарда, инсульт, коронарную реваскуляризацию и СН, связанную с приемом саксаглиптина у больных СД типа 2 с наличием или отсутствием ССЗ. Используя данные поданных в американские страховые компании претензий за 7-летний период (2005–2012 гг.), авторы провели когортное исследование, включавшее инициацию лечения как иДПП-4, так и другими ССП. Для анализа использовались модели пропорциональных рисков Кокса. Всего обследовано 79 538 (18% имели исходно ССЗ) человек в подобранных парах, получающих или не получающих иДПП4. Заболеваемость за 1000 человеко-лет для имевших ССЗ составила 30,30 (95% ДИ 28,24–32,51) в группе иДПП4 и 34,76 (95% ДИ 32,34–37,36) для пациентов, получавших иную сахароснижающую терапию. Общее соотношение рисков при сравнении групп, получавших или не получавших саксаглиптин, для пациентов с ССЗ составило 0,87 (95% ДИ 0,79–0,96), а для СН 0,81 (95% ДИ 0,70–0,94). Полученные данные показали, что среди больных с исходной сердечно-сосудистой патологией отсутствует повышенный риск кардиоваскулярных заболеваний или СН, связанный с использованием саксаглиптина [36].

Строгий контроль гликемии у больных СД показал замедление развития у них микрососудистых осложнений, но был не в состоянии продемонстрировать значительное воздействие на макрососудистые, включая инфаркт миокарда и инсульт. Стандартные методы лечения диабета, включающие инсулин, метформин, сульфонилмочевину и ингибиторы α-глюкозидазы, имеют недостаточные или спорные данные о кардиоваскулярной безопасности, основанные на наблюдательных исследованиях. Результат крупномасштабного исследования SAVOR достоверно подтвердил, что саксаглиптин не увеличивает риск «больших» кардиоваскулярных событий по сравнению с плацебо у пациентов с высоким риском ССЗ [37].

20 клинических исследований II и III фазы. Число пациентов – 9156

Отношение показателей заболеваемости (число событий на 100 пациенто-лет)

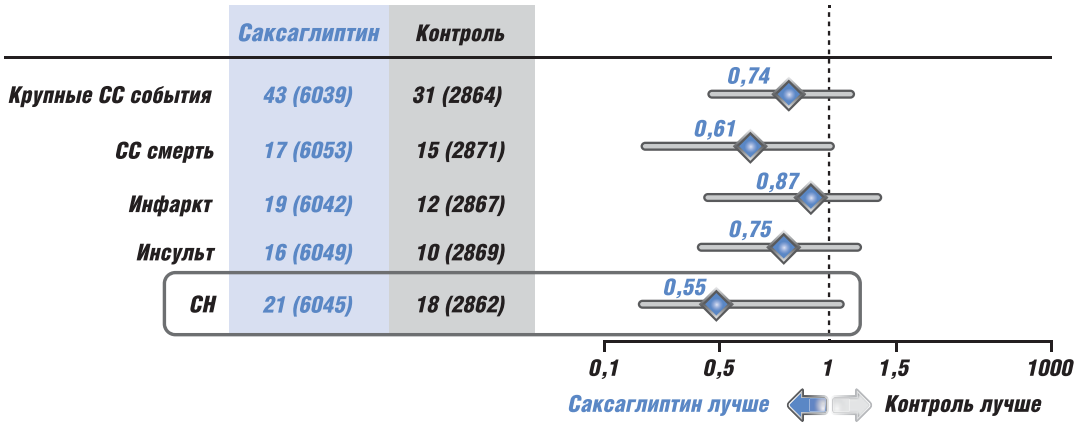


Рис. 7. Данные метаанализа по сердечно-сосудистой безопасности 2014 г.

Результаты рандомизированного исследования SAVOR, включающего 16 492 пациентов с СД типа 2, имеющих анамнез или риск развития сердечно-сосудистых событий, получающих саксаглиптин или плацебо в среднем в течение 2,1 года, показали следующее. Первичной конечной точкой были сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, которые были отмечены у 613 пациентов в группе саксаглиптина и 609 пациентов в группе плацебо (7,3 и 7,2% соответственно по оценке 2-летней выживаемости методом Каплана–Мейера; относительный риск для саксаглиптина составил 1,00; 95% ДИ 0,89; 1,12; p<0,001). Достижение вторичной конечной точки, включавшей суммарные кардиоваскулярные события (общая сердечно-сосудистая смерть, инфаркт миокарда, инсульт, госпитализация по поводу нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации или СН), произошло у 1059 пациентов в группе саксаглиптина и 1034 пациентов в группе плацебо (12,8 и 12,4% соответственно; ОР 1,02; 95% ДИ 0,94; 1,11; p=0,66) (рис. 5, 6). Выявлен некоторый дисбаланс в частоте госпитализации по причине СН в группе саксаглиптина по сравнению с плацебо (3,5% против 2,8%; ОР 1,27; 95% ДИ 1,07; 1,51; p=0,007). Абсолютная разница между группами была невелика, роста летальности как следствия СН не отмечалось. Справедливости ради следует отметить, что в исследование SAVOR были включены пациенты, из которых 38% имели инфаркт миокарда в анамнезе, а риск госпитализаций по поводу СН у таких пациентов изначально выше.

Число случаев острого и хронического панкреатита было сопоставимым в обеих группах (острый панкреатит, 0,3% в группе саксаглиптина и 0,2% в группе плацебо; хронический панкреатит, <0,1 и 0,1% в обеих группах соответственно). Таким образом, саксаглиптин не увеличивал и не уменьшал число ишемических событий, хотя уровень госпитализации по поводу СН оказался несколько выше [38, 39].

Данные объединенного анализа 20 рандомизированных контролируемых исследований саксаглиптина с включением 9156 пациентов, получавших саксаглиптин как в монотерапии, так и в комбинации с другими препаратами, продемонстрировали оценку частоты нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы, таких как крупные сердечно-сосудистые события, включая сердечно-сосудистую смерть, инфаркт миокарда, инсульт и СН. Была проведена оценка частоты событий на 100 пациенто-лет. Отношение коэффициентов заболеваемости саксаглиптина и плацебо составило 0,74 для крупных сердечно-сосудистых событий, было меньше единицы, что говорит о том, что применение саксаглиптина не было связано с увеличением риска сердечно-сосудистых событий, включая инфаркт, инсульт и сердечно-сосудистую смерть. Отношение коэффициентов заболеваемости саксаглиптина и плацебо для СН составило 0,55, что свидетельствует о том, что применение саксаглиптина не увеличивало риск СН у пациентов с СД типа 2. Саксаглиптин показал, что применение препарата не связано с увеличением риска развития сердечно-сосудистых событий [40] (рис. 7).

На 75-й ежегодной научной сессии Американской диабетической ассоциации (АДА), прошедшей в начале июня 2015 г. в Бостоне (США), были впервые опубликованы данные исследования реальной клинической практики Real World Evidence (RWE) применения саксаглиптина с участием более 200 тыс. пациентов с СД типа 2. На сегодняшний день саксаглиптин – один из наиболее изученных иДПП-4. Исследование Real World Evidence (RWE) было наблюдательное ретроспективное. Пациенты в группах сравнения были сравнимы по демографическим и клиническим характеристикам. В сравнительный анализ саксаглиптина и ситаглиптина в отношении риска госпитализации по причине СН были включены более чем 100 тыс. пациентов. Для пациентов, имевших ССЗ в анамнезе, Отношение рисков со-

ставило 0,95 [95% ДИ 0,70; 1,28]. Для пациентов без ССЗ ОР составило 0,99 [95% ДИ 0,56; 1,75]. Помимо этого, в исследовании было продемонстрировано отсутствие повышенного риска госпитализации по поводу СН при приеме иДПП-4 по сравнению с препаратами сульфонилмочевины. В сравнительный анализ ингибиторов ДПП-4 и препаратов сульфонилмочевины были включены более 200 тыс. пациентов. Для пациентов, имевших ССЗ в анамнезе, ОР составило 0,95 [95% ДИ 0,78; 1,15]. Для пациентов без ССЗ ОР составило 0,59 [95% ДИ 0,38; 0,89] [41] (рис. 8, 9).

Таким образом, саксаглиптин дважды доказал сердечно-сосудистую безопасность применения в исследованиях с участием более 200 тыс. пациентов с СД типа 2.

- В исследовании Real World Evidence (RWE) с участием более 200 тыс. пациентов саксаглиптин доказал отсутствие повышения риска госпитализаций по причине СН, а также отсутствие повышения риска госпитализации по причине тяжелых сердечно-сосудистых осложнений по сравнению с ситаглиптином и препаратами сульфонилмочевины.
- В исследовании SAVOR с участием более 16 тыс. пациентов саксаглиптин показал отсутствие повышения риска сердечно-сосудистых осложнений: нефатального инфаркта миокарда, нефатального ишемического инсульта или сердечно-сосудистой смерти.

Возможности применения саксаглиптина на этом не исчерпаны.

Малоизвестные эффекты саксаглиптина

Саксаглиптин обладает определенным терапевтическим потенциалом в отношении снижения риска развития атеросклероза. Несмотря на растущую базу доказательств полезности саксаглиптина в популяции высокого риска его развития, пока не проведено клинических исследований, характеризующих его антиатеросклеротические эффекты. Целью исследования T.P. Singh и соавт. (2015) было проанализировать антиатеротромботические эффекты иДПП-4, в частности саксаглиптина как средства профилактики атеросклеротических заболеваний. Поиск литературы проводился в базах MedLine и Кокрановской библиотеки с использованием ключевых слов «иДПП-4», «атеросклероз», «глюкагоноподобный пептид», «воспаление», «цитокины», «инсульт», «ишемическая болезнь сердца», «артериальная гипертензия» и «заболевания периферических сосудов». Для изучения противовоспалительных эффектов иДПП-4 было проанализировано 62 исследования. Полученные данные подтвердили потенциальную полезность и эффективность саксаглиптина как для профилактики заболеваний, вызванных атеросклерозом, так и для лечения атеротромбоза [42].

Как известно, ССЗ и риск смертности от всех причин в значительной степени определяются исходным состоянием физического здоровья. Физическая нагрузка стимулирует сосудистый митохондриальный биогенез через эндотелиальную синтазу оксида азота, сиртуины, рецепторы, активируемые пероксисомными пролифераторами PPAR, коактиватор PGC-1&, реакция на которые отсутствует или резко снижена у больных СД типа 2 и артериальной гипертензией. Таким образом, физическая активность резко снижена при СД. Было высказано предположение, что эндотелиальная синтаза оксида азота в контексте СД может быть восстановлена через митохондриальный биогенез. Глюкагоноподобный пептид-1 стимулирует этот фермент и опосредованно сам кровоток. Для оценки потенциального восстановления митохондриальных механизмов при СД в эксперименте была предпри-

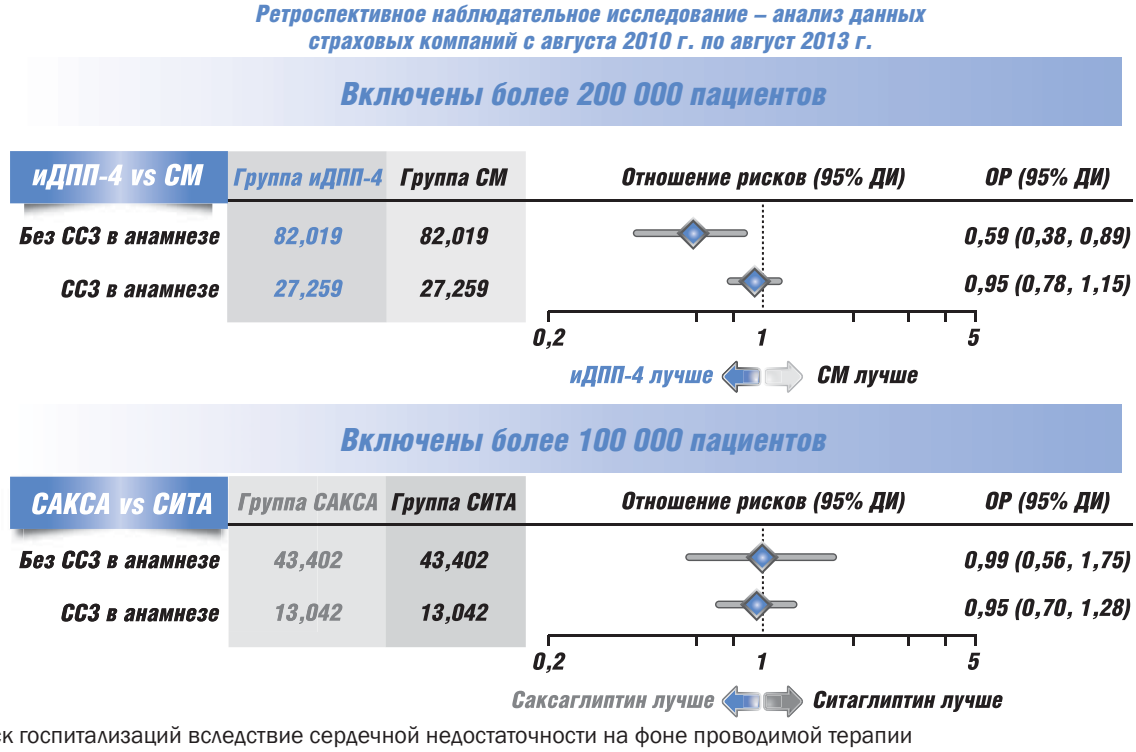


Рис. 8. Риск госпитализаций вследствие сердечной недостаточности на фоне проводимой терапии

Рис. 9. Риск госпитализаций по поводу событий, входящих в комбинированную конечную точку*

**Комбинированная конечная точка: госпитализация по причине острого инфаркта миокарда, ишемического инсульта, нестабильной стенокардии, коронарной реваскуляризации, сердечной недостаточности.*

нята попытка использовать саксаглиптин. Крысы линии Goto–Kakizaki, страдающие ожирением и смоделированным СД типа 2, подвергались 8-дневным физическим нагрузкам на фоне приема саксаглиптина в дозе 10 мг/кг в сутки. Оценивалось влияние физических упражнений и саксаглиптина на митохондриальные белки и сигнальные пути в аорте. Животные, получавшие саксаглиптин, показали повышенную экспрессию митохондриальных комплексов цитохрома С, высокий уровень эндотелиальной синтазы оксида азота, коактиватора PGC-1α и разобщающего белка UCP3, и 3 нед воздействия саксаглиптином значительно увеличило у них время физической активности [43].

Экспериментальные исследования продемонстрировали противопаркинсоническое действие саксаглиптина. Следует отметить, что он выявил эффективность и в отношении болезни Альцгеймера. На экспериментальных моделях саксаглиптин показал заметное улучшение моторных характеристик, а также мышечной координации и коррекции акинезии. Кроме того, саксаглиптин реализовал противовоспалительный потенциал, снижая уровень ингибитора ядерного фактора-kB (NFkB), индуцируемой NO-синтетазы, фактор некроза опухоли-α молекул межклеточной и сосудистой адгезии лейкоцитов и миелопероксидазы. При введении саксаглиптина снижались уровни маркера В-клеточной лимфомы-2, содержание каспазы-3, отмечалась высокая активность цитохрома С. Кроме того, саксаглиптин активировал ряд соединений тиобарбитуровой кислоты и контролировал активность транскрипционного фактора NRF-2. Таким образом, существуют перспективы использования саксаглиптина в качестве нового подхода в лечении болезни Паркинсона или как препарата выбора у пациентов с этой патологией, сочетающейся с СД типа 2. Саксаглиптин в эксперименте продемонстрировал антиоксидантный, противовоспалительный, антиапоптотический, нейропротекторный и нейровосстановительный эффекты, связанные с ингибированием иДПП-4, подавлением механизмов нейродегенерации и повышением синтеза дофамина [44].

Экономическая эффективность лечения саксаглиптином

Систематический обзор литературы и клинических данных, посвященный оценке долгосрочной экономической эффективности лечения комбинацией саксаглиптин и метформин в сравнении с терапией глимепирид/метформин у пациентов с СД типа 2, показал не только более низкий уровень сердечно-сосудистых событий, эпизодов гипогликемии и побочных эффектов у пациентов, получающих комбинированную терапию саксаглиптином с метформином, но и улучшение качества жизни, а также достаточно высокую рентабельность [23]. Аналогичные данные получены при экономической оценке комбинации саксаглиптина с метформином в сравнении с комбинациями ситаглиптин или вилдаглиптин + метформин у пациентов с СД типа 2 в России. Стоимость фиксированной комбинации саксаглиптина с метформином оказалась ниже аналогичных комбинаций метформина с ситаглиптином и вилдаглиптином [45].

Заключение

Саксаглиптин – мощный иДПП-4, обладающий широким диапазоном применения у пациентов с сахарным диабетом типа 2. Препарат подтвердил свою эффективность и надежность в качестве монотерапии и в двойной или тройной комбинации с другими пероральными ССП, может безопасно применяться у взрослых пациентов с СД любого возраста, а также при почечной и печеночной недостаточности. Саксаглиптин обладает доказанным профилем безопасности у пациентов с СД, имеющих сердечно-сосудистую патологию, а плейотропные эффекты препарата открывают новые горизонты в его дальнейшем использовании.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Моргунов Леонид Юльевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии, клинической фармакологии и скорой медицинской помощи ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
E-mail: morgunov.l.y@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Вып. 7. М., 2015.

2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. 704 с.

3. Chen X.W., He Z.X., Zhou Z.W., Yang T. et al. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 2015. Vol. 42, N 10. P. 999–1024. doi: 10.1111/1440-1681.12455.

4. Rosenstock J., Aguilar-Salinas C., Klein E., Nepal S. et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes // Curr. Med. Res. Opin. 2009. Vol. 25, N 10. P. 2401–2411. doi: 10.1185/03007990903178735

5. Neumiller J.J. Efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in type 2 diabetes // Clin. Diabetes. 2014. Vol. 32, N 4. P. 170–177. doi: 10.2337/diaclin.32.4.170

6. Dhillon S. Saxagliptin: A Review in Type 2 Diabetes // Drugs. 2015. Vol. 75, N 15. P. 1783–1796. doi: 10.1007/s40265-015-0473-z.

7. Saine M.E., Carbonari D.M., Newcomb C.W., Nezamzadeh M.S. et al. Determinants of saxagliptin use among patients with type 2 diabetes mellitus treated with oral anti-diabetic drugs // BMC Pharmacol. Toxicol. 2015. Vol. 16, N 1. P. 8. doi: 10.1186/s40360-015-0007-z.

8. Leibowitz G., Cahn A., Bhatt D.L., Hirshberg B. et al. Impact of treatment with saxagliptin on glycaemic stability and β-cell function in the SAVOR-TIMI 53 study // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17, N 5. P. 487–494. doi: 10.1111/dom.12445.

9. Farr A.M., Sheehan J.J., Curkendall S.M., Smith D.M. et al. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus // Adv. Ther. 2014. Vol. 31, N 12. P. 1287–1305. doi: 10.1007/s12325-014-0171-3.

10. Barnett A.H., Charbonnel B., Moses R.G., Kalra S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus // Curr. Med. Res. Opin. 2015. Vol. 31, N 10. P. 1919–1931. doi: 10.1185/03007995.2015.1081589

11. Jadzinsky M., Pfutzner A., Paz-Pacheco E., Xu Z. et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial // Diabetes Obes. Metab. 2009. Vol. 11, N 6. P. 611–622. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01056.x.

12. Goke B., Gallwitz B., Eriksson J.G., Hellqvist A. et al. Saxagliptin vs glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial // Int. J. Clin. Pract. 2013. Vol. 67, N 4. P. 307–316.

13. Deacon C.F., Lebovitz H.E. A Comparative Review of DPP-4 Inhibitors and Sulphonylureas // Diabetes Obes. Metab. 2015. doi: 10.1111/dom.12610

14. Li C.J., Liu X.J., Bai L., Yu Q. et al. Efficacy and safety of vildagliptin, saxagliptin or sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents // Diabetol. Metab. Syndr. 2014. Vol. 6. P. 69.

15. Cook W., Minervini G., Bryzinski B., Hirshberg B. Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes mellitus stratified by cardiovascular disease history and cardiovascular risk factors: analysis of 3 clinical trials // Postgrad. Med. 2014. Vol. 126, N 6. P. 19–32. doi: 10.3810/pgm.2014.10.2818.

16. Wang M.M., Lin S., Chen Y.M., Shu J. et al. Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin // Diabetes Res. Clin. Pract. 2015. Vol. 108, N 3. P. e67–e70. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.022.

17. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation // Clin. Pharmacokinet. 2005. Vol. 44, N 7. P. 721–729.

18. Gummesson A., Li H., Gillen M., Xu J. et al. Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult Chinese subjects // Clin. Drug Investig. 2014. Vol. 34, N 11. P. 763–772. doi: 10.1007/s40261-014-0230-1.

19. Mathieu C., Ranetti A.E., Li D., Ekholm E. et al. A randomized, double-blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2015. pii: dc150779.

20. Hansen L., Iqbal N., Ekholm E., Cook W. et al. Postprandial dynamics of plasma glucose, insulin, and glucagon in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy // Endocr. Pract. 2014. Vol. 20, N 11. P. 1187–1197. doi: 10.4158/EP14489.OR

21. Rosenstock J., Hansen L., Zee P., Li Y. et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin // Diabetes Care. 2015. Vol. 38, N 3. P. 376–383. doi: 10.2337/dc14-1142.

22. Gangadharan Komala M., Gross S., Zaky A., Pollock C. et al. Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes // Nephrology (Carlton). 2015. doi: 10.1111/nep.12618.

23. Gu S., Deng J., Shi L., Mu Y. et al. Cost-effectiveness of saxagliptin vs glimepiride as a second-line therapy added to metformin in Type 2 diabetes in China // J. Med. Econ. 2015. Vol. 18, N 10. P. 808–820.

24. Sakai M., Uchii M., Myojo K., Kitayama T. et al. Critical role of renal dipeptidyl peptidase-4 in ameliorating kidney injury induced by saxagliptin in Dahl salt-sensitive hypertensive rats // Eur. J. Pharmacol. 2015. Vol. 761. P. 109–115. doi: 10.1016/j.ejphar. 2015.04.023.

25. Nakamura Y., Hasegawa H., Tsuji M., Udaka Y. et al. Diabetes therapies in hemodialysis patients: Dipeptidase-4 inhibitors // World J. Diabetes. 2015. Vol. 6, N 6. P. 840–849. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.840.

26. Udell J.A., Bhatt D.L., Braunwald E., Cavender M.A. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 trial // Diabetes Care. 2015. Vol. 38, N 4. P. 696–705. doi: 10.2337/dc14-1850.

27. Моргунов Л.Ю. Новые возможности коррекции углеводного обмена у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью и сахарным диабетом типа 2 // Вестник Военно-медицинской академии. Прил. 2011. № 1 (33). С. 229. Материалы Юбилейной X Всероссийской научно-практической конференции на тему «Актуальные вопросы клиники, диагностики и лечения в многопрофильном стационаре».

28. Schernthaner G., Duran-Garcia S., Hanefeld M., Langslet G. et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION) // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17, N 7. P. 630–638. doi: 10.1111/dom.12461.

29. Leiter L.A., Teoh H., Braunwald E., Mosenzon O. et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial // Diabetes Care. 2015. Vol. 38, N 6. P. 1145–1153. doi: 10.2337/dc14-2868.

30. Iqbal N., Allen E., Ohman P. Long-term safety and tolerability of saxagliptin add-on therapy in older patients (aged ≥ 65 years) with type 2 diabetes // Clin. Interv. Aging. 2014. Vol. 9. P. 1479–1487. doi: 10.2147/CIA.S68193.

31. Kappel B.A., Marx N., Federici M. Oral hypoglycemic agents and the heart failure conundrum: Lessons from and for outcome trials // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2015. Vol. 25, N 8. P. 697–705. doi: 10.1016/j.numecd.2015.06.006.

32. Schuetz C.A., Ong S.H., Bluher M. Clinical trial simulation methods for estimating the impact of DPP-4 inhibitors on cardiovascular disease // Clinicoecon. Outcomes Res. 2015. Vol. 7. P. 313–323. doi: 10.2147/CEOR.S75935.

33. Rotz M.E., Ganetsky V.S., Sen S., Thomas T.F. Implications of incretin-based therapies on cardiovascular disease // Int. J. Clin. Pract. 2015. Vol. 69, N 5. P. 531–549. doi: 10.1111/ijcp.12572

34. Dokken B. Mechanisms of cardiovascular injury in type 2 diabetes and potential effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition // J. Cardiovasc. Nurs. 2015.

35. Koska J., Sands M., Burciu C., Reaven P. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes // Diab. Vasc. Dis. Res. 2015. Vol. 12, N 3. P. 154–163. doi: 10.1177/1479164114562411

36. Toth P.P. Overview of saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease // Vasc. Health Risk Manag. 2014. Vol. 11. P. 9–23. doi: 10.2147/VHRM.S75215.

37. Kim S.C., Glynn R.J., Liu J., Everett B.M. et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: a cohort study // Acta Diabetol. 2014. Vol. 51, N 6. P. 1015–1023. doi: 10.1007/s00592-014-0663-2.

38. Azim S., Baker W.L., White W.B. Evaluating cardiovascular safety of novel therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus // Curr. Cardiol. Rep. 2014. Vol. 16, N 11. P. 541. doi: 10.1007/s11886-014-0541-0

39. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G. et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigat. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2013. Vol. 369, N 14. P. 1317–1326. doi: 10.1056/NEJMoa1307684

40. Iqbal N., Parker A., Frederich R., Donovan M. et al. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials // Cardiovasc. Diabetol. 2014. Vol. 13. P. 33. doi: 10.1186/1475-2840-13-33.

41. Fu A.Z. et al. Poster 164-LB, Presented at the 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Boston, MA, June 5–9, 2015.

42. Singh T.P., Vangaveti V.N., Malabu U.H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and their potential role in the management of atherosclerosis-A review // Diabetes Metab. Syndr. 2015. pii: S1871-4021(15)00033-8. doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.005

43. Keller A.C., Knaub L.A., Miller M.W., Birdsey N. et al. Saxagliptin restores vascular mitochondrial exercise response in the Goto-Kakizaki rat // J. Cardiovasc. Pharmacol. 2015. Vol. 65, N 2. P. 137–147. doi: 10.1097/FJC.0000000000000170

44. Nassar N.N., Al-Shorbagy M.Y., Arab H.H., Abdallah D.M. Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach // Neuropharmacology. 2015. Vol. 89. P. 308–317.

45. Krysanov I., Tiapkina M. Economic Evaluation of Saxagliptin in Combination with Metformin Versus Sitagliptin or Vildagliptin in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes in Russia // Value Health. 2015. Vol. 18, N 7. P. A608. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2103.

REFERENCES

1. Specialized medical care algorithms for patients with diabetes mellitus / ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Is. 7. Moscow, 2015. (in Russian)

2. Ametov A.S. Type 2 diabetes mellitus: problems and solutions. Moscow: GEOTAR-Media, 2011: 704 p. (in Russian)

3. Chen X.W., He Z.X., Zhou Z.W., Yang T. et al. Clinical pharmacology of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors indicated for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2015; Vol. 42 (10): 999–1024. doi: 10.1111/1440-1681.12455.

4. Rosenstock J., Aguilar-Salinas C., Klein E., Nepal S., et al. Effect of saxagliptin monotherapy in treatment-naive patients with type 2 diabetes. Curr Med Res Opin. 2009; Vol. 25 (10): 2401–11. doi: 10.1185/03007990903178735

5. Neumiller J.J. Efficacy and safety of saxagliptin as add-on therapy in type 2 diabetes. Clin Diabetes. 2014; Vol. 32 (4): 170–7. doi: 10.2337/diaclin.32.4.170

6. Dhillon S. Saxagliptin: A review in type 2 diabetes. Drugs. 2015; Vol. 75 (15): 1783–96. doi: 10.1007/s40265-015-0473-z.

7. Saine M.E., Carbonari D.M., Newcomb C.W., Nezamzadeh M.S., et al. Determinants of saxagliptin use among patients with type 2 diabetes mellitus treated with oral anti-diabetic drugs. BMC Pharmacol Toxicol. 2015; Vol. 16 (1): 8. doi: 10.1186/s40360-015-0007-z.

8. Leibowitz G., Cahn A., Bhatt D.L., Hirshberg B., et al. Impact of treatment with saxagliptin on glycaemic stability and β-cell function in the SAVOR-TIMI 53 study. Diabetes Obes Metab. 2015; Vol. 17 (5): 487–94. doi: 10.1111/dom.12445.

9. Farr A.M., Sheehan J.J., Curkendall S.M., Smith D.M., et al. Retrospective analysis of long-term adherence to and persistence with DPP-4 inhibitors in US adults with type 2 diabetes mellitus. Adv Ther. 2014; Vol. 31 (12): 1287–305. doi: 10.1007/s12325-014-0171-3.

10. Barnett A.H., Charbonnel B., Moses R.G., Kalra S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in triple oral therapy regimens in patients with type 2 diabetes mellitus. Curr Med Res Opin. 2015; Vol. 31 (10): 1919–31. doi: 10.1185/03007995.2015.1081589.

11. Jadzinsky M., Pfutzner A., Paz-Pacheco E., Xu Z., et al. Saxagliptin given in combination with metformin as initial therapy improves glycaemic control in patients with type 2 diabetes compared with either monotherapy: a randomized controlled trial. Diabetes Obes Metab. 2009; Vol. 11 (6): 611–22. doi: 10.1111/j.1463-1326.2009.01056.x.

12. Goke B., Gallwitz B., Eriksson J.G., Hellqvist A., et al. Saxagliptin vs glipizide as add-on therapy in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled on metformin alone: long-term (52-week) extension of a 52-week randomised controlled trial. Int J Clin Pract. 2013; Vol. 67 (4): 307–16.

13. Deacon C.F., Lebovitz H.E. A Comparative Review of DPP-4 Inhibitors and Sulphonylureas. Diabetes Obes Metab. 2015. doi: 10.1111/dom.12610

14. Li C.J., Liu X.J., Bai L., Yu Q., et al. Efficacy and safety of vildagliptin, saxagliptin or sitagliptin as add-on therapy in Chinese patients with type 2 diabetes inadequately controlled with dual combination of traditional oral hypoglycemic agents. Diabetol Metab Syndr. 2014; Vol. 6: 69.

15. Cook W., Minervini G., Bryzinski B., Hirshberg B. Saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes mellitus stratified by cardiovascular disease history and cardiovascular risk factors: analysis of 3 clinical trials. Postgrad Med. 2014; Vol. 126 (6): 19–32. doi: 10.3810/pgm.2014.10.2818.

16. Wang M.M., Lin S., Chen Y.M., Shu J., et al. Saxagliptin is similar in glycaemic variability more effective in metabolic control than acarbose in aged type 2 diabetes inadequately controlled with metformin. Diabetes Res Clin Pract. 2015; Vol. 108 (3): e67–70. doi: 10.1016/j.diabres.2015.02.022.

17. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended-release metformin formulation. Clin Pharmacokinet. 2005; Vol. 44 (7): 721–9.

18. Gummesson A., Li H., Gillen M., Xu J., et al. Bioequivalence of saxagliptin/metformin extended-release (XR) fixed-dose combination tablets and single-component saxagliptin and metformin XR tablets in healthy adult Chinese subjects. Clin Drug Investig. 2014; Vol. 34 (11): 763–72. doi: 10.1007/s40261-014-0230-1.

19. Mathieu C., Ranetti A.E., Li D., Ekholm E., et al. A randomized, double-blind, phase 3 trial of triple therapy with dapagliflozin add-on to saxagliptin plus metformin in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2015. pii: dc150779.

20. Hansen L., Iqbal N., Ekholm E., Cook W., et al. Postprandial dynamics of plasma glucose, insulin, and glucagon in patients with type 2 diabetes treated with saxagliptin plus dapagliflozin add-on to metformin therapy. Endocr Pract. 2014 Nov; Vol. 20 (11): 1187–97. doi: 10.4158/EP14489.OR

21. Rosenstock J., Hansen L., Zee P., Li Y., et al. Dual add-on therapy in type 2 diabetes poorly controlled with metformin monotherapy: a randomized double-blind trial of saxagliptin plus dapagliflozin addition versus single addition of saxagliptin or dapagliflozin to metformin. Diabetes Care. 2015 Mar; Vol. 38 (3): 376–83. doi: 10.2337/dc14-1142.

22. Gangadharan Komala M., Gross S., Zaky A., Pollock C., et al. Saxagliptin reduces renal tubulointerstitial inflammation, hypertrophy and fibrosis in diabetes. Nephrology (Carlton). 2015 Sep 16. doi: 10.1111/nep.12618.

23. Gu S., Deng J., Shi L., Mu Y., et al. Cost-effectiveness of saxagliptin vs glimepiride as a second-line therapy added to metformin in Type 2 diabetes in China. J Med Econ. 2015; Vol. 18 (10): 808–20.

24. Sakai M., Uchii M., Myojo K., Kitayama T., et al. Critical role of renal dipeptidyl peptidase-4 in ameliorating kidney injury induced by saxagliptin in Dahl salt-sensitive hypertensive rats. Eur J Pharmacol. 2015 Aug 15; Vol. 761: 109–15. doi: 10.1016/j.ejphar. 2015.04.023.

25. Nakamura Y., Hasegawa H., Tsuji M., Udaka Y., et al. Diabetes therapies in hemodialysis patients: dipeptidase-4 inhibitors. World J Diabetes. 2015; Vol. 6 (6): 840–9. doi: 10.4239/wjd.v6.i6.840.

26. Udell J.A., Bhatt D.L., Braunwald E., Cavender M.A., et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and moderate or severe renal impairment: observations from the SAVOR-TIMI 53 Trial. Diabetes Care. 2015; Vol. 38 (4): 696–705. doi: 10.2337/dc14-1850.

27. Morgunov L.Yu. New possibilities of carbohydrate metabolism correction in patients with severe hepatic failure and diabetes mellitus type 2. Bulletin of Russian Military Medical Academy. Suppl. 2011. № 1 (33). P. 229. Materials X All-Russian jubilee scientific-practical conference "Actual questions of clinic, diagnosis and treatment in multi-speciality hospital. (in Russian)

28. Schernthaner G., Duran-Garcia S., Hanefeld M., Langslet G. et al. Efficacy and tolerability of saxagliptin compared with glimepiride in elderly patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled study (GENERATION). Diabetes Obes Metab. 2015; Vol. 17 (7): 630–8. doi: 10.1111/dom.12461.

29. Leiter L.A., Teoh H., Braunwald E., Mosenzon O., et al. Efficacy and safety of saxagliptin in older participants in the SAVOR-TIMI 53 trial. Diabetes Care. 2015; Vol. 38 (6): 1145–53. doi: 10.2337/dc14-2868.

30. Iqbal N., Allen E., Ohman P. Long-term safety and tolerability of saxagliptin add-on therapy in older patients (aged ≥ 65 years) with type 2 diabetes. Clin Interv Aging. 2014; Vol. 9: 1479–87. doi: 10.2147/CIA.S68193.

31. Kappel B.A., Marx N., Federici M. Oral hypoglycemic agents and the heart failure conundrum: Lessons from and for outcome trials.

Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2015; Vol. 25 (8): 697–705. doi: 10.1016/j.numecd.2015.06.006.

32. Schuetz C.A., Ong S.H., Bluher M. Clinical trial simulation methods for estimating the impact of DPP-4 inhibitors on cardiovascular disease. Clinicoecon Outcomes Res. 2015; Vol. 7: 313–23. doi: 10.2147/CEOR.S75935.

33. Rotz M.E., Ganetsky V.S., Sen S., Thomas T.F. Implications of incretin-based therapies on cardiovascular disease. Int J Clin Pract. 2015; Vol. 69 (5): 531–49. doi: 10.1111/ijcp.12572.

34. Dokken B. Mechanisms of cardiovascular injury in type 2 diabetes and potential effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition. J Cardiovasc Nurs. 2015.

35. Koska J., Sands M., Burciu C., Reaven P. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes. Diab Vasc Dis Res. 2015; Vol. 12 (3): 154–63. doi: 10.1177/1479164114562411.

36. Toth P.P. Overview of saxagliptin efficacy and safety in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease or risk factors for cardiovascular disease. Vasc Health Risk Manag. 2014; Vol. 11: 9–23. doi: 10.2147/VHRM.S75215.

37. Kim S.C., Glynn R.J., Liu J., Everett B.M., et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors do not increase the risk of cardiovascular events in type 2 diabetes: a cohort study. Acta Diabetol. 2014; Vol. 51 (6): 1015–23. doi: 10.1007/s00592-014-0663-2.

38. Azim S., Baker W.L., White W.B. Evaluating cardiovascular safety of novel therapeutic agents for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Curr Cardiol Rep. 2014; Vol. 16 (11): 541. doi: 10.1007/s11886-014-0541-0

39. Scirica B.M., Bhatt D.L., Braunwald E., Steg P.G., et al.; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigat. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013; Vol. 369 (14): 1317–26. doi: 10.1056/NEJMoa1307684

40. Iqbal N., Parker A., Frederich R., Donovan M., et al. Assessment of the cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. Cardiovasc Diabetol. 2014; Vol. 13: 33. doi: 10.1186/1475-2840-13-33.

41. Fu A.Z., et al. Poster 164-LB, Presented at the 75th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. Boston, MA, June 5–9, 2015.

42. Singh T.P., Vangaveti V.N., Malabu U.H. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and their potential role in the management of atherosclerosis-A review. Diabetes Metab Syndr. 2015. pii: S1871-4021(15)00033-8. doi: 10.1016/j.dsx.2015.04.005

43. Keller A.C., Knaub L.A., Miller M.W., Birdsey N., et al. Saxagliptin restores vascular mitochondrial exercise response in the Goto-Kakizaki rat. J Cardiovasc Pharmacol. 2015; Vol. 65 (2): 137–47. doi: 10.1097/FJC.0000000000000170

44. Nassar N.N., Al-Shorbagy M.Y., Arab H.H., Abdallah D.M. Saxagliptin: a novel antiparkinsonian approach. Neuropharmacology. 2015 Feb; Vol. 89: 308–17.

45. Krysanov I., Tiapkina M. Economic Evaluation of Saxagliptin in Combination with Metformin versus Sitagliptin or Vildagliptin in Combination with Metformin in Patients with Type 2 Diabetes in Russia. Value Health. 2015; Vol. 18 (7): A608. doi: 10.1016/j.jval.2015.09.2103.

Гомеостаз глюкозы у здорового человека в различных условиях. Современный взгляд

А.С. Аметов,
Я.В. Пуговкина,
Н.А. Черникова

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Цель – оценить колебания гликемии у здоровых добровольцев в различных условиях с использованием системы непрерывного мониторирования глюкозы в слепом режиме.

Материал и методы. В клиническом исследовании приняли участие 15 здоровых добровольцев. При помощи системы непрерывного мониторирования глюкозы в течение 4 дней осуществлялась регистрация колебаний гликемии на фоне стандартного орального глюкозотолерантного теста (ГТТ), голодания и физических нагрузок (интенсивная ходьба, пробы с лестницей, велоэргометрия по протоколу Bruce).

Результаты. У здоровых испытуемых на фоне углеводной нагрузки, голодания и стандартизованных физических нагрузок показатели сахара крови находились в строгом целевом коридоре, диапазон средних значений составил 5,09±0,38 ммоль/л (минимальный уровень глюкозы – 3,66±0,32 ммоль/л, максимальный уровень глюкозы – 7,15±0,95 ммоль/л), стандартное отклонение (*SD*), характеризующее степень разброса значений гликемии, не превышало 1.

Ключевые слова: гомеостаз глюкозы, гликемия натощак, постпрандиальная гликемия, гликемический контроль, непрерывное мониторирование глюкозы

Glucose homeostasis in a healthy person under different conditions. The modern view

A.S. Ametov, Ya.V. Pugovkina, N.A. Chernikova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Aim: to evaluate the glucose excursion in healthy volunteers under different conditions using continuous glucose monitoring (blinded mode).

Materials and methods. There were 15 healthy volunteers taken part in investigation. The registration of glucose excursion under standard glucose load (75 g of glucose), fasting, and physical load, walking activities, stair climbing test, cardiac stress test was done under 4-days of continuous glucose monitoring.

Results: in healthy volunteers under the glucose load, fasting, standard physical load the blood values were in target range. Estimated average glucose 5.09±0.38 mmol/l (minimum blood glucose 3.66±0.32 mmol/l, the maximum level glucose 7.15±0.95 mmol/l). Standard deviation wasn't more than 1.

Keywords: glucose homeostasis, fasting glucose, postprandial glucose, glycemic control, continuous glucose monitoring

Человеческий организм представляет собой сложную многоуровневую саморегулирующуюся систему с уникальным и постоянным молекулярным составом. Существование системы обеспечивается за счет непрерывного расхода и пополнения энергетического и пластического субстратов. При этом постоянство гомеостаза сохраняется при самых различных, быстроизменяющихся внешних условиях.

В физиологических условиях у здорового человека реализуется жесткий контроль колебаний глюкозы в течение 1 сут, им присущи низкая вариабельность, высокая стабильность и низкая экспозиция гипергликемии [1]. Еще в 1987 г., по данным, опубликованным Marks, было показано, что средний уровень глюкозы у здоровых добровольцев составляет 4,22±0,8 ммоль/л, самый низкий уровень –3,88±0,6 ммоль/л, самый высокий – 4,88±1,0 ммоль/л (результаты получены на основании измерения глюкозы 18 раз в сутки). Аналогичные выводы были сделаны R. Mazzi позднее на основании непрерывного мониторирования глюкозы у 32 субъектов без нарушений углеводного и липидного обмена [2].

Концентрация глюкозы в плазме зависит от относительной скорости, с которой глюкоза циркулирует в крови, а также от скорости исчезновения глюкозы и распределения

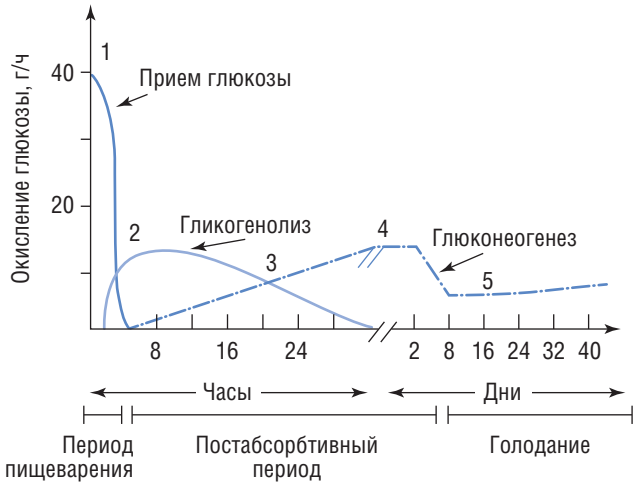


Рис. 1. Источники глюкозы в крови в период пищеварения и во время голодания: 1 – в период пищеварения углеводы пищи оказываются основным источником глюкозы в крови; 2 – в постабсорбтивный период печень поставляет глюкозу в кровь за счет процессов гликогенолиза и глюконеогенеза, почки – за счет глюконеогенеза, причем в течение 8–12 ч уровень глюкозы в крови поддерживается в основном за счет распада гликогена; 3 – глюконеогенез в печени и почках, а также гликоген в печени участвуют в равной степени в поддержании нормальной концентрации глюкозы; 4 – в течение суток гликоген печени практически полностью исчерпывается, и скорость глюконеогенеза увеличивается; 5 – при длительном голодании (≥1 нед) скорость глюконеогенеза уменьшается, но глюконеогенез остается единственным источником глюкозы в крови [10]

ее на уровне клеток-мишеней [1]. Оба эти процесса находятся под строгим мультигормональным и многоуровневым контролем. При этом существует ряд ключевых различий в регуляции гомеостаза глюкозы как натощак, так и в постпрандиальном периоде.

Гликемия натощак (постабсорбтивный период)

Натощак примерно половина поступающей в системный кровоток глюкозы образуется в результате распада гликогена (гликогенолиз), хранящегося в печени, другая половина представлена вновь синтезированными из предшественников (лактат, глицерин, аланин и другие аминокислоты) молекулами глюкозы (глюконеогенез) в печени и почках [3–5]. У человека только печень и почки содержат значительное количество фермента глюкозо-6-фосфатазы и, следовательно, считаются единственными органами, способными к глюконеогенезу. В исследованиях, проведенных за последние 20 лет, было установлено, что человеческие печень и почки обеспечивают примерно равные количества глюкозы посредством глюконеогенеза в постабсорбционном периоде [6]. Следовательно, после голодания в течение ночи 75–80% глюкозы поступает в системный кровоток из печени, а остальные 20–25% из почек. При увеличении продолжительности ночного голодания запасы гликогена в печени истощаются, и после 48 ч практически вся циркулирующая глюкоза становится результатом глюконеогенеза [4, 7] (рис. 1).

Важно отметить, что печень и почки отличаются по использованию предшественников глюконеогенеза и эффектам гормонов на высвобождение глюкозы. Лактат – преобладающий субстрат глюконеогенеза в обоих органов, но в остальном почки преимущественно используют глутамин [8], в то время как печень – аланин [9].

К тому же при голодании глюкоза не используется мышечными и жировыми клетками, так как в отсутствие инсулина не проникает в них и таким образом сберегается для снабжения мозга и других глюкозозависимых клеток. Поскольку при других условиях мышцы – один из основных потребителей глюкозы, прекращение потребления глюкозы мышцами при голодании имеет существенное значение для обеспечения глюкозой мозга [10].

Что касается гормональных влияний: инсулин подавляет высвобождение глюкозы обоими органами с примерно сопоставимой эффективностью [11], в то время как глюкагон стимулирует продукцию глюкозы только печенью, в основном за счет раннего воздействия на гликогенолиз [12]. Катехоламины обычно оказывают непосредственное влияние на почечную продукцию глюкозы [13, 14], хотя могут косвенно влиять на продукцию глюкозы как печенью, так и почками за счет увеличения доступности глюконеогенных субстратов и подавления секреции инсулина. Кортизол, гормон роста и гормоны щитовидной железы оказывают долгосрочное стимулирующие влияние на продукцию глюкозы печенью (в течение нескольких дней) [1]. Их воздействие на продукцию глюкозы почками до сих пор не определено.

Постпрандиальная гликемия (абсорбтивный период)

Классически исследования метаболизма, как правило, проводятся в постабсорбтивном периоде (т.е. спустя 12–16 ч после последнего приема пищи). Тем не менее большую часть дня человек пребывает в постпрандиальном периоде, что включает интервалы по 4–6 ч трижды в течение дня.

Постпрандиальный уровень глюкозы в плазме зависит от соотношения уровней инсулина и глюкагона. После приема пищи уровень глюкозы достигает пика через 60–90 мин и медленно возвращается к исходному уровню через 3–4 ч. Данные изменения сопровождаются 4-кратным увеличением концентрации инсулина и снижением уровня глюкагона в плазме примерно на 50% [1]. Meyer и соавт. (2002) показали, что после приема пищи в целом эндогенная продукция глюкозы уменьшается примерно до 61%, при этом печеночный гликогенолиз практически прекращается на период от 4 до 6 ч [15], что связано с пополнением запаса гликогена в печени. Кроме того, подавление эндогенного высвобождения глюкозы после приема пищи препятствует развитию гипергликемии. Интересно, что инсулин играет ключевую роль в ингибировании продукции глюкозы в печени (ПГП), в то время как захват глюкозы печенью гораздо менее чувствителен к инсулину. Таким образом,

пероральная нагрузка глюкозой приводит к повышению концентрации глюкозы в воротной вене по отношению к системной циркуляции (портальный сигнал), что повышает захват глюкозы печенью и в дальнейшем сопровождается хранением глюкозы в виде гликогена в гепатоцитах [22]. Таким образом, печень отвечает за утилизацию трети (или более) пероральной нагрузки глюкозой у здоровых людей [22]. Другая часть глюкозы, поступающей из кишечника, попадает в общий кровоток. Примерно $^{2}/_{3}$ этого количества поглощается мышцами и жировой тканью. Это обусловлено увеличением проницаемости мембран мышечных и жировых клеток для глюкозы под влиянием высокой концентрации инсулина. Глюкоза в мышцах откладывается в форме гликогена, а в жировых клетках превращается в жиры. Остальная часть глюкозы общего кровотока поглощается другими клетками (инсулинонезависимыми). Глюконеогенез в печени также уменьшается примерно до 82%, и молекулы глюкозы, полученные в результате этого пути, обычно не поступают в системную циркуляцию, а в значительной степени идут на синтез в печени гликогена. Возможно, покажется удивительным, но почечный глюконеогенез в этот период увеличивается примерно в 2 раза и составляет ~60% эндогенной продукции глюкозы после приема пищи [15]. Согласно данной гипотезе таким образом осуществляется эффективное пополнение запасов гликогена в печени [15].

Инсулин контролирует ПГП и поддерживает гомеостаз глюкозы путем прямого воздействия на рецепторы к инсулину в печени, а также опосредованно влияя на инсулиновые рецепторы в центральной нервной системе. Инсулин связывается с инсулиновыми рецепторами в дугообразном ядре гипоталамуса, что приводит к активации АТФ-чувствительных калиевых каналов, фосфоинозитол-3-киназного (PI3K) сигнального пути, вызывает гиперполяризацию нейронов гипоталамуса и регулирует ПГП через блуждающий нерв. В печени увеличивается экспрессия ИЛ-6 в клетках Купфера и активируются транскрипционные факторы STAT3 в гепатоцитах. Активированный STAT3 подавляет экспрессию генов,

Рис. 2. Схематическое представление ключевых особенностей физиологии метаболизма глюкозы (адаптировано из Ke Xu и соавт., 2011). Печень помещена в центре схематического изображения «тела» как ключевое звено регуляции гомеостаза глюкозы. Гепатоциты, ответственные за метаболизм глюкозы, тесно взаимосвязаны с другими органами через сосудистую систему (показано синим цветом)

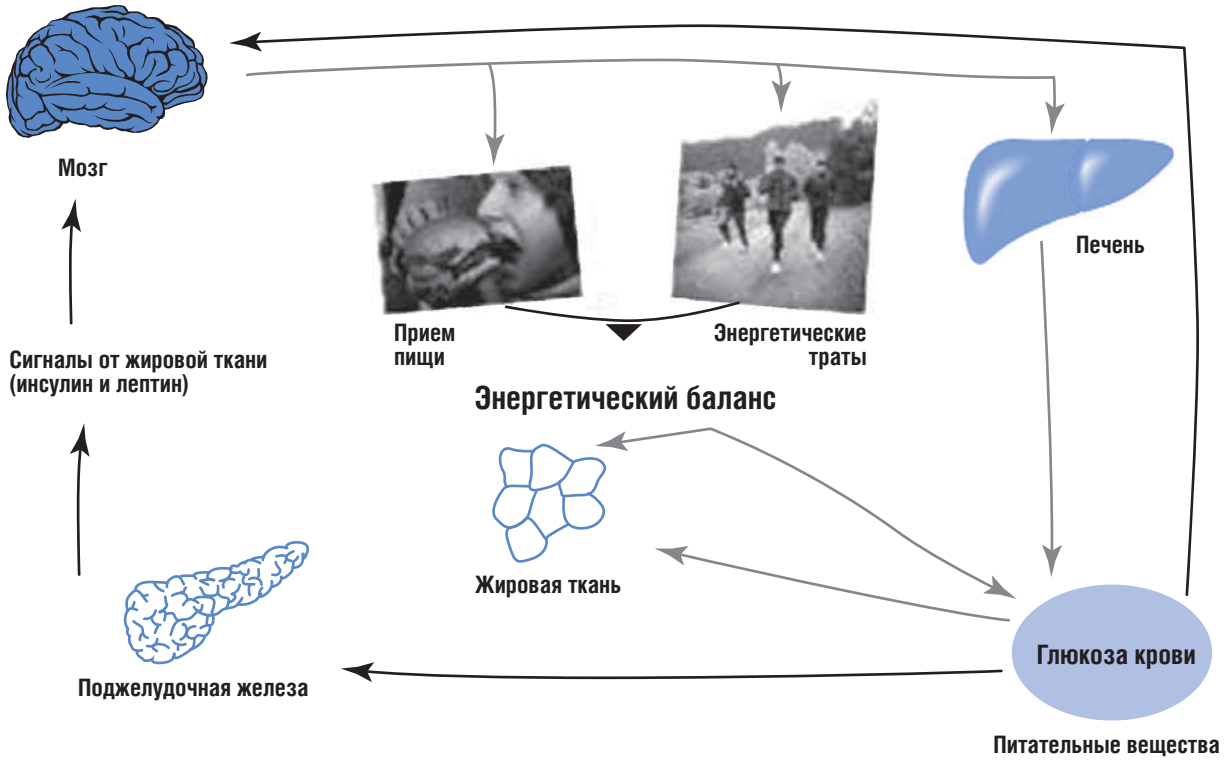


Рис. 3. Модель центральной регуляции энергетического метаболизма и гомеостаза глюкозы (адаптировано из Schwartz, Porte, 2005) [21]

ответственных за активность ферментов глюконеогенеза, тем самым снижая ПГП. Очевидно, что питательные вещества, такие как глюкоза, жирные кислоты и аминокислоты, действуют на гипоталамус вместе с инсулином, влияя на ПГП. В то же время контроль ПГП за счет центрального действия инсулина затруднен при ожирении, что обусловлено инсулинорезистентностью, нарушениями в сигнализации PI3K и воспалительными изменениями в гипоталамусе или ингибированием STAT3 сигнализации в печени. Хотя механизмы центральной регуляции экспрессии генов, ответственных за печеночной глюконеогенез, не совсем ясны, их раскрытие ожидается в будущем [23].

Предположение о роли головного мозга в поддержании гомеостаза глюкозы было высказано известным французским физиологом Клодом Бернаром еще в середине XIX в. после серии опытов по прокалыванию дна IV желудочка у кроликов при глюкозурии. Спустя столетие Жан Майер предложил глюкостатическую гипотезу, согласно которой глюкорецепторы в гипоталамусе воспринимают колебания глюкозы в циркулирующей крови и трансформируют их в нервный сигнал [1]. Последующее открытие глюкозочувствительных нейронов в гипоталамусе и установление их роли в контррегуляции глюкозы (реакция на гипогликемию) [19, 20] также подтвердили значимость мозга в контроле метаболизма глюкозы [21] (рис. 3). Если энергетический запас в мышцах и жировой ткани слишком велик, происходит активация вентромедиального ядра (ВМЯ) гипоталамуса, который распределяет глюкозу в мозг. Если энергии в мозге слишком много, АТФ головного мозга подавляет ВМЯ, в результате чего глюкоза большей частью распределяется в мышечную и жировую ткани.

Влияние различных факторов на гомеостаз глюкозы: прием пищи, голодание, физическая нагрузка

Влияние углеводсодержащей пищи на вариабельность гликемии

Постпрандиальные уровни глюкозы и инсулина в крови – факторы риска развития ожирения, сахарного диабета типа 2 и ишемической болезни сердца.

В Институте питания и пищевых технологий Чили (INTA) на 10 здоровых добровольцах оценивали вариабельность гликемии и инсулина на фоне стандартизованной пищевой нагрузки (110 г белого хлеба), повторяя исследование 6 раз в идентичных условиях. Уровни глюкозы и инсулина в венозной крови определялся натощак и далее на 15, 45, 60, 90, 120, 150, 180-й минутах после пищевой нагрузки. Общая внутрииндивидуальная вариация гППК составила 51,8% в диапазоне от 24,9 до 91,4%, межиндивидуальная вариация гППК – 72,5%. Общая внутрииндивидуальная вариация гППК – 51,9% (диапазон от 7,7 до 103%) межиндивидуальная вариация – 86% соответственно. Это исследование показало, что колебания уровней глюкозы и инсулина в ответ на прием одного и того же количества пищи определенного состава не постоянны у здоровых людей при измерении в короткие интервалы времени даже при соблюдении очень строгой методологии [24]. Многие авторы признают, что гликемический ответ на прием одной и той же пищи у здорового человека может меняться изо дня в день со средним коэффициентом вариации 56–25% [25]. Wolover указывает на средний коэффициент вариации 20–30% на фоне проведения стандартного ГТТ у одних и тех же людей [26].

Примечательно, что межиндивидуальные различия в вариабельности гликемии на фоне стандартизованной пищевой нагрузки высоки, но ниже, чем внутрииндивидуальные [27]. Это означает, что изменения уровней глюкозы и инсулина зависят не только от состава потребляемой пищи, но и от других факторов, которые потенциально могут влиять на гликемический ответ. Возможно, что внутри- и межиндивидуальные различия по ППК связаны с неконтролируемыми переменными, в частности со стресс-индуцированными изменениями моторики желудочно-кишечного тракта и всасывания в нем, сокращением продолжительности сна, что снижает чувствительность к инсулину у здоровых лиц [28]. Немалое значение имеет состав пищи, потребляемой за 24–72 ч до исследования, а также продолжительность жевания, что сказывается на абсорбции глюкозы [29]. К сожалению, в этом исследовании не оценивался уровень катехоламинов в моче, испытуемые были проинструктированы только в отношении последнего приема пищи, без учета питания в предшествующие сутки. Другое объяснение высокой внутрииндивидуальной вариабельности гППК может заключаться в том, что глюкоза определялась в образцах венозной, а не капиллярной крови. Wolover отмечает, что внутрииндивидуальные различия снижались с 57 до 23% при использовании образцов капиллярной крови [30]. Однако Vrolix не наблюдал существенных различий в гППК при определении глюкозы в капиллярной или венозной крови [31].

Влияние голодания на вариабельность гликемии

По данным I.A. Papagiannopoulos и соавт., голодание на протяжении 5 дней у здоровых людей не сопровождается отклонениями гликемии от нормального диапазона значений, при этом максимальное снижение глюкозы в сыворотке до минимального среднего значения 3,4 ммоль/л наблюдается к 3-му дню голодания с последующим увеличением на 4-й и 5-й дни, вероятно, на фоне действия контринсулярных гормонов [51].

Влияние физической активности на вариабельность гликемии

Как в период покоя, так и во время продолжительной физической работы, сначала источником глюкозы для мышц служит гликоген, запасенный в самих мышцах, а затем глюкоза крови. 100 г гликогена расходуется на бег примерно в течение 15 мин, а запасы гликогена в мышцах после приема углеводной пищи могут составлять 200–300 г [10]. Хорошо известно, что физическая активность играет важную роль в поддержании эффективного метаболизма и здоровья в целом, так как малоподвижный образ жизни относится к факторам риска развития кардиометаболических расстройств [33–35]. Кроме того, очевидно, что даже у тучных или инсулинорезистентных людей резистентность к инсулину может быть уменьшена путем регулярных тренировок за несколько недель или месяцев [36–40]. Руководства по общественному здоровью предписывают 30 мин физической нагрузки ежедневно [48, 49]. Даже половина от рекомендуемой нагрузки, как было показано, снижает уровень смертности [50]. Существуют подтверждения того, что у взрослых влияние одного сеанса физической нагрузки на чувствительность к инсулину и толерантность к глюкозе может сохраняться до 48 ч [37, 41–43], хотя не все исследования смогли продемонстрировать этот результат [44–46]. Ряд исследований показал, что аэробная физическая нагрузка средней и высокой интенсивности, выполненная за 24 ч и менее до употребления углеводов, оказывает положительное влияние на постпрандиальный уровень глюкозы и инсулина, но количества сообщений по данному вопросу по-прежнему недостаточно. Так, в исследовании E. Andersen , A.T. Hostmark оценивалось влияние несистематических силовых тренировок, выполненных за 14 ч до приема пищи с большим содержанием углеводов (1 г/кг массы тела), на постпрандиальный рост уровня глюкозы и концентрацию инсулина в плазме у здоровых добровольцев. Содержание глюкозы и инсулина в крови измеряли каждые 15 и 30 мин соответственно в течение 2 ч после приема пищи. Пиковый постпрандиальный уровень глюкозы в крови, наклон (время от 0 до максимального значения) и дополнительная площадь под кривой (ППК) через 0–60 мин были значительно (p<0,05) меньше после силовой тренировки по сравнению с контрольной группой (без физических упражнений). Тем не менее общая ППК для глюкозы существенно не менялась от наличия физической нагрузки. Кроме того, реакция инсулина в плазме не различалась между двумя группами. Данное исследование показывает, что силовые тренировки могут уменьшить постпрандиальное повышение гликемии по крайней мере в течение 14 ч после их проведения [32]. По данным R. Kevin и соавт., молодые люди, ведущие малоподвижный образ жизни, отвечают на однократную физическую тренировку умеренной интенсивности быстрым улучшением чувствительности к инсулину в ответ на прием смешанной пищи в течение 3 ч после физической нагрузки, но этот эффект исчезает спустя 17 ч после тренировки [47]. Могут ли длительность и степень выраженности данной реакции быть повышены путем модификации условий тренировки, диеты или других манипуляций, пока неизвестно. В случае постпрандиальной аэробной физической нагрузки (например, в исследовании S. Hashimoto и соавт.) отмечается значительное снижение концентрации инсулина через 1 ч после нагрузки и уменьшение дополнительной ППК (0–2 ч). Отношение глюкоза/инсулин через 1 ч значительно выше после физической нагрузки, чем при ее отсутствии. При этом различий в уровне глюкозы между группами не отмечено [52].

На кафедре эндокринологии и диабетологии РМАПО проведено исследование, целью которого было оценить колебания гликемии у здоровых добровольцев в различных условиях с использованием системы непрерывного мониторирования глюкозы в слепом режиме.

Материал и методы

Было обследовано 15 девушек в возрасте от 22 до 27 лет (средний возраст 24,73±1,22 года) без указаний в анамнезе на нарушения углеводного обмена, с нормальными значениями гликированного гемоглобина (средний уровень HbA_{1c} 5,20±0,39%), ИРИ (средний уровень 16,45±7,15 мкЕд/мл), расчетного индекса инсулиноре-

зистентности HOMA-IR (средний уровень 3,66±1,80), АД (средний уровень 105,67±8,63/68±6,76 мм рт.ст), без избыточного веса или ожирения (средние значения ИМТ 21,86±1,61 кг/м^2, ОТ/ОБ 0,79±0,08), с нормальными показателями липидограммы (средние значения холестерина общего 4,97±0,63 ммоль/л, ЛПВП 1,74±0,26 ммоль/л, ЛПНП 2,33±0,54 ммоль/л, триглицеридов 0,73±0,28 ммоль/л). Критериями исключения были беременность, уровень глюкозы натощак >6 ммоль/л, отягощенный наследственный анамнез по сахарному диабету (типов 1 и 2), ИМТ ≥30 кг/м^2, соблюдение специализированной диеты, регулярная интенсивная физическая нагрузка >90 мин в неделю и прием лекарственных препаратов. Продолжительность обследования для каждого участника составила 4 дня. Каждый испытуемый принял участие во всех пробах. Время забора проб крови было строго согласовано и осуществлялось медицинской сестрой.

В первый день после установки системы профессионального непрерывного мониторирования глюкозы (прибор iPro2) испытуемому проводился стандартный ГТТ с 75 г безводной глюкозы, растворенной в 250 мл теплой воды, с последующей оценкой уровня гликемии в венозной плазме натощак и через 2 ч после нагрузки. Накануне соблюдался традиционный режим питания без ограничения углеводов, период ночного голодания не превышал 8–14 ч. По результатам теста средний уровень глюкозы натощак составил 5,1±0,55 ммоль/л, через 2 ч – 6,8±0,97ммоль/л, что подтверждало отсутствие у обследуемых нарушений толерантности к глюкозе.

Второй день представлял собой пробу с голоданием. Период ночного голодания продлевался до 24 ч. На фоне системы непрерывного мониторирования гликемии (СНМГ) дополнительно каждые 2 ч конролировали уровень

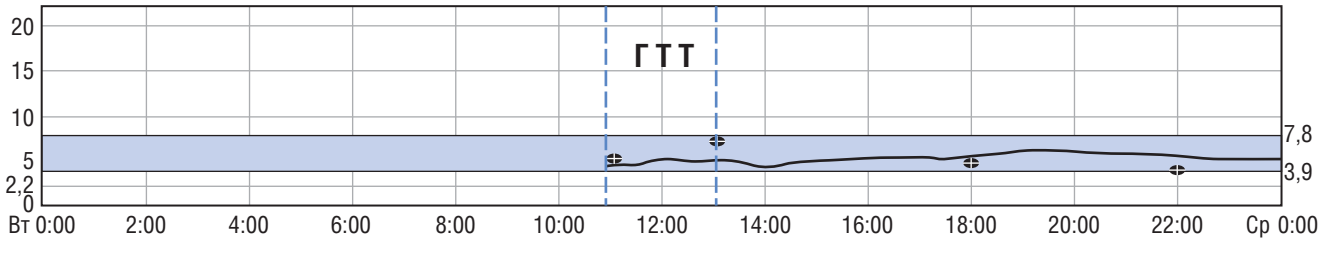


Рис. 4. Вариабельности гликемии для испытуемого А на фоне проведения стандартного глюкозотолерантное тесто

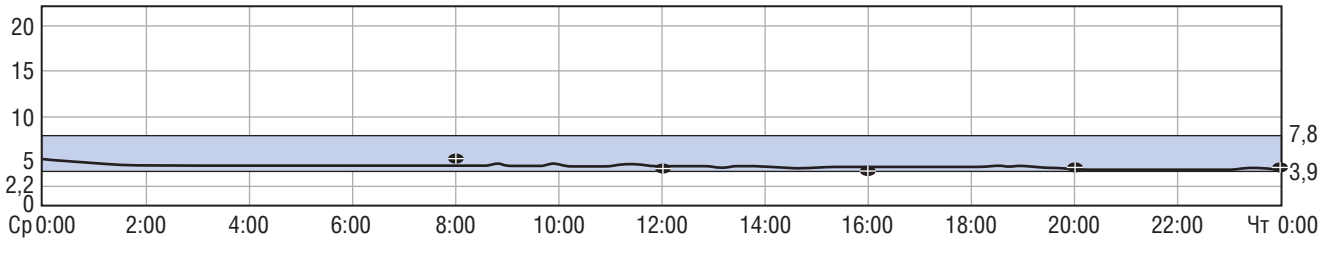


Рис. 5. Вариабельности гликемии для испытуемого А на фоне голодания в течение суток

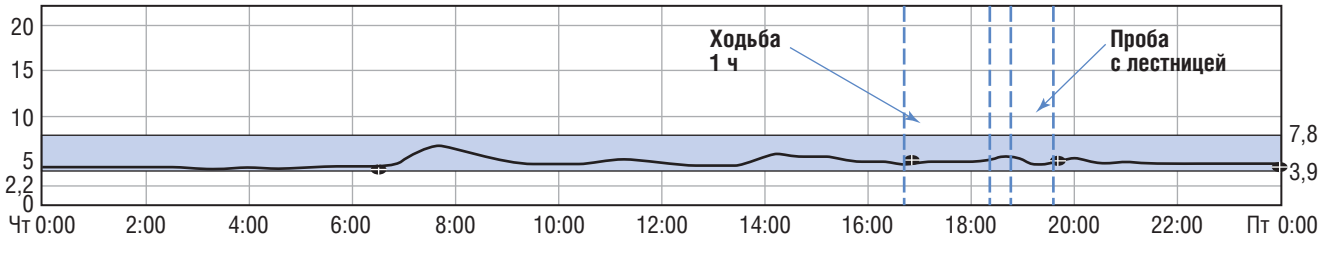


Рис. 6. Вариабельности гликемии для испытуемого А на фоне физической нагрузки

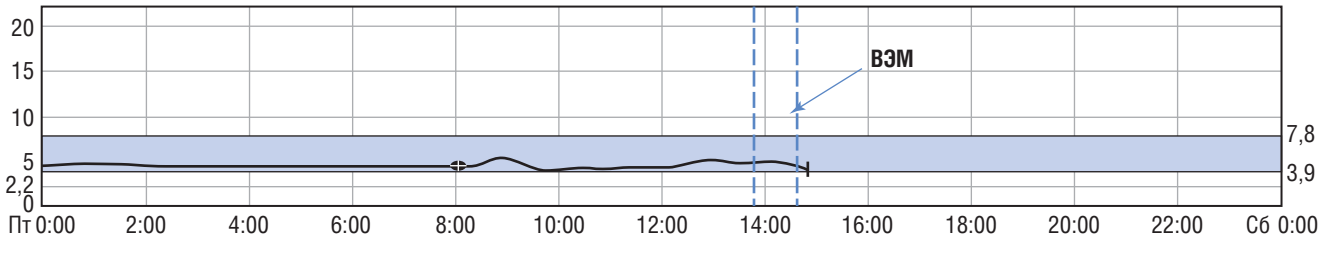


Рис. 7. Вариабельности гликемии для испытуемого А на фоне велоэргометрической пробы

сахара крови глюкометром. За период наблюдения нейрогликопенических и адренергических симптомов не развилось, снижения сахара крови по данным самоконтроля <3,1 ммоль/л не отмечалось. По результатам СНМГ средний уровень глюкозы составлял 4,84±0,47 ммоль/л, минимальный уровень гликемии – 3,92±0,53 ммоль/л, а максимальный – 6,12±0,81 ммоль/л.

Два последующих дня включали пробы с физической нагрузкой: 3-й день – интенсивная ходьба в быстром темпе в течение 60 мин, пробы с лестницей; 4-й день – стандартная велоэргометрическая проба по протоколу Bruce. На фоне физической нагрузки на 3-й день средний уровень глюкозы составлял 5,07±0,4 ммоль/л, минимальный уровень гликемии – 4,1±0,49 ммоль/л, максимальный уровень гликемии – 6,57±0,78 ммоль/л; на 4-й день значения были сопоставимы – 5,25±0,6, 4,55±0,60 и 6,22±0,63 ммоль/л соответственно. Статистическая обработка данных была выполнена с использованием пакета Statistica 6.0.

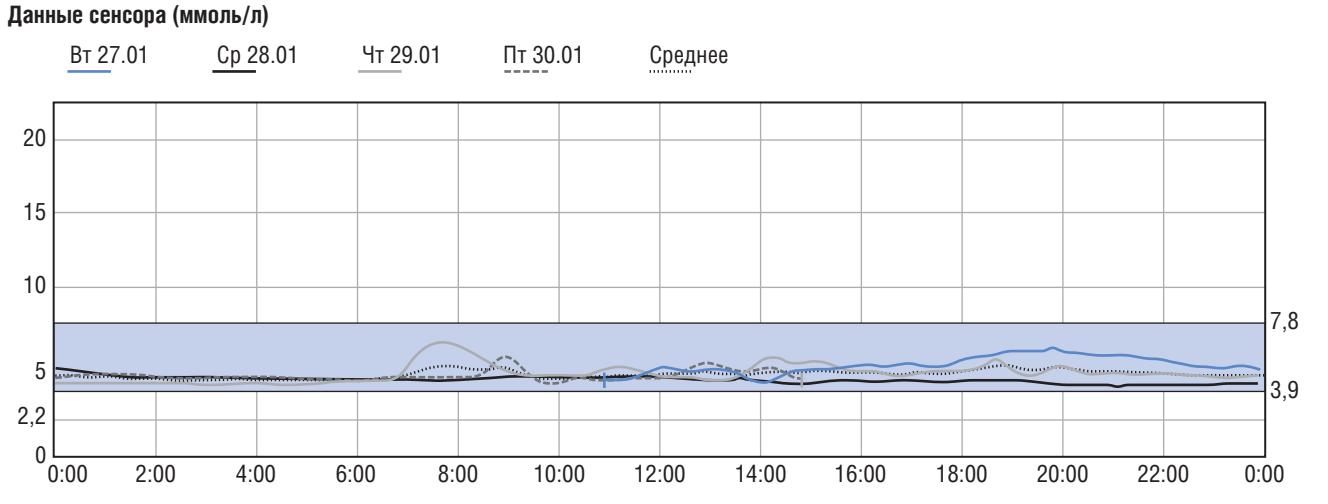
Результаты

В течение 4 дней наблюдения у здоровых испытуемых на фоне различных провокационных проб, предусматривавших увеличение единовременного поступления легкоусвояемых углеводов или же, напротив, энергетический дефицит, а также активацию контринсулярного ответа на фоне растущей потребности в энергии, показатели сахара крови находились в строгом целевом коридоре, диапазон средних значений 5,09±0,38 ммоль/л (минимальный уровень глюкозы – 3,66±0,32 ммоль/л, максимальный уровень глюкозы 7,15±0,95 ммоль/л), причем *SD*, характеризующее степень разброса значений гликемии, не превышало 1 (табл. 1).

Вышеприведенные результаты еще раз указывают на то, что колебания глюкозы в организме здорового человека в физиологических условиях находятся в очень узком диапазоне, характеризуясь низкой вариабельностью, высокой стабильностью и низкой экспозицией гипергликемии (рис. 8).

Таблица 1. Средние значения гликемии у здоровых добровольцев в ходе исследования при различных провокационных пробах

Показатель	День исследования			
	1-й (ГТТ)	2-й (голодание)	3-й (ходьба + лестница)	ВЭМ
Глюкоза min, ммоль/л	4,17±0,71	3,92±0,53	4,1±0,4	4,55±0,6
Глюкоза max, ммоль/л	6,91±1,11	6,12±0,81	6,57±0,78	6,22±0,63
Глюкоза сред., ммоль/л	5,6±0,54	4,84±0,47	5,07±0,4	5,25±0,6
SD	0,52±0,25	0,55±0,28	0,64±0,28	0,46±0,22



	Вт 27.01	Ср 28.01	Чт 29.01	Пт 30.01	В среднем/всего
# значений сенсора	157	288	288	179	912
Наибольшее	6,1	5,1	6,5	5,7	6,5
Наименьшее	4,3	4,1	4,2	4,3	4,1
Среднее	5,3	4,4	4,8	4,7	4,7
Стандартное отклонение	0,5	0,2	0,5	0,3	0,5

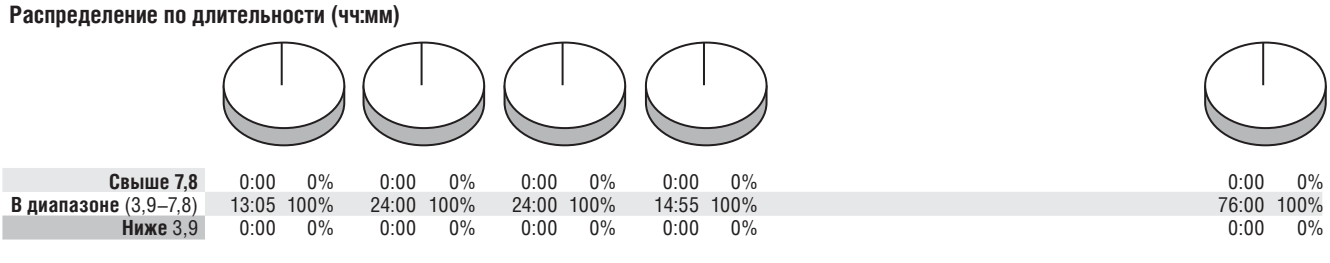


Рис. 8. Совмещение ежедневных графиков вариабельности гликемии у испытуемого А за период наблюдения

Заключение

Поддержание нормогликемии при различных условиях – основная особенность здорового человека и цель терапии у пациента, страдающего сахарным диабетом. Реализация современной стратегии управления сахарным диабетом типа 2 невозможна без детального понимания сложной многоуровневой и многофакторной системы регуляции гомеостаза глюкозы. Продолжительное время гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) оставался «золотым стандартом» оценки гликемического контроля в клинической практике. В нескольких крупных рандомизированных исследованиях была продемонстрирована корреляция данного показателя с микро- и макрососудистыми осложнениями. HbA_{1c} отражает средний уровень глюкозы за последние 120 дней, но не позволяет оценить вариабельность гликемии. Не имея возможности адекватно контролировать гликемию изо дня в день, ориентируясь лишь на средние значения, высока вероятность упустить из виду гипогликемические состояния, значимые постпрандиальные экскурсии. Создается иллюзия мнимого благополучия, поскольку при одних и тех же значениях гликированного гемоглобина реальное состояние углеводного обмена может существенно и кардинально различаться. Необходимо учитывать множество факторов, оказывающих влияние на гомеостаз глюкозы, прячем часть из них по настоящее время нами еще не изучена, полноценно и объективно оценивать состояние углеводного обмена у каждого конкретного пациента, что позволит найти индивидуальный и оптимальный подход к управлению сахарным диабетом у каждого отдельного пациента в клинической практике.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва:
Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии, заслуженный деятель науки РФ
E-mail: alexander.ametov@gmail.com
Черникова Наталья Альбертовна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии
E-mail: nachendoc@yandex.ru
Пуговкина Ярослава Викторовна – аспирант кафедры эндокринологии и диабетологии
E-mail: viktorovna_y87@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Физиология метаболизма глюкозы // Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения : учеб. пособие. 2-е изд., перераб. и доп. / под ред. А.С. Аметова. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 27–57.

2. Mazze R. The future of self-monitored blood glucose: mean blood glucose versus glycosylated hemoglobin. Diabetes Technol. Ther. 2008. Vol. 10, suppl. 1. P. 93–101.

3. Gerich J.E. Physiology of glucose homeostasis // Diabetes Obes. Metab. 2000. Vol. 2. P. 345–350.

4. Landau B.R., Wahren J., Chandramouli V., Schumann W.C. et al. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state // J. Clin. Invest. 1996. Vol. 98. P. 378–385.

5. Stumvoll M., Meyer C., Mitrakou A., Nadkarni V. et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans // Diabetologia. 1997. Vol. 40. P. 749–757.

6. Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications // Diabet. Med. 2010. Vol. 27, N 2. P. 136–142.

7. Consoli A., Kennedy F., Miles J., Gerich J. Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man // J. Clin. Invest. 1987. Vol. 80. P. 1303–1310.

8. Meyer C., Stumvoll M., Dostou J., Welle S. et al. Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 282. P. 428–434.

9. Stumvoll M., Meyer C., Perriello G., Kreider M. et al. Human kidney and liver gluconeogenesis: evidence for organ substrate selectivity // Am. J. Physiol. 1998. Vol. 274. P. 817–826.

10. Алейникова Т.Л., Воробьева С.А. Обмен углеводов. Биохимия : учебник / под ред. Е.С. Северина. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. С. 298–364.

11. Cersosimo E., Garlick P., Ferretti J. Insulin regulation of renal glucose metabolism in humans // Am. J. Physiol. 1999. Vol. 276. P. 78–84.

12. Stumvoll M., Meyer C., Kreider M., Perriello G. et al. Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans // Metabolism. 1998. Vol. 47. P. 1227–1232.

13. Meyer C., Stumvoll M., Welle S., Woerle H.J. et al. Relative importance of liver, kidney, and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2003. Vol. 285. P. 819–826.

14. Stumvoll M., Chintalapudi U., Perriello G., Welle S. et al. Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine // J. Clin. Invest.1995. Vol. 96. P. 2528–2533.

15. Meyer C., Dostou J.M., Welle S.L., Gerich J.E. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 282. P. 419–427.

16. Xu K., Morgan K.T., Gehris A.T., Elston T.C. et al. A whole-body model for glycogen regulation reveals a critical role for substrate cycling in maintaining blood glucose homeostasis // PLoS Comput. Biol. 2011. Vol. 7, N 12. Article ID e1002272.

17. Moore M.C., Coate K.C., Winnick J.J., An Z. et al. Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo // Adv. Nutr. 2012. Vol. 3. P. 286–294.

18. Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake // Obes. Res. 1996. Vol. 4. P. 493–496.

19. Borg M.A., Sherwin R.S., Borg W.P., Tamborlane W.V. et al. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats // J. Clin. Invest. 1997. Vol. 99. P. 361–365.

20. Borg M.A., Tamborlane W.V., Shulman G.I., Sherwin R.S. Local lactate perfusion of the ventromedial hypothalamus suppresses hypoglycemic counterregulation // Diabetes. 2003. Vol. 52. P. 663–666.

21. Schwartz M.W., Porte D. Jr. Diabetes, obesity, and the brain // Science. 2005. Vol. 307. P. 375–379.

22. Moore M.C., Coate K.C., Winnick J.J., An Z. et al. Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo // Adv. Nutr. 2012. Vol. 3. P. 286–294.

23. Inoue H. Central insulin-mediated regulation of hepatic glucose production [Review] // Endocr. J. 2015 Oct 8.

24. Hirsch S., Barrera G., Leiva L., de la Maza M.P. et al. Variability of glycemic and insulin response to a standard meal, within and between healthy subjects // Nutr. Hosp. 2013. Vol. 28, N 2. P. 541–544.

25. Vega-Lopez S., Ausman L.M., Griffith J.L., Lichtenstein A.H. Interindividual variability and intra-individual reproducibility of glycemic index values for commercial white bread // Diabetes Care. 2007. Vol. 30. P. 1412–1417.

26. Wolever T.M., Jenkins D.J., Jenkins A.L., Josse R.G. The glycemic index: methodology and clinical implications // Am. J. Clin. Nutr. 1991. Vol. 54. P. 846–854.

27. Williams S.M., Venn B.J., Perry T., Brown R. et al. Another approach to estimating the reliability of glycaemic index // Br. J. Nutr. 2008. Vol. 100. P. 364–372.

28. Trout D.L., Behall K.M., Osilesi O. Prediction of glycemic index for starchy foods // Am. J. Clin. Nutr. 1993. Vol. 58. P. 873–878.

29. Ranawana V., Monro J.A., Mishra S., Henry C.J. Degree of particle size breakdown during mastication may be a possible cause of interindividual glycemic variability // Nutr. Res. 2010. Vol. 30. P. 246–254.

30. Wolever T.M. Effect of blood sampling schedule and method of calculating the area under the curve on validity and precision of glycaemic index values // Br. J. Nutr. 2004. Vol. 91. P. 295–301.

31. Vrolix R., Mensink R.P. Variability of the glycemic response to single food products in healthy subjects // Contemp. Clin. Trials. 2010. Vol. 31. P. 5–11.

32. Andersen E., Hostmark A.T. Effect of a single bout of resistance exercise on postprandial glucose and insulin response the next day in healthy, strength-trained men // J. Strength Cond. Res. 2007. Vol. 21. P. 487–491.

33. Vimaleswaran K.S., Li S., Zhao J.H. et al. Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the FTO gene // Am. J. Clin. Nutr. 2009. Vol. 90, N 2. P. 425–428.

34. Hill J.O., Wyatt H.R., Reed G.W., Peters J.C. Obesity and the environment: where do we go from here? // Science. 2003. Vol. 299, N 5608. P. 853–855.

35. Lee S., Kuk J.K., Katzmarzyk P.T., Blair S.N. et al. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men // Diabetes Care. 2005. Vol. 28, N 4. P. 895–901.

36. Nassis G.P., Papantakou K., Skenderi K. et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls // Metabolism. 2005. Vol. 54, N 11. P. 1472–1479.

37. Perseghin G., Price T.B., Petersen K.F. et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects // N. Engl. J. Med. 1996. Vol. 335, N 18. P. 1357–1362.

38. Short K.R., Vittone J.L., Bigelow M.L. et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity // Diabetes. 2003. Vol. 52, N 8. P. 1888–1896.

39. Slentz C.A., Aiken L.B., Houmard J.A. et al. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount // J. Appl. Physiol. 2005. Vol. 99, N 4. P. 1613–1618.

40. Holloszy J.O. Invited review: exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity // J. Appl. Physiol. 2005. Vol. 99, N 1. P. 338–343.

41. Mikines K.J., Sonne B., Farrell P.A., Tronier B. et al. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans // Am. J. Physiol. 1988. Vol. 254. P. 248–259.

42. Koopman R., Manders R.J.F., Zorenc A.H.G. et al. A single session of resistance exercise enhances insulin sensitivity for at least 24 h in healthy men // Eur. J. Appl. Physiol. 2005. Vol. 94, N 1–2. P. 180–187.

43. Holtz K.A., Stephens B.R., Sharoff C.G., Chipkin S.R. et al. The effect of carbohydrate availability following exercise on whole-body insulin action // Appl. Physiol. Nutr. Metab. 2008. Vol. 33, N 5. P. 946–956.

44. Weiss E.P., Arif H., Villareal D.T., Marzetti E. et al. Endothelial function after high-sugar-food ingestion improves with endurance exercise performed on the previous day // Am. J. Clin. Nutr. 2008. Vol. 88, N 1. P. 51–57.

45. Mitchell J.B., Rowe J.R., Shah M. et al. Effect of prior exercise on postprandial triglycerides in overweight young women after ingesting a high-carbohydrate meal // Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab. 2008. Vol. 18, N 1. P. 49–65.

46. Hasson R.E., Granados K., Chipkin S., Freedson P.S. et al. Effects of a single exercise bout on insulin sensitivity in black and white individuals // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010. Vol. 95, N 10. P. 219–223.

47. Short K., Pratt L., Teague A. The acute and residual effect of a single exercise session on meal glucose tolerance in sedentary young adults // J. Nutr. Metab. 2012. Article ID 278678.

48. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans, 2008. URL: http://www.health.gov/paguidelines/. Accessed 25 June 2012.

49. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Global strategy on diet, physical activity and health, 2011. URL: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/. Accessed 25 June 2012.

50. Wen C.P., Wai J.P., Tsai M.K. et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study // Lancet. 2011. Vol. 378. P. 1244–1253.

51. Papagiannopoulos I.A., Sideris V.I., Boschmann M., Koutsoni O.S. et al. Anthropometric, hemodynamic, metabolic, and renal responses during 5 days of food and water deprivation // Forsch. Komplementarmed. 2013. Vol. 20, N 6. P. 33.

52. Hashimoto S., Mizutani E., Suzuki M., Yoshida A. et al. Effects of aerobic exercise on postprandial carbohydrate and lipoprotein metabolism following cookie ingestion in healthy young women // J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo). 2015. Vol. 61, N 4. P. 299–305.

REFERENCES

1. Ametov A.S. Glucose metabolism physiology. In: Type 2 Diabetes mellitus: problems and solutions: tutorial. 2nd ed., Revised and enlarged. Moscow : GEOTAR-Media; 2014: 27–57. (in Russian)

2. Mazze R. The future of self-monitored blood glucose: mean blood glucose versus glycosylated hemoglobin. Diabetes Technol Ther. 2008; Vol. 10, suppl. 1: 93–101.

3. Gerich J.E. Physiology of glucose homeostasis. Diabetes Obes Metab. 2000; Vol. 2: 345–50.

4. Landau B.R., Wahren J., Chandramouli V., Schumann W.C. et al. Contributions of gluconeogenesis to glucose production in the fasted state. J Clin Invest. 1996; Vol. 98: 378–85.

5. Stumvoll M., Meyer C., Mitrakou A., Nadkarni V. et al. Renal glucose production and utilization: new aspects in humans. Diabetologia. 1997; Vol. 40: 749–57.

6. Gerich J.E. Role of the kidney in normal glucose homeostasis and in the hyperglycaemia of diabetes mellitus: therapeutic implications. Diabet Med. 2010; Vol. 27 (2): 136–42.

7. Consoli A., Kennedy F., Miles J., Gerich J. Determination of Krebs cycle metabolic carbon exchange in vivo and its use to estimate the individual contributions of gluconeogenesis and glycogenolysis to overall glucose output in man. J Clin Invest. 1987; Vol. 80: 1303–10.

8. Meyer C., Stumvoll M., Dostou J., Welle S. et al. Renal substrate exchange and gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; Vol. 282: 428–434.

9. Stumvoll M., Meyer C., Perriello G., Kreider M. et al. Human kidney and liver gluconeogenesis: evidence for organ substrate selectivity. Am J Physiol. 1998; Vol. 274: 817–26.

10. Aleynikova T.L., Vorob'eva S.A. Carbohydrate metabolism. Biochemistry: Textbook / edited by E.S. Severin. Moscow : GEOTAR-Media, 2005: 298–364. (in Russian)

11. Cersosimo E., Garlick P., Ferretti J. Insulin regulation of renal glucose metabolism in humans. Am J Physiol. 1999; Vol. 276: 78–84.

12. Stumvoll M., Meyer C., Kreider M., Perriello G. et al. Effects of glucagon on renal and hepatic glutamine gluconeogenesis in normal postabsorptive humans. Metabolism. 1998; Vol. 47: 1227–32.

13. Meyer C., Stumvoll M., Welle S., Woerle H.J. et al. Relative importance of liver, kidney, and substrates in epinephrine-induced increased gluconeogenesis in humans. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2003; Vol. 285: 819–26.

14. Stumvoll M., Chintalapudi U., Perriello G., Welle S. et al. Uptake and release of glucose by the human kidney. Postabsorptive rates and responses to epinephrine. J Clin Invest. 1995; Vol. 96: 2528–33.

15. Meyer C., Dostou J.M., Welle S.L., Gerich J.E. Role of human liver, kidney, and skeletal muscle in postprandial glucose homeostasis. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2002; Vol. 282: 419–27.

16. Xu K., Morgan K.T., Gehris A.T., Elston T.C. et al. A whole-body model for glycogen regulation reveals a critical role for substrate cycling in maintaining blood glucose homeostasis. PLoS Comput Biol. 2011; Vol. 7 (12). Article ID e1002272.

17. Moore M.C., Coate K.C., Winnick J.J., An Z. et al. Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo. Adv Nutr. 2012; Vol. 3: 286–294.

18. Mayer J. Glucostatic mechanism of regulation of food intake. Obes Res. 1996; Vol. 4: 493–6.

19. Borg M.A., Sherwin R.S., Borg W.P., Tamborlane W.V. et al. Local ventromedial hypothalamus glucose perfusion blocks counterregulation during systemic hypoglycemia in awake rats. J Clin Invest. 1997; Vol. 99: 361–5.

20. Borg M.A., Tamborlane W.V., Shulman G.I., Sherwin R.S. Local lactate perfusion of the ventromedial hypothalamus suppresses hypoglycemic counterregulation. Diabetes. 2003; Vol. 52: 663–6.

21. Schwartz M.W., Porte D. Jr. Diabetes, obesity, and the brain. Science. 2005; Vol. 307: 375–9.

22. Moore M.C., Coate K.C., Winnick J.J., An Z. et al. Regulation of hepatic glucose uptake and storage in vivo. Adv Nutr. 2012; Vol. 3: 286–94.

23. Inoue H. Central insulin-mediated regulation of hepatic glucose production [Review]. Endocr J. 2015.

24. Hirsch S., Barrera G., Leiva L., de la Maza M.P. et al. Variability of glycemic and insulin response to a standard meal, within and between healthy subjects. Nutr Hosp. 2013; Vol. 28 (2): 541–4.

25. Vega-Lopez S., Ausman L.M., Griffith J.L., Lichtenstein A.H. Interindividual variability and intra-individual reproducibility of glycemic index values for commercial white bread. Diabetes Care. 2007; Vol. 30: 1412–7.

26. Wolever T.M., Jenkins D.J., Jenkins A.L., Josse R.G. The glycemic index: methodology and clinical implications. Am J Clin Nutr. 1991; Vol. 54; 846–54.

27. Williams S.M., Venn B.J., Perry T., Brown R. et al. Another approach to estimating the reliability of glycaemic index. Br J Nutr. 2008; Vol. 100: 364–372.

28. Trout D.L., Behall K.M., Osilesi O. Prediction of glycemic index for starchy foods. Am J Clin Nutr. 1993; Vol. 58: 873–8.

29. Ranawana V., Monro J.A., Mishra S., Henry C.J. Degree of particle size breakdown during mastication may be a possible cause of interindividual glycemic variability. Nutr Res. 2010; Vol. 30: 246–254.

30. Wolever T.M. Effect of blood sampling schedule and method of calculating the area under the curve on validity and precision of glycaemic index values. Br J Nutr. 2004; Vol. 91: 295–301.

31. Vrolix R., Mensink R.P. Variability of the glycemic response to single food products in healthy subjects. Contemp Clin Trials. 2010; Vol. 31: 5–11.

32. Andersen E., Hostmark A.T. Effect of a single bout of resistance exercise on postprandial glucose and insulin response the next day in healthy, strength-trained men. J Strength Cond Res. 2007; Vol. 21: 487–91.

33. Vimaleswaran K.S., Li S., Zhao J.H. et al. Physical activity attenuates the body mass index-increasing influence of genetic variation in the FTO gene. Am J Clin Nutr. 2009; Vol. 90 (2): 425–8.

34. Hill J.O., Wyatt H.R., Reed G.W., Peters J.C. Obesity and the environment: where do we go from here? Science. 2003; Vol. 299 (5608): 853–5.

35. Lee S., Kuk J.K., Katzmarzyk P.T., Blair S.N. et al. Cardiorespiratory fitness attenuates metabolic risk independent of abdominal subcutaneous and visceral fat in men. Diabetes Care. 2005; Vol. 28 (4): 895–901.

36. Nassis G.P., Papantakou K., Skenderi K. et al. Aerobic exercise training improves insulin sensitivity without changes in body weight, body fat, adiponectin, and inflammatory markers in overweight and obese girls. Metabolism. 2005; Vol. 54 (11): 1472–9.

37. Perseghin G., Price T.B., Petersen K.F. et al. Increased glucose transport-phosphorylation and muscle glycogen synthesis after exercise training in insulin-resistant subjects. N Engl J Med. 1996; Vol. 335 (18): 1357–62.

38. Short K.R., Vittone J.L., Bigelow M.L. et al. Impact of aerobic exercise training on age-related changes in insulin sensitivity and muscle oxidative capacity. Diabetes. 2003; Vol. 52 (8): 1888–96.

39. Slentz C.A., Aiken L.B., Houmard J.A. et al. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. J Appl Physiol. 2005; Vol. 99 (4): 1613–8.

40. Holloszy J.O. Invited review: exercise-induced increase in muscle insulin sensitivity. J Appl Physiol. 2005; Vol. 99 (1): 338–43.

41. Mikines K.J., Sonne B., Farrell P.A., Tronier B. et al. Effect of physical exercise on sensitivity and responsiveness to insulin in humans. Am J Physiol. 1988; Vol. 254: 248–59.

42. Koopman R., Manders R.J.F., Zorenc A.H.G. et al. A single session of resistance exercise enhances insulin sensitivity for at least 24 h in healthy men. Eur J Appl Physiol. 2005. Vol. 94, N 1–2. P. 180–187.

43. Holtz K.A., Stephens B.R., Sharoff C.G., Chipkin S.R. et al. The effect of carbohydrate availability following exercise on whole-body insulin action. Appl Physiol Nutr Metab. 2008. Vol. 33, N 5. P. 946–956.

44. Weiss E.P., Arif H., Villareal D.T., Marzetti E. et al. Endothelial function after high-sugar-food ingestion improves with endurance exercise performed on the previous day. Am J Clin Nutr. 2008; Vol. 88 (1): 51–7.

45. Mitchell J.B., Rowe J.R., Shah M. et al. Effect of prior exercise on postprandial triglycerides in overweight young women after ingesting a high-carbohydrate meal. Int J Sport Nutr Exerc Metab. 2008; Vol. 18 (1): 49–65.

46. Hasson R.E., Granados K., Chipkin S., Freedson P.S. et al. Effects of a single exercise bout on insulin sensitivity in black and white individuals. J Clin Endocrinol Metab. 2010; Vol. 95 (10): 219–23.

47. Short K., Pratt L., Teague A. The acute and residual effect of a single exercise session on meal glucose tolerance in sedentary young adults. J Nutr Metab. 2012. Article ID 278678.

48. U.S. Department of Health and Human Services. 2008 Physical Activity Guidelines for Americans, 2008. URL: http://www.health.gov/paguidelines/. Accessed 25 June 2012.

49. World Health Organization. Global recommendations on physical activity for health. Global strategy on diet, physical activity and health, 2011. URL: http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_recommendations/en/. Accessed 25 June 2012.

50. Wen C.P., Wai J.P., Tsai M.K. et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. Lancet. 2011; Vol. 378: 1244–53.

51. Papagiannopoulos I.A., Sideris V.I., Boschmann M., Koutsoni O.S. et al. Anthropometric, hemodynamic, metabolic, and renal responses during 5 days of food and water deprivation. Forsch Komplementarmed. 2013; Vol. 20 (6). P. 33.

52. Hashimoto S., Mizutani E., Suzuki M., Yoshida A. et al. Effects of aerobic exercise on postprandial carbohydrate and lipoprotein metabolism following cookie ingestion in healthy young women. J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2015; Vol. 61 (4): 299–305.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Безопасность применения аналогов инсулина при беременности: метаанализ

Лв Шиши,
В. Джийинг,
Х. Йонг

Отделение эндокринологии Объединенной клиники Лучжоу медицинского колледжа, Сычуань, Китай

Ключевые слова: аналоги инсулина, беременность, метаанализ

Цель исследования – изучить безопасность применения 4 аналогов инсулина (аспарт, лизпро, гларгин и детемир) для лечения диабета при беременности.

Методы. Изучены базы данных Embase, PubMed и Кохрановский центральный регистр контролируемых исследований. Все данные были получены до 31 мая 2014 г. Все статьи были изучены независимо друг от друга двумя научными сотрудниками. При расхождении во мнениях решение принимал третий сотрудник. Полученные данные были систематизированы с помощью программного обеспечения RevMan 5.2.

Результаты. В ходе данного исследования были изучены 3519 исследований. Из них 24 соответствовали поставленным критериям. В сумме была отобрана информация о 3734 женщинах с прегестационным и гестационным диабетом на фоне беременности. Применение инсулина лизпро было связано с более низкой частотой проявлений неонатальной желтухи (RR=0,63) и тяжелыми эпизодами материнской гипогликемии (RR=0,33) по сравнению с данными о назначении обычного инсулина. Использование инсулина лизпро также сочеталось с более высокой массой тела при рождении (WMD=116,44) и увеличением количества детей крупных для своего срока гестации (RR=1,42). Частота операций кесарева сечения при рождении детей с признаками макросомии была одинаковой у тех, кто получал инсулин аспартат, и у принимавших обычный инсулин. Масса тела при рождении и частота тяжелых эпизодов материнской гипогликемии, респираторного дистресс-синдрома и поступления в отделение интенсивной терапии новорожденных не отличались между группами, принимавшими инсулина гларгин и инсулина NPH (Neutral Protamine Hagedorn – нейтральный протамин хагедорна) во время беременности. Частота рождения детей, крупных для своего срока гестации, с признаками макросомии и неонатальной гипогликемии была одинаковой группах назначения инсулина детемира или инсулина NPH.

Выводы. Инсулин аспарт, гларгин и детемир – безопасные препараты лечения диабета во время беременности. Как показали результаты данного исследования, применение такого рода аналогов инсулина не повышает риск развития осложнений как у матери, так и у плода. Однако применение инсулина лизпро сопровождалось рождением детей с более высокой массой тела и повышением частоты рождения детей, крупных для своего срока гестации. Необходимо проведение рандомизированных контролируемых исследований на более высоком уровне для определения оптимального метода лечения диабета при беременности.

Arch Gynecol Obstet. 2015; Vol. 292 (4): 749-56.
doi: 10.1007/s00404-015-3692-3.

Safety of insulin analogs during pregnancy: a meta-analysis

Lv ShiShi, Wang JiYing, Xu Yong

Department of Endocrinology, Affiliated Hospital of Luzhou Medical College, Sichuan, China

Keywords: insulin analogs, pregnancy, meta

Objective. The objective of this study was to assess the safety of four insulin analogs (aspart, lispro, glargine, and detemir) for the treatment of diabetes in pregnancy.

Methods. We searched Embase, Pubmed, and the Cochrane Central Register for Controlled Trials database through May 31, 2014. All articles were reviewed by two independent researchers, and if a discrepancy was noted, a third researcher was consulted. Results data were summarized by RevMan 5.2 software.

Results. Our search resulted in the retrieval and screening of 3519 studies. Of those, 24 studies met the eligibility criteria; the studies reported on a total of 3734 women with pre-gestational or gestational diabetes during pregnancy. The use of lispro was associated with lower rates of neonatal jaundice (RR=0.63) and severe

maternal hypoglycemia (RR=0.33) than regular insulin. Lispro use was also associated with higher birth weight (WMD =116.44) and an increased incidence of large for gestational age (LGA) births (RR=1.42) compared with regular insulin. Rates of cesarean section and macrosomia were similar in pregnant women treated with aspart and regular insulin. Birth weights and rates of severe maternal hypoglycemia, respiratory dysfunction syndrome, and neonatal intensive care unit admission were similar after pregnant women were treated with glargine and NPH insulin. Rates of LGA, macrosomia, and neonatal hypoglycemia were similar after pregnant women were treated with detemir and NPH insulin.

Conclusions. Aspart, glargine, and detemir are safe treatment options for diabetes during pregnancy; these insulin analogs did not increase complications for the mothers or fetuses in our study. However, lispro was related to higher birth weight and increased rate of LGA in neonates. More high-quality randomized controlled trials are needed to clarify the best treatment options for diabetes during pregnancy.

С 1999 по 2005 г. доля беременных с прегестационным диабетом возросла с 10 до 21% [1], а частота диагностирования гестационного диабета в США составила 9,2% [2]. Результаты, полученные в ходе изучения случаев гипергликемии и неблагоприятных исходов беременности, показали, что материнская гипергликемия коррелирует с высокой частотой неонатальных осложнений, включая большую массу тела при рождении, высокую частоту проведения операций кесарева сечения и высокий риск неонатальных гипогликемий [3]. Инсулин является препаратом выбора для снижения уровня глюкозы, но имеются ограничения в применение обычного инсулина, например, при угрозе гипогликемии и возможных колебаний уровня глюкозы в крови.

Аналоги инсулина не имеют таких ограничений, как обычный инсулин, поэтому они широко применяются для лечения диабета. Однако результаты, полученные при исследовании применения аналогов инсулина при прегестационном и гестационном диабете во время беременности, противоречили друг другу. Например, не была определена степень безопасности применения инсулина лизпра при беременности [4], хотя наблюдалась высокая частота рождения детей, крупных для своего срока гестации и с более высокими показателями массы тела при рождении [5, 6]. Большинство исследований, направленных на изучение применения аналогов инсулина во время беременности, представлены небольшими ретроспективными работами, результаты которых отличаются. Таким образом, не существует достоверных данных о безопасности применения аналогов инсулина во время беременности. **Цель** данного метаанализа заключалась в изучении роли быстродействующих аналогов инсулина (аспарт и лизпро) и аналогов длительного действия (гларгин и детемир) во время беременности. Также в задачи данного исследования входило изучить побочные действия, наблюдаемые в результате применения аналогов инсулина во время беременности и получить доказательства безопасности их клинического применения при лечении диабета у беременных.

МЕТОДЫ

Критерии отбора

В данный анализ включены исследования, соответствовавшие следующим критериям: 1) в исследовании принимали участие беременные с прегестационным или гестационным диабетом; 2) в ходе исследования испытуемые должны быть разделены на группы: одна группа получала обычный инсулин или инсулин NPH, а другая – аналог инсулина (аспарт, лизпро, гларгин или детемир); 3) должны быть указаны данные об исходах для плода или матери в обеих группах, в группе контроля или в исследуемой группе; 4) исследование должно быть проспективным, ретроспективным или рандомизированным.

Исследования исключались из данного анализа при следующих условиях: 1) отсутствовали данные о числе людей, принявших в них участие; 2) не указаны точное время начала приема либо длительность применения аналогов инсулина; 3) не было публикаций на английском языке.

Сведения об источниках информации и исследованиях

Были изучены базы данных Embase, PubMed и Кокрановский центральный реестр контролируемых исследований. Ключевые слова: аспарт, лизпро, лантус, hoe-901, оптисулин, детемир, левемир, аналоги инсулина длительного действия, аналоги инсулина короткого действия, аналоги инсулина, беременность, срок гестации. Поиск по базам данных проводили 31 мая 2014 г.

Исследователей интересовали следующие сведения: данные об авторах, дате публикации, используемый вид препаратов (человеческий инсулин или его аналоги), наличие прегестационного или гестационного диабета и соответствующие исходы. Также были получены такие данные о беременных, как возраст, индекс массы тела (ИМТ), продолжительность диабета, показатели гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Собраны сведения об осложнениях, связанных с беременностью, включая спровоцированную беременностью артериальную гипертензию, преэклампсию, тяжелые эпизоды гипогликемии, частоту операций кесаревого сечения. В текущий анализ включены данные таких осложнений со стороны плода, как масса тела при рождении, преждевременные роды (<37 нед), неонатальная гипогликемия, респираторный дистресс-синдром (РДС), крупные к сроку гестации младенцы (масса тела при рождении >90-го перцентильного ряда для данного гестационного возраста), госпитализация в отделение интенсивной терапии новорожденных (ОИТН), макросомия (масса тела при рождении >4000 г), неонатальная желтуха, мертворожденность, затрудненное выведение плечиков и врожденные пороки развития.

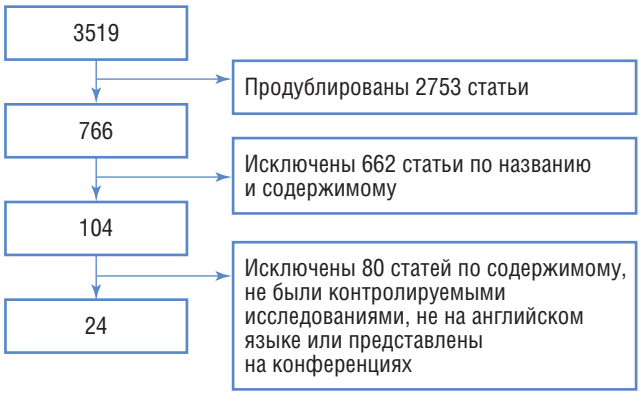


Рис. 1. Алгоритм включения исследований в анализ

Обработка данных и оценка качества

Для того чтобы охарактеризовать качество отобранных исследований, все статьи были пересмотрены двумя научными сотрудниками независимо друг от друга. При выявлении расхождений в результатах третий сотрудник их корректировал. Для оценки качества когорты и исследований «случай–контроль» применялись стандарты шкалы оценки качества Ньюкасл–Оттава, а для рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) – методы Кокрановского сообщества (согласно рекомендациям Кокрановского сообщества).

Синтез и анализ данных

Авторы проанализировали результаты непрерывных и дихотомических данных путем вычисления взвешенной разности средних (ВРС), 95% доверительного интервала (ДИ), критерия Мантеля–Хензеля (М–Х) и относительного отношения рисков (RR) 95% ДИ. Анализ всех данных был сделан на базе программного обеспечения RevMan, версия 5.2, согласно рекомендациям Кокрановского сообщества. Для оценки гетерогенности авторы использовали критерии χ^2 и I^2 тесты. I^2 значения 25, 50 и 75% указывают на низкий, средний и высокий уровень неоднородности соответственно. Для анализа использованы неизменные модели взаимодействия, в частности критерий Мантеля–Хензеля. Если в ходе исследования до начала анализа участники были стратифицированы по наличию прегестационного или гестационного диабета, то неблагоприятные исходы анализировались в каждой группе по отдельности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Критериям включения соответствовало всего 24 исследования: в ходе проведения 9 из них применялся аналог инсулина лизпро, в ходе 5 РКИ – аспартат, в 8 исследованиях – гларгин, в ходе 1 обследования и 1 РКИ – детемир. Всего изучено 3734 случая. На рис. 1 представлены алгоритм включения и исключения из данного анализа.

Метаанализ исследований с лизпро

В 9 исследованиях, включенных в данный анализ, приняла участие 1561 беременная с прегестационным или гестационным диабетом, принимавшая: инсулин лизпро (*n*=452) или обычный инсулин (*n*=1089) во время беременности. Основные показатели у женщин в обеих группах были схожи: возраст (ВРС=0,34; 95% ДИ от -0,27 до 0,95), длительность диабета (ВРС= -0,23; 95% ДИ от -1,33 до 0,87), уровень HbA_{1C} в околоплодной жидкости (ВРС=-0.07; 95% ДИ от -0,29 до 0,15). В группе лизпро отмечались более низкие значения ИМТ (ВРС= -1,16; 95% ДИ от -1,91 до -0,42, I^2=84%).

Неонатальные исходы

Полученные результаты свидетельствовали о том, что в группе лизпро развитие желтухи наблюдалось значительно реже (RR=0,63; 95% ДИ от 0,44 до 0,90; табл. 1) [6, 7, 9, 12]. Однако по сравнению с группой обычного инсулина, в группе лизпро значительно чаще рождались дети, крупные к сроку гестации (RR=1,42; 95% ДИ от 1,20 до 1,69; рис. 2а) [5–7, 9, 10]. В целом после применения лизпро отмечалась более высокая масса тела при рождении (ВРС=116,44; 95% ДИ от 28,78 до 204,11; рис. 2б) [5–9]. В ходе данного анали-

Таблица 1. Материнские и неонатальные исходы после применения лизпро во время беременности

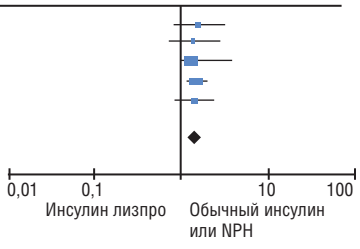
Исходы исследований	Лизпро		Обычный инсулин или NPH		Отношение рисков, 95% ДИ
	общее число пациентов, абс.	события (*n*)	общее число пациентов (*n*)	события (*n*)	
Неонатальная гипогликемия (*n*=4)	305	83	442	100	1,27(0,99–1,64)
Врожденные пороки развития (*n*=5)	293	11	647	31	0,85 (0,43–1,69)
Госпитализация в ОИТН (*n*=2)	141	34	119	23	1,25 (0,77–2,01)
Частота кесарева сечения (*n*=8)	440	274	832	535	0,98 (0,89–1,07)
РДС (*n*=2)	144	14	290	28	1,09 (0,59–2,01)
Мертворожденные (*n*=2)	113	2	300	5	1,04 (0,20–5,42)
Макросомия (*n*=5)	217	38	535	84	0,76 (0,43–1,34)
Преждевременные роды (*n*=2)	118	34	316	103	1,26 (0,92–1,73)
Преэклампсия (4)	252	32	621	45	1,24 (0,81–1,90)
Неонатальная желтуха (*n*=4)	38	280	99	396	0,63 (0,44–0,90)
Беременность-спровоцированная артериальная гипертензия (*n*=4)	247	40	608	114	0,74 (0,53–1,03)

Примечание. *Здесь и в табл. 2: рассчитаны коэффициенты относительного риска (ОР) развития ожидаемых исходов в отношении плода/новорожденного и матери (по критерию Мантеля–Хензеля для модели с фиксированным эффектом) . РДС – респираторный дистресс-синдром, ОИТН – отделение интенсивной терапии новорожденных.*

а

Исследование или подгруппа	Инсулин лизпро: События	Инсулин лизпро: Итог	Обычный инсулин или NPH: События	Обычный инсулин или NPH: Итог	Весовой коэффициент, %	Отношение рисков: Критерий Мантеля–Хензеля, установленные, 95% CI
П. Селесте, 2000	19	50	10	40	0,6	1,81 (0,03, 3,12)
К. Киприк, 2004	10	25	13	45	4,3	1,42 (0,73, 2,75)
М. Гария-Домингес, 2011	43	86	91	241	38,0	1,32 (1,01, 1,73)
А. Лаполла, 2008	30	72	105	209	32,4	1,50 (1,15, 1,96)
М. Банерджи, 2009	27	83	16	70	13,8	1,42 (0,84, 2,42)
Итог (95% CI)		324		704	100,0	1,42 (0,84, 1,69)
Всего событий	137	235				

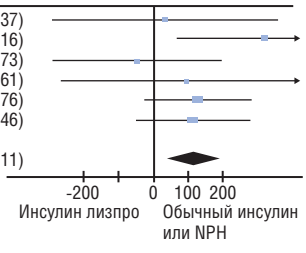
Неоднородность: χ^2=0,55, df=4 (p=0,97); p=0%
Тест на суммарный эффект: Z=4,10 (p=0,0001)



б

Исследование или подгруппа	Инсулин лизпро: Значение	Инсулин лизпро: Стандартное отклонение	Инсулин лизпро: Итог	Обычный инсулин или NPH: Значение	Обычный инсулин или NPH: Стандартное отклонение	Обычный инсулин или NPH: Итог	Основные различия: Весовой коэффициент, %	Основные различия: Внутривенно, установленные, 95% CI
Ю. Айдин, 2008	3,203	702	27	3,188	741	69	7,3	36,00 (290,37, 360,37)
П. Селесте, 2008	3,669	626	59	3,246	764	49	12,0	323,00 (69,86, 676,16)
Колатрелла, 2013	3,328.5	517,1	53	3,376.3	604,2	36	13,2	47,80 (289,33, 193,73)
К. Киприк, 2014	3,467	790	26	3,367	666	46	5,8	100,00 (264,61, 464,61)
М. Гарсия-Домингес, 2011	3,403	617,2	86	3,366	614,3	241	33,4	129,00 (23,73, 279,76)
А. Лаполла, 2008	3,404	611	69	3,200	662	269	20,4	116,00 (40,46, 280,46)
Итог (95% CI)		318				700	100,0	116,44 (28,78, 204,11)

Неоднородность: χ^2=4,60, df=5 (p=0,47); p=0%
Тест на суммарный эффект: Z=2,60 (p=0,009)



в

Исследование или подгруппа	Инсулин лизпро: События	Инсулин лизпро: Итог	Обычный инсулин или NPH: События	Обычный инсулин или NPH: Итог	Весовой коэффициент, %	Отношение рисков: Критерий Мантеля–Хензеля, установленные, 95% CI
М. Гарсия-Домингес, 2011	2	86	24	241	67,0	0,23 (0,06, 0,97)
А. Лаполла, 2008	2	72	16	298	33,0	0,52 (0,12, 2,20)
Итог (95% CI)		158		539	100,0	0,33 (0,12, 0,89)
Всего событий	4		40			

Неоднородность: χ^2=0,60, df=1 (p=0,44); p=0%
Тест на суммарный эффект: Z=2,18 (p=0,03)

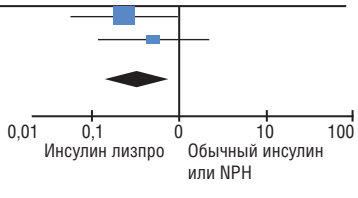


Рис. 2. Сравнение неонатальных и материнских исходов после применения инсулина лизпро и обычного инсулина во время беременности: а – ребенок, крупный к сроку гестации; б – масса тела при рождении; в – тяжелые эпизоды материнской гипогликемии

за не получены данные о корреляции между приемом лизпро и повышением частоты развития таких осложнений, как неонатальная гипогликемия, врожденные пороки, госпитализация в ОИТН, кесарево сечение, РДС, макросомия, преждевременные роды, мертворождения (табл. 1).

Материнские исходы

После применения лизпро отмечалось снижение частоты развития эпизодов тяжелой гипогликемии у матери (RR=0,33; 95% ДИ от 0,12 до 0,89; рис. 2в) [5, 9]. Не выявлено значительных различий в частоте развития преэклампсии и артериальной гипертензии, спровоцированной беременностью, как в группе лизпро, так и в группе контроля (табл. 1).

Метаанализ результатов исследований с аспартом

В данный метаанализ были включены 6 РКИ, в ходе которых применяли аспарт. Общее число испытуемых составило 1143 женщины с гестационным или прегестационным диабетом, при котором применяли инсулин аспарт (n=567) или обычный инсулин (n=516) во время беременности. Основные показатели у женщин в обеих группах были сходными по возрасту (ВРС=-0,2; 95% ДИ от -0,72 до 0,32), ИМТ (ВРС=0,27; 95% ДИ от -0,16 до 0,71) и уровню HbA_{1c} при зачатии (ВРС= -0,09; 95% ДИ от -0,12 до 0,05). Риск развития макросомии не был статистически значимо выше в группе аспарта (RR=0,81; 95% ДИ от 0,42 до 1,58) [13, 14]. Не отмечалось значительного расхождения в частоте проведения кесарева сечения как в группе аспарта, так и в контрольной группе (RR=1,00; 95% ДИ от 0,92 до 1,08) [13, 15].

Метаанализ результатов исследований с гларгином

В ходе данного анализа были изучены данные 8 исследований с применением гларгина, в которых приняли участие 702 беременные с гестационным или прегестационным диабетом, принимавшие гларгин (n=331) или инсулин NPH (n=371). Основные показатели у женщин в обеих группах были схожи по возрасту (ВРС= -1,24; 95% ДИ от -1,86 до

-0,61), длительности диабета (ВРС=1,15; 95% ДИ от 0,71 до 1,60), ИМТ (ВРС= -0,52; 95% ДИ от -1,80 до 0,76) и HbA_{1C} околоплодной жидкости (ВРС= -0,15; 95% ДИ от -0,54 до 0,23).

Неонатальные исходы

В 3 исследования данного метаанализа участников эксперимента изначально разделили в группы наличия прегестационного или гестационного диабета [17, 20, 21].

Для того чтобы сохранить основные показатели в этих 2 группах, данные для каждой были систематизированы по отдельности. Не получено существенных различий в массе тела при рождении как в группе гларгина, так и в группе NPH (ВРС=9,98; 95% ДИ от -22,62 до 42,58; рис. 3а) [16–19, 21, 22]. В ходе данного анализа данные о связи гларгина с повышением частоты развития неонатальных гипогликемий, госпитализации в ОИТН, РДС, неонатальных желтух, рождения детей, крупных к сроку гестации, преждевременных родов, врожденных пороков или макросомии не получены (табл. 2).

Материнские исходы

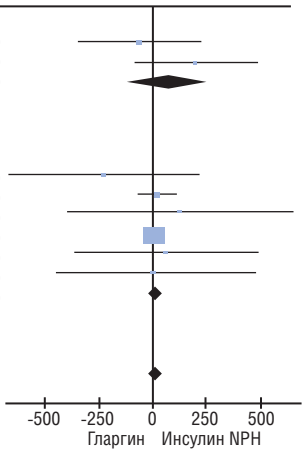
При назначении гларгина отмечается тенденция к снижению рисков, однако полученные данные не были статически значимыми (RR=0,39; 95% ДИ от 0,11 до 1,40; рис. 3б) [17, 19, 20]. У женщин обеих групп отмечалась одинаковая частота развития таких состояний, как артериальная гипертензия, спровоцированная беременностью, преэклампсия и затрудненное выведение плечиков (табл. 2).

Метаанализ исследований с детемиром

В данный анализ были включены 2 исследования: одно РКИ, другое – «случай–контроль». В этих исследованиях

а

Исследование или подгруппа	Инсулин гларгин: Значение	Инсулин гларгин: Стандартное отклонение	Инсулин гларгин: Итог	Инсулин NPH: Значение	Инсулин NPH: Стандартное отклонение	Инсулин NPH: Итог	Весовой коэффициент,%	Основные различия: Внутривенно, установленные, 95% CI
2.13.1 Гестационный диабет								
Н. Прайс, 2006	2,637	520	22	3,594	429	22	1,3	-57,00 (-228,89, 224,69)
И.М.В. Фан, 2009	3,501.3	473.1	15	3,296.4	525,6	44	1,3	204,90 (-80,48, 490,28)
Промежуточный итог (95% CI)			37	3,376.3		66	2,6	72,25 (-128,23, 272,73)
Неоднородность: χ^2=1,64, df=1 (*p*=0,20); *p*=39%								
Тест на суммарный эффект: Z=0,71 (*p*=0,48)								
2.13.2 Прегестационный диабет								
М.П. Имбергамо, 2008	3,270	756	15	3,503	455	15	0,5	-225,00 (-571,53, 221,53)
Дж.Д. Смит, 2008	3,294	180	27	3,274	137	26	13,3	20,00 (-60,25, 109,25)
Н. Прайс, 2006	3,442	782	10	3,325	356	10	0,4	118,00 (-414,54, 650,54)
М. Пойхо Нен-Альхо, 2007	3,796	101	42	3,789	68	40	82,0	7,00 (-28,09, 42,09)
С. Роберт, 2008	3,416	1,231	65	3,351	1,083	49	0,6	64,00 (-362,04, 490,04)
И.М.В. Фан, 2009	3,307.1	517.3	37	3,298.6	885,2	16	0,5	8,50 (-456,16, 473,16)
Промежуточный итог (95% CI)			196			164	97,4	8,29 (-24,75, 41,33)
Неоднородность: χ^2=1,35, df=5 (*p*=0,23); *p*=0%								
Тест на суммарный эффект: Z=0,49 (*p*=0,62)								
Итог (95% CI)			233			230	100,0	9,88 (-22,62, 42,58)
Неоднородность: χ^2=3,37, df=7 (*p*=0,93); *p*=0%								
Тест на суммарный эффект: Z=0,60 (*p*=0,55)								
Тест на различия между подгруппами: χ^2=0,38, df=1 (*p*=0,54); *p*=0%								



б

Исследование или подгруппа	Инсулин гларгин: События	Инсулин гларгин: Итог	Инсулин NPH: События	Инсулин NPH: Итог	Весовой коэффициент,%	Отношение рисков: Критерий Мантеля–Хензеля, установленные, 95% CI
2.14.1 Гестационный диабет						
К.А. Неграто, 2010	0	37	1	45	14,4	0,40 (0,02, 9,62)
И.М.В. Фан, 2009	0	15	0	44		—
Промежуточный итог (95% CI)		52		89	14,4	0,40 (0,02, 9,62)
Всего событий	0		1			
Неоднородность: неприменимо						
Тест на суммарный эффект: Z=0,56 (*p*=0,57)						
2.14.2 Прегестационный диабет						
М.П. Имбергамо, 2008	1	15	0	15	5,3	3,00 (0,13, 68,26)
К.А. Неграто, 2010	0	18	10	38	73,0	0,10 (0,01, 1,58)
И.М.В. Фан, 2009	1	37	0	16	7,3	1,34 (0,06, 31,29)
Промежуточный итог (95% CI)		70		69	85,6	0,38 (0,09, 1,57)
Всего событий	2		10			
Неоднородность: χ^2=3,20, df=2 (*p*=0,20); *p*=37%						
Тест на суммарный эффект: Z=1,33 (*p*=0,18)						
Итог (95% CI)		122		158	100,0	0,39 (0,11, 1,40)
Всего событий	2		11			
Неоднородность: χ^2=3,18, df=7 (*p*=0,36); *p*=6%						
Тест на суммарный эффект: Z=1,45 (*p*=0,15)						
Тест на различия между подгруппами: χ^2=0,00, df=1 (*p*=0,99); *p*=0%						

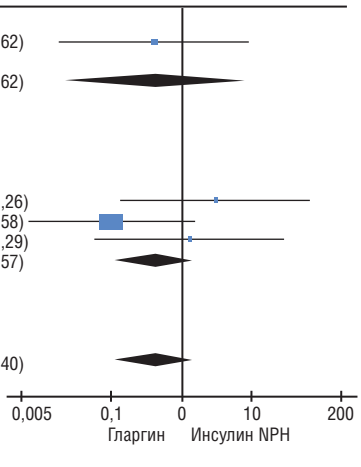


Рис. 3. Сравнение неонатальных и материнских исходов после применения инсулина гларгина и обычного инсулина во время беременности: а – масса тела при рождении; б – тяжелые эпизоды материнской гипогликемии

Таблица 2. Материнские и неонатальные исходы после применения гларгина во время беременности

Исходы исследований	Гларгин		Обычный инсулин или NPH		Отношение рисков, 95% ДИ
	общее число пациентов (*n*)	события (*n*)	общее число пациентов (*n*)	события (*n*)	
Неонатальная гипогликемия (*n*=7)	304	57	346	63	0,95 (0,70–1,29)
Неонатальная желтуха (*n*=6)	272	58	314	59	1,02 (0,74–1,40)
Крупный к сроку гестации (*n*=4)	165	57	216	75	0,99 (0,76–1,30)
Макросомия (*n*=4)	157	37	198	39	1,16 (0,78–1,73)
Беременность-спровоцированная артериальная гипертензия (*n*=2)	85	3	107	3	1,26 (0,25–6,20)
Преэклампсия (*n*=5)	257	21	299	33	0,69 (0,39–1,20)
Преждевременные роды (*n*=4)	149	24	192	43	0,81 (0,51–1,26)
Затрудненное выведение плечиков (*n*=2)	107	1	98	7	0,19 (0,04–1,02)
Врожденные пороки развития (*n*=6)	237	17	271	23	0,77 (0,42–1,42)
РДС (*n*=6)	24	261	15	288	1,73 (0,96–3,10)
Госпитализация в ОИТН (*n*=7)	110	274	107	307	0,94 (0,82–1,09)

приняли участие 326 женщин, получавших детемир (*n*=160) или инсулин NPH (*n*=166) во время беременности. Исследователями были получены данные о частоте рождения детей, крупных к сроку гестации: повышения риска не отмечалось (RR=0,85; 95% ДИ 0,67–1,08) [23, 24]. В данных работах представлены сведения о развитии неонатальной гипогликемии, при этом не наблюдалось значительного повышения риска ее развития (RR=0,76; 95% ДИ 0,43–1,34) [23, 24]. Не установлено корреляционной связи между развитием крупного к сроку гестации плода или неонатальной гипогликемии и применением детемира.

Обсуждение

Большинство женщин обеспокоены применением аналогов инсулина во время беременности. В данном метаанализе изучали безопасность применения современных доступных аналогов инсулина (короткого и длительного действия) во время беременности для получения доказательств эффективности лечения диабета аналогами инсулина при беременности.

В данный анализ включены 9 научных исследований, касающихся применения лизпро. По сравнению со стандартным инсулином при применении лизпро отмечалась более низкая частота проявлений тяжелых эпизодов материнской гипогликемии во время беременности. Это может быть связано с особенностями самого лизпро, так как он является препаратом быстрого действия и быстро выводится из организма. Однако нет достаточного количества РКИ по оценке материнской гипогликемии для подтверждения результатов данного анализа. Необходимо провести дополнительные исследования для оценки эффективности применения лизпро. По сравнению со стандартным инсулином при лизпро отмечается рождение детей со статистически значимо большей массой тела и более высокая частота рождения детей, крупных для своего срока гестации. В другом исследовании Edson и соавт. [25] отмечают высокую частоту проявления неблагоприятных исходов во время беременности по сравнению с результатами применения человеческого инсулина. В метаанализе Blanco и соавт. [26] было выявлено, что после применения лизпро наблюдается высокая частота рождения детей, крупных для своего срока гестации. Эти более поздние сведения соответствуют полученным в ходе данного анализа результатам (однако в данный анализ было включено большее число исследований) [6–9, 12, 26]. В дальнейшем в исследование Blanco [26] были включены беременные только с сахарным диабетом типа 1. В данной работе учитывались сведения пациентов с сахарным диабетом типа 1 и 2 или гестационным диабетом. Не выявлено существенных различий в таких данных о матерях, как возраст, длительность диабета и уровень HbA_{1c}, в контрольной группе и группе лизпро. Отмечалось некоторое снижение значений HbA_{1c} в группе лизпро, но эти различия были несущественными. В группе лизпро значения ИМТ были выше по сравнению с контрольной группой. Как следствие, результаты не могут быть опосредованы регуляцией обмена, но могут быть обусловлены применением самого инсулина лизпро. Эти данные могут иметь отношение к уровню инсулиноподобного фактора роста (ИФР), который находится в плаценте и стимулирует рост плода. Elhddad и соавт. [27] утверждают, что количество ИФР и чувствительность рецепторов к ИФР были выше у крупных для своего срока гестации новорожденных по сравнению с новорожденными, у которых масса тела соответствовала сроку. В другом исследовании было выявлено, что лизпро обладает большей чувствительностью к рецептору ИФР-1, чем стандартный инсулин [28]. Лизпро по существу гомологичен ИФР-1, что увеличивает вероятность усиления темпов роста плода при приеме лизпро во время беременности [29]. Однако Boskovic и соавт. [30] выяснили, что лизпро при назначении стандартной дозировке не проникает через плаценту.

В данный анализ было включено 8 РКИ по аспарту. Побочные эффекты аспарта при приеме во время беременности до конца не выяснены. Однако было выявлено повышение частоты диагностирования макросомии и операции кесарева сечения. Аспарт и лизпро – быстродействующие аналоги. Результаты их применения были идентичными в данном анализе. Аспарт имеет такую же чувствительность к рецептору ИФР-1, как и обычный инсулин, лизпро же обладает более высоким родством к рецептору ИФР-1 [28].

При этом не отмечалось повышения частоты случаев макросомии при приеме лизпро или аспарта во время беременности. Возможно, на результаты анализа по лизпро могли повлиять другие факторы, которые, как известно, влияют на рост плода (такие как курение) [11]. Однако эти факторы не учитывались в данном анализе. В 2008 г. в руководстве по гестационному диабету в Великобритании были опубликованы данные о безопасности применения аспарта и лизпро для лечения гестационного диабета [31]. Американская ассоциация эндокринологов рекомендует, чтобы женщины с диабетом, получающие инсулин, перед зачатием переходили на инсулин лизпро или аспарт вместо обычного инсулина [32]. На основании результатов, полученных в ходе данного анализа, можно предположить, что инсулин аспарт не имеет побочного действия на плод. Эти результаты также демонстрируют, что с приемом лизпро коррелируют значительное повышение показателей массы тела ребенка при рождении и более высокая частота рождения детей, крупных к сроку гестации, что повышает риск поражения нервных окончаний и мышц промежности при родах. Необходимо провести дополнительные исследования для подтверждения полученных результатов.

В данный анализ были включены 8 исследований по гларгину. Гларгин не обладает выраженным пиком действия, поэтому его можно применять у беременных с диабетом. Во время беременности необходимо достичь хорошего гликемического контроля и избегать гипогликемий для снижения риска развития осложнений. В данном исследовании не получены данные о повышении частоты проявления осложнений при использовании гларгина. Были выявлены побочные эффекты препаратов отдельно в группе с гестационным и прегестационным диабетом. Различий выявлено не было. Pollex и соавт. [33] утверждают, что гларгин не повышает риск развития осложнений беременности, что соответствует полученным результатам. В ходе исследования было отмечено отсутствие существенных различий в частоте рождений детей, крупных к сроку гестации и большой массой тела при рождении, как в контрольной группе, так и группе гларгина. В ходе анализа выяснилось, что гларгин стимулирует рост плода. Ранние исследования показали, что гларгин в 6,5 раза более чувствителен к рецепторам ИФР-1 по сравнению с обычным инсулином [28]. В исследованиях *in vitro* было выявлено, что гларгин стимулирует митоз в большей степени, чем инсулин [34]. Это стало поводом для подозрений в том, что таким образом гларгин может влиять на рост плода, проникая через плаценту. Однако Pollex и соавт. [35] заверяют, что гларгин не проникает через плацентарный барьер и не может повлиять на рост плода.

В данный анализ были включены 2 исследования по детемиру. Существенных различий между группами детемира и инсулина NPH по частоте развития неонатальной гипогликемии и рождению детей крупных к сроку гестации выявлено не было. Неоднородность была несущественной (I^2=45%), что связано с особенностями самого исследования и небольшим количеством работ, включенных в анализ. Callesen и соавт. [36] сообщили, что всего в исследовании приняли участие 113 женщин с сахарным диабетом типа 1, получавшие гларгин (n=67) или детемир (n=46) во время беременности. В статье отмечено, что более низкая частота рождения крупных к сроку гестации детей была у женщин, получавших гларгин, по сравнению с теми, кто получал детемир. Данные РКИ с высоким уровнем достоверности относительно изучения эффектов применения гларгина во время беременности отсутствуют. Американская ассоциация эндокринологов рекомендует женщинам, которые успешно применяли аналоги инсулина (гларгин или детемир) длительного действия до зачатия, продолжить их прием во время беременности. Однако гларгин не одобрен к применению при беременности Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) [32]. Европейское медицинское агентство допускает применение детемира при беременности. В ходе данного исследования не выявлена связь между приемом гларгина и повышением частоты развития осложнений, связанных с беременностью.

Существует несколько ограничений данного анализа. Было включено малое количество исследований, большинство из них представляли собой наблюдения (работы по лизпро и гларгину). Пациенты не были рандомизированы в обсервационное исследование, что может привести к появлению систематической ошибки. С ретроспективными исследованиями связаны другие ограничения, такие как нарушение последовательности в изложении данных. В данное исследование не включены статьи не на английском языке. Этот факт и недостаточное количество данных не позволяют статистически оценивать и сравнивать различные комбинации параметров. Кроме того, осложнения, связанные с беременностью, могут коррелировать с не включенными в анализ факторами. Например, социально-экономический статус и раса. Также была доступна только часть информации об участниках данного исследования.

Shankardassk и соавт. [37] показали, что неблагоприятные перинатальные исходы связаны с более низким социально-экономическим положением. А то, что экономика влияет на исходы беременности, широко известно [38]. Кроме того, на исход беременности влияют уровень образования родителей и дохода [39]. Однако уровень дохода семьи слабо связан с риском развития преждевременных родов [37]. Другие факторы (например, набор массы тела при беременности) влияют на риск развития осложнений. Sciffres и соавт. [40] сообщили, что у тучных и полных женщин с сахарным диабетом (по сравнению с беременными, у которых масса тела была в пределах нормы) повышен риск рождения крупного для своего срока гестации новорожденного. Некоторые из этих факторов частично упоминались ранее, однако информации, необходимой для расчета рисков нет.

В заключение следует сказать, что ранее не было отмечено увеличения частоты развития осложнений, связанных с беременностью, после применения аспарта, детемира или гларгина во время беременности. Применение лизпро было связано с более низкой частотой развития неонатальной желтухи и тяжелыми эпизодами материнской гипогликемии. Также наблюдалось увеличение риска рождения детей с повышенной массой тела или крупных для своего сроку гестации. Поскольку все исследования по лизпро и глар-

гину, включенные в анализ, относились к исследованиям «случай–контроль» или когортным, для подтверждения полученных результатов необходимо провести РКИ на более высоком уровне.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии финансовых иличных отношений с другими лицами или организациями, которые могли ненадлежащим образом повлиять на результаты данной работы. А также об отсутствии профессиональных или личных интересов какого-либо характера или заинтересованности в продукте, услуге и/или компании, которые могли бы повлиять на представленные в статье «Безопасность применения аналогов инсулина при беременности: метаанализ» или ее оглавлении данные.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Йонг Ху (Yong Xu) – сотрудник Отделения эндокринологии Объединенной клиники Лучжоу медицинского колледжа, Сычуань, Китай
E-mail: xywyll@aliyun.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Lawrence J.M., Contreras R., Chen W. et al. Trends in the prevalence of preexisting diabetes and gestational diabetes mellitus among a racially/ethnically diverse population of pregnant women, 1999–2005. Diabetes Care. 2008; Vol. 31: 899–904.

2. DeSisto C.L., Kim S.Y., Charma A.J. Prevalence estimates of gestational diabetesmellitus in the United States, Pregnancy Risk Assessment Monitoring System (PRAMS), 2007–2010. Prev Chronic Dis. 2014; Vol. 19 (11): E104.

3. HAPO Study Cooperative Research Group, Metaqer B.E., Lowe L.P. et al. Hyperglycemia and adverse pregnancy outcomes. N Engl J Med. 2008; Vol. 358:1991–2002.

4. Edson E.J., Bracco O.L., Vambergue A. et al. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro:a safe alternative to human insulin. Endocr Pract. 2010; Vol. 16:1020–7.

5. Lapolla A., Dalfra M.G., Spezia R. et al. Outcome of pregnancy in type 1 diabetic patients treated with insulin lispro or regular insulin: an Italian experience. Acta Diabetol. 2008; Vol. 45: 61–6.

6. Durnwald C.P., Landon M.B. A comparison of lispro and regular insulin for the management of type 1 and type 2 diabetes in pregnancy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2008; Vol. 21: 309–13.

7. Banerjee M., Bhattacharya A., Hughes S.M. et al. Efficacy of insulin lispro in pregnancies complicated with pregestational diabetes mellitus. Pract Diabetes Int. 2009; Vol. 26: 366–70.

8. Aydin Y., Berker D., Direktor N. et al. Is insulin lispro safe in pregnant women: does it cause any adverse outcomes on infants or mothers? Diabetes Res Clin Pract. 2008; Vol. 80 (44): 444–8.

9. Garcia-Dominguez M., Herranz L., Hillman N. et al. Use of insulin lispro during pregnancy in women with pregestational diabetes mellitus. Med Clin. 2011; Vol. 137: 581–6.

10. Cypryk K., Sobczak M., Pertynska-Marczewska M. et al. Pregnancy complications and perinatal outcome in diabetic women treated with Humalog (insulin lispro) or regular human insulin during pregnancy. Med Sci Monit. 2004; Vol. 10: PI29–32.

11. Evers I.M., de Valk H.W., Mol B.W. et al. Macrosomia despite good glycaemic control in type1 diabetic pregnancy results of a nationalwide study in the Netherlands. Diabetologia. 2002; Vol. 45:1484–9.

12. Colatrella A., Visalli N., Abbruzzese S. et al. Comparison of insulin lispro protamine suspension with NPH insulin in pregnant women with type 2 and gestational diabetes mellitus: maternal and perinatal outcomes. Int J Endocrinol. 2013; Vol. 2013: 151975.

13. Balaji V., Balaji M.S., Alexander C. et al. Premixed insulin aspart 30 (BIAsp 30) versus premixed human insulin 30 (BHI 30) in gestational diabetes mellitus: a randomized open-label controlled study. Gynecol Endocrinol. 2012; Vol. 28: 529–32.

14. Balaji V., Balaji M.S., Alexander C. et al. Premixed insulin aspart 30 (Bia sp 30) vs premixed human insulin 30 (Bhi 30) in gestational diabetes mellitus–a pilot study. J Assoc Physician India. 2010; Vol. 58: 99–101.

15. Hod M., Damm P., Kaaja R. et al. Fetal and perinatal outcomes in type 1 diabetes pregnancy: a randomized study comparing insulin aspart with human insulin in 322 subjects. Am J Obstet Gynecol. 2008; Vol. 198: 186.e1–7.

16. Poyhonen-Alho M., Ronnemaa T., Saltevo J. et al. Use of insulin glargine during pregnancy. Acta Obstetricia et Gynecologica. 2007; Vol. 86: 1171–4.

17. Fang Y.M., MacKeen D., Egan J.F. et al. Insulin glargine compared with Neutral Protamine Hagedorn insulin in the treatment of pregnant diabetics. J Matern Fetal Neonatal Med. 2009; Vol. 22: 249–53.

18. Egerman R.S., Ramsey R.D., Kao L.W. et al. Perinatal outcomes in pregnancies managed with antenatal insulin glargine. Am J Perinatol. 2009; Vol. 26: 591–5.

19. Imbergamo M.P., Amato M.C., Sciortino G. et al. use of glargine in pregnant women with type 1 diabetes mellitus: a casecontrol study. Clin Ther. 2008; Vol. 30: 1476–84.

20. Negrato C.A., Rafacho A., Negrato G. et al. Glargine vs. NPH insulin therapy in pregnancies complicated by diabetes: an observational cohort study. Diabetes Res Clin Pract. 2010; Vol. 89: 46–51.

21. Price N., Bartlett C., Gillmer M. Use of insulin glargine during pregnancy: a case–control pilot study. BJOG. 2007; Vol. 114: 453–7.

22. Smith J.G., Manuck T.A., White J. et al. Insulin glargine versus neutral protamine hagedorn insulin for treatment of diabetes in pregnancy. Am J Perinatol. 2009; Vol. 26: 57–62.

23. Imbergamo M.P., Amato M.C., Amodeo R. et al. Use of basal insulin analog detemir in pregnant women with type1 diabetes:a case-control retrospective study. Giorn Ital Ostet Ginecol. 2012; Vol. 34: 491–8.

24. Hod M., Mathiesen E.R., Jovanovic L. et al. A randomized trial comparing perinatal outcomes using insulin detemir or neutral protamine Hagedorn in type 1 diabetes. J Matern Fetal Neonatal Med. 2014; Vol. 27: 7–13.

25. Edson E.J., Bracco O.L., Vambergue A. et al. Managing diabetes during pregnancy with insulin lispro: a safe alternative to human insulin. Endocr Pract. 2010; Vol. 16: 1020–7.

26. Blanco C.G., Ballesteros A.C., Saladich I.G. et al. Glycemic control and pregnancy outcomes in women with type 1 Diabetes mellitus using lispro versus regular insulin: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Technol Ther. 2011; Vol. 13: 907–11.

27. Elhddad A.S., Lashen H. Fetal growthin relation tomaternal and fetal IGF-axes: a systematic review and meta-analysis. Acta Obstet Gynecol Scand. 2013; Vol. 92: 997–1006.

28. Kurtzhals P., Schaffer L., Sorensen A. et al. Correlations of receptor binding and metabolic and mitogenic potencies of insulin analogs designed for clinical use. Diabetes. 2000; Vol. 49: 999–1005.

29. Wilde M.I. Mc Tavish D. Insulin lispro: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in the management of diabetes mellitus. Drugs. 1997; Vol. 54: 597–614.

30. Boskovic R., Knie B., Feig D.S. et al. Transfer of insulin lispro across the human placenta. Diabetes Care. 2003; Vol. 26: 1390–4.

31. The Guideline Development Group. Management of diabetes from preconception to the postnatal period: summary of NICE guidance. BMJ. 2008; Vol. 336: 714–7.

32. Blumer I., Hadar E., Hadden D.R. et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2013; Vol. 98: 4227–49.

33. Pollex E., Moretti M.E., Koren G. et al. Safety of Insulin glargine use in pregnancy: a systematic review and meta-analysis. Ann Pharmacother. 2011; Vol. 45: 9–16.

34. Sciacca L., Cassarino M.F., Genua M. et al. Insulin analogues differently activate insulin receptor isoforms and post-receptor signalling. Diabetologia. 2010; Vol. 53: 1743–53.

35. Pollex E.K., Feig D.S., Lubetsky A. et al. Insulin glargine safety in pregnancy: a transplacental transfer study. Diabetes Care. 2010; Vol. 33: 29–33.

36. Callesen N.F., Damm J., Mathiesen J.M. et al. Treatment with the long-acting insulin analogues detemir or glargine during pregnancy in women with type 1 diabetes:comparison of glycaemic control and pregnancy outcome. J Mater Fetal Neonatal Med. 2013; Vol. 26: 588–92.

37. Shankardass K., O'campo P., Dodds L. et al. Magnitude of income-related disparities in adverse perinatal outcomes. BMC Pregnancy Childbith. 2014; Vol. 14: 96.

38. Blumenshine P., Egerter S., Barclay C.J. et al. Socioeconomic disparities in adverse birth outcomes: a systematic review. Am J Prev Med. 2010; Vol. 39: 263–72.

39. Mortense L.H. Socioeconomic inequality in birth weight and gestational age in Denmark 1996-2007: using a family-based approach to explore alternative explanations. Soc Sci Med. 2013; Vol. 76: 1–740.

40. Scifres C.M., Feqhali M.N., Althouse A.D. et al. Effect of excess gestational weight gain on pregnancy outcomes in women with type1 diabetes. Obstet Gynecol. 2014; Vol. 123: 1295–302.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая эффективность фенофибрата в коррекции оксидативного стресса у пациентов с диабетической нейропатией и сахарным диабетом типа 2

А.С. Аметов[1], Ю.А. Владимиров[2], Е.В. Проскурнина[2], М.А. Прудникова[1]

[1] ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
[2] ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Цели исследования – определение роли окислительного стресса в развитии диабетической нейропатии (ДН) и оценка возможности фармакологической коррекции данного патогенетического фактора с помощью приема фенофибрата.

Материал и методы. 50 пациентов с сахарным диабетом (СД) типа 2 были разделены на 2 группы: основную (*n*=22; получали 145 мг микронизированного фенофибрата в дополнение к пероральным сахароснижающим препаратам), и группу сравнения (*n*=28; никаких корректив в схему лечения не вносилось). Оценивались показатели окислительного стресса (уровень ТБК-активных продуктов, антиоксидантная и прооксидантная активность плазмы крови), состояния периферических нервов [шкалы TSS и NIS-LL, стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей], углеводного, липидного, пуринового обмена.

Результаты. Прооксидантная активность (ПОА) плазмы крови коррелировала с оценкой по шкале TSS *r*=0,31 (*p*=0,03) и СРВ по *n. Suralis* по данным ЭНМГ *r*=-0,395 (*p*=0,005). В основной группе за период наблюдения отмечались достоверное снижение ПОА плазмы крови (*p*=0,02), снижение балла по шкале TSS (*p*=0,005) и шкале NIS-LL (*p*<0,05), достоверное улучшение показателей липидного и пуринового обмена. В группе сравнения за период наблюдения отмечалось достоверное ухудшение СРВ по *n. Suralis* (*p*=0,004).

Заключение. Микронизированный фенофибрат обладает антиоксидантным действием и достоверно улучшает состояние периферической нервной систем у пациентов с СД типа 2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, диабетическая нейропатия, фенофибрат, оксидативный стресс

Fenophibrate clinical effectiveness in oxidative stress correction for patients with diabetic neuropathy and type 2 diabetes mellitus

A.S. Ametov[1], Yu.A. Vladimirov[2], E.V. Proskurnina[2], M.A. Prudnikova[1]

[1] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow
[2] M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow

Aims – to assess role of oxidative stress in the development of diabetic neuropathy and effectiveness of drug correction of this pathogenic factor with fenofibrate.

Methods. 50 patients with type 2 diabetes were divided into two groups: *n*=22 (received 145 mg of micronized fenofibrate in addition to OADs) and *n*=28 (no adjustment in the treatment regimen). Oxidative stress markers (TBARS, antioxidant and prooxidant activity of blood plasma), the state of the peripheral nerves (the scale of TSS and NIS-LL, electroneuromyography), plasma lipids, glucose homeostasis markers and uric acid were assessed.

Results. Prooxidant activity of blood plasma correlated with TSS scale *r*=0,31 (*p*=0.03) and the nerve conduction velocity on *n. Suralis* *r*=-0.395 (*p*=0.005). In the main group there was a significant reduction

Keywords: type 2 diabetes mellitus, diabetic neuropathy, fenofibrate, oxidative stress

in prooxidant activity of blood plasma (p=0.02), TSS scale (p=0.005) and NIS-LL scale (p<0.05), significant improvement in the lipid and purine metabolism. Nerve conduction velocity *n. Suralis* decreased during the monitoring period in the comparison group (p=0.004).

Conclusion. micronized fenofibrate has an antioxidant effect and significantly improves the condition of the peripheral nervous system in patients with type 2 diabetes

В последние три десятилетия заболеваемость сахарным диабетом (СД) типа 2 приобрела характер пандемии, охватившей все страны и континенты. На сегодняшний день, согласно данным Международной федерации диабета, в мире проживает 415 млн человек, страдающих этим заболеванием [1].

Наиболее распространенным осложнением сахарного диабета считается диабетическая нейропатия (ДН). Распространенность клинических и субклинических форм данной патологии достигает 90% среди пациентов с СД типа 2 [2]. Диабетическое поражение периферических нервов оказывается мощным фактором риска развития синдрома диабетической стопы – основной причины нетравматических ампутаций нижних конечностей во всем мире [3].

Несмотря на столь высокую медико-социальную значимость ДН, до сих пор нет единого мнения о том, какой механизм повреждения периферических нервов при СД является ключевым. Вероятно, именно этим обусловлено отсутствие единого международного стандарта патогенетически обоснованного лечения ДН.

При этом следует отметить, что в настоящее время преобладает мнение о том, что основное звено патогенеза ДН – окислительный стресс (ОС).

При СД возникают идеальные условия для формирования ОС. Происходит увеличение субстратов окисления, в первую очередь глюкозы и липидов. Кроме того, гипергликемия вызывает гликозилирование и инактивацию антиоксидантов (в том числе снижается активность супероксиддисмутазы и уменьшается доступность глутатиона) [4].

При повышении уровня глюкозы в крови запускается целый ряд ферментативных каскадов в митохондриях, в том числе активация НАДФН-оксидазы, разобщение NO-синтазы и стимуляция ксантиноксидазы. Гликирование белков также стимулирует образование активных форм кислорода (АФК) [5, 6].

Окислительный стресс непосредственно связан с другими звеньями патогенеза ДН.

Так, активация полиолового пути усиливает ОС, способствуя истощению никотинамидадениндинуклеотидфосфата (НАДФ) и последующему снижению внутриклеточного глутатиона [7]. Также есть данные, подтверждающие способность протеинкиназы С потенцировать накопление свободных радикалов [8].

ОС повреждает митохондриальную ДНК, белки и мембраны клеток [9]. Повреждение митохондрий в свою очередь ведет к гиперпродукции АФК и реактивных форм азота. Гипергликемия индуцирует изменения в митохондриях, такие как высвобождение цитохрома С и активация каспазы-3. Повреждение митохондрий в свою очередь приводит к снижению нейротрофических факторов. Аксонопатия, характерная для ДН, обусловлена именно тем, что в аксонах содержится большое число поврежденных митохондрий.

Накопление конечных продуктов гликозилирования (КПГ) и полиоловый путь напрямую влияют на окислительно-восстановительный потенциал, ослабляя антиоксидантную защиту и потенцируя образование свободных радикалов.

Таким образом, не подлежит сомнению, что ОС играет важную роль в развитии ДН и фармакологические средства с антиоксидантным эффектом могут предотвращать развитие функциональных и патофизиологических нарушений периферической нервной системы при СД типа 2. В данном исследовании мы рассмотрели потенциальную способность микронизированного фенофибрата влиять на ОС.

Окислительный стресс и фенофибрат

Исследований, посвященных изучению антиоксидантных свойств фенофибрата, немного. В основном способность препарата нивелировать повреждающее действие ОС была изучена в животных моделях. Так, у мышей, получавших терапию фибратами, наблюдались снижение количества продуктов перекисного окисления липидов, коррелировавшее с дозой препарата [10], повышение уровня супероксиддисмутазы [11] и снижение уровня окисленного глутатиона [12].

Масштабных клинических исследований антиоксидантных свойств фенофибрата не проводилось. Ниже приведена сводная таблица имеющихся на сегодняшний день данных (табл. 1).

Как следует из табл. 1, способность фенофибрата влиять на окислительный стресс в организме пациентов с СД типа 2 ранее не была изучена, однако были получены подтверждения антиоксидантной активности препарата у лиц с различными нарушениями липидного обмена и ожирением.

Кроме того, как было показано в австралийском исследовании Fremantle Diabetes Study, фенофибрат способен улучшать состояние периферических нервов у пациентов с СД типа 2. Согласно полученным данным на фоне приема препарата риск развития ДН снижается на 70%, а в 40% случаев претерпевают обратное развитие уже имеющиеся клинические проявления нейропатии [17].

Однако имеющиеся на сегодняшний день сведения не позволяют сделать вывод о наличии у данного препарата антиоксидантного эффекта и его роли в профилактике ДН.

Цели исследования – определение роли окислительного стресса в развитии ДН и оценка возможности фармакологической коррекции данного патогенетического фактора с помощью приема микронизированного фенофибрата.

Таблица 1. Клинические исследования антиоксидантных свойств фенофибрата

Авторы	Количество участников	Суточная доза препарата, мг	Т наблюдения	Результаты
A.E. Walker и соавт. [13]	24 здоровых добровольца	145	7 дней	↓уровня окисленных липопротеидов на 21% (p<0,05)
V. Melenovsky и соавт. [14]	29 пациентов с дислипидемией	200	10 нед	↓ТБКАП (p<0,05)
M. Broncel [15]	55 пациентов (20 здоровых добровольцев, 35 пациентов с ожирением и дислипидемией)	267	4 нед	↓ ТБКАП на 33% (p<0,05) ↑ СОД на 31% (p<0,05) ↑ каталазы на 35% (p<0,05) ↑ глутатиона на 63% (p<0,05)
I. Tkác и соавт. [16]	20 пациентов с дислипидемией	300	8 нед	↑ глутатионпероксидазы на 80% (p<0,05)

Материал и методы

В исследовании приняли участие 50 пациентов с СД типа 2 на пероральной сахароснижающей терапии.

Критерии включения: СД типа 2 на терапии пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП), длительность заболевания: <10 лет, HbA_{1c}: 6,5–10%; дислипидемия, возраст старше 18 лет, отсутствие противопоказаний к приему фенофибрата, способность выполнять рутинные визиты и назначения врача. *Критерии исключения*: печеночная и/или почечная недостаточность; тяжелая сердечная недостаточность; злокачественные новообразования, выявленные менее чем 5 лет назад; детский и подростковый возраст до 18 лет; беременность и период лактации.

Проведение данного исследования было одобрено Комитетом по этике научных исследований РМАПО 07.04.2014, протокол № 4. Все участники исследования подписывали форму информированного согласия.

Для оценки ОС использовали следующие параметры: определение содержания продуктов перекисного окисления липидов, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой [ТБК-активных продуктов (ТБКАП)], а также оценку антиоксидантной и прооксидантной активности плазмы крови с помощью новой методики, основанной на регистрации кинетической хемилюминесценции (ХЛ).

Уровень ТБК-активных продуктов определяли количественным способом с использованием набора ТБК-АГАТ (ООО «Агат-Мед», Россия) на спектрофотометре Specord 200 («Analytik Jena», Германия) по методике M. Mihara и соавт. [17]

Антиоксидантную и прооксидантную активность плазмы оценивали методом кинетической ХЛ. Хемилюминесцентный анализ проводили на приборе SmartLum 100 («ДИСофт», Россия). В микропробирку объемом 1,5 мл помещали 50,0 мкл 50 мМ раствора 2,2′-азо-бис(2-амидинопропан) дигидрохлорида (АБАП) и 20,0 мкл 0,1 мМ люминола. Смесь перемешивали в течение 2 мин на встряхивателе «Vortex yellow line tts2» при частоте 1400 об/мин и инкубировали 20 мин в темноте при комнатной температуре. В кювету помещали необходимые количества нагретого (37 °С) в термостате буферного раствора и 70,0 мкл смеси АБАП и люминола и регистрировали свечение до достижения стационарного уровня при 37 °С, затем добавляли 10 мкл плазмы крови, предварительно разбавленной в 10 раз. Регистрацию прекращали после повторного выхода сигнала на плато. Общий объем пробы в кювете составлял 1000 мл. В качестве аналитических сигналов использовали: 1) площадь «провала» над кривой ХЛ как меру антиоксидантной активности (АОА) в единицах аскорбата натрия; 2) абсолютное повышение уровня ХЛ над плато ΔI (ПОА) [18].

Для оценки функционального состояния периферической нервной системы использовали анкетирование по шкале общего симптоматического счета (TSS – Total Symptom Score) и физикальное неврологическое обследование с присвоением балла по шкале неврологического дефицита в ногах (NIS-LL – Neuropathy Impairment Score in the Lower Limbs). Также всем участникам исследования проводилась стимуляционная электронейромиография (ЭНМГ) нижних конечностей на приборе «Нейроэлектромиограф-2» МБН, Россия с оценкой скорости распространения возбуждения (СРВ) по моторным и сенсорным волокнам.

Для оценки состояния основного обмена определяли уровень общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП, триглицеридов, глюкозы, HbA_{1c}, мочевой кислоты с помощью автоматического биохимического анализатора «ADVIA 2400» («Siemens Healthcare Diagnostics», Германия).

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере с использованием программ Microsoft Excel 2010, Statistica (StatSoftInc., 2000, США, версия 10.0), Graph Pad Prism 5 (GraphPad Software, Inc, 2013, США).

Результаты статистического анализа приведены в виде средних арифметических и их стандартного отклонения ($M \pm SD$), для данных с распределением, отличным от нормального, – медиана и межквартильный интервал. Достоверность отличий между группами оценивалась с помощью непараметрического U-критерия Манна–Уитни. Достоверность отличий внутри группы за период наблюдения оценивалась с помощью непараметрического T-критерия Вилкоксона. Различия считались достоверными при p<0,05. Коэффициенты корреляции рассчитывались по методу Пирсона.

Рандомным методом участники исследования были разделены на 2 группы. Пациенты 1-й группы (группа А, n=22) получали 145 мг микронизированного фенофибрата в дополнение к своей прежней сахароснижающей терапии; пациентам 2-й группы (группа В, n=28) никаких корректив в схему лечения не вносилось. Между группами не выявлено достоверных отличий по критерию Манна–Уитни

в биохимических показателях на момент начала исследования (p>0,05) (табл. 2). Продолжительность наблюдения составила 24 нед.

Таким образом, основную когорту исследования составили пациенты пожилого возраста с относительно небольшой продолжительностью заболевания СД типа 2 (~5–6 лет), абдоминальной формой ожирения и показателями гликемии, близкими к целевым значениям для данной категории пациентов.

Все пациенты получали ПССП, распределение пациентов внутри групп в зависимости от вида сахароснижающей терапии приведено в табл. 3.

Из производных сульфонилмочевины (СМ) в данном исследовании использовались глимепирид и гликлазид в средних и максимальных суточных дозировках.

Результаты

Оценка взаимосвязи между параметрами окислительного стресса и показателями функционального состояния периферической нервной системы

ПОА плазмы крови в условных единицах достоверно коррелировала с оценкой по шкале TSS в баллах r=0,31 (p=0,03) (рис. 2).

Кроме того, отмечалась достоверная отрицательная корреляция средней силы между ПОА плазмы крови и С-реактивного белка (СРВ) по *n. Suralis* r=-0,395 (p=0,005) (рис. 3).

Статистически достоверная зависимость между ПОА плазмы крови (непосредственного маркера окислительного стресса) и проявлениями ДН, по данным анкетирования (шкала TSS) и электрофизиологических тестов (ЭНМГ), указывает на участие ОС в развитии диабетической нейропатии.

Однако между уровнем ТБКАП и АОА, выраженной в аскорбатах натрия, с одной стороны, и показателями функционального состояния периферической нервной системы, с другой стороны, не найдено никакой статистически достоверной взаимосвязи.

Оценка влияния приема фенофибрата на показатели окислительного стресса

До начала исследования проверили принадлежность выборок А и В к одной совокупности. Результаты статистической обработки по критерию Манна–Уитни приведены в табл. 4.

Как следует из табл. 4, для всех изученных показателей можно принять гипотезу о статистически незначимом различии между группами.

Таблица 2. Клиническая характеристика групп больных на старте исследования

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=28)	p
Возраст, годы	61,6±6,1	59,9±8,2	0,28
Длительность диабета, годы	5,8±3,6	4,9±3,7	0,31
Окружность талии, см	109,7±11,2	108,6±12,4	0,35
Общий холестерин, ммоль/л	5,6±0,9	6,0±1,0	0,11
Триглицериды, ммоль/л	2,4±1,1	2,4±2,2	0,25
ЛПНП, ммоль/л	3,2±1,1	3,7±1,1	0,08
ЛПВП, ммоль/л	1,4±0,9	1,1±0,3	0,18
HbA_{1c},%	7,2±1,2	6,8±0,7	0,18
Мочевая кислота, мкмоль/л	392,1±61,7	352,2±71,9	0,06

Таблица 3. Распределение пациентов внутри групп в зависимости от вида сахароснижающей терапии

Сахароснижающая терапия	Основная группа (n=22), n	Группа сравнения (n=28), n
Метформин	9	10
Метформин + препараты СМ	12	17
СМ	1	1

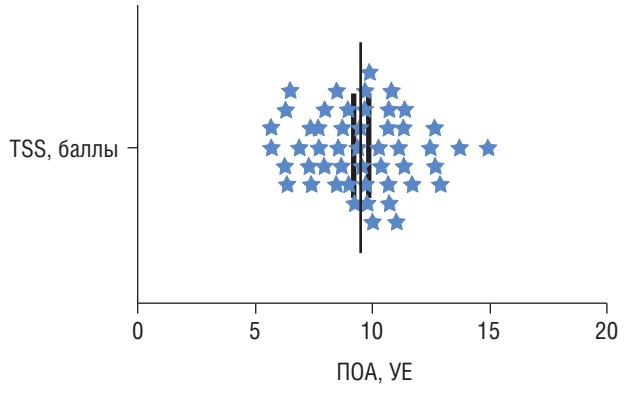


Рис. 1. Корреляционная зависимость оценки по шкале TSS и прооксидантная активность плазмы крови пациентов с СД типа 2

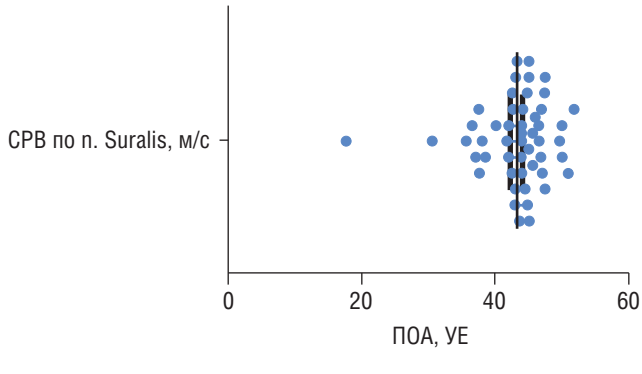


Рис. 2. Корреляция ПОА плазмы крови пациентов с сахарным диабетом типа 2 и скорости распространения возбуждения по *n. Suralis*

Были получены следующие массивы данных: ТБКАП, антиоксидантная и прооксидантная активность (АОА и ПОА) плазмы крови для исследуемой группы до лечения (А) и после лечения (А*) и группы контроля в начале (В) и в конце (В*) исследования (табл. 5).

Сравнение зависимых выборок в начале и конце исследования (А и А*, В и В*) проводили по G-критерию знаков, сравнение независимых выборок (А и В, А* и В*) – по критерию Манна–Уитни. Результаты обработки данных для основной группы приведены в табл. 6. В группе контроля не было статистически достоверных изменений данных показателей за период наблюдения (p>0,05).

Согласно полученным данным в основной группе на фоне приема фенофибрата в течение 24 нед отмечалась достоверная динамика показателей окислительного стресса в виде уменьшения ПОА. Уровни АОА плазмы и ТБКАП статистически значимо не изменились.

Оценка влияния приема фенофибрата на функциональное состояние периферических отделов нервной системы пациентов с СД типа 2

Анкетирование и физикальный осмотр

На фоне терапии фенофибратом наблюдалось снижение балла по шкале общего симптоматического счета (TSS) в основной группе с 9,6±2,5 до 7,1±2,0 (p=0,005), в группе сравнения оценка по шкале TSS достоверно увеличилась с 9,5±1,8 до 9,7±1,9 (p<0,05). Выраженность неврологической симптоматики, по данным шкалы неврологического дефицита в ногах (NIS-LL), на фоне приема фенофибрата снизилась с 10,1±2,5 до 8,2±2,7 (p<0,05), в группе сравнения недостоверно увеличилась с 9,4±2,6 до 9,7±2,5 (p>0,05).

Результаты электрофизиологических тестов

В данном исследовании не обнаружено достоверного и клинически значимого изменения результатов ЭНМГ нижних конечностей на фоне приема фенофибрата, однако следует отметить, что в группе сравнения отмечалась отрицательная динамика результатов электрофизиологических тестов, несмотря на удовлетворительные показатели углеводного обмена. В частности средняя СРВ по *n. Suralis* снизилась с 44,1±4,5 до 41,7±4,2 м/с (p=0,004).

По всей видимости, это указывает на прогрессирующий характер поражения периферических нервов у пациентов с СД даже при близконормальных значениях гликемического контроля.

Оценка влияния приема фенофибрата на показатели основного обмена

На фоне приема фенофибрата также отмечалось достоверное изменение ряда метаболических показателей, (табл. 7).

Таким образом на фоне терапии фенофибратом отмечалось достоверное улучшение показателей липидного и пуринового обмена. В группе сравнения за период наблюдения достоверных изменений показателей липидного и пуринового обмена не отмечалось.

За период наблюдения в обеих группах наблюдалась положительная динамика уровня HbA_{1c}: в основной группе содержание гликированного гемоглобина снизилось с 6,8±0,7 до 6,6±0,73% (p=0,15), в группе сравнения – с 7,25±1,2 до 6,9±1,3% (p=0,21); однако эти изменения не являлись статистически достоверными.

Таблица 4. Сравнение показателей окислительного стресса в основной группе и группе сравнения по критерию Манна–Уитни в начале исследования

Показатели окислительного стресса	*U*	*z*	*p*
АОА	273,0	0,67	0,50
ПОА	226,0	-1,59	0,11
ТБКАП	306,5	-0,02	0,98

Таблица 5. Показатели окислительного стресса в основной группе и группе сравнения; приведены медиана и интерквартильный размах

Показатели окислительного стресса	Основная группа исходно, А	Основная группа спустя 6 мес терапии фенофибратом, А*	Группа сравнения исходно, В	Группа сравнения спустя 6 мес наблюдения, В*
АОА[1]	2,27; 1,34	1,37; 0,65	1,60; 1,02	1,46; 0,80
ПОА[2]	2,51; 1,46	1,84; 0,95	2,21; 0,86	1,95; 0,88
ТБКАП	3,0; 0,9	2,5; 2,0	3,1; 1,7	3,7; 2,6

[1] АОА приведена в единицах аскорбата натрия, мМ. [2] ПОА приведена в единицах активности пероксидазы из корней хрена.

Таблица 6. Сравнение показателей окислительного стресса в основной группе в начале и в конце исследования по критерию знаков

Показатели окислительного стресса	% v<V	*z*	*p*
АОА	31,8	1,49	0,13
ПОА	22,7	2,34	0,02
ТБКАП	45,4	0,21	0,83

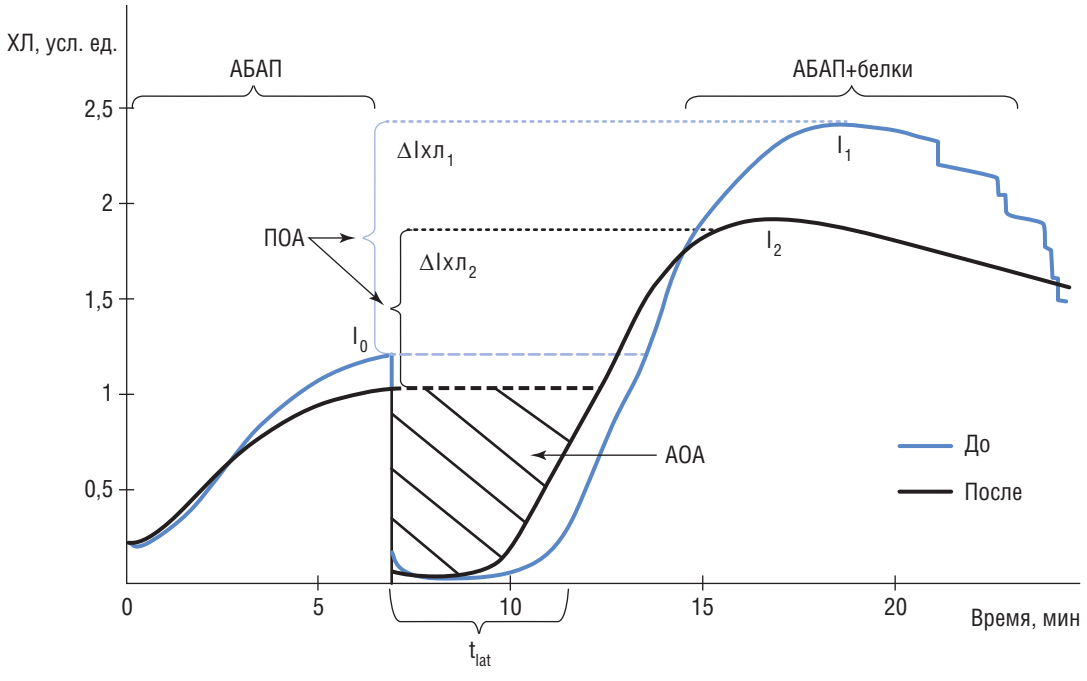


Рис. 3. Изменение характера кривой хемилюминесценции антиоксидантной активность и прооксидантной активности плазмы крови пациентов основной группы на фоне приема фенофибрата 145 мг/сут в течение 6 мес

Таблица 7. Динамика показателей липидного и пуринового обмена на фоне приема фенофибрата в дозе 145 мг/сут в течение 6 мес

Показатель	До	После	*p*
Мочевая кислота, мкмоль/л	352,2±71,9	295,7±86,7	*p*<0,05
Холестерин общий, ммоль/л	6,0±1,0	5,4±1,0	*p*<0,05
Триглицериды, ммоль/л	2,4±2,2	1,4±0,6	*p*<0,05
Холестерин ЛПВП, ммоль/л	1,1±0,3	1,3±0,4	*p*<0,05
Холестерин ЛПОНП, ммоль/л	1,1±1,0	0,6±0,3	*p*<0,05

Обсуждение

Роль окислительного стресса в развитии СД типа 2 и его осложнений получила подтверждение как в экспериментальных животных моделях диабета, так и в клинических исследованиях. Однако диагностика ОС в рутинной врачебной практике затруднена в связи с отсутствием удобных в использовании высокоточных методик оценки данного показателя и короткого периода полураспада большинства свободных радикалов.

Для оценки ОС в данном исследовании мы использовали новую методику, основанную на регистрации кинетической ХЛ и характеризующую ОС посредством оценки АОА и ПОА плазмы крови [19].

При проведении корреляционного анализа была обнаружена взаимосвязь между прооксидантной активностью плазмы крови (объективным показателем ОС) и функциональным состоянием периферической нервной системы пациентов с СД типа 2, что свидетельствует об участии окислительного стресса в развитии диабетической полиневропатии. Обнаруженная зависимость указывает на то, что ПОА плазмы крови потенциально может быть рекомендована к использованию в качестве раннего лабораторного маркера ОС у пациентов с СД типа 2, указывая на высокий риск развития ДН.

В данном исследовании была изучена возможность коррекции оксидативного стресса с помощью перорального приема микронизированного фенофибрата в дозе 145 мг/сут.

Следует отметить, что ранее подтверждение способности данного препарата влиять на ОС в основном было получено в животных моделях, тогда как в клинических исследованиях не было получено достаточного числа убедительных доказательств наличия у фенофибрата антиоксидантного (АО) эффекта. АО эффект препарата не изучался у пациентов с СД типа 2 и ДН.

Ранее в 2 крупных многоцентровых исследованиях было показано, что фенофибрат достоверно снижает риск развития ДН и нетравматических ампутаций нижних конечностей. Однако механизм, посредством которого фенофибрат благотворно влияет на состояние периферических нервов у лиц с нарушениями углеводного обмена, до сих пор остается белым пятном в наших знаниях о фармакологическом действии данного препарата.

С помощью новой методики мы попытались установить, обладает ли фенофибрат антиоксидантным эффектом и связано ли это свойство препарата с его способностью улучшать прогноз у пациентов с СД типа 2 и ДП.

На фоне лечения отмечалось статистически достоверное снижение уровня прооксидантной активности плазмы крови – маркера ОС, связанного с развитием ДН. Кроме того, достоверно уменьшились клинические проявления ДН по шкалам TSS (на 26%) и NIS-LL (на 19%).

Таким образом, результаты данного исследования в совокупности с результатами предыдущих исследований указывают на наличие у фенофибрата АО эффекта и способности улучшать состояние периферических нервов у пациентов с СД типа 2.

Однако полученные данные не позволяют сделать однозначный вывод, что фенофибрат улучшает на периферические отделы нервной системы только посредством влияния на ОС. Судя по всему, имеет место комплексное действие, включающее помимо антиоксидантной активности ингибирование хронического воспаления [20] и улучшение функции эндоневральных сосудов за счет гиполипидемического действия.

Комплексное действие препарата выгодно отличает его от других средств для патогенетически обоснованного лечения ДН, действие которых преимущественно направлено на один фактор патогенеза (чаще всего ОС).

Выводы

1. ПОА потенциально может быть использована в качестве маркера ОС у пациентов с СД типа 2, указывая на высокий риск развития ДН.

2. Микронизированный фенофибрат обладает АО действием и достоверно улучшает состояние периферической нервной системы у пациентов с СД типа 2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Владимиров Юрий Андреевич – академик РАН, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой медицинской биофизики факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Проскурнина Елена Васильевна – кандидат химических наук, доцент кафедры медицинской биофизики факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

Прудникова Марина Александровна – аспирант, кафедра эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Diabetes atlas IDF 2014. 6th ed.: P. 32–34.

2. Vinik A.I., Holland M.T., Le Beau J.M., Liuzzi F.J. et al. Diabetic neuropathies // Diabetes Care. 1992; Vol. 15: 1926–75.

3. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005; Vol. 293: 217–28.

4. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения : учеб. пособие. 3-е изд. перераб. и доп. М. : ГЭОТАР Медиа, 2015. С. 135.

5. Mullarkey C.J., Edelstein D., Brownee M. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes // Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990. Vol. 173. P. 932–939.

6. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L., Fantus I.G. et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2000. Vol. 97. P. 1222–1226.

7. Taniguchi K., Xia L., Goldberg H.J., Lee K.W. et al. Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice // Diabetes. 2013 Nov. Vol. 62, N 11. P. 3874–3886.

8. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: Therapeutic perspectives // Oxid. Med. Cell. Longev. 2013. Article ID 168039. 15 p.

9. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management // Pharm. Ther. 2008. Vol. 120, N 1. P. 1–34.

10. Cameron N.E., Cotter M.A. Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 1999. Vol. 45, N 2–3. P. 137–146.

11. Wang G., Liu X., Guo Q., Namura S. Chronic treatment with fibrates elevates superoxide dismutase in adult mouse brain microvessels // Brain Res. 2010 Nov 4. Vol. 1359. P. 247–255.

12. Arnaiza S.L., Travacioa M., Monserratb A.J., Cutrina J.C. et al. Chemiluminescence and antioxidant levels during peroxisome proliferation by fenofibrate // Biochim. Biophys. Acta. 1997 May 24. Vol. 1360, N 3. P. 222–228.

13. Walker A.E., Kaplon R.E., Lucking S.M., Russell-Nowlan M.J. et al. Fenofibrate improves vascular endothelial function by reducing oxidative stress while increasing endothelial nitric oxide synthase in healthy normolipidemic older adults // Hypertension. 2012 Dec. Vol. 60, N 6. P. 1517–1523.

14. Melenovsky V., Malik J., Wichterle D., Simek J. et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia // Am. Heart J. 2002 Oct. Vol. 144, N 4. P. E6.

15. Broncel M., Cieslak D., Koter-Michalak M., Duchnowicz P. et al. The anti-inflammatory and antioxidants effects of micronized fenofibrate in patients with visceral obesity and dyslipidemia // Pol. Merkur. Lekarski. 2006 May. Vol. 20, N 119. P. 547–550.

16. Tkac I., Molcanyiova A., Javorsky M., Kozarova M. Fenofibrate treatment reduces circulating conjugated diene level and increases glutathione peroxidase activity // Pharmacol. Res. 2006 Mar. Vol. 53, N 3. P. 261–264.

17. Davis T.M., Yeap B.B., Davis W.A., Bruce D.G. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the Fremantle Diabetes Study // Diabetologia. 2008 Apr. Vol. 51, N 4. P. 562–566.

18. Mihara M., Uchiyama M., Fukazawa K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL, intoxication and vitamin E deficiency // Biochem. Med. 1980. Vol. 23, N 3. P. 302–311.

19. Проскурнина Е.В., Созарукова М.М., Полимова А.М., Прудникова М.А. и др. Кинетическая хемилюминесценция как метод оценки окислительного стресса при обследовании пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Бюл. экспер. биол. 2016. № 1. С. 149–153.

20. Алексеев А.В., Проскурнина Е.В., Владимиров Ю.А. Определение антиоксидантов методом активированной хемилюминесценции // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 2. Химия. 2012. Т. 53, № 3. С. 187–193.

REFERENCES

1. Diabetes atlas IDF 2014. 6th ed.: 32–4.

2. Vinik A.I., Holland M.T., Le Beau J.M., Liuzzi F.J. et al. Diabetic neuropathies. Diabetes Care. 1992; Vol. 15: 1926–75.

3. Singh N., Armstrong D.G., Lipsky B.A. Preventing foot ulcers in patients with diabetes. JAMA. 2005; Vol. 293: 217–28.

4. Ametov A.S. Type 2 diabetes mellitus: problems and solutions: tutorial. 3nd ed. Moscow : GEOTAR Media, 2015; 135. (in Russian)

5. Mullarkey C.J., Edelstein D., Brownee M. Free radical generation by early glycation products: A mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. Biochem. Biophys. Res. Commun. 1990; Vol. 173: 932–9.

6. Du X.L., Edelstein D., Rossetti L., Fantus I.G. et al. Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing Sp1 glycosylation. Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2000; Vol. 97: 1222–6.

7. Taniguchi K., Xia L., Goldberg H.J., Lee K.W. et al. Inhibition of Src kinase blocks high glucose-induced EGFR transactivation and collagen synthesis in mesangial cells and prevents diabetic nephropathy in mice. Diabetes. 2013; Vol. 62 (11): 3874–86.

8. Hosseini A., Abdollahi M. Diabetic neuropathy and oxidative stress: Therapeutic perspectives. Oxid Med Cell Longev. 2013. Article ID 168039. 15 p.

9. Edwards J.L., Vincent A.M., Cheng H.T., Feldman E.L. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. Pharm Ther. 2008; Vol. 120 (1): 1–34.

10. Cameron N.E., Cotter M.A. Effects of antioxidants on nerve and vascular dysfunction in experimental diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 1999; Vol. 45 (2–3): 137–146.

11. Wang G., Liu X., Guo Q., Namura S. Chronic treatment with fibrates elevates superoxide dismutase in adult mouse brain microvessels. Brain Res. 2010; Vol. 1359: 247–55.

12. Arnaiza S.L., Travacioa M., Monserratb A.J., Cutrina J.C. et al. Chemiluminescence and antioxidant levels during peroxisome proliferation by fenofibrate. Biochim Biophys Acta. 1997; Vol. 1360 (3): 222–8.

13. Walker A.E., Kaplon R.E., Lucking S.M., Russell-Nowlan M.J. et al. Fenofibrate improves vascular endothelial function by reducing oxidative stress while increasing endothelial nitric oxide synthase in healthy normolipidemic older adults. Hypertension. 2012; Vol. 60 (6): 1517–23.

14. Melenovsky V., Malik J., Wichterle D., Simek J. et al. Comparison of the effects of atorvastatin or fenofibrate on nonlipid biochemical risk factors and the LDL particle size in subjects with combined hyperlipidemia. Am Heart J. 2002; Vol. 144 (4): E6.

15. Broncel M., Cieslak D., Koter-Michalak M., Duchnowicz P. et al. The anti-inflammatory and antioxidants effects of micronized fenofibrate in patients with visceral obesity and dyslipidemia. Pol Merkur Lekarski. 2006; Vol. 20 (119): 547–50.

16. Tkac I., Molcanyiova A., Javorsky M., Kozarova M. Fenofibrate treatment reduces circulating conjugated diene level and increases glutathione peroxidase activity. Pharmacol Res. 2006; Vol. 53 (3): 261–4.

17. Davis T.M., Yeap B.B., Davis W.A., Bruce D.G. Lipid-lowering therapy and peripheral sensory neuropathy in type 2 diabetes: the fremantle diabetes study. Diabetologia. 2008: Vol. 51 (4): 562–6.

18. Mihara M., Uchiyama M., Fukazawa K. Thiobarbituric acid value on fresh homogenate of rat as a parameter of lipid peroxidation in aging, CCL, intoxication and vitamin E deficiency. Biochem Med. 1980; Vol. 23 (3): 302–11.

19. Proskurnina E.V., Sozarukova M.M., Polimova A.M., Prudnikova M.A. et al. Kinetic chemiluminescence as a method of oxidative stress assessing in examination of patients with type 2 diabetes mellitus. Byulleten' eksperimental'noy biologii [Bulletin of Experimental Biology]. 2016; 1: 149–53. (in Russian)

20. Alekseev A.V., Proskurnina E.V., Vladimirov Yu.A. Antioxidants determination with activated chemiluminescence method. Bulletin of Moscow University. Series 2. Chemistry. Bulletin of Moscow University. Series 2. Chemistry. 2012; Vol. 53 (3): 187–93. (in Russian)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы, влияющие на заживление язвенных дефектов и его сроки при синдроме диабетической стопы

Е.Ю. Комелягина[1], М.Б. Анциферов[1], А.К. Волковой[1], Н.И. Сабанчиева[1], М.Ф. Зайчикова[1], Н.В. Максимов[1, 3], О.М. Уварова[2]

[1] ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы
[2] ФГАОУ ВПО «Национальный исследовательский университет “Высшая школа экономики”», Москва
[3] ГБУЗ «ГКБ № 57» Департамента здравоохранения г. Москвы

Цели – оценить сроки заживления язвенных дефектов при синдроме диабетической стопы у больных, наблюдающихся в отделении диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы в амбулаторном режиме, и выявить факторы, влияющие на них.

Материал и методы. Были проанализированы сроки заживления язвенных дефектов у пациентов, проходивших лечение в отделении диабетической стопы в 2014 г., и соотношение ран, заживших за 3, 6, 12 мес и не заживших за год. В качестве факторов, оказывающих влияние на сроки заживления, рассматривались демографические показатели (пол, возраст), параметры, относящиеся к основному заболеванию (HbA_{1c}, наличие поздних осложнений сахарного диабета) и к язвенному дефекту (длительность существования раны, форма поражения, размер, глубина, инфицирование, локализация).

Результаты. В исследуемой выборке за 3 мес заживление наступило в 39,8% случаев, за 6 мес – в 24,1%, за 12 мес – в 20,2%. Всего за год зажило 84,1% язвенных дефектов. В 15,9% случаев язвенные дефекты в течение 1 года не зажили. К факторам, достоверно замедляющим заживление, относятся сахарный диабет типа 1, возраст, нейроишемическая форма поражения и ее глубина.

Заключение. В условиях оказания специализированной помощи больным с синдромом диабетической стопы большинство язвенных дефектов в исследуемой группе (84,1%) заживают в течение 12 мес. Такие модифицируемые факторы, как инфицирование раны и ее плантарная локализация, не оказывают негативного влияния на сроки заживления при своевременном назначении антибактериальных средств и режима разгрузки.

Ключевые слова: сахарный диабет, синдром диабетической стопы, заживление язвенных дефектов, факторы, влияющие на сроки заживления хронических ран

Factors affecting time of ulcers healing in diabetic foot patients

E.Yu. Komelyagina[1], M.B. Antsiferov[1], A.K. Volkovoy[1], N.I. Sabanchieva[1], M.F. Zaychikova[1], N.V. Maksimov[1, 3], O.M. Uvarova[2]

[1] State Moscow Endocrine Dispenser
[2] National Research University “Higher School of Economics”, Moscow
[3] City Clinic # 57, Moscow

Aims – to analyze the time of ulcers healing in diabetic foot patients treating in diabetic foot department of Moscow Endocrinology Dispenser and to determine factors influencing this process.

Materials and methods. The time of ulcers healing treated in 2014 and proportion of wounds healed over 3, 6, 12 months and not healed over a year were assessed. Demographic data (gender, age), parameters of diabetes (HbA_{1c}, presence of late complications), ulcer characteristics (ulcer duration, type of lesion, depth, infection, localization) were analyzed.

Keywords: diabetes mellitus, diabetic foot syndrome, time of ulcer

Results. 39.8% of ulcers were healed in 3 months, 24.1% in 6 and 20.2% in 12 months. Totally during the year 84.1% of ulcers were healed. 15.9% of ulcers were not healed in a year. Type 1 of diabetes, patient's age and ulcer depth significantly delayed healing time.

Conclusion. The majority of ulcers (84.1%) were healed in conditions of specialized care for diabetic foot patients. Such modified factors as infection and plantar localization have no negative impact on healing time if antibacterial treatment and off- loading are administered in time.

healing, factors affecting ulcer healing

Синдром диабетической стопы (СДС) – позднее осложнение сахарного диабета (СД), которое определяется как наличие язвенного дефекта или деструкции глубоких тканей на фоне нейропатии и/или нарушения магистрального кровотока в нижних конечностях различной степени тяжести [3]. Лечение больных с СДС имеет продолжительный характер, сопряжено с высокими затратами и снижением качества жизни как самих больных, так и их родственников [9]. Кроме того, СДС – основная причина, приводящая к ампутации конечностей на уровне голени и бедра [12]. В последние годы этому осложнению уделяется большое внимание. В 1996 г. была создана Международная группа по изучению диабетической стопы (International Working Group of Diabetic Foot), которая объединяет эндокринологов, хирургов, сосудистых хирургов, ортопедов с целью обсуждения актуальных проблем и обмена опытом. Кроме того, в 1998 г. была создана еще одна рабочая группа по изучению СДС (Diabetic Foot Study Group) в рамках Европейской ассоциации по изучению СД (European Association of Study of Diabetes). Усилиями этих групп было издано Международное соглашение по диабетической стопе с экспертной оценкой и рекомендациями по ведению данной категории больных. В этом документе определены основные ключевые пункты ведения пациентов с СДС: раннее обращение за специализированной помощью, разгрузка пораженной конечности, восстановление магистрального кровотока, своевременное назначение антибактериальной терапии [3]. Однако, как было справедливо отмечено в одной публикации, данные рекомендации основаны скорее на экспертной оценке, а не на клинических исследованиях, в силу того, что таких исследований практически нет [8]. Действительно, работ по оценке исходов язвенных дефектов при СДС в условиях оказания специализированной помощи, основанных на вышеуказанных рекомендациях, очень мало. Между тем на фоне снижения количества высоких ампутаций нижних конечностей проблема заживления хронических ран при СДС продолжает оставаться актуальной. Прежде всего, из-за длительности сроков лечения. В этой связи клинический интерес представляют анализ сроков заживления хронических ран при СДС в условиях оказания специализированной помощи и выявление влияющих на них факторов.

Целью настоящей работы были анализ сроков заживления язвенных дефектов при СДС у больных, наблюдающихся в отделении диабетической стопы ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы в амбулаторном режиме, и выявление факторов, влияющих на эти сроки.

Материал и методы

Для анализа были выбраны пациенты с СДС, проходившие лечение в амбулаторном режиме в отделении диабетической стопы в 2014 г. Всем пациентам на первичной консультации проводилась скрининговая оценка состояния периферической чувствительности (тактильной, болевой, вибрационной, температурной, коленных и ахилловых рефлексов) и магистрального кровотока (пальпация тибиальных артерий с определением лодыжечно-плечевого индекса). По результатам обследования диагностировалась нейропатическая или нейроишемическая форма СДС. Лечение язвенных дефектов осуществлялось в зависимости от формы СДС, глубины раны по классификации Вагнера (Wagner), наличия и степени ее инфицирования. Всех больных с язвенными дефектами на фоне снижения или отсутствия магистрального кровотока в пораженной конечности курировались совместно с сосудистым хирургом, который определял объем дообследования и вид оперативного восстановления магистрального кровотока в отделении сосудистой хирургии. При плантарном расположении язвенных дефектов всем больным в обязательном порядке назначался режим разгрузки пораженной конечности.

Было проанализировано соотношение ран, заживших через 3, 6, 12 мес и не заживших в течение 1 года. Рана считалась зажившей в случае наступления полной эпителизации без хирургического вмешательства. Рана считалась не зажившей, если заживление наступило после хирургического вмешательства (ампутация на любом уровне, ортопедическая хирургическая коррекция стопы) или при отсутствии полной эпителизации за 12 мес.

В качестве возможных факторов, влияющих на сроки заживления ран, рассматривались следующие показатели.

1. Демографические данные (пол, возраст).
2. Параметры, относящиеся к основному заболеванию:
   2.1. Степень контроля СД (уровень HbA_{1c}).
   2.2. Наличие пролиферативной стадии диабетической ретинопатии (ДПР).
   2.3. Наличие терминальной стадии диабетической нефропатии (ДН).

Наличие и тяжесть диабетической ретинопатии и нефропатии оценивались на основании заключений окулиста и нефролога.

3. Параметры, относящиеся к язвенному дефекту.
   3.1. Длительность существования раны. Данный показатель вычислялся на основании анамнестических данных о дате возникновения раны со слов пациента и дате первичного визита с имеющимся язвенным

дефектом в отделение диабетической стопы. По длительности существования язвенные дефекты были разделены на следующие группы: 30, 31–90, 91–180, 181–365 и >365 дней.

3.2. Форма СДС: нейропатическая или нейроишемическая. Диагностировалась на основании данных объективной оценки состояния периферической чувствительности и магистрального кровотока нижних конечностей.

3.3. Расположение язвенного дефекта: плантарно или не плантарно (тыл стопы или пальцев стопы, межпальцевые промежутки и т.д.).

3.4. Размер раны. Площадь раны определялась при помощи планиметрии. Язвенные дефекты были ранжированы следующим образом: <1, 1–5 и >5 см^2.

3.5. Глубина раны определялась в соответствии с классификацией Вагнера (Wagner): I степень – поверхностная рана без вовлечения подкожно-жировой клетчатки; II степень – процесс захватывает подкожно-жировую клетчатку, мягкие ткани; III степень – вовлечение связочно-суставного аппарата, костей; IV степень – некроз всех структурных элементов отдельных частей стопы (часть пальца, палец); V степень – некроз всех структурных элементов части стопы или всей стопы [11].

3.6. Инфицирование раны диагностировалось на основании наличия двух и более признаков при первичном обращении пациента: локальная гипертермия, гиперемия и отек окружающих тканей, отделяемое гнойного характера, боль в области раны пульсирующего характера, неприятный запах из раны, системное повышение температуры, лимфангиит [4, 7].

Методы статистической обработки данных

Сравнение групп проводилось при помощи таблиц сопряженности с вычислением критерия χ^2 (при номинальных переменных) и критерия Стьюдента (при непрерывных переменных). Различия считались статистически значимыми при уровне $p<0,05$.

Для выявления факторов, потенциально способных оказывать достоверное влияние на сроки заживления язвенных дефектов, был использован метод регрессии Кокса. При этом в данной модели в качестве объекта выступала вся когорта больных с СДС, проходивших лечение в исследуемый период времени. В качестве события рассматривалось заживление язвенного дефекта. В качестве времени: 1) в случае заживления – время от первичного обращения в клинику (начало лечения) до полной эпителизации раны; 2) если заживление не наступило в исследуемый период – время от начала лечения до окончания исследования; 3) если заживление наступило после хирургического вмешательства – время от начала лечения до даты выполнения вмешательства; 4) если связь с пациентом была утрачена – время от начала лечения до даты последнего визита в клинику.

На предварительном этапе работы проводили корреляционный анализ для выявления возможного сильного взаимного влияния параметров. Применялись коэффициенты корреляции Пирсона и Спирмена. При выявлении между переменными коэффициента корреляции ≥0,5 одновременное использование этих переменных в регрессии Кокса не проводилось [2].

Результаты

В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов с СДС, участвовавших в исследовании

Согласно данным, представленным в табл. 1, подавляющее большинство (60%) пациентов обращалось за специализированной помощью в течение 30 дней с момента возникновения раны. Однако были и больные с язвенными дефектами, существовавшими более 1 года (4,6%). В исследуемой группе большинство (74%) повреждений было в пределах кожи и подкожной клетчатки (II степени по классификации Вагнера), не превышало 1 см^2 (48%), располагалось на подошвенной поверхности (39%). Около $^1/_3$ ран было инфицировано при первичном обращении, что потребовало назначения системных антимикробных препаратов. Все пациенты с СДС имели выраженные признаки нарушения чувствительности, у 20% было диагностировано нарушение магистрального кровотока, у 66 (14,8%) была выявлена пролиферативная стадия ДПР, у 9 (2%) – терминальная стадия ХПН.

В течение исследуемого периода заживление отмечено в 84% случаев в общей группе пациентов с СДС. В 7 (1,6%) случаях потребовалось выполнить ампутации в пределах стопы. Ампутации выше голеностопного сустава были проведены в 6 (1,3%) случаях, из них на уровне голени – в 2 (0,4%) случаях, на уровне бедра – у 4 (0,9%) пациентов. Смерть от сердечно-сосудистых осложнений наступила в 2 (0,4%) случаях.

В табл. 2 и на рис. 1 представлены данные о сроках заживления язвенных дефектов у больных СД за 12 мес наблюдения.

Большинство (40%) язвенных дефектов зажило за 3 мес, более 60% за полгода и 84% за 1 год. В 16% (15,9%) случаев не удалось достичь заживления даже за 1 год.

В табл. 3 отражен сравнительный анализ клинических характеристик пациентов с СДС и параметров самих язвенных дефектов, заживших за 3, 6, 12 мес и не заживших за 1 год.

Согласно полученным данным, язвенные дефекты, зажившие в течение 3 мес, протекали на фоне адекватного магистрального кровотока в нижних конечностях, были менее глубокими (I, II степени по классификации Вагнера), меньшего размера и не имели признаков инфицирования. По такому параметру, как локализация, достоверных отличий между группами не получено. Также язвенные дефекты, зажившие за 3 мес, отличались меньшей длительностью существования. Среди хронических ран, заживших за 3 мес, большинство существовало в пределах 30 дней. Практически не было ран, длительность которых до обращения за специализированной помощью превышала 3 мес.

Для выявления предикторов заживления язвенных дефектов использовалась модель регрессии Кокса.

На предварительном этапе проводился корреляционный анализ для выявления взаимосвязей между отдельными переменными. Была выявлена слабая корреляция между такими параметрами, как размер, глубина, инфицированность и длительность существования язвенных дефектов (табл. 4). Также слабо коррелировали такие поздние осложнения, как

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов с синдромом диабетической стопы

Параметр	Значение
Общее количество пациентов (*n*)	348
Общее количество язвенных дефектов	432 (100%)
Средний возраст пациентов, годы	63,9±11,0
Пол (М/Ж, %)	49/51
Наличие СД типа 1/2, %	9/91
HbA_{1c}, %	7,96±1,51
Количество нейропатических язвенных дефектов	345 (79,2%)
Количество нейроишемических язвенных дефектов	87 (20,1%)
Количество больных с терминальной почечной недостаточностью	9 (2%)
Количество больных с пролиферативной стадией диабетической ретинопатии	66 (14,8%)
Количество больных с длительностью существования язвенного дефекта (дни)*	
≤30	260 (60,2%)
31–90	69 (16%)
91–180	35 (8,1%)
181–365	25 (5,8%)
>365	20 (4,6%)
Локализация язвенного дефекта*:	
плантарная	170 (39,4%)
не плантарная	97 (22,5%)
Количество больных с глубиной язвенного дефекта по классификации Вагнера:	
I степени	33 (7,6%)
II степени	321 (74,3%)
III степени	66 (15,3%)
IV степени	12 (2,8%)
Количество пациентов с площадью (см^2) язвенного дефекта*:	
<1	209 (48,4%)
1–5	55 (12,7%)
>5	15 (3,5%)
Количество больных с инфицированием язвенного дефекта при первичном обращении	129 (29,9%)

Примечание. *Данные представлены как среднее (M) ± стандартное отклонение (SD) или как абсолютное значение (n) и его частотное распределение, выраженное в процентах.*

** Сумма может не быть равна 100% из-за пропущенных значений.*

Таблица 2. Кумулятивный показатель количества язвенных дефектов, заживших за 3, 6, 12 мес и не заживших за 1 год

Сроки заживления, дни	Кумулятивный %
≤90	39,8
91–180	63,9
181–365	84,1
≥366 (не зажившие за 365)	100

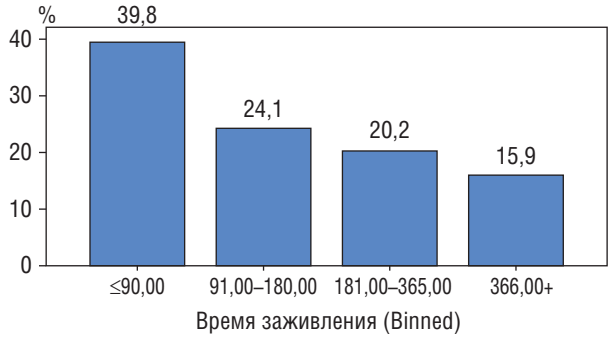


Рис. 1. Соотношение количества язвенных дефектов (%), заживших за 3, 6, 12 мес и не заживших за 1 год

терминальная стадия хронической почечной недостаточности и пролиферативная стадия ретинопатии (r=0,2294; p=0,001), возраст и форма СДС (r=0,298; p<0,000) и возраст с нейроишемической формой СДС (r=0,276; p<0,000). Выявленная взаимосвязь позволяла одновременно использовать указанные переменные в качестве независимых предикторов в регрессии Кокса.

Согласно данным, полученным с использованием метода регрессии Кокса, у пациентов с СД типа 1 язвенные дефекты заживают медленнее (рис. 2). Кроме того, с увеличением возраста скорость заживления ран снижается. Негативно влияют на скорость заживления глубина раны и ее размер. Снижение кровотока достоверно замедляет скорость заживления ран (p=0,04). Не выявлено достоверного влияния длительности существования раны до обращения на сроки заживления. Однако следует отметить, что этот параметр тесно связан с глубиной и размером ран, что, несомненно, повлияло на полученный результат. На рис. 3 представлены графики скорости заживления ран различной длительности. Вероятность заживления ран, длительность которых превысила 1 год до обращения за специализированной помощью, значительно хуже по сравнению с ранами, длительность которых не превышала 3 мес или варьировала от 3 до 12 мес.

Такие характеристики язвенного дефекта, как локализация раны и ее инфицирование, в нашем исследовании не оказывали значимого отрицательного воздействия на скорость заживления.

Обсуждение

Проблема сроков заживления язвенных дефектов при СДС актуальна как для эндокринологов, так и для хирургов. В этой связи выявление факторов, замедляющих заживление или, напротив, ускоряющих его, представляет несомненный интерес для клиницистов. Целями нашей работы были анализ сроков заживления язвенных дефектов и выявление факторов, влияющих на эти сроки. По полученным данным за 3, 6 и 12 мес заживление наступает в 39,8; 63,9 и 84,1% случаев соответственно. В 15,9% случаев раны не заживают в течение года. Таким образом, в течение года заживление ран достигается в 84% случаев. Для сравнения в Ноттингеме

Таблица 3. Сравнительная характеристика пациентов с синдромом диабетической стопы и параметров язвенных дефектов, заживших за 3, 6, 12 мес и не заживших за 1 год

Параметр	Сроки заживления, дни				*p*
	≤90 (*n*=150)	91–180 (*n*=91)	181–365 (*n*=76)	незажившие язвы (*n*=60)	
Пол, *n* (%)					Н/д
М	67 (34)	53 (28)	42 (22)	31 (16)	
Ж	83 (45)	38 (21)	34 (19)	29 (16)	
Возраст, годы (*M*±*SD*)	63,4±10,3	63,2±11	63,9±10,1	62,8±10,4	Н/д
Тип С, *n* (%)					Н/д
1	15 (42)	8 (20)	6 (17)	7 (19)	
2	135 (39)	83 (24)	70 (21)	53 (16)	
HbA_{1c}, % (*M*±*SD*)	8,0±1,7	8,0±1,2	8,0±1,7	8,0±1,5	Н/д
Длительность язвенного дефекта (дни; *n*, %):					
≤30	134 (54)	67 (27)	36 (15)	11 (4)	0,0001
31–90	15 (25)	19 (32)	18 (30)	8 (13)	
91–180	0 (0)	5 (17)	16 (55)	8 (28)	
181–365	1 (0,7)	0 (0)	6 (24)	18 (72)	
>365	0 (0)	0 (0)	0(0)	15 (25)	
Количество больных с СДСн, *n* (%)	129 (42)	75 (25)	57 (19)	43 (14)	0,03
Количество больных с СДСни, *n* (%)	21 (28)	16 (21)	19 (27)	17 (24)	Н/д
Количество больных с ХПНт, *n* (%)	2 (20)	2 (20)	1 (10)	5 (50)	Н/д
Количество больных с ПДР, *n* (%)	24 (38)	23 (36)	9 (14)	8 (13)	Н/д
Плантарная локализация раны, *n* (%)	51 (32)	41 (26)	41 (26)	26 (16)	Н/д
Глубина раны по Вагнеру (*n*, %)*:					
I	28 (91)	1 (3)	1 (3)	1 (3)	0,0001
II	113 (40)	75 (27)	53 (19)	41 (15)	
III	6 (11)	13 (23)	21 (37)	17 (30)	
IV	0 (0)	0 (0)	1 (50)	1 (50)	
Размер ($см^2$) раны (*n*, %)*:					
<1	82 (41)	53 (27)	35 (18)	28 (14)	0,001
1–5	7 (14)	11 (22)	16 (31)	17 (33)	
>5	3 (20)	4 (27)	5 (33)	3 (20)	
Инфицирование раны (*n*, %)*:					
есть	29 (24)	34 (28)	28 (23)	32 (26)	0,001
нет	63 (45)	33 (24)	27 (19)	16 (12)	

Примечание. ** Сумма может быть не равна 100% из-за пропущенных значений. Н/д – нет достоверных отличий; ЯД – язвенный дефект; СДСн – нейропатическая форма СДС; СДСни – нейроишемическая форма СДС; ХПНт – терминальная стадия хронической почечной недостаточности; ПДР – пролиферативная стадия диабетической ретинопатии.*

Таблица 4. Корреляция между различными параметрами язвенных дефектов (коэффициенты корреляций)

Параметр	Размер язвы	Длительность	Глубина	Наличие инфекции
Размер язвы	1,000	0,253*	0,191*	0,313*
Длительность	0,253*	1,000	0,221*	0,205*
Глубина	0,191*	0,221*	1,000	0,323*
Наличие инфекции	0,313*	0,205*	0,323*	1,000

** p<0,01.*

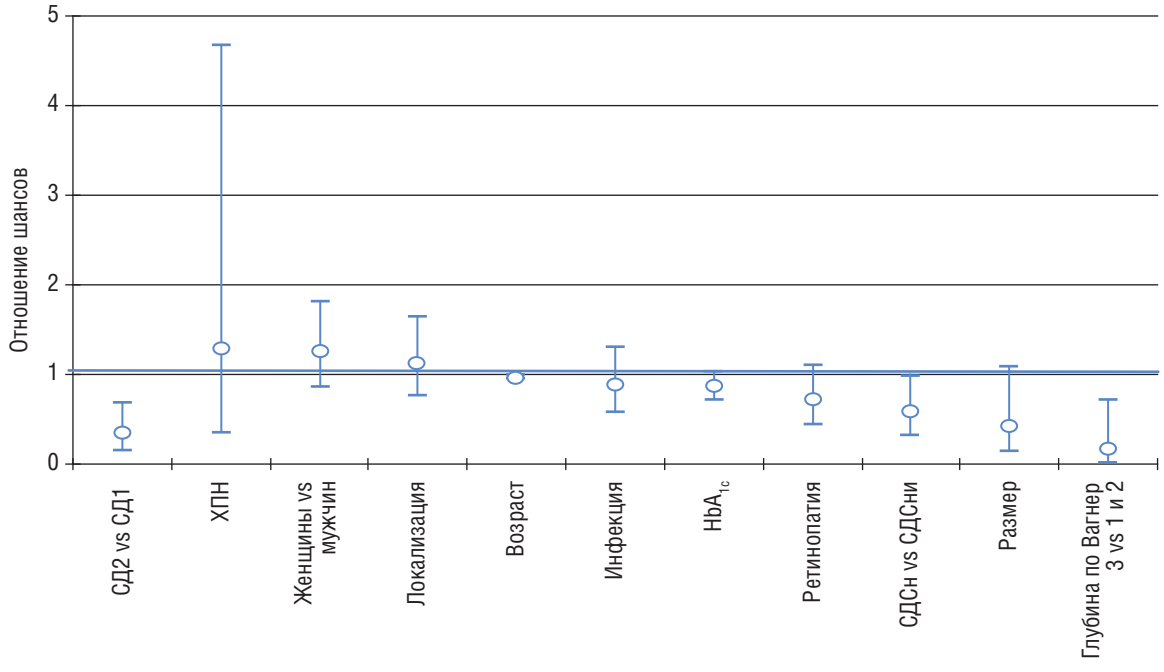


Рис. 2. Факторы, влияющие на сроки заживления язвенных дефектов при СДС, согласно данным модели регрессии Кокса

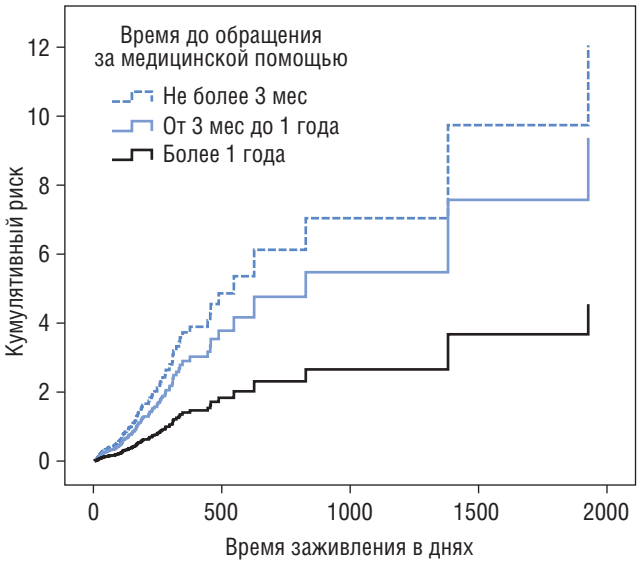


Рис. 3. Время до заживления язвенных дефектов при длительности существования до 90 дней, до 365 дней и свыше 1 года

(Великобритания) за 6 и 12 мес заживление наступает в 55% и 66% случаев соответственно [6]. По данным амбулаторного кабинета диабетической стопы в ЮЗАО г. Москвы, за 3, 6 и 12 мес заживление наступает у 34, 51 и 65% пациентов соответственно [5]. Следует отметить, что на полученный результат (84% заживших ран за 12 мес) влияет клиническая характеристика и самих пациентов, и язвенных дефектов при первичном обращении. Большинство раневых дефектов протекало на фоне адекватного магистрального кровотока. Это отличает нашу выборку от приведенных в литературе когорт пациентов, у которых частота нейроишемической формы СДС составляет 34–50% [3, 10]. Ишемия конечности, особенно в сочетании с инфекцией, достоверно ухудшает прогноз течения раневого процесса [10]. Наши данные также продемонстрировали негативное влияние нарушенного кровотока на исход: высокие ампутации выполнены только у больных с нарушением магистрального кровотока. Кроме того, нарушение магистрального кровотока достоверно замедляет скорость заживления ран.

Не получено достоверного влияния на сроки заживления инфицирования раны и ее локализации. Объяснить это можно тем, что больным с признаками инфицирования раны назначается системная антибиотикотерапия до получения результатов микробиологического исследования. Кроме того, в обязательном порядке проводится обработка раны с удалением всех нежизнеспособных тканей и назначением средств местной терапии, способствующих элиминации возбудителя инфекции. Отсутствие влияния локализации раны на сроки ее заживления в нашем исследовании, вероятно, связано с тем, что всем больным с плантарной локализацией язвенных дефектов назначался режим разгрузки пораженной конечности. Поскольку больные получают помощь в амбулаторном режиме, нельзя быть до конца уверенными, что пациент полностью соблюдает предписанный режим. Однако полученные результаты дают возможность предположить, что большинство пациентов режим разгрузки выполняет.

Одним из значимых факторов, влияющих как на исход течения раны, так и на сроки заживления, оказывается терминальная стадия хронической почечной недостаточности [1]. В нашей когорте таких пациентов было всего 9 человек, в связи с чем достоверного влияния этого фактора не получено.

Факторы, достоверно влияющие на скорость заживления, можно условно разделить на неизменяемые (по нашим дан-

ным, это СД типа 1 и возраст пациента) и модифицируемые (глубина и размер раны). Глубина и размер хронических ран связаны с длительностью их существования. Это те факторы, на которые можно и нужно влиять для сокращения сроков заживления язвенных дефектов при СДС. Действительно, для ран, заживших в течение 3 мес, характерным было раннее обращение, что сопровождалось меньшей тяжестью поражения. При этом часть раневых дефектов (в исследуемой когорте 36,6%) не соответствует понятию хронической раны, так как от возникновения раны до ее заживления проходит менее 2 мес. Следует отметить, что в ряде случаев как своевременное обращение, так и проводимые лечебные мероприятия не приводят к заживлению в максимально короткие сроки. Это происходит, по нашим данным, у 16% пациентов, которые представляют отдельную категорию пациентов, требующих дополнительного анализа. В целом в большинстве случаев раннее обращение, обеспечение режима разгрузки пораженной конечности, борьба с инфекцией, восстановление кровотока способствуют заживлению язвенных дефектов, что приводит к минимальному количеству высоких ампутаций нижних конечностей [8].

Таким образом, полученные данные позволяют сделать следующие **выводы**:

1. 39,8% язвенных дефектов у больных с СДС заживает за 3 мес, 63,9% за 6 мес, 84,1 за 12 мес.

2. Факторы, замедляющие сроки заживления: СД типа 1, возраст, глубина и размеры раны, снижение магистрального кровотока в пораженной конечности.

3. Достоверного влияния на скорость заживления таких факторов, как инфицирование при первичном обращении и плантарная локализация раны в условиях оказания специализированной помощи в амбулаторном режиме, не выявлено.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Комелягина Елена Юрьевна – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог высшей категории, заведующая отделением «Диабетическая стопа» ГБУЗ г. Москвы «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы, главный внештатный специалист эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы, врач высшей квалификационной категории, заслуженный врач РФ

Волковой Артем Константинович – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог высшей категории, сотрудник отделения «Диабетическая стопа» ГБУЗ г. Москвы «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы

Сабанчиева Нурия Исмаиловна – врач-эндокринолог первой категории, сотрудник отделения «Диабетическая стопа» ГБУЗ г. Москвы «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы

Зайчикова Марина Федоровна – врач-эндокринолог, сотрудник отделения «Диабетическая стопа» ГБУЗ г. Москвы «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы

Максимов Никита Владимирович – сосудистый хирург высшей категории, сотрудник отделения «Диабетическая стопа» ГБУЗ г. Москвы «Эндокринологический диспансер» Департамента здравоохранения г. Москвы

Уварова Ольга Михайловна – ведущий эксперт института анализа предприятий и рынков/лаборатории анализа проблем конкурентоспособности предприятий; старший преподаватель факультета бизнеса и менеджмента/школы бизнес-информатики/кафедры бизнес-аналитики НИУ «Высшая школа экономики»

ЛИТЕРАТУРА

1. Бублик Е.В. Поражения нижних конечностей у больных сахарным диабетом с терминальной стадией хронической почечной недостаточности : дис. … канд. мед. наук. М., 2007.

2. Бурдяк А.Я. Применение метода «Анализ наступления события (Event History Analysis)» с помощью пакета SPSS // Spero. 2007. № 6. С. 189–202.

3. Международное соглашение по диабетической стопе. М. : Берег, 2000.

4. Светухин А.М., Земляной А.Б., Блатун Л.С. Особенности инфекционного процесса и тактика антибактериальной терапии в комплексном хирургическом лечении больных с синдромом диабетической стопы // В сборнике лекций для врачей «Актуальные вопросы патогенеза, диагностики и лечения поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом» / под ред. М.Б. Анциферова. М., 2003.

5. Удовиченко О.В., Берсенева Е.А. Эффективность амбулаторного лечения синдрома диабетической стопы в повседневной практике кабинета «Диабетическая стопа»: когортное исследование // Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 107–112 .

6. Jeffcoate W.J., Chipchase S.Y., Ince P., Game F.L. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures // Diabetes Care. 2006. Vol. 29, N 8. P. 1784–1787.

7. Lipsky B., Berendt A. Diagnosing and treatment of diabetic foot infections. Guidelines for diabetic foot infections // Clin. Infect. Dis. 2004. Vol. 39. P. 885–910.

8. Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J., Jude E., Piggesi A. et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study // Diabet. Med. 2008. Vol. 25. P. 700–707.

9. Stock K., Vanderplas A., Tafesse E., Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes // Diabetes Care. 2008. Vol. 27. P. 2129–2134.

10. Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J., Jude E. et al. High prevalence of ischemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from Eurodiale study // Diabetologia. 2007. Vol. 50. P. 18–25.

11. Wagner F.W. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment // Foot Ankle Clin. 1981. Vol. 2. P. 64–122.

12. Wrobel J.S., Mayfield J.A., Reiber G.E. Geographic variation of lower-extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the Medicare population // Diabetes Care. 2001. Vol. 24, N 5. P. 860–864.

REFERENCES

1. Bublik E.V. Lower Extremity lesions in diabetic patients with end-stage chronic renal failure: dissertation of the candidate of medical sciences. Moscow, 2007. (in Russian)

2. Burdyak A.Ya. Application of the «Occurrence of an event analysis (Event History Analysis)» with the help of SPSS. Spero. 2007; 6: 189–202. (in Russian)

3. International agreement on the diabetic foot. Moscow: Bereg; 2000. (in Russian)

4. Svetukhin A.M., Zemlyanoy A.B., Blatun L.S. Features of infection and antibiotic therapy tactics in complex surgical treatment of patients with diabetic foot syndrome. In: Doctors lectures collection "Actual questions of the pathogenesis, diagnosis and treatment of lower limb lesions in diabetic patients" / ed. by M.B. Antsiferov. Moscow, 2003. (in Russian)

5. Udovichenko O.V., Berseneva E.A. Effectiveness of out-patient treatment of diabetic foot syndrome in daily practice "Diabetic Foot": a cohort study. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2014; 3: 107–12. (in Russian)

6. Jeffcoate W.J., Chipchase S.Y., Ince P., Game F.L. Assessing the outcome of the management of diabetic foot ulcers using ulcer-related and person-related measures. Diabetes Care. 2006. Vol. 29, N 8. P. 1784–1787.

7. Lipsky B., Berendt A. Diagnosing and treatment of diabetic foot infections. Guidelines for diabetic foot infections. Clin Infect Dis. 2004; Vol. 39: 885–910.

8. Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J., Jude E., Piggesi A. et al. Delivery of care to diabetic patients with foot ulcers in daily practice: results of the Eurodiale Study, a prospective cohort study. Diabet. Med. 2008; Vol. 25: 700–7.

9. Stock K., Vanderplas A., Tafesse E., Chang E. Costs of lower-extremity ulcers among patients with diabetes. Diabetes Care. 2008; Vol. 27: 2129–34.

10. Prompers L., Huijberts M., Apelqvist J., Jude E. et al. High prevalence of ischemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe. Baseline results from Eurodiale study. Diabetologia. 2007; Vol. 50: 18–25.

11. Wagner F.W. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment. Foot Ankle Clin. 1981; Vol. 2: 64–122.

12. Wrobel J.S., Mayfield J.A., Reiber G.E. Geographic variation of lower-extremity major amputation in individuals with and without diabetes in the Medicare population. Diabetes Care. 2001; Vol. 24 (5): 860–4.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Инсулинотерапия СД типа 2: эффективность, профиль безопасности и переносимость Ринсулина Р и Ринсулина НПХ

Е.А. Соломина

Комитет по здравоохранению Ленинградской области, Санкт-Петербург

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения: «Сахарный диабет – эпидемия исключительно сложного по своей природе неинфекционного заболевания, часто имеющего трагические исходы». Темпы распространения сахарного диабета в мире постоянно увеличиваются. В настоящее время хорошо изучена эффективность различных групп сахароснижающих препаратов. По результатам проведенного исследования, Ринсулин Р и НПХ обладают хорошим профилем безопасности и переносимости, а также удобны в использовании, что отметили пациенты. Все эти преимущества в совокупности не только способствуют улучшению гликемии, но и повышают комплайентность в лечении пациентов с сахарным диабетом типа 2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, сахароснижающие препараты, инсулинотерапия, гликемия, рандомизированные пациенты, гликемический контроль

Insulin therapy of type 2 diabetes mellitus: effectiveness, safety and tolerability profile of Rinsulin R and Rinsulin NPH

E.A. Solomina Health Committee of the Leningrad Region, St. Petersburg

According to experts of the world Health organization, «diabetes – the epidemic is extremely complex by nature non-communicable diseases, often with tragic outcomes». The spread of diabetes mellitus (DM) worldwide is constantly increasing. Currently well studied the performance of different groups of antidiabetic drugs. The results of these studies, Rinsulin R and NPH have a good safety profile and tolerability, as well as convenient to use, which was noted by the patients. All these benefits together contribute to not only improve glycemia, but also increase competence in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, antihyperglycemic drugs, insulin therapy, glycemia, randomized patients, glycemic control

По мнению экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ): «Сахарный диабет – эпидемия исключительно сложного по своей природе неинфекционного заболевания, часто имеющего трагические исходы». Темпы распространения сахарного диабета (СД) в мире постоянно увеличиваются. По прогнозам Международной диабетологической федерации (IDF), к 2030 г. количество больных СД **достигнет 552 млн** (среди лиц в возрасте 20–79 лет) [1]. Однако уже в следующем издании IDF отмечается, что прогнозируемое количество пациентов с диагнозом СД достигнет **592 млн** [2]. Течение СД характеризуется развитием и прогрессированием макро- и микрососудистых осложнений и поражений. Смертность у больных СД в 2 раза выше, чем без СД [3]. Риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний может увеличиться в 5 раз [4].

В настоящее время хорошо изучена эффективность различных групп сахароснижающих препаратов (табл. 1) [5, 6]. В «Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [5] определено место каждой группы препаратов в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

Более чем 90-летний опыт применения инсулинотерапии в лечении больных СД доказал:

- хорошие гликемические эффекты (см. табл. 1);

Таблица 1. Эффективность различных видов сахароснижающей терапии

Вид терапии	Степень снижения HbA_{1c}, %	Среднее снижение HbA_{1c}, %*
Метформин	1–2	1,5
Препараты сульфонилмочевины	1–2	1,5
Глиниды	0,5–1,5	1
Ингибиторы ДПП-4	0,5–1,0	0,75
Агонисты рецепторов ГПП-1	0,8–1,8	1,3
Ингибиторы L-гликозидаз	0,5–0,8	0,65
Ингибиторы НГЛТ	0,8–0,9	0,85
Инсулин	1,5–3,5	2,5

Примечание. ** Данный показатель рассчитан как среднее между максимальным и минимальным снижением HbA_{1c} (%). Здесь и в табл. 2–5: ДПП-4 –дипептидилпептидаза-4, ГПП-1 – глюкагоноподобный пептид-1, НГЛТ – натрий-глюкозные котранспортеры.*

- высокую эффективность;
- снижение риска микро- и макрососудистых осложнений;
- отсутствие противопоказаний и ограничений в дозе и т.д.

Таким образом, **целью** работы было подтверждение эффективности и безопасности инсулинотерапии препаратам и Ринсулин Р (регистрационный номер ЛП-001511) и Ринсулин НПХ (регистрационный номер ЛП-001560), производимыми ООО «ГЕРОФАРМ», Россия.

Материал и методы

В наблюдательное исследование методом простой рандомизации были распределены 217 пациентов с верифицированным диагнозом СД типа 2, проживающих в Санкт-Петербурге и Ленинградской области.

Критерии включения:

- верифицированный диагноз СД типа 2;
- отсутствие достижения целевых значений гликемии на фоне проводимой сахароснижающей терапии (таблетированной или инсулинотерапии);
- отсутствие тяжелых соматических патологий, влияющих на гликемические показатели.

Критерии исключения:

- СД типа 1;
- невозможность проведения инсулинотерапии;
- необходимость планового оперативного вмешательства;
- острые интеркурентные или обострение хронических заболеваний;
- тяжелые осложнения СД;
- ожирение II степени и более;
- выраженные когнитивные нарушения.

Основные демографические характеристики представлены в табл. 2. Оценка гликемии проводилась по записям дневников самоконтроля и клиническим проявлениям гипо- и гипергликемии, а также уровням:

- гликемии натощак;
- постпрандиальной гликемии;
- HbA_{1c}.

Длительность наблюдения составила 3 мес, частота визитов – 2 раза в месяц.

Таблица 2. Демографическая и клиническая характеристика рандомизированных пациентов

Показатель	Характеристика
Количество человек:	217
мужчины	65
женщины	152
Возраст, годы	63,04±4,7
Min	38
Max	88
ИМТ, %:	
недостаток массы тела	0
норма	4,6
избыточная масса тела	4,2
ожирение I степени	91,2

Такие параметры, как клиника метаболической декомпенсации, динамика массы тела и осложнения СД, в ходе исследования не учитывались.

Статистический анализ

Для статистической обработки результатов использовалось программное обеспечение SPSS Statistict 20. Результаты представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение исследуемых показателей (при нормальном распределении данных), при асимметричном – как медиана (нижний и верхний квартиль). Статистическая значимость определялась с помощью двустороннего сравнения, достоверными считали показатели при $p<0,05$, при $0,05 \leq p<0,1$ – наличие тенденции.

Результаты и обсуждение

При анализе возрастного состава пациентов отмечено, что преобладающее большинство составили лица в возрасте от 51 до 70 лет – более 68%, а меньше всего пациентов в возрасте от 40 до 50 и старше 80 лет – 2 и 4% соответственно (рис. 1).

При анализе данных по длительности заболевания выявлено, что большинство (43%) пациентов болели СД более 20 лет. Таким образом, больных с впервые выявлен-

Ринсулин® НАДЕЖНЫЙ КОНТРОЛЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ

Субстанция инсулина, опережающая международные стандарты* по степени очистки от примесей

Современные формы выпуска и доставки:

- Заполненные шприц-ручки
- Картриджи
- Флаконы

Телефон горячей линии: **8-800-333-43-76**
(звонок по России бесплатный)

ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

РУ № ЛП-001511

РУ № ЛП-001560

*Допустимый уровень примесей. ЕФ, 8-е издание, 2014 г., Ф.США, 38-е издание, 2014.

www.geropharm.ru

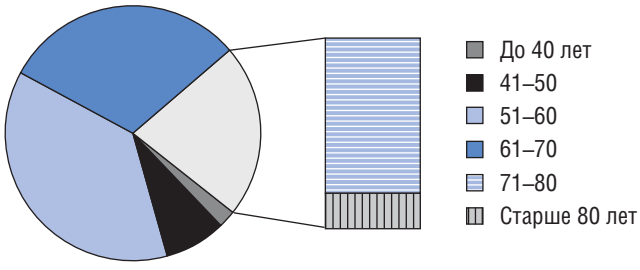


Рис. 1. Возраст обследованных

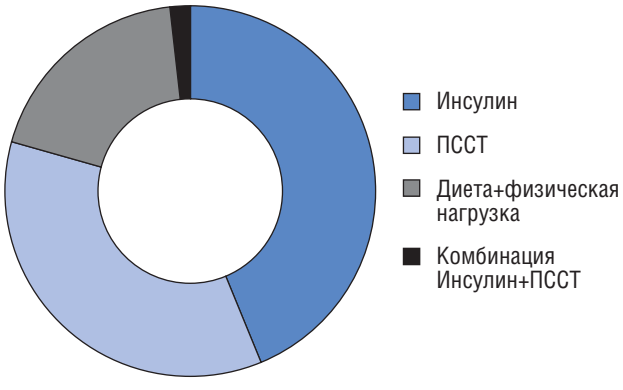


Рис. 2. Сахароснижающая терапия (анамнестические данные)

ПССТ – пероральные сахароснижающие таблетированные средства.

ным СД среди них не было, пациенты с длительностью СД до 5 лет составили 17%, 6–10 лет – 24,9%, 11–15 лет – 23,9%, 16–20 лет – 14,3%, более 20 лет – 19,9%.

При анализе углеводного обмена выявлено, что у большинства пациентов декомпенсированная форма сахарного диабета (табл. 3).

Неудовлетворительная компенсация, скорее всего, связана с определенными погрешностями в подборе метода терапии. Так, 18,9% пациентам не назначалась никакая терапия, лишь проводилась диетологическая коррекция и были даны рекомендации по увеличению физической активности. 43,8% больных находились на инсулинотерапии (рис. 2). В табл. 4 представлены лекарственные препараты, применяемые для коррекции гликемии до включения пациентов в исследование.

Несмотря на плохую компенсацию по основным показателям углеводного обмена (см. табл. 3), а также согласно современным рекомендациям [5], которые предлагают не только увеличивать дозу препарата, но и использовать комбинированное лечение, лишь 35,1% пациентов на момент рандомизации получали комбинированную терапию. Основные комбинации:

- метформин и диабетон – 29,6%;
- метформин и глибенкламид – 7,5%;
- метформин и глидиаб – 3,7%;
- метформин и манинил – 48,1;
- метформин и амарил – 3,7%;
- метформин и глибомет –3,7%;
- галвус и диабетон – 3,7%.

Согласно современным рекомендациям [5], наиболее предпочтительные комбинации представлены в табл. 5.

Нерациональными считают следующие комбинации:

- СМ и глиниды;
- аГПП-1 и иДПП-4;
- 2 препарата СМ;
- ТЗД и инсулин;
- инсулин короткого действия и иДПП-4;
- инсулин короткого действия и аГПП-4;
- инсулин короткого действия и глиниды;
- инсулин короткого действия и СМ.

После обследования и обучения все пациенты были переведены на инсулинотерапию – Ринсулин Р и Ринсулин НПХ. Согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [5], показаниями для инициации инсулинотерапии являются:

- HbA_{1c} >9% и наличие выраженной клинической симптоматики декомпенсации;
- отсутствие достижения целевых значений гликемического контроля на комбинированной терапии сахароснижающими таблетированными препаратами, что наблюдалось у большей части пациентов, включенных в исследование;
- наличие противопоказаний к назначению или непереносимость других сахароснижающих препаратов (отмечено у незначительного числа пациентов);

Таблица 3. Показатели углеводного обмена рандомизированных пациентов

Значение гликемии, ммоль/л	Количество пациентов (в %) с различными уровнями гликемии		
	натощак	постпрандиально	HbA_{1c}
До 6	0,5	0	0
6,1–7,0	7,8	1,4	12
7,1–8,0	29,0	1,8	24,9
8,1–9,0	27,8	8,8	30,4
9,1–10,0	29,8	10,1	17,5
10,1–15,0	4,6	57,6	15,2
15,1–20,0	0,5	20,3	0
Более 20,1	0	0	0
Min	4,2	6,4	6,2
Max	17,3	20	13

Таблица 4. Лекарственные препараты, применявшиеся для коррекции гликемии до включения пациентов в исследование

Вид инсулинов	Количество пациентов, получающих терапию, абс.	Вид ПССП	Количество пациентов, получающих терапию, абс.
Биоинсулин	13	Глибомет	6
Хумулин	44	Глибенкламид	29
Инсуман	11	Амарил	3
Лантус	5	Диабетон	12
Протофан	3	Метформин	40
Инсулин базал	6	Галвус	2
Левимир	9	Глидиаб	2
Комбинация инсулинов	7	Глюконорм	1
		Глюкованс	2
		Галвус мет	1

Таблица 5. Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

Препарат	Метформин	иДПП-4	СМ/глиниды	ТЗД	аГПП-1	Базальный инсулин	иНГЛТ
Метформин		+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	Нет	+	+
СМ/глиниды	+	+		+	+	+	+
ТЗД	+	+	+		+	Нет	+
аГПП-1	+	Нет	+	+		+	Не изучена
Базальный инсулин	+	+	+	Нет	+		+
иНГЛТ	+	+	+	+	Не изучена	+	

Примечание. *ТЗД – тиазолидиндионы, СМ – сульфонилмочевина.*

- кетоацидоз;
- необходимость оперативного вмешательства, острые интеркуррентные или обострение хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена (критерий невключения в исследование).

Пациенты прошли обучение в специализированной школе для больных СД. Особое внимание было уделено:

- технике введения инсулина;
- правилам и принципам самостоятельной коррекции дозы инсулина (однако ни один пациент не воспользовался полученными знаниями и предпочитал изменять дозу препарата под контролем или по рекомендации лечащего врача);
- проявлениям гипогликемии, возможностям профилактики и при необходимости самопомощи.

Таким образом, инсулинотерапия была назначена всем пациентам, рандомизированным в исследование. Дозы для инсулинотерапии (согласно «Алгоритмам специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 2015 г.) [5] подбирали индивидуально для каждого пациента с учетом данных гликемии, длительности СД, наличия сопутствующих заболеваний, предшествующей терапии и т.д. 69,6% больных получали Ринсулин Р и Ринсулин НПХ, 29,9% – только Ринсулин НПХ и 0,5% – Ринсулин Р. В табл. 6 суммированы данные о дозах, используемых для инсулинотерапии.

При контрольном визите через 3 мес проведена коррекция дозы (табл. 7) в соответствии с данными самоконтроля и показателями гликемии на визите.

На фоне инсулинотерапии отмечена положительная динамика по всем показателям гликемического контроля – гликемии натощак и постпрандиально, а также HbA_{1c} (рис. 3).

Таблица 6. Стартовые дозы инсулинотерапии

Препарат	Доза	Примечание
Ринсулин Р	Min – 4 Max – 40 18+2	–
Ринсулин НПХ	Min – 10 Max – 64 40+6	0,5% пациентов получали комбинацию с ПССТ (сиофор)

Таблица 7. Изменения дозы инсулина

Вид инсулинотерапии	Количество пациентов (в %), которым проведена коррекция дозы		
Изменение дозы инсулина	Снижена	Увеличена	Не изменена
Ринсулин Р	–	1,4	–
Ринсулин НПХ	–	24,9	–
Ринсулин Р и Ринсулин НПХ	7,8	27,6	33,6

Таким образом, отмечено статистически значимое снижение основных показателей углеводного обмена.

Более 80% пациентов отметили положительную динамику в основных показателях углеводного обмена. Однако у части пациентов (табл. 8) не отмечено положительной динамики, что можно объяснить такими причинами, как:

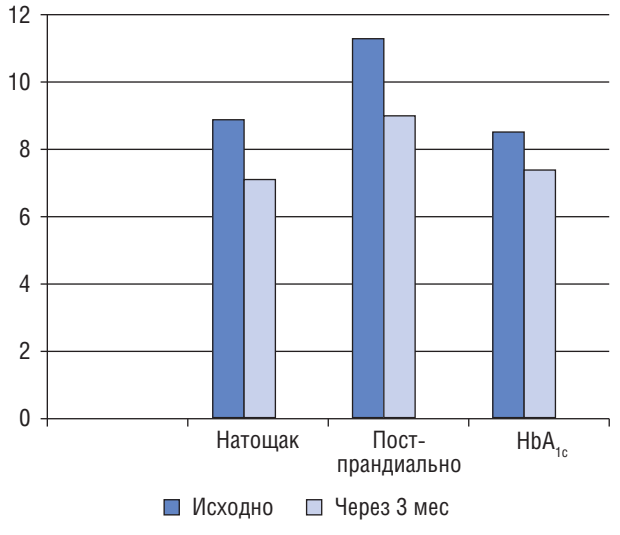


Рис. 3. Динамика средних показателей углеводного обмена на фоне инсулинотерапии

- отсутствие своевременного увеличения дозы инсулина врачами первичного звена;
- боязнь самостоятельной коррекции дозы инсулинотерапии;
- диетологические погрешности и отсутствие адекватного уровня физической нагрузки и др.

На каждом визите оценивалась безопасность инсулинотерапии по следующим показателям:

- частота гипогликемических состояний (по клиническим проявлениям и/или данным самоконтроля);
- аллергические реакции;
- ухудшение здоровья;
- частота госпитализаций.

При анализе результатов гипогликемические состояния выявлены у 5,1% пациентов. Не зарегистрировано ни одного случая госпитализаций, аллергических реакций или ухудшений состояния здоровья.

Аллергические реакции на инсулин могут быть местными и общими. Они развиваются как на сам инсулин, так и на примеси, находящиеся в препарате, в том числе компоненты производства: на плохую очистку, пролонгаторы, консерванты, стабилизаторы и др. К развитию аллергических реакций более предрасположены лица молодого возраста и женщины. Однако в ряде случаев они возникают у лиц старше 60 лет. Аллергические реакции обычно развиваются в первые 1–4 нед лечения инсулином, реже сразу после начала инсулинотерапии. При возникновении системной реакции (крапивница или отек Квинке) в месте введения препарата обычно наблюдаются признаки воспаления.

Известны 2 формы аллергии к инсулину [7]:

1) немедленная, при которой через 15–30 мин после его введения на месте инъекции появляются бледно-розовая эритема, крапивница или более выраженные изменения кожи;

2) замедленная, развивающаяся через 24–30 ч после инъекции и характеризующаяся появлением инфильтратов на месте инъекции.

Клинически выделяют 3 варианта аллергии к инсулину немедленного типа: 1) местную — аллергическая реакция с воспалительными изменениями только в месте введения препарата; 2) системную — аллергическая реакция вне места инъекции; 3) сочетание местной и системной реакций.

Кожные проявления аллергии к инсулину наблюдаются у 8–10% больных, генерализованная крапивница возникает в ОД – 0,4% случаев, анафилактический шок встречается очень редко. Генерализованная реакция проявляется слабостью, повышением температуры тела, крапивницей, зудом, болью в суставах, диспептическими нарушениями, ангионевротическим отеком. Описаны редкие случаи необычных аллергических реакций, характеризующихся медленным, постепенным развитием, лихорадочным состоянием с отеком легких, исчезающим после отмены инсулина. Редко также встречаются аллергические реакции по типу феномена Артюса с асептическим некрозом подкожной основы в месте инъекции.

Отсутствие аллергических реакций в первую очередь обусловлено современной и качественной очисткой инсулина от примесей.

Статистически достоверной прибавки массы тела не выявлено.

92,2% пациентов отметили удобство шприц-ручки для введения инсулина. Основные параметры, на которые обратили внимание пациенты:

- надежность;
- точность;
- возможность коррекции дозы вводимого инсулина;
- наглядность и др.

Заключение

Ринсулин Р и Ринсулин НПХ обладают высокой эффективностью, хорошим профилем безопасности и переносимости, а также удобны в использовании. Пациенты отметили удобство введения инсулина при помощи шприц-ручки. Все эти преимущества в совокупности не только способствуют улучшению гликемии, но и повышают комплайентность в лечении пациентов с СД типа 2. Кроме того, это позволяет преодолеть психологические барьеры для старта инсулинотерапии пациентам с верифицированным диагнозом СД типа 2.

Таблица 8. Динамика показателей гликемического контроля на фоне инсулинотерапии

Гликемия	Количество пациентов (%)		
	со снижением динамики	с повышением динамики	с отсутствием динамики
Натощак	80,2	16,6	3,2
Постпрандиально	85,5	11,5	2,8
HbA_{1c}	82	9	9

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Соломина Елена Александровна – главный эндокринолог Ленинградской области, Санкт-Петербург
Телефон: 8 (921) 309-23-47

ЛИТЕРАТУРА

1. IDF Diabetes Atlas. 5-е изд., доп., 2012.
2. IDF Diabetes Atlas. 6-е изд., доп., 2013.
3. Kim J.H., Кип D.J., Jang И.С., Choi S.H. Epidemiology of micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes in Korea // Diabet. Metab. J. 2011. Vol. 35, N 6. P. 571–577.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. М. : Универсум Паблишинг, 2003.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Вып. 7. М., 2015.
6. Дедов И.И. Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов по интенсификации сахароснижающей терапии у больных сахарным диабетом 2 типа // Сахарный диабет. 2011. № 4. С. 6–17.
7. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. 1-е изд. М. : Медицина, 1990. С. 167–172.

REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 5th edition supplemented; 2012. (in Russian)
2. IDF Diabetes Atlas. 6th edition supplemented; 2013. (in Russian)
3. Kim J.H., Кип D.J., Jang И.С., Choi S.H. Epidemiology of micro- and macrovascular complications of type 2 diabetes in Korea. Diabet Metab J. 2011; Vol. 35 (6): 571–7.
4. Dedov I.I., Shestakova M.V. Diabetes Mellitus. M. : Universum Pablishing; 2003. (in Russian)
5. Specialized medical care algorithms for patients with diabetes mellitus / ed. by I.I. Dedov, M.V. Shestakova. Is. 7. Moscow, 2015. (in Russian)
6. Dedov I.I. Consensus statement by a panel of experts of the Russian Association of Endocrinologists (RAE) on intensification of hypoglycemic therapy in patients with type 2 diabetes mellitus. Sakharnyy diabet [Diabetes Mellitus]. 2011; 4: 6–17. (in Russian)
7. Kasatkina E.P. Diabetes in children. 1st ed. Moscow : Meditsina, 1990; 167–72. (in Russian)

8 апреля 2016 г.
Москва, Россия
http://eecmedical.ru/event/detail/6/index.php

ЕЖЕГОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «МНОГОФАКТОРНАЯ ТЕРАПИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2»

Организаторы

- Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ;
- ГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ;
- ИИСИ Медикал.

Председатели конференции

Петунина Нина Александровна – профессор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой эндокринологии ИПО ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, консультант КПО ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» Управления делами Президента РФ, главный внештатный специалист – эндокринолог Минздрава России в ЦФО.

Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.

На конференции будут представлены доклады ведущих специалистов научных, клинических и учебных центров РАН, Министерства здравоохранения РФ и Департамента здравоохранения г. Москвы по следующим темам:

- Новые медицинские технологии в лечении диабета.
- Эпидемиология сахарного диабета типа 2 и метаболического синдрома.
- Эволюция подходов к инсулинотерапии.
- Пероральные методы лечения: новейшие препараты.
- Современные возможности диагностики и лечения осложнений сахарного диабета.
- Профилактика сахарного диабета и его осложнений.

12–14 апреля 2016 г.
Лондон,
Великобритания
http://lifescienceevents.com/2016-obesity-summit-12th-14th-april-2016/

САММИТ ПО ОЖИРЕНИЮ–2016 (THE 2016 OBESITY SUMMIT)

На саммите планируется обсуждение следующих вопросов:

- Долгосрочные исходы после проведения бариатрических хирургических вмешательств: Шведское исследование ожирения [The Swedish Obese Subjects (SOS)].
- Когнитивно-поведенческая терапия при ожирении.
- Эпигенетическая зависимость ожирения.
- Желудочно-кишечные проблемы у тучного ребенка.
- Пищеварительная адаптация и метаболическая хирургия.
- Стресс-реактивность и изменение массы тела в продольной когорте рождения в 30 и 35 лет.
- Антропометрические особенности ожирения у африканцев и лиц африканского происхождения: обновления.
- Культурные перспективы обжорства и ожирения.
- Эволюционное программирование в патогенезе жировой дистрофии печени.
- Аминокислоты, энергетический метаболизм и ожирение.
- Какая разница в результатах при использовании упражнений в лечении ожирения?
- Эпигенетические особенности ожирения.
- Бурая жировая ткань как мишень против ожирения.
- Опасная взаимосвязь между ожирением и психическими заболеваниями.
- Питание матерей с высоким содержанием жиров приводит к эпигенетическому программированию гипоталамических механизмов, метаболический путь к ожирению у их потомства.
- Модуляция микрофлоры и ожирение.
- Механизмы развития сердечной недостаточности при ожирении.
- Боли в животе после бариатрических хирургических вмешательств: причины и методы борьбы с ними.

- Репродуктивные исходы после бариатрических хирургических вмешательств.
- Проблемы, связанные с анестезией, при хирургическом лечении патологического ожирения.
- Пищевой белок и энергетический баланс.
- Проведение хирургической ревизии органов при повторном наборе массы тела после операции билиопанкреатического шунтирования с переключением двенадцатиперстной кишки.
- Как правильно поддерживать массу тела после ее снижения.
- Влияние ожирения на исходы лечения рака эндометрия.
- Роботизированная бариатрическая хирургия.
- Механизмы снижения уровня глюкозы после проведения бариатрических хирургических вмешательств.
- Результаты бариатрических хирургических вмешательств.
- Ожирение и биология социальной справедливости.
- Клеймо избыточной массы тела: дискриминация как неоспоримый факт.
- Обходные одиночные анастомозы желудка.
- Частота появления свисающей стопы после хирургического лечения ожирения.
- Развитие гипоталамических центров насыщения.

САММИТ ПО ДИАБЕТУ–2016 (2016 DIABETES SUMMIT)

25–27 апреля 2016 г.
Бостон, Массачусетс, США
https://www.gtcbio.com/conferences/diabetes-summit-agenda

- Новые открытия и методы лечения сахарного диабета типа 1.
- Преимущества и стратегии в области развития лекарственных препаратов.
- Новые открытия и лечение сахарного диабета типа 2.
- Исследования стволовых клеток при сахарном диабете.
- Новые терапевтические цели и стратегии в лечении сахарного диабета.
- Вопросы, связанные с сахарным диабетом: современные тенденции и прогнозы на будущее.
- Равноценный спрос и инвестиционные тенденции в решении проблем, связанных с сахарным диабетом и ожирением.
- Модели успешных партнерских отношений между научным сообществом, государством и отраслью экономики.

13-я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ОЖИРЕНИЮ–2016 [13th ICO INTERNATIONAL CONFERENCE ON OBESITY 2016 (ICO 2016)]

1–4 мая 2016 г.
Ванкувер, Канада
http://www.worldobesity.org/

- Эпигенетика ожирения.
- Механизм термогенеза бурой жировой ткани человека.
- Достижения бариатрической хирургии.
- Отдельные популяции и врожденное здоровье.
- Цена ожирения: роды, продуктивность и здравоохранение.
- Микробиота, ожирение и заболевания, связанные с ожирением.
- Социальные урбанистические аспекты ожирения.
- Нутриент-чувствительные механизмы и пути их метаболизма.
- Митохондриальные болезни.
- Регуляция энергетического баланса головным мозгом.
- Преимущества фармакотерапии.
- Домашняя среда и влияние ее расширения на состояние здоровья.
- Белая жировая ткань: развитие, синтез и функция.
- Центральная и периферическая регуляция аппетита и энергетического баланса.
- Последствия и осложнения ожирения.
- Воспаление жировой ткани и ремоделирование.
- Микрофлора кишечника и ожирение.
- Рак и ожирение.
- Причины воспаления и управление ими.

- Бурый и бежевый жир.
- Состояние матери и программирование на ожирение.
- Ожирение у детей и взрослых.
- Мультидисциплинарные вмешательства и лечение.

23–24 мая 2016 г.
Лондон,
Великобритания
https://www.waset.org/conference/2016/05/london/ICDI

18-я МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО САХАРНОМУ ДИАБЕТУ И ИММУНОЛОГИИ – 2016 (ICDI 2016: 18th INTERNATIONAL CONFERENCE ON DIABETES AND IMMUNOLOGY)

- Антиоксидативная активность бобов африканского яма (*Sphenostylis stenocarpa*) у крыс с сахарным диабетом, спровоцированным аллоксаном.
- Анализ эффективности работы искусственных нейронных связей с помощью дерева решений в прогнозировании сахарного диабета.
- Классификация параметрических и непараметрических характеристик дискриминантного анализа для класса неустойчивых данных в группы риска по сахарному диабету.
- Сахарный диабет и сбалансированное питание в Королевстве Саудовской Аравии.
- Противодиабетические и антиоксидативные свойства экстракта *Pseudovaria macrophylla in vivo*.
- Роботизированная рука позволяет парализованному пациенту с сахарным диабетом ввести себе инсулин.
- Истощение гистологических, гематологических и биохимических параметров поджелудочной железы у крыс с сахарным диабетом типа 2, которые получали *Azadirachta excelsa*.
- Благоприятный эффект *Calocybe indica* индийского тропического съедобного гриба при гипергликемии, вызванной оксидативным стрессом.
- Ранозаживляющее действие экстракта листьев *Ocimum sanctum* у крыс с сахарным диабетом.
- Анализ полиморфизма генов металлотионеина MT1A (rs11076161) и MT2A (rs10636) как молекулярного маркера сахарного диабета типа 2 среди малайского населения.
- Новые взаимосвязи между адипокинами висфатин и апелин в патогенезе развития сахарного диабета у пациентов с заболеваниями коронарных сосудов и женщин в периоде постменопаузы.
- Целесообразность оценки риска сахарного диабета типа 2 в обществе при двух разных фармацевтических подходах: экспериментальное исследование в Таиланде.
- Компьютерная диагностика поликистоза почек с помощью технологий ANN.

28–31 мая 2016 г.
Мюнхен, Германия
http://www.ece2016.org/

18-й ЕВРОПЕЙСКИЙ КОНГРЕСС ПО ЭНДОКРИНОЛОГИИ–2016 [18th EUROPEAN CONGRESS OF ENDOCRINOLOGY 2016 (ECE 2016)]

Программа конгресса включает следующие темы:

- За гранью аденомы: начиная от семейной изолированной аденомы гипофиза до гигантизма, и наоборот.
- Понимание активности рецепторов эстрогена при раке молочной железы.
- Гинекомастия у подростков и взрослых.
- Сложные случаи заболеваний щитовидной железы.
- Влияние гликемического контроля и его управление, гестационного набора массы тела и артериального давления на исход беременности женщин с сахарным диабетом.
- Применение НПВС при эндокринных раковых заболеваниях, в частности целекоксиб.
- Проверка достоверности в масштабе генома исследований, направленных на изучение взаимосвязи между аллелями ожирения и изменением генома.
- Щитовидная железа и беременность.
- Смеси, лекарства и диета – где сейчас гормоноподобные вещества?
- Физиологическое старение и податливость аденогипофиза.

- Как диагностировать эндокринные нарушения у пациентов с ожирением?
- Характеристика и лечение рака щитовидной железы.
- Хронические синдромы у пациентов пролеченным заболеванием гипофиза.
- Первичный альдостеронизм.
- Жировая ткань костного мозга – «новое» функционально активное депо жира.
- Лечение остеопороза; его цели и продолжительность.
- Ингибиторы SGLT2 в лечении сахарного диабета.
- МЭН-синдромы.
- Стоит ли лечить субклиническую форму синдрома Кушинга?
- Новые проявления субклинических заболеваний щитовидной железы.
- Новый взгляд на заболевания в пубертатном периоде.
- Лечение синдрома Кушинга.
- Преимущества и недостатки гормонального иммунологического анализа и масс-спектрометрии: что должен знать каждый клиницист о масс-спектрометрии.
- Генетика и эпигенетика тестикулярной недостаточности.
- Нейроэндокринные опухоли: новые открытия, классификация и цели лечения.
- Лечение мужского гипогонадизма.
- Новые механизмы индуцирования и профилактики овариальной недостаточности.
- Показания к инкретину как базовой терапии.
- Эндокринные неоплазии: новые взаимосвязи.
- Что нового и интересного в активности ядерных рецепторов?
- Новости гомеостаза костной ткани и остеопороза.
- Почему мы набираем массу тела: гомеостаз и плоды пищевого поведения.
- Недостаточность надпочечников: причины и лечение.
- Новый взгляд на патогенез развития синдрома поликистозных яичников.
- Нарушения развития и функции нейрогипофиза.

23-й ЕВРОПЕЙСКИЙ САММИТ ПО ОЖИРЕНИЮ–2016 (23rd EUROPEAN OBESITY SUMMIT 2016)

1–4 июня 2016 г.
Гетеборг, Швеция
http://www.obesity-summit.eu/

- Индивидуальное лечение ожирения.
- Потемнение WAT.
- Новые назначения лекарственных препаратов для аппетита и от ожирения.
- Физические упражнение: что это такое и эффективны ли они?
- Когда необходимо проводить хирургическое лечение сахарного диабета типа 2.
- Новые аспекты метаболического контроля.
- Стабильная масса тела: можно ли ее добиться?
- Детское ожирение в Европе.
- Микробиом.
- Ожирение и рак.
- Влияние ожирения и бариатрической терапии на беременность.
- Эктопический жир.
- Как бороться с социальным неравенством при детском ожирении.
- Как бороться с повторным набором массы тела и сопутствующими заболеваниями после проведения хирургического лечения?
- Бариатрическая хирургия у подростков.
- Иммунометаболизм.
- Когнитивно-сенсорный контроль размера блюд.
- Метаболически здоровое ожирение.
- Плюсы и минусы диагностики пищевой зависимости для борьбы с эпидемией ожирения.
- Адипогенез.
- Физическая активность и оценка питания у детей.
- Региональные отличия бариатрической помощи.

29 июня – 1 июля 2016 г.
Прага, Чехия
http://www.dnsg2016.cz/?q=node/4

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ И ПИТАНИЕ. 34-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ СИМПОЗИУМ–2016 [DIABETES AND NUTRITION 34th INTERNATIONAL SYMPOSIUM 2016 (DNSG 2016)]

Научные направления симпозиума:

- Программы введения активного образа жизни.
- Рацион питания (средиземноморский, скандинавский, вегетарианский и др.).
- Орехи/семена, бобовые.
- Молочные продукты и пробиотики. Микробиота.
- Гликемический индекс/гликемическая нагрузка/гликемический ответ.
- Сахара и низкокалорийные заменители.
- Полифенолы и другие биологические активные компоненты здорового питания.
- Нутрицевтика и функциональное питание.
- Жировая ткань, пищевые липиды и воспаление
- Физические упражнения и сахарный диабет.
- Гены и питание.
- Руководства по питанию.

19–21 августа 2016 г.
Карачи, Пакистан
http://www.bideonline.com/IDEC-2016.aspx

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО САХАРНОМУ ДИАБЕТУ И ЭНДОКРИНОЛОГИИ–2016 [INTERNATIONAL DIABETES AND ENDOCRINE CONGRESS 2016 (IDEC 2016)]