ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 1 (18), 2017

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 (18), 2017

Тема номера
Современные аспекты эндокринологии: сахарный диабет и его ранняя профилактика

Журнал издается совместно с ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, 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

Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

Бова Елена Викторовна – доцент ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный внештатный эндокринолог Минздрава Ростовской области (Ростов-на-Дону)

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

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Волкова Наталия Ивановна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 ФГБОУ ВО «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 ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Галстян Гагик Радикович – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии и диабетологии педиатрического факультета ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, заведующий отделением терапевтических и хирургических методов лечения диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Гирш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детских болезней ФГБОУ ВО «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 им. В.А. Алмазова» Минздрава России (Санкт-Петербург)

Гурьева Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Дворяшина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой терапии, эндокринологии и скорой медицинской помощи ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (Архангельск)

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

Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Догадин Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий Эндокринологическим научным центром КГБУЗ «Краевая клиническая больница», главный эндокринолог Минздрава 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)

Кудлай Инна Степановна – руководитель Эндокринологического центра ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2», главный внештатный эндокринолог Минздрава Краснодарского края (Краснодар)

Мисникова Инна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, ведущий научный сотрудник отделения терапевтической эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского» (Москва)

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

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

Руяткина Людмила Александровна – профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

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

Славицкая Елена Семеновна – главный врач ГБУЗ Ставропольского края «Краевой эндокринологический диспансер»; главный внештатный эндокринолог Минздрава Ставропольского края

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

Фадеев Валентин Викторович – член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «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, начальник кафедры и клиники военно-полевой терапии ФГВВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России (Санкт-Петербург)

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

Редакционный совет

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

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

Куликов Александр Геннадьевич – профессор, проректор по научной работе ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Мошетова Лариса Константиновна – академик РАН, ректор ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Поддубная Ирина Владимировна – академик РАН, профессор, заведующая кафедрой онкологии, проректор по учебной работе и международному сотрудничеству ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Савченко Людмила Михайловна – профессор , ученый секретарь Совета ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России (Москва)

Тронько Николай Дмитриевич – академик НАМН Украины, директор Института эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины (Киев, Украина)

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

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

Itamar Raz – professor, head of the Prevention of Diabetes and Diabetes Clinical Research 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 (Hong Kong P.R. China)

Ответственный секретарь редакции
Галенина Ирина Владимировна, endocrine.nmo@gmail.com

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», 2017.

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

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

Подписано в печать 17.03.2017.
Тираж 5000 экземпляров. Формат 60 x 90 1/8.
Печать офсетная. Печ. л. 11.
Отпечатано в АО «Первая Образцовая типография».
Филиал «Чеховский Печатный Двор».
142300, Московская область, г. Чехов, ул. Полиграфистов, д. 1.
Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

4 ОТ РЕДАКЦИИ

5 НОВОСТИ

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

11 *Аметов А.С., Пронин В.С.*
Болезнь Пьера Мари. История и современность

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

26 *Онда Й., Нишимура Р., Андо К., Такахаши Х., Тсуджино Д., Утсуномия К.*
Сравнение вариабельности гликемии у японских пациентов с сахарным диабетом типа 1, получающих инсулин деглудек, с пациентами, получающими инсулин гларгин, путем непрерывного мониторинга уровня глюкозы: рандомизированное перекрестное пилотное исследование

35 *Аметов А.С., Бутаева С.Г.*
Оценка вариабельности гликемии на фоне применения ситаглиптина в сравнении с плацебо у пациентов с сахарным диабетом типа 2 без адекватного контроля гликемии на фоне применения метформина

43 *Картер С., Клифтон П.М., Ког Дж.Б.*
Сравнение эффектов краткосрочного и непрерывного ограничения калорийности по отношению к контролю гликемии при сахарном диабете типа 2: пилотное исследование в условиях реальной клинической практики

52 *Аметов А.С., Прудникова М.А.*
Роль препаратов для снижения массы тела в поэтапном управлении сахарным диабетом типа 2: фокус на сибутрамин

60 *Зеленина Т.А., Габараева Н.Р., Земляной А.Б., Ворохобина Н.В.*
Метаболическая терапия диабетической полинейропатии ацетил-L-карнитином

69 *Суханова О.С., Дворяшина И.В.*
Взаимосвязь уровня лептина с клинико-метаболическими параметрами пациентов с различными вариантами впервые выявленного предиабета

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

77 **Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина**

88 КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

CONTENT

4 EDITORIAL

5 NEWS

REVIEWS

11 *Ametov A.S., Pronin V.S.*
Pierre Marie's Disease. Past and present

ORIGINAL RESEARCHES

26 *Onda Y., Nishimura R., Ando K., Takahashi H., Tsujino D., Utsunomiya K.*
Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin glargine using continuous glucose monitoring: A randomized, cross-over, pilot study

35 *Ametov A.S., Butaeva S.G.*
Assessment of the variability of glycemia, application of sitagliptin compared to placebo, in patients with diabetes type 2 diabetes with inadequate glycemic control on treatment with metformin

43 *Carter S., Clifton P.M., Keogh J.B.*
The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial

52 *Ametov A.S., Prudnikova M.A.*
The role of drugs for weight reduction in stages management of type 2 diabetes: focus on sibutramine

60 *Zelenina T.A., Gabaraeva N.R., Zemlyanoy A.B., Vorokhobina N.V.*
Metabolic therapy of diabetic neuropathy by acetil-L-carnitine

69 *Sukhanova O.S., Dvoryashina I.V.*
Correlation of serum leptin level with clinic and metabolic parameters in patients with different variants of primary revealed prediabetes

CLINICAL GUIDELINES PROJECTS

77 **Prophylaxis of diabetes mellitus type 2: the role and place of Metformin**

88 CLINICAL CASES

Уважаемые коллеги!

По уже сложившей традиции в нашем журнале мы освещаем современные аспекты эндокринологии, одновременно помня о ее истории. Открывает номер обзор, посвященный 130-летию регистрации новой нозологической единицы – болезни Пьера Мари, или акромегалии. Накопленная к сегодняшнему дню научная информация позволяет утверждать, что акромегалия представляет клинический синдром, вызванный длительным нефизиологическим усилением соматотропной функции, приводящим к диспропорциональному увеличению размеров лицевого скелета, конечностей, мягких тканей и внутренних органов, а также к развитию сочетанных системных и обменных нарушений. Необходимость раннего назначения эффективной терапии акромегалии продиктована двумя клиническими последствиями – развитием сердечно-сосудистой патологии и злокачественных новообразований, однако выбор тактики лечения во многих случаях определяется высококвалифицированной эндокринологической и нейрохирургической помощью, диагностическими возможностями конкретного медицинского учреждения, а также доступностью для больных дорогостоящих методов обследования и медикаментозных средств.

В рубрике «Оригинальные исследования» опубликованы работы отечественных и зарубежных (Япония, США и Австралия) авторов, посвященные изучению очень важной характеристики гомеостаза глюкозы – вариабельности гликемии в течение суток на фоне применения современных антидиабетических препаратов: сравниваются эффекты терапии ситаглиптином и метформином, а также инсулином деглудек и инсулином гларгин.

В каждом номере нашего журнала мы публикуем материалы, касающиеся самого распространенного в наши дни эндокринологического заболевания – сахарного диабета. Ежегодно в мире от причин, ассоциированных с сахарным диабетом, погибает около 5 млн человек. В новом номере тема сахарного диабета отражена в исследованиях, в которых изучается связь уровня лептина с предиабетом, а также эффекты краткосрочного и непрерывного ограничения калорийности по отношению к контролю гликемии при сахарном диабете типа 2.

И совершенно особого внимания заслуживает представленный в данном номере проект новых клинических рекомендаций (разработанный экспертами Российской ассоциации эндокринологов), касающийся максимально раннего вмешательства в так называемое естественное течение сахарного диабета. Решение о создании данных рекомендаций было принято еще в феврале 2015 г., а в 2016 г. была согласована основная их концепция. Ждем ваших предложений!

ФУНКЦИЯ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ВНЕЗАПНАЯ СЕРДЕЧНАЯ СМЕРТЬ: ПРОСПЕКТИВНОЕ ПОПУЛЯЦИОННОЕ КОГОРТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Связь между функцией щитовидной железы и сердечно-сосудистыми заболеваниями хорошо известна, но вопрос о том, является ли она фактором риска внезапной сердечной смерти (ВСС), до настоящего времени ни в одном из исследований не изучался. В связи с этим было проведено исследование связи функции щитовидной железы с ВСС в рамках проспективной популяционной когорты.

Материал и методы. В исследование могли быть включены участники Роттердамского исследования (Rotterdam Study) в возрасте ≥45 лет с наличием данных об уровне тиреотропного гормона или свободного тироксина ($сТ_4$) и данных последующего клинического наблюдения. Оценивали связь между уровнем тиреотропного гормона и $сТ_4$ с риском ВСС, используя скорректированную по возрасту и полу модель пропорциональных рисков Кокса у всех участников, а также ограничили анализируемую популяцию только участниками с эутиреозом (определявшимся по уровню тиреотропного гормона 0,4–4,0 мМЕ/л). Дополнительную коррекцию проводили по факторам сердечно-сосудистого риска, в частности гипертензии, уровню холестерина сыворотки и курению. Дополнительно были проведены стратификация по возрасту и полу и анализы чувствительности путем исключения участников с патологическими значениями уровня $сТ_4$ (диапазон референтных значений 0,85–1,95 нг/дл), а также путем включения в качестве исходов только случаев ВСС в присутствии свитеделя. Значения абсолютного риска были рассчитаны по модели конкурирующего риска, учитывающей смерть от других причин.

Результаты. В исследование были включены 10 318 участников (261 случай ВСС), медиана последующего наблюдения составила 9,1 года. Более высокие уровни $сТ_4$ были связаны с повышенным риском ВСС, даже в диапазоне нормальных значений показателей функции щитовидной железы (отношение рисков 2,28 на 1 нг/дл $сТ_4$; 95% ДИ 1,31–3,97). Стратификация по возрасту или полу, а также результаты анализов чувствительности не привели к существенному изменению оценок риска. Абсолютный 10-летний риск ВСС у участников с эутиреозом возрастал по мере повышения уровней $сТ_4$ от 1 до 4%.

Заключение. Повышение уровней $сТ_4$ связано с повышенным риском ВСС даже у пациентов в состоянии эутиреоза.

Ключевые слова: смерть, смерть внезапная, смерть сердечная, эпидемиология, щитовидная железа
Источник: Chaker L., van den Berg M.E., Niemeijer M.N., Franco O.H., et al. 2016; 134 (10): 713–22. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.020789
PMID: 27601558

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ БЛОКАТОРА РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II В КОМБИНАЦИИ С ЭПЛЕРЕНОНОМ ИЛИ ГИДРОХЛОРОТИАЗИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Экспериментальные модели недавно позволили прийти к выводу о взаимодействии между альдостероном и жировой тканью, но клинические исследования этого вопроса ограниченны. Были исследованы эффекты эплеренона в сравнении с эффектами гидрохлоротиазида (ГХТЗ) в отношении артериального давления (АД), уровней глюкозы и липидов у 50 пациентов с эссенциальной гипертензией и сахарным диабетом типа 2, у которых не удавалось довести АД до целевых уровней при помощи монотерапии 8 мг кандесартана. На протяжении 12-месячного исследования происходило аналогичное улучшение АД, но показатели индекса массы тела, окружности талии и уровня холестерина липопротеинов низкой плотности в группе эплеренона снижались, тогда как в группе ГХТЗ происходило повышение уровня гликогемоглобина.

Ключевые слова: альдостерон, адипонектин, комбинированная терапия, диабет, эплеренон
Источник: Karashima S., Yoneda T., Kometani M., Ohe M., et al. Clin Exp Hypertens. 2016; 38 (7): 565–570.
PMID: 27651039

ВОЗРАСТАНИЕ ПЛОЩАДИ ПОПЕРЕЧНОГО СЕЧЕНИЯ СРЕДИННОГО НЕРВА ПРИ ПЕРВИЧНОМ АУТОИММУННОМ ГИПОТИРЕОЗЕ И ЕЕ СНИЖЕНИЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ТИРОКСИНОМ

Источник:
Holovacova D., Kuzma M., Killinger Z., Payer J.
Eur J Endocrinol. 2016; 175 (4): 265–71.
doi: 10.1530/EJE-16-0397.
PMID: 27418060

Целью данного исследования была оценка изменений площади поперечного сечения (ППС) срединного нерва при помощи ультразвукового исследования у пациентов с впервые диагностированным первичным гипотиреозом после заместительной терапии тироксином.

Материал и методы. Группа исследования состояла из 30 пациентов с впервые диагностированным первичным аутоиммунным гипотиреозом. В последующем их сравнивали с 30 участниками группы контроля, соответствующими по полу, ИМТ и возрасту. Ультразвуковое исследование, включавшее измерение ППС на уровне гороховидной кости или входа в тоннель, производилось в начале исследования и через 3 мес. Патологическим считалось пороговое значение ППС, превышающее 10 мм^2.

Результаты. У пациентов группы исследования в сравнении с группой контроля было отмечено повышение ППС (9,8±0,7 мм^2 по сравнению с 7,2±1,1 мм^2; p<0,001). Заместительная терапия тироксином повышала уровни свободного тироксина (сT_4) (исходный уровень 11,0±0,6 пмоль/л в сравнении с 15,5±0,4 пмоль/л; p<0,001) и снижала уровень ТТГ (исходный уровень 23,9±6,0 мМЕ/л в сравнении с 2,7±0,2 мМЕ/л; p<0,001). Лечение тироксином снижало ППС до 8,4±0,3 мм^2 (p=0,033). До лечения 4 пациента испытывали дистальные парестезии в зоне иннервации срединного нерва. Увеличение ППС, патогномоничное для синдрома запястного канала, обнаруженное у 2 пациентов с клиническими проявлениями, через 3 мес нормализовалось. Никаких клинических проявлений по истечении 3 мес не наблюдалось. Была выявлена положительная корреляция между ТТГ и ППС (R=0,155, p=0,05) в состоянии до начала лечения.

Заключение. Данное исследование продемонстрировало, что увеличение ППС срединного нерва, вызываемое первичным аутоиммунным гипотиреозом, может быть полностью обратимым после достижения целевых уровней ТТГ и сT_4.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ИЗМЕНЕНИЯМИ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИМИ ИНДЕКСАМИ НА ПРОТЯЖЕНИИ ПОСЛЕДУЮЩЕГО НАБЛЮДЕНИЯ ЛИЦ В СОСТОЯНИИ ЭУТИРЕОЗА: ТЕГЕРАНСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (TEHRAN THYROID STUDY, TTS)

Источник:
Motamed B., Eftekharzadeh A., Hosseinpanah F., Tohidi M., et al.
Eur J Endocrinol. 2016; 175 (4): 247–53.
doi: 10.1530/EJE-16-0414.
PMID: 27401864

Существует некоторая неопределенность данных, касающихся причинно-следственной связи между показателями функционального статуса щитовидной железы (thyroid function tests – TFT) в диапазоне значений, характерных для эутиреоза, и антропометрическими показателями. Для изучения зависимости между этими двумя явлениями было проведено лонгитюдное когортное исследование.

Материал и методы. В данное исследование были включены участники I фазы (1999–2001) Тегеранского исследования щитовидной железы (Tehran Thyroid Study – TTS), находившиеся в состоянии эутиреоза, за которыми проводилось наблюдение вплоть до IV фазы (2008–2011 гг.). В обеих фазах проводилось количественное определение уровней ТТГ и свободного тироксина (сT_4), а также массы тела (МТ), окружности талии (ОТ), окружности бедер (ОБ) и отношения окружностей талии и бедер (ОТБ).

Результаты. В анализ были включены данные 971 женщины и 784 мужчин. На протяжении 9,7 года последующего наблюдения отмечено повышение значений ТТГ, МТ и ОТБ, а также снижение уровня сT_4. Многопараметрический регрессионный анализ продемонстрировал значимую зависимость между изменениями ТТГ и нарушениями ОТ у женщин (β=0,69, p=0,021) и мужчин (β=0,61, p=0,038). Кроме того, была документально подтверждена значимая отрицательная связь между ΔсT_4 и массой тела (β=-0,49, p=0,001 у женщин и β=-0,56, p<0,001 у мужчин). Кроме того, мы установили отрицательную зависимость между ΔсT_4 и ΔОБ у мужчин (β=-0,36, p=0,001).

Заключение. У представителей обоих полов имелась положительная зависимость между изменениями ТТГ и ОТ и, наоборот, отрицательная связь изменений уровней сT_4 и массы тела в динамике.

УЛУЧШЕНИЕ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ β-КЛЕТОК НА ПРОТЯЖЕНИИ 3-ЛЕТНЕГО ЛЕЧЕНИЯ ЭКСЕНАТИДОМ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Источник:
van Raalte D.H., Bunck M.C., Smits M.M., Hoekstra T., et al.
Eur J Endocrinol. 2016; 175 (4): 345–52.
doi: 10.1530/EJE-16-0286.
PMID: 27466218

Лечение агонистом глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) улучшает функционирование β-клеток. В данном исследовании мы изучили сохранение этих улучшений на протяжении 3-летнего периода лечения.

Материал и методы. 69 пациентов с сахарным диабетом типа 2, получавшие лечение метформином, были рандомизированы на лечение агонистом рецептора ГПП-1, эксенатидом (EXE) 2 раза в сутки или инсулином гларгином (GLAR). Параметры функционирования β-клеток определяли при помощи модели Mari по данным, полученным с использованием стандартизованных завтраков и обедов; данные получали до лечения и после 1 года и 3 лет лечения. EXE применялся перед завтраком.

Результаты. 59 (EXE: *n*=30; GLAR: *n*=29) и 36 (EXE: *n*=16; GLAR: *n*=20) пациентов прошли обследование с пробным приемом пищи через 1 и 3 года лечения соответственно. Спустя 3 года в группах наблюдался сопоставимый контроль гликемии (HbA_{1c}: EXE 6,6±0,2% и GLAR 6,9±0,2%; *p*=0,216). В сравнении с GLAR, после 1 года и 3 лет, EXE обеспечивал более сильное снижение концентрации глюкозы после завтрака (*p*<0,001), при меньших уровнях С-пептида (*p*<0,001). В сравнении с GLAR, EXE на протяжении всего периода исследования повышал секрецию инсулина при уровне глюкозы 8 ммоль/л (*p*<0,01). Оба препарата улучшали чувствительность β-клеток к глюкозе после 1 года лечения. Однако только лечение EXE удерживало это улучшение на протяжении периода до 3 лет. Никаких единообразных изменений других параметров функционирования β-клеток, включая чувствительность к скорости изменения уровня глюкозы и потенциирование, не наблюдалось.

Заключение. В сравнении с GLAR, EXE улучшает параметры функционирования β-клеток, особенно секрецию инсулина при уровне глюкозы 8 ммоль/л и чувствительность β-клеток к глюкозе; эти эффекты удерживаются на протяжении 3-летнего периода лечения.

ЗАВИСИМОСТЬ МЕЖДУ ДИНАМИКОЙ РАСЧЕТНОЙ СКОРОСТИ КЛУБОЧКОВОЙ ФИЛЬТРАЦИИ И СМЕРТНОСТЬЮ ОТ ВСЕХ ПРИЧИН ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ ТИПА 2: ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАБЕТА В ФРИМАНТЛЕ (FREMANTLE DIABETES STUDY)

Источник:
Davis T.M., Chubb S.A., Davis W.A.
Eur J Endocrinol. 2016; 175 (4): 273–85.
doi: 10.1530/EJE-16-0327.
PMID: 27418062

Цель – изучить зависимость между расчетной скоростью клубочковой фильтрации (рСКФ) и смертностью от всех причин, включая вклад динамических изменений рСКФ, у хорошо изученных пациентов одного населенного пункта с сахарным диабетом типа 2.

Дизайн. Динамическое наблюдательное исследование.

Материал и методы. Участники I фазы исследования диабета в Фримантле (Fremantle Diabetes Study) проходили обследование с 1993 по 1996 г. и находились под наблюдением вплоть до конца декабря 2012 г. для оценки зависимости между категорией исходной рСКФ (I–V стадии) и смертностью от всех причин, а также между траекториями динамики рСКФ, оценивавшимися при помощи полупараметрического группового моделирования (group-based modelling – GBM), и смертностью от всех причин; у пациентов с пятью результатами ежегодного определения рСКФ после исходного уровня использовалось моделирование пропорциональных рисков по Коксу.

Результаты. Из полной когорты (1296 пациентов; среднее значение ± стандартное отклонение возраста 64,1±11,3 года, 48,6% мужчин) 738 (56,9%) скончались на протяжении 12,9±6,1 года последующего наблюдения. Наблюдалась U-образная зависимость между смертностью от всех причин и категорией рСКФ. Если принять за опорную точку III стадию (45–59 мл/мин/1,73 м^2), наиболее сильная связь наблюдалась для рСКФ ≥90 мл/мин/1,73 м^2 [отношение рисков (95% ДИ) 2,01 (1,52–2,66); *p*<0,001]. При GBM у 532 пациентов с серийными измерениями рСКФ были выявлены 4 траектории динамики («низкая», «средняя», «высокая», «высокая/снижающаяся»). Если принять за опорную среднюю траекторию, траектория рСКФ

вытесняла категорию исходной рСКФ в качестве независимого предиктора смерти, при этом низкая и высокая/нисходящая траектории были связаны с более чем двойным возрастанием риска [2,03 (1,30–3,18) и 2,24 (1,31–3,83) соответственно, $p \leq 0{,}003$] и с медианой снижения выживаемости на 6,5 и 8,7 года соответственно.

Заключение. Существует нелинейная зависимость между рСКФ и смертью при сахарном диабете типа 2, что по меньшей мере частично объясняется наличием подгруппы пациентов с исходно высокой, но быстро снижавшейся в последующем рСКФ.

УСПЕШНАЯ ТЕРАПИЯ РЕЗИДУАЛЬНОЙ АДЕНОМЫ ГИПОФИЗА ПРИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ АКРОМЕГАЛИИ ПОСЛЕ ЛОКАЛИЗАЦИИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ С ^{11}C-МЕТИОНИНОМ И ОДНОВРЕМЕННОЙ РЕГИСТРАЦИИ МРТ

Источник:
Koulouri O., Kandasamy N., Hoole A.C., et al.
Eur J Endocrinol. 2016; 175 (5): 485–98.
PMID: 27562400

Цель – установить, способна ли функциональная визуализация при помощи позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) с использованием ^{11}C-метионина и одновременно регистрируемой 3D-градиент-эхо магнитно-резонансной томографией (мет-ПЭТ/МРТ), выявить очаги остаточной активной опухоли после проведенного лечения акромегалии, и отличить ее от изменений после лечения, обеспечивающего дальнейшее целенаправленное лечение.

Материал и методы. 26 пациентов с персистирующей акромегалией после предшествующего лечения, у которых МРТ-картина была расценена как не подлежащая интерпретации, были направлены в Кембриджский биомедицинский исследовательский центр больницы Адденбрукс для дальнейшего обследования на протяжении 4,5 года. В каждом случае проводилась мет-ПЭТ/МРТ, и эти результаты были использованы при принятии решения о дополнительном лечении. Также были обследованы 4 пациента с клинической и биохимической ремиссией после транссфеноидальной операции (transsphenoidal surgery; TSS), у которых, однако, было высказано подозрение о наличии остаточной опухоли по данным послеоперационной МРТ.

Результаты. У 4 пациентов, достигших полной ремиссии после первичной операции, мет-ПЭТ/МРТ продемонстрировал захват метки только в здоровой ткани железы. Напротив, у 26 пациентов с активной акромегалией мет-ПЭТ/МРТ локализовала участки патологического захвата метки во всех случаях, за исключением одного. На основании этих данных 14 подверглись эндоскопической TSS, что привело к заметному улучшению (n=7) или полному разрешению (n=7) резидуальной акромегалии. Одному пациенту проведена стереотаксическая радиохирургическая операция, и 2 пациента с инвазией в кавернозный синус получили лечение фракционированной лучевой терапией под визуализационным контролем с достижением хорошего контроля заболевания. 3 участника ожидают последующего вмешательства. 5 пациентов предпочли проведение дополнительной медикаментозной терапии. Дополнительные дефициты функции гипофиза после TSS, проведенной по данным мет-ПЭТ/МРТ, развились только у 1 пациента.

Заключение. У пациентов с персистирующей акромегалией после первичного лечения мет-ПЭТ/МРТ может выявлять очаги остаточной аденомы гипофиза в случаях, когда МРТ-картина не позволяет прийти к окончательному выводу и может предоставить информацию, необходимую для определения дальнейшего целенаправленного вмешательства (операции или лучевой терапии).

СВЯЗЬ МЕЖДУ МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ ОСОБЕННОСТЯМИ И УРОВНЯМИ ТИРЕОТРОПНОГО ГОРМОНА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИЗМЕНЕНИЯ МАССЫ ТЕЛА: ИССЛЕДОВАНИЕ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДА ФИКСАЦИИ СОСТОЯНИЯ ЭУГЛИКЕМИИ-ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ

Источник:
Tagliaferri V., Romualdi D., Guido M., Mancini A., et al.

Цель – оценить связь между функцией щитовидной железы, метаболизмом глюкозы/инсулином и стероидными гормонами у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), а также проверить, может ли индекс массы тела (ИМТ) влиять на взаимосвязь между характеристиками СПКЯ и субклиническим гипотиреозом (СКГТ).

Дизайн. Исследование «случай–контроль», проводившееся с января по декабрь 2014 г.

Материал и методы. В академическое научное исследование были включены 154 молодые женщины с диагнозом СПКЯ, соответствовавшим Роттердамским критериям, и 88 лиц составили группу контроля. Были проведены антропометрическая оценка, аналитическое определение содержания гормонов и липидов, оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) и эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест. Гирсутизм оценивали по шкале Ферримана–Голлвея (ФГ).

Результаты. СКГТ был выявлен у 14% пациенток с СПКЯ и у 1% участников группы контроля (p<0,01). У женщин с СПКЯ уровни тиреотропного гормона (ТТГ) прямо коррелировали с уровнем гликемии натощак, но не с другими гормональными и метаболическими параметрами. При разделении пациентов с СПКЯ по ИМТ наблюдалась значимая корреляция уровней ТТГ с секрецией инсулина, инсулинорезистентностью, а также уровнями ДЭАС и кортизола у женщин с СПКЯ и ожирением. В той же группе были выявлены обратные корреляции между ТТГ и обоими показателями, уровнем эстрадиола и уровнем ГСПГ. У пациентов с СПКЯ без ожирения и уровнем ТТГ коррелировали только значения отношения окружностей талии и бедер. Распространенность СКГТ в группах пациентов без ожирения и с ожирением не отличалась (14 и 15% соответственно). Однако СКГТ был связан с более высокими уровнями инсулина, ДЭАС, кортизола и оценкой по шкале ФГ только в подгруппе пациенток с ожирением.

Заключение. Данные исследования подтверждают повышенную распространенность СКГТ у женщин с СПКЯ. Наличие СКГТ связано с эндокринными и метаболическими нарушениями при СПКЯ, а избыточная масса тела, по-видимому, усиливает эту взаимосвязь.

Eur J Endocrinol. 2016; 175 (5): 433–41. doi: 10.1530/EJE-16-0358.
PMID: 27511825

СИНДРОМ КУШИНГА У РЕБЕНКА, ОБУСЛОВЛЕННЫЙ СЕКРЕЦИЕЙ ПРООПИОМЕЛАНОКОРТИНА ИЗ-ЗА ОПУХОЛИ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА

Микроаденомы гипофиза и опухоли надпочечника являются наиболее частыми причинами эндогенного синдрома Кушинга (СК) у детей.

Был описан клинический случай: 2-летняя девочка с СК, обусловленным эктопическим образованием проопиомеланокортина (ПОМК) в расположенной в животе опухоли из желточного мешка. Концентрации кортизола были повышенными, а концентрации адренокортикотропного гормона (АКТГ) не позволяли прийти к определенному выводу. Применение антител, специально разработанных для выявления предшественников АКТГ, показало повышенный уровень предшественников АКТГ в плазме. Кроме того, при аналитическом определении АКТГ по методу с низкой перекрестной реактивностью с его предшественниками были получены низкие значения концентрации АКТГ. Иммуногистохимическое исследование позволило сделать вывод, что опухоль вырабатывает ПОМК, но не АКТГ.

Заключение. Опухоль из желточного мешка, являющаяся источником эктопического образования ПОМК, привела к СК у маленькой девочки.

Источник:
Gevers E., Meredith S., Shah P., Torpiano J., et al. Eur J Endocrinol. 2016. PII: EJE-16-0776.
PMID: 27879325

ЭФФЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЛЕВОТИРОКСИНОМ В ОТНОШЕНИИ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С АУТОИММУННЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Несмотря на некоторые исследования, указывающие, что положительная реакция на антитела к тиреоидной пероксидазе (thyroid peroxidase antibody – TPOAb) во время беременности связана с неблагоприятными исходами беременности, доказательства, касающиеся эффектов лечения левотироксином (LT_4) у находящихся в состоянии эутиреоза или субклинического гипотиреоза женщин с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы в отношении исхода беременности, ограничены. **Целью** исследования было оценить, выше ли у женщин с аутоиммунным заболеванием щитовидной железы, но без ее явной дисфункции, частота нежелательных исходов беременности. Кроме того, авторы хотели оценить, может ли лечение LT_4 улучшать исходы беременности у страдающих аутоиммунным заболеванием щитовидной железы женщин.

Материал и методы. В проспективном исследовании приняли участие беременные (с I триместра беременности и до родов), получающие пренатальную помощь в центрах, работающих под патронажем Медицинского университета им. Шахида Бехешти (Shahid Beheshti University of Medical Sciences). В общей сложности, из 1746 беременных, прошедших скрининг на дисфункцию щитовидной железы, 1028 женщин с отрицательным результатом анализа на

Источник:
Nazarpour S., Ramezani Tehrani F., Simbar M., Tohidi M., et al. Eur J Endocrinol. 2016. PII: EJE-16-0548.
PMID: 27879326

TPOAb ($TPOAb^-$) и 131 с положительным результатом ($TPOAb^+$) без явной дисфункции щитовидной железы приступили ко II фазе данного исследования. Женщин с $TPOAb^+$ случайным образом разделяли на 2 группы: группу А (*n*=65), которая получала лечение LT_4, и группу В (*n*=66), которая не получала никакого лечения. 1028 женщин с $TPOAb^-$ (группа С) служили контрольной группой здоровой популяции. Первичными исходами были преждевременные роды и невынашивание беременности, а вторичные исходы включали отслойку плаценты, мертворождение, поступление новорожденного в стационар и уровни тиреотропного гормона у новорожденного.

Результаты. В группах В и С продемонстрирована меньшая частота преждевременных родов по сравнению с группой А (относительный риск = 0,30, 95% ДИ: 0,1–0,85, *p*=0,0229 и относительный риск = 0,23, 95% ДИ: 0,14–0,40, *p*<0,001 соответственно). Статистически значимое различие частоты преждевременных родов между группами А и С отсутствовало (относительный риск = 0,79, 95% ДИ: 0,30–2,09, *p*=0,64). Число лиц, которым необходимо провести лечение для предотвращения одного неблагоприятного исхода (number needed to treat – NNT) в виде преждевременных родов, составило 1,7 (95% ДИ: 0,039–0,30).

Заключение. Лечение LT_4 снижает риск преждевременных родов у женщин с положительным результатом анализа на TPOAb.

ДОЗИРОВКА ЭСТРАДИОЛА, СОСТАВ КОСТНОЙ ТКАНИ И ТЕЛА ПРИ СИНДРОМЕ ТЕРНЕРА: 5-ЛЕТНЕЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Источник:
Cleemann L., Holm K., Kobbernagel H., et al. Eur J Endocrinol. 2017; 176 (2): 233–42.
PMID: 27881458

У пациентов с синдромом Тернера (СТ) наблюдается снижение минеральной плотности кости (МПК), сопровождающееся возрастанием риска переломов, а композиционный состав тела характеризуется нарастанием жировой ткани и снижением безжировой массы тела.

Цель исследования – оценить эффект двух различных доз перорально принимаемого 17β-эстрадиола у молодых женщин с СТ в отношении МПК, биохимические маркеры метаболизма костной ткани и состав тела, исходя из предположения о положительном эффекте более высокой дозы.

Дизайн. Двойное слепое 5-летнее рандомизированное контролируемое клиническое исследование. Участвовали 20 молодых женщин с СТ. *Критерии включения*: диагноз СТ, возраст 15–25 лет и проводимое в настоящее время лечение эстрадиолом в дозе 2 мг внутрь ежедневно.

Методы. Группа низкой дозы (НД) получала 2 мг 17β-эстрадиола в сутки перорально и плацебо, группа высокой дозы (ВД) получала 2+2 мг 17β-эстрадиола в сутки перорально. Основными параметрами оценки являлись МПК всего тела и в отдельных областях, безжировая масса тела (БМТ), жировая масса (ЖМ), измерявшиеся ежегодно при помощи ДЭРА-сканирования, также маркеры резорбции и образования кости в сыворотке крови.

Результаты. МПК, как всего тела, так и отдельных областей, в динамике возрастала при ослаблении возрастания к концу исследования, а маркеры метаболизма кости в динамике снижались без каких-либо различий между группами лечения (*p*=0,2–0,9). Увеличение БМТ было более значимым в группе ВД (*p*=0,02). ЖМ в обеих группах оставалась стабильной.

Заключение. Было установлено постоянное возрастание МПК в динамике у лиц с СТ, аналогичное наблюдаемому у здоровых молодых женщин. Более высокая доза эстрогена на оказывала иного воздействия на МПК или на костные маркеры. Этот положительный эффект в отношении композиционного состава тела может приводить к широким положительным результатам в отношении состояния здоровья при СТ.

Болезнь Пьера Мари. История и современность

Аметов А.С., Пронин В.С.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Обзор посвящен 130-летию регистрации новой нозологической единицы – акромегалии, что, благодаря ее автору П. Мари, не только способствовало определению физиологической и патологической роли гипофиза в жизнедеятельности организма, но и создало условия для разработки эффективных методов диагностики и лечения ранее неизлечимого заболевания. Проведен исторический анализ научных представлений об этиопатогенезе акромегалии, клинико-патоморфологических характеристиках аденом, секретирующих гормон роста, сценариях клинического течения заболевания. Рассмотрены оперативные и консервативные способы лечения акромегалии, а также показания к их проведению. Представлены сравнительные характеристики современных лекарственных препаратов и оптимальные схемы медикаментозной терапии с учетом особенностей рецепторной экспрессии, выраженности гормональной и пролиферативной активности аденоматозных клеток. Включены современные международные рекомендации по лабораторно-инструментальной диагностике акромегалии и алгоритмам лечебного пособия.

Ключевые слова:
акромегалия, болезнь Пьера Мари, гормон роста

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 11–25.
Статья поступила в редакцию: 19.01.2017. Принята в печать: 10.02.2017.

Pierre Marie`s Disease. Past and present

Ametov A.S., Pronin V.S. Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

The review is devoted to memorable date – 130-year registration of new medical entity – acromegaly, which is, due to its author P. Marie, not only promoted determination of physiological and pathological role of hypophysis in life activities, but also created conditions for development of efficient methods of diagnosis and treatment for previously incurable disease. The historical analysis of scientific understanding of acromegaly's etiopathogenesis, clinical and pathomorphological characteristics of growth hormone-secreting adenomas, scenarios of clinical course of the disease is performed. Surgical and therapeutic methods of treatment for acromegaly and indications for them are discussed. Comparative characteristics of modern drugs and optimal regimens of drug therapy consistent with receptor expression patterns, intensity of hormonal and proliferative activity of adenomatous cells are represented. Current international guidelines for laboratory and instrumental diagnosis of acromegaly and treatment algorithms are included.

Keywords:
acromegaly, Pierre Marie`s disease, growth hormone

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (1): 11–25.
Received: 19.01.2017. Accepted: 10.02.2017.

Путь познания причин патологического ускоренного роста человека был достаточно сложен и в зависимости от уровня развития общества включал мистический, утилитарный и клинический этапы. При этом больной представлялся то в виде таинственного великана или полубога, способного благодаря своим внушительным размерам тела и физической мощи совершать героические деяния, недоступные простым смертным, то в качестве экзотического явления, семейного уродца, способного поражать и потешать толпу. И только после того как в результате

Рис. 1. Пьер Мари (1853–1940)

множественных клинических наблюдений было показано, что запредельные антропометрические показатели не только не являются признаками мифического здоровья, а, напротив, сопровождаются витальными осложнениями и малым сроком дожития, это состояние стали рассматривать сугубо как неизлечимую внутреннюю болезнь. Первое клиническое сообщение об особой форме скелетных нарушений было сделано в 1864 г. итальянским невропатологом и психиатром Andrea Verga. Автор назвал ее *prosopectasia* (от греч. *prosopon* – лицо, *ectasis* – увеличение, дословно – увеличение лицевого скелета) [1]. В 1866 г. немецкий невропатолог Nicola Friedreich именовал сходную патологию как общий гиперостоз [2]. В 1869 г. итальянский врач-психиатр Чезаре Ломброзо охарактеризовал ее как макросомию [3]. Однако исторической датой рождения новой нозологической единицы считается 1886 г., когда французский невропатолог Пьер Мари (Pierre Marie; рис. 1) в опубликованной в журнале «Revue de Medicale de Liege» научной статье представил сравнительный анализ собственных и более ранних врачебных наблюдений, в ходе которого отметил поражающее сходство клинической симптоматики и специфики органных нарушений, отличающее данную патологию от уже известных заболеваний («*микседемы, болезни Педжета и леонтиаза костей, описанным Вирховым*»). Согласно автору, болезнь **«***начинается коварно, в подростковом или взрослом возрасте. Ведущее проявление – пахиакрия – чрезмерный рост выступающих частей тела; особенно велики нос, нижняя челюсть, надбровные дуги, губы, уши, ладони и ступни (перчатки и обувь становятся малы); увеличен также язык***»** (рис. 2).

Предложенное П. Мари название болезни органично вытекало из ее характерных соматических проявлений: *«заболевание, характеризующееся гипертрофией рук, ног и лица, мы предлагаем назвать акромегалия…»* (от греч. *akros* – конечность и *megalos* – большой, дословно – увеличение конечностей). В отличие от предшествующих воззрений, П. Мари полагал, что заболевание не ограничивается исключительно скелетными нарушениями, а проявляется тотальным умножением клеточной массы организма с поступательным увеличением размеров конечностей, мягких тканей и внутренних органов. Среди вероятных причин данной патологии автор рассматривал ревматизм, поражение симпатической нервной системы или врожденную семейную аномалию в анатомическом развитии тела [4].

Несмотря на то что у представленного П. Мари больного при вскрытии была выявлена *«овоидная опухоль гипофиза размером с небольшое куриное яйцо… мягкой консистенции, которая определенно связана с основанием мозга через воронку гипоталамуса»,* гипофизарная этиология акромегалии первоначально не упоминалась, поскольку автор придерживался мнения, что гипертрофия гипофиза является лишь составной частью генерализованного процесса органомегалии, наблюдаемой при данном заболевании [5]. В совместной с G. Marinesco работе, опубликованной в 1891 г., авторы отмечали: *«Постоянная гипертрофия гипофиза, как видно из всех новых клинических случаев, по-видимому, является установленным фактом в патологии акромегалии, но до сих пор никто не может уделить этому органу пристального внимания, поскольку мы ничего не знаем о его функции в норме»* [6]. Необходимо отметить, что в то время в научной среде доминировало представление о супрессивном влиянии гипофиза на рост и развитие человека, и потому П. Мари расценивал возникновение акромегалии как результат необратимой гипофункции гипофиза. Согласно его предположению, гипертрофия и последующее разрушение гипофиза прекращали его тоническое ингибирующее воздействие на организм, способствуя поступательному и бесконтрольному увеличению всех частей тела. Что же касается возможной связи между акромегалией и гигантизмом, П. Мари решительно отвергал ее наличие, считая гигантизм крайним проявлением физиологической нормы: «*…те случаи, которые описаны как врожденная акромегалия, должны быть исключены из группы настоящих заболеваний»*; *«причина акромегалии пока не известна»* [7].

Существовавшая этиологическая неясность выделенной П. Мари особой клинической формы патологического роста, равно как и международный авторитет автора, стала стимулом для объединения усилий многих научных школ, направленных на поиски вероятных причин данного заболевания. Уже первые результаты исследований вступили в противоречие с официальным представлением о функциональном предназначении гипофиза и заложили основу для развития нейроэндокринологии. В 1887 г. польский физиолог O. Minkowski впервые высказал предположение о наличии

причинно-следственной связи между акромегалией и увеличением гипофиза [8]. Позднее, в 1892 г., R. Massalongo предположил, что акромегалия является следствием гиперфункции гипофиза, и доказал единую природу акромегалии и гигантизма [9]. В 1900 г. немецкий гистолог C. Benda обнаружил, что опухоль происходит из эозинофильных клеток аденогипофиза [10].

На участие гипофиза в регуляции роста и развития организма впервые в 1909 г. указал американский нейрохирург H. Cushing, обозначив акромегалию как проявление гиперпитуитаризма [11]. В 1912 г. австрийский физиолог B. Aschner доказал, что проведенная гипофизэктомия приостанавливает продолженный рост тела экспериментальных животных. Согласно его утверждению, *«одна из многих теорий, предложенных для объяснения природы акромегалии, та, что относится к гиперфункции или, вернее, дисфункции гипофиза, имеет наибольшую привлекательность. Противоположная теория (Мари и Маринеско) о гипофункции гипофиза как причины акромегалии не может быть утверждена ввиду наших собственных результатов экспериментов»* [12].

Таким образом, благодаря П. Мари отдельные клинические наблюдения приобрели особый нозологический формат, придав дополнительный импульс для дальнейшего развития медицинской науки. Впервые эпизодически встречающиеся среди населения соматические аномалии стали предметом для научного анализа и лечебного пособия, а данное заболевание среди мирового сообщества стало именоваться болезнью Пьера Мари, отдавая должное ее первооткрывателю. В последующем, поскольку авторству П. Мари принадлежало несколько отдельных нозологий [акромегалия, наследственная мозжечковая атаксия, хронический полиартрит с тяжелыми нейротрофическими поражениями костей и мягких тканей (синдром Мари–Лери), гипертрофическая остеоартропатия (синдром Мари–Бамбергера)], данная патология стала упоминаться исключительно как акромегалия.

Последующая разработка теории гиперфункции гипофиза сопровождалась множеством фундаментальных открытий, посвященных комплексному изучению физиологии и патологии гипофиза, организации и принципам функционирования соматотропной функции, молекулярным и генетическим механизмам туморогенеза. В результате 130-летнего многотрудного этапа накопления знаний ученым удалось не только расшифровать формулу болезни и прояснить ведущие патогенетические механизмы, лежащие в основе акромегалии и гипофизарного гигантизма, но и вплотную подойти к алгоритмам ранней диагностики и эффективного лечения этого заболевания. Ниже перечислены основные результаты научного поиска, а также современные международные рекомендации по диагностике и лечению акромегалии.

Рис. 2. Изображение больного акромегалией

1. Выявлены основные носители и определена морфофункциональная организация соматотропной функции (табл. 1).

2. Определены основные этиологические факторы, способствующие развитию спорадической и наследственной форм акромегалии.

Накопленная к сегодняшнему дню научная информация свидетельствует, что акромегалия не является монозаболеванием, а представляет клинический синдром, вызванный длительным нефизиологическим усилением соматотропной функции, приводящим к диспропорциональному увеличению размеров лицевого скелета, конечностей, мягких тканей и внутренних органов, а также к развитию сочетанных системных и обменных нарушений. Среди известных причин заболевания:

Таблица 1. Этапы изучения соматотропной функции

Дата, год	События
1921	Впервые выявлена способность гипофиза стимулировать рост и развитие животных [13]
1944	Из бычьего гипофиза выделен гормон роста (ГР) в форме очищенного белка [14]
1957	Открыты гормоны-посредники – факторы сульфации (соматомедины), позднее переименованные в инсулиноподобные факторы роста 1 (ИФР-1) и 2 (ИФР-2) [15]
1973	Выделен и изучен ГР-ингибирующий гормон (соматостатин) [16]
1982	Выделен и очищен рилизинг-гормон, стимулирующий секрецию ГР (соматолиберин) [17, 18]
1990–2005	Открыты и изучены различные нейрогормональные и пептидные регуляторы секреции ГР, которые завершили картину многоуровневого морфофункционального построения соматотропной функции [19–21]

- ГР-продуцирующая опухоль гипофиза (типичная, атипичная аденома, гипофизарная карцинома).
- Эктопическая секреция ГР:
  - эндокраниальная (кармана Ратке, задней глотки, сфеноидального или парафарингеального синуса) или экстракраниальная (поджелудочной железы, легких, средостения и другой локализации) опухоль.
- Эктопическая секреция соматолиберина:
  - эндокраниальная (гамартома, глиома, хористома, ганглиоцитома) или экстракраниальная (карциноид поджелудочной железы, бронхов, желудочно-кишечного тракта) опухоль.
- Генетические синдромы [синдром Мак-Кьюна–Олбрайта, синдром Вермера (синдром МЭН-1), комплекс Карни, изолированная семейная акромегалия, X-LAG-синдром (X-сцепленный акрогигантизм)].
- Длительный прием супрафизиологических доз препаратов ГР и ИФР-1 (ятрогенная акромегалия) [22, 23].

Более чем в 95% случаев причиной акромегалии является доброкачественная моноклональная ГР-секретирующая опухоль аденогипофиза (соматотропинома), вызывающая активизацию оси ГР–ИФР-1 и генерализованное ускорение пролиферативной и секреторной клеточной активности. Это способствует образованию в организме характерного полиорганного симптомокомплекса, фенотипически проявляющегося гипофизарным гигантизмом или акромегалией, в зависимости от того, когда – до или после завершения пубертата – болезнь манифестирует. В редких случаях (<2%) причиной акромегалии является **эктопическая опухоль**, состоящая из клеток APUD-системы и имеющая эндокраниальное (опухоль глоточного и сфеноидального синуса) или экстракраниальное (опухолевые процессы в легких, средостении, поджелудочной железе, гонадах, кишечнике) расположение. При этом опухолевые клетки продуцируют либо ГР, либо соматолиберин.

В 3–5% случаев наблюдаются генетические аномалии.

В основе **синдрома Мак-Кьюна–Олбрайта** лежит соматическая мутация гена *GNAS1*, локализованного на хромосоме 20q13.2, которая способствует активизации α-субъединицы Gs-белка. Примерно у 20% больных с этим синдромом наблюдается избыточная продукция ГР, из них у $^1/_3$ пациентов обнаруживается опухоль гипофиза.

При **синдроме Вермера (МЭН-1)** неопластическое перерождение клеток нейроэндокринной системы происходит в результате наследственно обусловленного поражения гена супрессора опухолевого роста и/или мутации протоонкогена, возникших задолго до миграции эктодермальных клеток в соответствующие ткани. Генетический дефект (отсутствие или повреждение аллеля) расположен в перицентрической области длинного плеча хромосомы 11q13. Полагают, что этот локус кодирует образование ключевого энзима – фосфолипида Cb 3 (PLCb 33), являющегося переносчиком сигнала на медиаторный G-протеин мембраны нейроэндокринной клетки. Этот участок называют геном *MEN-I*. Снижение экспрессии или исчезновение супрессорного гена *PLCb 33* приводят к нарушению контролируемого деления нейроэндокринных клеток, высокому коэффициенту пролиферации и агрессивному росту опухоли.

Описаны случаи наследуемой формы акромегалии, являющиеся составным элементом **комплекса Карни** – аутосомно-доминантного заболевания с мультицентричным ростом опухолей. Это достаточно редкое состояние в 70% случаев имеет семейную предрасположенность и возникает в результате мутации гена Ia регуляторной субъединицы протеинкиназы А типа I (*PRKAR1A*), локус которого располагается на хромосомах 17q22–24 и 2p16. Как и при синдроме МЭН-1, мутации гена *PRKAR1A* не ассоциированы со спорадическим развитием аденом гипофиза. Аденомы гипофиза (как правило, соматотропиномы) при комплексе Карни развиваются примерно в 10–20% случаев и могут проявляться как гигантизмом, так и акромегалией.

Изолированные семейные формы гипофизарного гигантизма и акромегалии регистрируются при выявлении в семье 2 или более случаев акромегалии или гигантизма при отсутствии признаков МЭН-1 или комплекса Карни. Причиной высокого риска развития аденом гипофиза является наличие врожденных мутаций одного из взаимодействующих с рецептором белков – aryl hydrocarbonreceptor interacting protein (AIP). В отличие от случаев спорадической акромегалии семейная форма акромегалии дебютирует в молодом возрасте (у 50% больных заболевание регистрируется в детском и юношеском возрасте), характеризуется доминирующим проявлением у мужчин и ускоренным ростом аденомы. Практически у всех пациентов при диагностике заболевания регистрировались макро- или гигантские аденомы гипофиза с экстраселлярным распространением. В 80% случаев выявляются «чистые» соматотропиномы. Характерны экстраселлярный инвазивный рост, склонность к рецидивированию и резистентность к лечению [включая аналоги соматостатина (АС) и агонисты дофамина (АДа)].

X-LAG-синдром (X-сцепленный акрогигантизм). В дополнение к мутациям и делециям бесконтрольная дупликация локуса *GPR101* может приводить к развитию смешанных ГР, пролактинсекретирующих аденом с развитием X-сцепленного акрогигантизма (X-LAG-синдром) [24–27].

Все вышеперечисленное подтверждает синдромальный характер акромегалии и, следовательно, необходимость проведения дифференциально-диагностического поиска (с подключением генетического исследования) и дифференцированного медицинского пособия.

3. Созданы национальные регистры больных акромегалией и изучены эпидемиологические особенности заболевания.

О сравнительной редкости заболевания свидетельствует тот факт, что за период с 1550 по 1930 г. Аткинсон (Atkinson) собрал из литературы лишь 1319 случаев акромегалии [28]. Причинами являлись недостаточные знания о предмете и отсутствие совершенных методов диагностики и активного поиска. В настоящее время число больных акромегалией в мире по самым скромным подсчетам составляет около полумиллиона человек.

Поскольку акромегалия и гипофизарный гигантизм входят в разряд орфанных заболеваний, возможность получения более точных данных о распространенности данной патологии, об особенностях клинического развития и эффективности лечебного пособия появилась благодаря

мировой практике создания и поддержания национальных и региональных регистров. Такая повсеместно распространенная форма регистрации и динамического наблюдения за больными акромегалией позволила не только проводить сравнительный анализ заболеваемости и оценку патогенного участия генетических, экологических и географических факторов в развитии патологии, но и осуществлять проспективные международные клинические исследования по оценке эффективности различных методов лечения.

Согласно современным эпидемиологическим данным, заболеваемость акромегалией составляет 3–4 новых случая на 1 млн жителей в год, тогда как распространенность по обращаемости колеблется от 40 до 125 пациентов на 1 млн жителей. Эти показатели существенно повышаются с возрастом, составляя в старшей возрастной группе 11 новых случаев на 1 млн и 182 случая на 1 млн соответственно [29–31]. Однако регистрация пациентов по обращаемости не соответствует реальной эпидемиологической ситуации. Согласно результатам направленного массового или селективного скрининга, реальная распространенность акромегалии колеблется от 480 до 1034 больных на 1 млн, свидетельствуя о том, что значительная масса еще недиагностированных пациентов остаются лишенными специализированной помощи [32, 33].

Как правило, дебют заболевания приходится на IV–V декады жизни, когда, с одной стороны, в клетках накапливается патогенный пул спонтанных и наведенных мутаций, а с другой – в организме начинают преобладать инволюционные изменения, приводящие к развитию полиорганных дистрофических и неопластических процессов. Дополнительный вклад в этиопатогенез акромегалии привносят плохие экологические условия проживания [34]. В среднем акромегалия диагностируется довольно поздно, спустя 7–10 лет от начала заболевания, когда у пациентов уже присутствуют характерные системные или обменные нарушения. При отсутствии адекватного лечения и развитии осложнений смертность в 2,5–3 раза превышает популяционные значения, что подчеркивает остроту существующей проблемы [35, 36].

4. Выявлены клинико-патоморфологические особенности ГР-секретирующих аденом гипофиза, а также маркеры агрессивного опухолевого роста.

Более 100 лет (с 1900 г.) для гистологической характеристики аденом гипофиза использовалась цитологическая классификация немецкого гистолога C. Benda, согласно которой все клетки гипофиза подразделялись на эозинофильные (ацидофильные), продуцирующие ГР или пролактин, базофильные (секретирующие АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ) и хромофобные, лишенные секреторной активности. Позднее выяснилось, что не все ацидофильные опухоли продуцируют ГР и не все ГР-продуцирующие опухоли состоят из ацидофильных клеток. Более чем половина хромофобных опухолей являются гормонально-активными, секретируя в различных вариациях ГР, пролактин, АКТГ, ТТГ, ЛГ, ФСГ.

В 2004 г. была предложена новая классификация ВОЗ, основанная на комбинации гистологических, иммуногистохимических, электронно-микроскопических и клинических данных, что позволяет идентифицировать различные типы клеток и выявлять корреляцию между морфологическим составом и клиническими характеристиками опухолевой ткани. Согласно данной классификации, гипофизарные аденомы подразделяются на типичные, атипичные и гипофизарные карциномы. Атипичные аденомы отличаются высоким пролиферативным индексом Ki-67 (>3%), повышенным содержанием белка p53. Гипофизарные карцинома и аденома характеризуются быстрым развитием масс-эффекта, интракраниальной компрессией, наличием цереброспинальных и/или системных метастазов [23].

В настоящее время выделены различные клинико-патоморфологические варианты соматотропином, что объясняется особенностями эмбрионального становления соматотрофов, проявляющимися множественностью промежуточных стадий клеточного развития с повышенным риском возникновения генетической или гуморальной аномалии (табл. 2).

Соматотропиномы, состоящие из густогранулированных эозинофильных клеток, обладают дифференцированной цитоархитектоникой, сохранившей свою видовую специализацию. Они составляют примерно 40–50% от всех ГР-секретирующих опухолей. Причиной их образования является точечная мутация гена, кодирующего синтез α-субъединицы рецепторного G-белка, с образованием *gsp*-онкогена, под воздействием которого происходит патологическое замещение аминокислотных остатков в 20-м или 227-м положении белковой молекулы. Следствием экспрессии онкогена *gsp* является стабилизация активной конформации G-белка аденилатциклазы с последующим усилением внутриклеточной продукции цАМФ и соответствующим увеличением гормональной и пролиферативной активности. Итогом активизирующей мутации является формирование моноклональной опухоли, состоящей из густогранулированных клеток с хорошо развитым секреторным аппаратом. Митозы выявляются очень редко, пролиферативный индекс составляет <3%. Согласно клиническим наблюдениям, *gsp*-экспрессирующие аденомы, как правило, небольшого размера, отличаются медленным неинвазивным ростом, обладают чувствительностью к тиролиберину, соматостатину и дофамину. При иммуногистохимическом исследовании в аденоматозных клетках отмечается экспрессия 2-го подтипа соматостатиновых рецепторов (ССР).

Соматотропиномы, состоящие из слабогранулированных хромофобных клеток, также относятся к чистым соматотропиномам. Они обладают скудной цитоплазмой с небольшим количеством электронно-плотных гранул диаметром 80–200 нм и перигранулярной ареолой. Ядра часто плеоморфные и богаты хроматином. В цитоплазме содержатся фиброзные тела – парануклеарные сферические зоны с выраженной экспрессией кератина. Обычно такие опухоли возникают в юном и молодом возрасте, диагностируются уже на стадии макроаденомы, отличаются повышенной суммарной гормональной секрецией, пролиферацией, инвазивным и рецидивирующим течением, а также резистентностью к лечению. Опухоли проявляют низкую чувствительность к октреотиду, что связано с отсутствием экспрессии 2-го подтипа ССР в аденоматозных клетках.

Примерно 25% ГР-секретирующих опухолей обладают способностью параллельно продуцировать и пролактин. К таким смешанным опухолям относятся соматопролактиномы и маммосоматотропиномы.

Таблица 2. Клинико-патоморфологическая классификация соматотропином

Варианты морфологического строения	% встречаемости	Клинические проявления
Соматотропиномы, состоящие из густогранулированных эозинофильных клеток	40–50	Отличаются доброкачественным течением. Манифестируют у лиц старше 50 лет
Соматотропиномы, состоящие из слабогранулированных хромофобных клеток	20–30	Возникают в молодом возрасте, отличаются высокой гормональной и пролиферативной активностью, склонностью к инвазии и резистентностью к проводимому лечению
Смешанные опухоли (соматопролактиномы, маммосоматотропиномы)	15–20	Отличаются ускоренным и инвазивным ростом с развитием признаков интракраниальной компрессии
Опухоли из ацидофильных стволовых клеток	2–5	Агрессивное течение, инвазивный рост. Возникают в юношеском возрасте. Проявляются гигантизмом
Плюригормональные аденомы I и II типа	2–5	Характеризуются инфильтративным ростом и рецидивирующим течением
Атипичные аденомы, гипофизарные карциномы	1,5–3	Отличаются высокой инвазивностью и быстрым ростом

Соматопролактиномы – биморфные, бигормональные ГР-пролактинсекретирующие аденомы, состоящие из сомато- и пролактотрофов, способных к сочетанной секреции ГР и пролактина.

Маммосоматотропиномы. В отличие от биморфных опухолей мономорфные ГР-пролактинсекретирующие опухоли состоят из ацидофильных клеток среднего или большого размера, похожих на клетки густогранулированной аденомы. Опухоль образуется из маммосоматотропных клеток, возникших на более ранней эволюционной стадии и способных одновременно продуцировать оба гормона. Клетки опухоли отличаются выраженной иммунореактивностью ГР и слабой – пролактина. Ультраструктура клеток очень схожа со структурой густогранулированных клеток, хотя размеры секреторных гранул больше. Клинически ГР-пролактинсекретирующие аденомы проявляются акромегалией или гигантизмом, а также симптомами гиперпролактинемического гипогонадизма. Смешанные аденомы отличаются инвазивным ростом и резистентностью к лечению.

Маркеры агрессивного опухолевого роста

За истекший период определены различные категории опухолевых предикторов, свидетельствующих о характере опухолевого процесса, которые подразделяются на клинические, клеточно-специфичные маркеры и стромальные структуры.

К клиническим прогностическим факторам агрессивно развивающейся опухоли относятся большой размер аденомы, наличие инвазии в периселлярные структуры, молодой возраст дебюта заболевания, высокое содержание ГР и ИФР-1 в крови, а также низкая чувствительность к октреотиду. При этом отмечается низкая эффективность всех видов монотерапии и наклонность к продолженному росту. **В группу клеточно-специфических маркеров** входят такие показатели, как клеточный тип аденомы, склонность к инвазии, представленность маркеров клеточной пролиферации (наличие клеточной атипии, митотическая активность, содержание Ki-67 и топоизомеразы IIa), белки p27 и p53, белок, ингибирующий активность RAF-киназы, выраженность апоптоза, уровень фракции S-фазы, тип представленных в клетках соматостатиновых рецепторов, а также специфика хромосомных аберраций. Среди **стромальных предикторов инвазивного роста опухолевой ткани** выделяют активность тканевого ангиогенеза, содержание фактора роста эндотелия сосудов (ФРЭС), металлопротеаз и мукосубстанций. Основным индуктором ангиогенного роста является ФРЭС, экспрессия которого положительно коррелирует с выраженностью клеточной пролиферации. У молодых пациентов экспрессия ФРЭС в опухолевой ткани намного выше, чем в опухолях больных пожилого возраста [37, 38].

5. Определены основные клинические сценарии развития акромегалии.

В группе больных с ГР-секретирующими опухолями аденогипофиза можно выделить несколько морфоклинических вариантов течения заболевания, зависящих от степени дифференцировки аденоматозных клеток, которые условно можно обозначить как «агрессивная» и «мягкая» формы заболевания.

«Агрессивная» форма заболевания наблюдается при соматотропиномах, состоящих из редкогранулированных клеток, смешанных и атипичных опухолях. Дебют возникает ранее 35 лет, прослеживается связь с генетическими нарушениями. Отмечаются быстрое развитие клинической картины и выраженные соматические изменения. Опухоль отличается ускоренным ростом с быстрым выходом за пределы турецкого седла и развитием интраселлярной и интракраниальной компрессии. Характерен инвазивный рост и склонность к рецидивированию. Низкая экспрессия 2-го подтипа ССР отражается в слабой чувствительности к синтетическим АС (октреотиду и ланреотиду). Сочетанное повышение уровня пролактина указывает на наличие смешанной (ГР-пролактинсекретирующей) опухоли. Лечение, как правило, оперативное. При нерадикальной аденомэктомии или при отсутствии хирургической перспективы обсуждается возможность использования медикаментозной (пасиреотид, каберголин, пегвисомант, эверолимус, темозоламид) или лучевой терапии. Стратегия вторичной терапии определяется на основании данных электронно-микроскопического и иммунногистохимического исследования удаленного материала [39].

«Мягкая» форма (микромегалия) наблюдается при дифференцированных соматотропиномах, состоящих из густогранулированных клеток. Она отличается поздним возрастом дебюта (>45 лет), меньшей гормональной и пролиферативной активностью. В связи со слабовыраженными внешними проявлениями данная форма характеризуется запоздалой диагностикой и наличием полиорганных и обменных осложнений. Опухоль отличается медленным интраселлярным ростом без признаков инвазии и склонности к рецидивированию. Характерна хорошая чувствительность к АС I генерации [40].

6. Разработаны высокочувствительные методы гормональной и лучевой диагностики, позволяющие на ранних этапах выявлять наличие опухоли и контролировать эффективность лечебных мероприятий.

В настоящее время повсеместно внедрены современные методы определения концентрации ГР и гормона-посредника – ИФР-1, содержание которого отражает суточный соматотропиновый секреторный статус и является базовым показателем для диагностики акромегалии, а также оценки соматотропной функции после хирургического вмешательства, радиотерапии или на фоне медикаментозного лечения. Согласно рекомендациям международного консенсуса, определение содержания ИФР-1, а также величины ГР-надира (наименьшего содержания ГР в пробах крови, взятых с 30-минутными интервалами в течение 2 ч после приема 75 г глюкозы) является достаточно информативным показателем для подтверждения (или исключения) активной стадии акромегалии, а также оценки эффективности проводимого лечения. Величина ГР-надира >1 нг/мл (радиоиммунологический метод) и >0,4 нг/мл (при использовании высокочувствительного иммунолюминометрического метода) указывает на секреторную автономность опухоли. Физиологическое увеличение уровня ИФР-1 (превышающее возрастную норму) наблюдается во время беременности и в отсроченном пубертатном развитии. Патологическое снижение отмечается при плохо контролируемом сахарном диабете, недостаточном питании, заболеваниях печени и почек. С помощью этих показателей определяется степень биохимической активности акромегалии. Выделяют активную стадию и стадию контроля, под которой понимается стойкая нормализация секреции ГР, обусловленная хирургическим, фармакологическим, лучевым или комбинированным лечебным пособием [41–43] (табл. 3).

Инструментальные исследования

Для выявления аденом гипофиза и определения особенностей их распространения показано проведение МРТ головного мозга с гипофизом. Обязательным является контрастное усиление с введением парамагнитных контрастирующих веществ (гадопентетовая кислота, гадодиамид), которые с разной скоростью накапливаются в здоровой и опухолевоизмененной ткани. Рекомендованная напряженность магнитного поля МР-томографа более 1,5 Тл. Толщина среза в 2 мм является оптимальной для визуализации различных структур гипоталамо-гипофизарной области, позволяя обнаружить микроаденомы размером 2–3 мм. Как правило, соматотропиномы локализуются в латеральных отделах аденогипофиза. Чаще всего аденомы выглядят гипо- или гиперинтенсивными образованиями по отношению к ткани гипофиза на T_1- или T_2-взвешенных изображениях соответственно. По максимальному диаметру выделяют микроаденомы (≤10 мм), макроаденомы (диаметром 11–39 мм) и гигантские аденомы (≥40 мм).

В последнее время появилась возможность с помощью МРТ косвенно судить о патоморфологическом строении опухолевой ткани. Результаты проспективного клинико-инструментального исследования показали, что гипоинтенсивные аденомы на T_2-взвешенных изображениях характеризуются хорошей чувствительностью к антисекреторному и антипролиферативному действию АС I генерации, что характерно для густогранулированных аденом. Напротив, изо- или гиперинтенсивные опухоли на T_2-взвешенных изображениях отличались резистентностью к действию АС I генерации, что характерно для слабогранулированных соматотропином [44].

Офтальмологическое исследование включает осмотр глазного дна и проведение периметрии, что позволяет выявить наличие хиазмального синдрома и патологию дисков зрительных нервов.

7. Определены целевые задачи, методы и наиболее эффективные алгоритмы лечебного пособия.

Лечение акромегалии имеет более чем вековую историю, наполненную активным поиском наиболее эффективных методов и лекарственных препаратов, в итоге позволивших клиницистам перейти от беспомощного созерцания и паллиативной помощи к радикальному излечению заболевания. Средства, используемые при лечении акромегалии на различных временных этапах, зеркально отражали су-

Таблица 3. Консенсусные критерии активности акромегалии [9]

Стадии	Критерии стадий	Рекомендуемое пособие
Активная	Спорадический уровень ГР >1 нг/мл Надир ГР при ОГТТ >0,4 нг/мл Повышенное содержание ИФР-1 Клиническая активность заболевания	Более активное лечение или смена терапии Мониторирование и активное лечение осложнений Ежегодный контроль МРТ
Контроля акромегалии	Спорадический уровень ГР <1 нг/мл Надир ГР при ОГТТ <0,4 нг/мл Уровень ИФР-1 соответствует возрастно-половой норме	Продолжение лечения, обсуждение возможности снижения дозы АС Периодическое, но менее частое проведение МРТ (каждые 2–3 года)

Примечание. *АС – аналоги соматостатина; ГР – гормон роста; ОГТТ – оральный глюкозотолерантный тест; ИФР-1 – инсулиноподобный фактор роста-1; МРТ – магнитно-резонансная томография.*

ществовавший уровень знаний о природе болезни. Многие ранее распространенные способы лечения в дальнейшем претерпели серьезное переосмысление и сохранились лишь в исторической галерее. Принципиально изменились и цели лечения. Если первоначально речь шла лишь о временном облегчении страданий у заведомо безнадежного пациента, в наши дни главным направлением лечебного пособия являются ликвидация (или блокирование) источника избыточной продукции ГР, снижение секреции ГР и ИФР-1 до безопасного уровня, максимально возможное устранение клинических симптомов и признаков заболевания, повышение качества жизни пациентов и профилактика рецидивов [45].

Методы лечения

Исторически сформировались 3 основных метода лечения акромегалии: лучевой, хирургический и медикаментозный, приоритетность использования которых по мере уточнения этиологии заболевания и появления новых медицинских технологий со временем менялась.

Лучевая терапия

С 1908 г. для лечения акромегалии использовалось облучение межуточно-гипофизарной области (рентгенотерапия, телегамматерапия), эффективность которого оценивалась по состоянию полей зрения, выраженности головных болей и симптомов заболевания. Помимо внешнего больным проводилось внутреннее облучение гипофиза посредством введения в полость турецкого седла активных радиоизотопов: радиоактивного золота или иттрия-90. Однако этот метод не получил широкого распространения из-за своей инвазивности и наличия осложнений.

В настоящее время, согласно международным рекомендациям, в связи с отсроченным эффектом наступления ремиссии и высоким риском развития осложнений лучевую терапию используют при неэффективности оперативного и/или медикаментозного лечения. При проведении стереотаксической радиохирургии (гамма-нож, кибер-нож) нормализация уровня ИФР-1 наблюдается через 3, 5 и 10 лет у 45, 58 и 86% больных соответственно. Нередко резистентным больным назначают повторные курсы облучения, что существенно повышает риск побочных нарушений. Среди осложнений – гипофизарная недостаточность, лучевые некрозы, зрительные нарушения, вторичные опухоли, снижение когнитивных функций, а также риск цереброваскулярной смертности. В свете сказанного, лучевая терапия является лишь третьей линией лечебного пособия и рекомендуется при наличии агрессивных опухолей [43].

Хирургическое лечение

Начальный путь хирургического лечения больных акромегалией был достаточно драматичен, что во многом объяснялось трудностью оперативного доступа и сложной техникой операций на опухоли, расположенной в центре основания черепа. Хирургическое вмешательство использовалось крайне редко из-за высокой травматичности транскраниального доступа. Смертность оперированных больных иногда доходила до 80%. Поэтому практиковалась выжидательная тактика. Операция проводилась на последнем этапе болезни, как жест отчаяния при признаках внутрикраниальной компрессии, проявляющейся выраженной краниалгией или прогрессирующей потерей зрения. Транссфеноидальный путь объединял подход к гипофизу через нос, рот и через орбиту. За 100-летний период хирургической практики было опробовано великое множество различных технологических решений, что позволило усовершенствовать этот подход и вывести метод хирургического лечения на передний план лечения больных с акромегалией. В 1970-х гг. при операциях стал применяться микроскоп, что позволило проводить только селективную аденомэктомию, сохраняя нормальные функции гипофиза. Внедрение эндоскопического видеомониторинга предоставило хирургу возможность дифференцировать опухоль от нормальной ткани гипофиза и определять характер взаимоотношений аденомы с окружающими структурами.

На сегодняшний день оперативное вмешательство является приоритетным методом лечения акромегалии. Средством выбора при удалении интраселлярных микроаденом и неинвазивных макроаденом является селективная аденомэктомия трансназальным транссфеноидальным доступом. В случае радикального удаления опухоли у больных акромегалией очень быстро наступает нормализация уровней ГР и ИФР-1, что сопровождается существенным улучшением их самочувствия и регрессом клинических проявлений заболевания. При оперативном удалении микроаденомы полная биохимическая ремиссия наблюдается в 75–80% случаев, тогда как радикальное удаление неинвазивной макроаденомы достигается лишь у 40–60% пациентов. К прогностическим факторам неэффективного хирургического пособия относятся значительные размеры опухоли, ее распространенность в кавернозные синусы и содержание ГР более 50 нг/мл [46–48].

Медикаментозная терапия

Медикаментозное лечение на первых этапах носило преимущественно паллиативный характер, было направлено на уменьшение головных и суставных болей и улучшение общего самочувствия. Использовались различные гидротерапевтические процедуры (ванны, разные формы душа), электротерапия в виде световых ванн, диатермия и т.п. В ряде случаев в качестве «общестимулирующего, тонизирующего» средства применяли лизато-, гравидотерапию, йод, стрихнин и кофеин. Однако, по признанию самих врачей, эти средства не оказывали никакого влияния на течение болезненного процесса, не ограничивали рост опухоли и не улучшали зрительных функций. Специфическая консервативная терапия использовалась в случаях сифилитического поражения гипофиза. Она состояла из ряда ртутных, висмутовых соединений в сочетании с органопрепаратами [13].

В настоящее время в арсенале эндокринологов имеются лекарственные препараты, оказывающие избирательное антисекреторное и антипролиферативное действие на опухолевые клетки. Среди них агонисты дофамина (АДа),

АС и блокаторы рецепторов ГР. Все эти соединения имеют свои терапевтические ниши и используются в качестве моно- (или комбинированной) терапии [49].

Из группы АДа наиболее эффективным является селективный стимулятор D_2-дофаминовых рецепторов – **каберголин**, обладающий продолжительным периодом действия (до 72 ч) и значительно меньшим количеством побочных эффектов. При назначении препарата в дозе от 1 до 3,5 мг в неделю у 60–70% больных наблюдается достоверное снижение уровня ИФР-1, а в 30–50% случаев его полная нормализация. Наибольшая эффективность препарата наблюдается при наличии смешанных аденом гипофиза (соматопролактином, маммосоматотропином), а также в комбинации с АС [41, 43].

С 1973 г. в клинической практике при лечении больных акромегалией стали активно использоваться синтетические АС – октреотид и ланреотид, которые, в отличие от нативного соматостатина, избирательно связываются с 2-м и 5-м подтипами ССР, контролирующими секрецию ГР. Причем их аффинитет к 2-му лиганду в 10 раз выше, чем к 5-му подтипу ССР. Клетки ГР-секретирующих аденом гипофиза также преимущественно экспрессируют 2-й и 5-й подтипы ССР, аффинность к которым может отличаться в различных морфологических типах опухолей. АС оказывают выраженное антисекреторное и антипролиферативное действие, способствуя скорому достижению клинико-биохимической ремиссии и уменьшению объема опухолевой ткани у чувствительных к препарату больных [50, 51].

К настоящему времени в России зарегистрированы следующие препараты из группы АС:

А. Октреотид-содержащие препараты:

1. Препараты короткого действия для подкожного введения – Сандостатин («Новартис Фарма», Швейцария), Октреотид (ЗАО «Фармсинтез», РФ) ампулы по 50 и 100 мкг, Октреотид (ЗАО «Ф-синтез», РФ) ампулы по 50, 100, 300 мкг.

2. Препараты продленного действия для внутримышечного введения – Сандостатин ЛАР («Новартис Фарма», Швейцария), Октреотид-Депо (ЗАО «Фармсинтез», РФ), Октреотид-Лонг ФС (ЗАО «Ф-синтез», РФ) в дозировках 10, 20 и 30 мг/28 дней.

Б. Ланреотид-содержащий препарат:

Соматулин Аутожель («IpsenBiotech», Франция) 120 мг/4–8 нед, подкожно.

Эти лекарственные средства относятся к группе АС I генерации. Пролонгированное действие октреотид-содержащих препаратов (Сандостатин ЛАР, Октреотид-Депо, Октреотид-Лонг) достигается путем включения активного вещества (октреотида) в микросферы (лиофилизированные гранулы), состоящие из особого поли-DL-лактид-когликолид-глюкозного полимера, обеспечивающего постепенное высвобождение препарата из внутримышечного депо. В последующем введенные микросферы подвергаются биодеградации путем гидролиза. Октреотид длительного высвобождения назначают внутримышечно в начальной дозе 20 мг/28 дней. При необходимости дозу увеличивают до 30 мг или уменьшают до 10 мг с прежней частотой введения.

Соматулин Аутожель 120 мг представляет собой перенасыщенный водный раствор ланреотида и молекул воды с образованием геля. К достоинствам препарата относятся отсутствие фармакологического носителя, бóльшая длительность действия (до 56 дней) за счет медленной диффузии кристаллов из подкожного депо, равномерность фармакокинетического профиля с отсутствием первоначальных пиков гиперконцентрации, наличие готовой лекарственной формы, малый объем вводимого вещества и подкожный способ введения.

В настоящий момент убедительно доказано, что использование АС в качестве первичной или вторичной медикаментозной терапии способствует нормализации содержания ИФР-1 у 67–75% больных, а также статистически значимому уменьшению размеров аденомы гипофиза. В многоцентровом международном проспективном исследовании Primarys было продемонстрировано уменьшение объема опухоли на 20% и более у 75% пациентов при применении Соматулина Аутожель, а также быстрое и устойчивое снижение уровней ГР и ИФР-1 на 71% и 57% соответственно от исходного уровня [50]. Полученные результаты легли в основу международных и российских клинических рекомендаций, где АС предлагаются в качестве первичной медикаментозной терапии у пациентов с макроаденомами гипофиза, не имеющими локального масс-эффекта, или при отсутствии хирургической перспективы. В ряде случаев рекомендуется использование АС в качестве предоперационной подготовки для улучшения соматического статуса больного и снижения риска периоперационных осложнений [42, 51].

Среди перспективных направлений медикаментозной терапии следует упомянуть внедрение в клиническую практику пасиреотида – АС II генерации, оказывающего более широкое воздействие на ССР. **Пасиреотид** (SOM230) является мультирецепторным АС путем инкорпорации 4 синтетических и 2 нативных аминокислот в оригинальную циклогексапептидную структуру. Препарат связывается с 1, 2, 3 и 5-м подтипами ССР. При сравнении с октреотидом пасиреотид обладает в 40, 30 и 5 раз более высокой связывающей способностью с 5, 1 и 3-м подтипами и в 2,5 раза меньшей с 2-м подтипом ССР. Благодаря этому пасиреотид оказывает значимое антисекреторное и антипролиферативное воздействие у октреотид-резистентных больных. Отмечено, что использование Пасиреотида ЛАР в дозе 40–60 мг/28 дней в течение года способствовало достижению биохимического контроля у 21% больных из группы ранее плохо компенсированных пациентов при приеме максимальных доз Сандостатина ЛАР (30 мг/28 дней) [52].

В настоящее время проходят клинические испытания новых АС: **Допастатин** (лекарственное вещество, одновременно влияющее на 2-й подтип ССР и D_2-рецепторы ДА), **Октреолин** (оральная форма АС), **Соматоприм** (мультирецепторный АС, связывающийся с 2, 4 и 5-м подтипом ССР), **имплантыс октреотидом** (длительно действующие лекарственные формы) [51].

Блокатор рецепторов гормона роста

С 2000 г. линейка лекарственных препаратов была дополнена новым препаратом – **Пегвисомант (Сомаверт),** который является генно-инженерным аналогом эндогенного

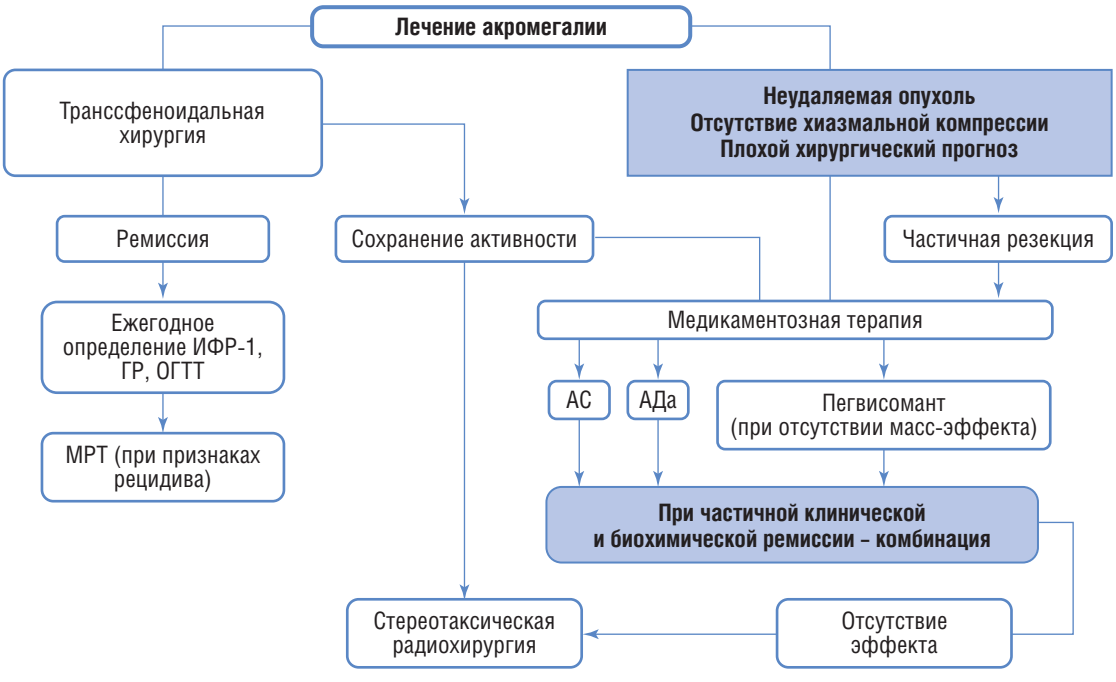


Рис. 3. Лечебный алгоритм при акромегалии

Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

ГР с 9 мутациями. Благодаря произведенным аминокислотным заменам препарат путем конкурентного ингибирования блокирует биологическое действие нативного ГР в периферических тканях и органах, способствуя терапевтическому снижению уровня ИФР-1 в крови и профилактике осложнений. В результате проведенных клинических исследований (ACROSTADY и GPOS) было отмечено, что использование Пегвисоманта в течение 12 мес обеспечивало нормализацию уровня ИФР-1 у 97% больных и регресс многих клинических симптомов. Отмечены положительные результаты совместного использования АС (или Каберголина) и Пегвисоманта, позволяющие повысить чувствительность к АС и уменьшить терапевтическую дозу обоих препаратов. Начальная доза препарата составляет 10 мг/сут, подкожно, максимальная суточная доза – 30 мг/сут. В настоящее время разработана пролонгированная форма препарата с частотой введения 80 мг внутримышечно 1 раз в неделю [53].

При агрессивных и рецидивирующих вариантах опухолевого развития (при неэффективности хирургического или фармакологического контроля) используются цитостатики (темозоламид, эверолимус, препараты интерферона) [54]. Ниже представлен международный алгоритм лечебного пособия при акромегалии [42] (рис. 3).

Таким образом, в результате длительного многотрудного этапа накопления знаний о физиологии и патологии гипофиза, принципах регуляции соматотропной функции ученым удалось не только прояснить патогенетические механизмы, лежащие в основе акромегалии и гипофизарного гигантизма, но и вплотную подойти к адекватному лечению этого заболевания. У современного врача есть все возможности для ранней диагностики, эффективного лечения и динамического контроля, что позволяет существенно повысить качество и продолжительность жизни пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: alexander.ametov@gmail.com
Пронин Вячеслав Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: vspronin@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Verga A. Caso singolare di prosopectasia // Rendiconti (Reale Istituto 1st Lombardo di Scienze e Lettere. Classe di Scienze Matematiche e Naturali). 1864. Vol. 1. P. 111–117.

2. Friedreich N. Hyperostose des gesamten Skeletts // [Virchows] Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur klinische Medizin. 1868. Vol. 43. P. 83–87.

#гулять #счастье #акромегалия #ИФР-1
#опухоль гипофиза #полноценная жизнь

Живи полноценной жизнью с акромегалией

Соматулин® Аутожель®
ланреотид

Показан для длительного лечения пациентов с **акромегалией**[1,2,3]

1. Melmed S., Cook D., Schopohl J. et al. Rapid and sustained reduction of serum growth hormone and insulin-like growth factor-1 in patients with acromegaly receiving lanreotide Autogel® therapy: a randomized, placebo-controlled, multicenter study with a 52 week open extension. Pituitary. 2010; 13(1): 18–28. 2. Caron P.H., Cogne M., Raingeard I. et al. Effectiveness and tolerability of 3-year lanreotide Autogel® treatment in patients with acromegaly. Clin Endocrinol (Oxf). 2006; 64(2): 209–214. 3. Caron P.H., Beckers A., Cullen D.R. et al. Efficacy of the new long-acting formulation of lanreotide (Lanreotide Autogel®) in the management of acromegaly. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87(1): 99–104.

Информация для медицинских специалистов предоставляется в соответствии с пп. 4 ст. 74 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ» для ознакомления пациента о наличии в обращении аналогичных лекарственных препаратов. Если Вы хотите сообщить о нежелательных явлениях, жалобе на препарат, направляйте, пожалуйста, свои претензии лечащему врачу, в регуляторные органы или в Московское представительство компании «Ипсен Фарма»: 109147, г. Москва, ул. Таганская, 19, тел: +7 (8) 495 258-54-00, факс: +7 (8) 495 258-54-01, pharmacovigilance.russia@ipsen.com. В нерабочие часы круглосуточные телефоны: 8 (916) 999-30-28 (для приёма сообщений о нежелательных явлениях и претензиях на качество препарата компании Ипсен); 8 (800) 700-40-25 (служба медицинской информации по препаратам компании для специалистов здравоохранения).

RUS.SOM.28092016-1

IPSEN
Innovation for patient care

3. Guillemin R., Acromegaly, day one and now, 120 years later // Neuroendocrinology. 2006. Vol. 83. P. 136–138.

4. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere, non congenitale, des extremites superieures, inferieures et cephaliqies // Revue Medicale de Liege. 1886. Vol. 6. P. 297–333.

5. de Herder W.W. The Hystory of acromegaly // Neuroendocrinology. 2016. Vol. 103, N 1. P. 7–17.

6. Marie P., Marinesco G. Sur l'anatomie pathologique de l'acromegalie // Arch. Med. Exp. Path. 1891. Vol. 3. P. 539.

7. Souza-Leite J.D. A Thesis on Acromegaly – Maries Maladie; thesis // Bull. Sydenham Soc. London, 1890. P. 36.

8. Minkowski O. Uber einen Fall von Acromegalie // Berl. Klin. Wochenschr. 1887. Vol. 21. P. 371–374.

9. Massalongo R. Sull'acromegalia // Riforma Medica. 1892. Vol. 8. P. 74–77.

10. Benda C. Beitrage zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri // Klin. Wochenschr. 1900. Vol. 52. P. 1205–1210.

11. Cushing H. The hypophysis cerebri: clinical aspects of hyperpituitarism and of hypopituitarism // JAMA. 1909. Vol. 53. P. 249–255.

12. Aschner B. Uber die Funktion der Hypophyse // Pflugers Arch. Physiol. 1912. Vol. 146. P. 1–146.

13. Evans H.M., Long J.A. The effect of the anterior lobe of the pituitary administered intra-peritoneally upon growth, maturity and oestrus cycle of the rat // Anat. Rec. 1921. Vol. 21. P. 62.

14. Li C.H., Evans H.M. The isolation of pituitary growth hormone // Science. 1944. Vol. 99. P. 183–185.

15. Daughaday W.H., Salmon W.D., Alexander F. Sulfation factor activity of sera from patients with pituitary disorders // J. Clin. Endocronol. Metab. 1959. Vol. 19. P.743–758.

16. Brazeau P., Vale W., Burgus R. et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits, the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone // Science. 1973. Vol. 179. P. 77–79.

17. Rivier J., Spiess J., Thorner M., Vale W. Characterisation of a growth hormone releasing factor from a human pancreatic islet tumour // Nature. 1982. Vol. 300. P. 276–278.

18. Guillemin R., Brazeau P., Bohlen P. et al. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly // Science. 1982. Vol. 21. P. 585–587.

19. Muller T.T., Nistico G. Brain Messengers and the Pituitary. New York : Academic, 1989.

20. Ghigo E., Benso A., Broglio F. Ghrelin. Boston : Kluwer Academic Publishers, 2004. 257 p.

21. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R. et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis // Pituitary. 2016. Nov 3.

22. Dineen R., Stewart P.M., Sherlock M. Acromegaly // QJM. 2016. Feb 12.

23. Rostomyan L., Beckers A. Screening for genetic causes of growth hormone hypersecretion // Growth Horm. IGF Res. 2016. Vol. 30–31. P. 52–57.

24. Matsumoto R., Izawa M., Fukuoka H. et al. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma // Endocr. J. 2016. Vol. 63, N 11. P. 953–963.

25. Hannah-Shmouni F., Trivellin G., Stratakis C.A. Genetics of gigantism and acromegaly // Growth Horm. IGF Res. 2016. Vol. 30–31. P. 37–41.

26. Beckers A., Lodish M.B., Trivellin G. et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses // Endocr. Relat. Cancer. 2015. Vol. 22, N 3. P. 353–367.

27. Tanimoto K., Hizuka N., Fukuda I. et al. The influence of age in the GH-JGF1 axis in patients with acromegaly // Eur. J. Endocrinol. 2008. Vol. 159. P. 375–379.

28. Бейлин И. А. Акромегалия. Минск : Изд-во и тип. Акад. наук БССР, 1935. 246 с.

29. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A. et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies // Pituitary. 2016. Oct 14.

30. Burton T., Le Nestour E., Neary M. et al. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database // Pituitary. 2016. Vol. 19, N 3. P. 262–267.

31. Rosario P.W. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population // Pituitary. 2011. Vol. 14. P. 217–221.

32. Schneider H.J., Sievers C., Saller B. et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels // Clin. Endocrinol. (Oxf.). 2008. Vol. 69, N 3. P. 432–435.

33. Cannavo S., Ferrau F., Ragonese V. et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 163, N 4. P. 509–513.

34. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M. et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2008. Vol. 93. P. 61–67.

35. Varadhan L., Reulen R.C., Brown M. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study // Pituitary 2016. Vol. 19, N 3. P. 251–261.

36. Syro L.V., Rotondo F., Serna C.A. et al. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH cell hyperplasia of the pituitary // Pituitary. 2016. Sep 1.

37. Sarkar S., Chacko A.G., Chacko G. An analysis of granulation patterns, MIB-1 proliferation indices and p53 expression in 101 patients with acromegaly // Acta Neurochir. (Wien). 2014. Vol. 156, N 12. P. 2221–2230.

38. Donoho D.A., Bose N., Zada G., Carmichael J.D. Management of aggressive growth hormone secreting pituitary adenomas // Pituitary. 2016. Dec 16.

39. Butz L.B., Sullivan S.E., Chandler W.F., Barcan A.L. «Micromegaly»: an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era // Pituitary. 2016. Vol. 19, N 6. P. 547–551.

40. Melmed S. et al. Guidelines for acromegaly management: an update // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94. P. 1509–1517.

41. Christofides E.A. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly // Patient Prefer. Adherence. 2016. Vol. 13, N 10. P. 1217–1225.

42. Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S. et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2014. Vol. 99, N 11. P. 3933–3951.

43. Potorac I., Petrossians P., Daly A.F. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly // Endocr. Relat. Cancer. 2016. Vol. 23, N 11. P. 871–881.

44. Frara S., Maffezzoni F., Mazzioti G., Giustina A. Criteria for medical management of acromegaly // Prog. Mol. Biol. Transl. Sci. 2016. Vol. 138. P. 63–83.

45. Buchfelder M., Schlaffer S.M. The surgical treatment of acromegaly // Pituitary. 2016 Jan.

46. Phan K., Xu J., Reddy R. et al. Endoscopic endonasal versus microsurgical transphenoidal approach for growth hormone-secreting pituitary adenomas – systematic review and meta-analysis // Word Neurosurg. 2016. P. 1878–1887.

47. Starnoni D., Daniel R.T., Marino L. et al. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis // Acta Neurochir. (Wien). 2016. Vol. 158, N 11. P. 2109–2121.

48. Maffezzoni F., Formenti A.M., Mazziotti G. et al. Current and future medical treatments for patients with acromegaly // Expert Opin. Pharmacother. 2016. Vol. 12. P. 1631–1642.

49. Broder M.S., Chang E., Ludlam W.H. et al. Patterns of pharmacologic treatment in US patients with acromegaly // Curr. Med. Res. Opin. 2016. Vol. 32, N 5. P. 799–805.

50. Caron P.J. et al. Tumor Shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial // J. Clin. Endocrinol. Metab. 20014 Apr. Vol. 99, N 4. P. 1282–1290.

51. Paragliola R.M., Corsello S.M., Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance // Pituitary. 2016. Oct 24.

52. Cuevas-Ramos D., Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly // Drug Des. Devel. Ther. 2016. Vol. 10. P. 227–239.

53. Tritos N.A., Chanson P., Jimenez C. et al. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis // Eur. J. Endocrinol. 2017. Vol. 176, N 2. P. 213–220.

54. Shanik M.H. Limitation of current approaches for the treatment of acromegaly // Endocr. Pract. 2016. Vol. 22, N 2. P. 210–219.

REFERENCES

1. Verga A. Caso singolare di prosopectasia. Rendiconti (Reale Istituto 1st Lombardo di Scienze e Lettere. Classe di Scienze Matematiche e Naturali). 1864; 1: 111–17.

2. Friedreich N. Hyperostose des gesamten Skeletts. [Virchows] Archiv fur pathologische Anatomie und Physiologie und fur klinische Medizin. 1868; 43: 83–7.

3. Guillemin R. Acromegaly, day one and now, 120 years later. Neuroendocrinology. 2006; 83: 136–8.

4. Marie P. Sur deux cas d'acromegalie: hypertrophie singuliere, non congenitale, des extremites superieures, inferieures et cephaliqies. Revue Medicale de Liege. 1886; 6: 297–333.

5. de Herder W.W. The hystory of acromegaly. Neuroendocrinology. 2016; 103 (1): 7–17.

6. Marie P., Marinesco G. Sur l'anatomie pathologique de l'acromegalie. Arch Med Exp Path. 1891; 3: 539.

7. Souza-Leite J.D. A thesis on acromegaly – maries maladie; thesis. In: Bull Sydenham Soc. London, 1890: 36.

8. Minkowski O. Uber einen fall von acromegalie. Berl Klin Wochenschr. 1887; 21: 371–4.

9. Massalongo R. Sull'acromegalia. Riforma Medica. 1892; Vol. 8: 74–7.

10. Benda C. Beitrage zur normalen und pathologischen histology der menschlichen hypophysis cerebri. Klin Wochenschr. 1900; 52: 1205–10.

11. Cushing H. The hypophysis cerebri: clinical aspects of hyperpituitarism and of hypopituitarism. JAMA. 1909; 53: 249–55.

12. Aschner B. Uber die funktion der hypophyse. Pflugers Arch Physiol. 1912; 146: 1–146.

13. Evans H.M., Long J.A. The effect of the anterior lobe of the pituitary administered intra-peritoneally upon growth, maturity and oestrus cycle of the rat. Anat Rec. 1921; 21: 62.

14. Li C.H., Evans H.M. The isolation of pituitary growth hormone. Science. 1944; 99: 183–5.

15. Daughaday W.H., Salmon W.D., Alexander F. Sulfation factor activity of sera from patients with pituitary disorders. J Clin Endocrinol Metab. 1959; 19: 743–58.

16. Brazeau P., Vale W., Burgus R., et al. Hypothalamic polypeptide that inhibits, the secretion of immunoreactive pituitary growth hormone. Science. 1973; 179: 77–9.

17. Rivier J., Spiess J., Thorner M., Vale W. Characterisation of a growth hormone releasing factor from a human pancreatic islet tumour. Nature. 1982; 300: 276–8.

18. Guillemin R., Brazeau P., Bohlen P., et al. Growth hormone-releasing factor from a human pancreatic tumor that caused acromegaly. Science. 1982; 21: 585–7.

19. Muller T.T., Nistico G. Brain messengers and the pituitary. New York: Academic, 1989.

20. Ghigo E., Benso A., Broglio F. Ghrelin. Boston: Kluwer Academic Publishers, 2004: 257 p.

21. Vilar L., Vilar C.F., Lyra R., et al. Acromegaly: clinical features at diagnosis. Pituitary. 2016. Nov 3.

22. Dineen R., Stewart P.M., Sherlock M. Acromegaly. QJM. 2016. Feb 12.

23. Rostomyan L., Beckers A. Screening for genetic causes of growth hormone hypersecretion. Growth Horm IGF Res. 2016; 30–31: 52–7.

24. Matsumoto R., Izawa M., Fukuoka H., et al. Genetic and clinical characteristics of Japanese patients with sporadic somatotropinoma. Endocr J. 2016; 63 (11): 953–63.

25. Hannah-Shmouni F., Trivellin G., Stratakis C.A. Genetics of gigantism and acromegaly. Growth Horm IGF Res. 2016; 30–31: 37–41.

26. Beckers A., Lodish M.B., Trivellin G., et al. X-linked acrogigantism syndrome: clinical profile and therapeutic responses. Endocr Relat Cancer. 2015; 22 (3): 353–67.

27. Tanimoto K., Hizuka N., Fukuda I., et al. The influence of age in the GH-JGF1 axis in patients with acromegaly. Eur J Endocrinol. 2008; 159: 375–9.

28. Beilin I.A. Acromegaly. Minsk: Academy of Science publisher house. 1935. 246 p. (in Russian)

29. Lavrentaki A., Paluzzi A., Wass J.A., et al. Epidemiology of acromegaly: review of population studies. Pituitary. 2016. Oct 14.

30. Burton T., Le Nestour E., Neary M., et al. Incidence and prevalence of acromegaly in a large US health plan database. Pituitary. 2016; 19 (3): 262–7.

31. Rosario P.W. Frequency of acromegaly in adults with diabetes or glucose intolerance and estimated prevalence in the general population. Pituitary. 2011; 14: 217–21.

32. Schneider H.J., Sievers C., Saller B., et al. High prevalence of biochemical acromegaly in primary care patients with elevated IGF-1 levels. Clin Endocrinol (Oxf). 2008; 69 (3): 432–5.

33. Cannavo S., Ferrau F., Ragonese V., et al. Increased prevalence of acromegaly in a highly polluted area. Eur J Endocrinol. 2010; 163 (4): 509–13.

34. Dekkers O.M., Biermasz N.R., Pereira A.M., et al. Mortality in acromegaly: a metaanalysis. J Clin Endocrinol Metab. 2008; 93: 61–7.

35. Varadhan L., Reulen R.C., Brown M. The role of cumulative growth hormone exposure in determining mortality and morbidity in acromegaly: a single centre study. Pituitary. 2016; 19 (3): 251–61.

36. Syro L.V., Rotondo F., Serna C.A., et al. Pathology of GH-producing pituitary adenomas and GH cell hyperplasia of the pituitary. Pituitary. 2016. Sep 1.

37. Sarkar S., Chacko A.G., Chacko G. An analysis of granulation patterns, MIB-1 proliferation indices and p53 expression in 101 patients with acromegaly. Acta Neurochir (Wien). 2014; 156 (12): 2221–30.

38. Donoho D.A., Bose N., Zada G., Carmichael J.D. Management of aggressive growth hormone secreting pituitary adenomas. Pituitary. 2016. Dec 16.

39. Butz L.B., Sullivan S.E., Chandler W.F., Barcan A.L. «Micromegaly»: an update on the prevalence of acromegaly with apparently normal GH secretion in the modern era. Pituitary. 2016; 19 (6): 547–51.

40. Melmed S., et al. Guidelines for acromegaly management: an update. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 1509–17.

41. Christofides E.A. Clinical importance of achieving biochemical control with medical therapy in adult patients with acromegaly. Patient Prefer Adherence. 2016; 13 (10): 1217–25.

42. Katznelson L., Laws E.R. Jr., Melmed S., et al. Acromegaly: an endocrine society clinical practice guideline. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99 (11): 3933–51.

43. Potorac I., Petrossians P., Daly A.F. T2-weighted MRI signal predicts hormone and tumor responses to somatostatin analogs in acromegaly. Endocr Relat Cancer. 2016; 23 (11): 871–81.

44. Frara S., Maffezzoni F., Mazzioti G., Giustina A. Criteria for medical management of acromegaly. Prog Mol Biol Transl Sci. 2016; 138: 63–83.

45. Buchfelder M., Schlaffer S.M. The surgical treatment of acromegaly. Pituitary. 2016 Jan.

46. Phan K., Xu J., Reddy R., et al. Endoscopic endonasal versus microsurgical transphenoidal approach for growth hormone-secreting pituitary adenomas – systematic review and meta-analysis. Word Neurosurg. 2016: 1878–87.

47. Starnoni D., Daniel R.T., Marino L., et al. Surgical treatment of acromegaly according to the 2010 remission criteria: systematic review and meta-analysis. Acta Neurochir (Wien). 2016; 158 (11): 2109–21.

48. Maffezzoni F., Formenti A.M., Mazziotti G., et al. Current and future medical treatments for patients with acromegaly. Expert Opin Pharmacother. 2016; 12: 1631–42.

49. Broder M.S., Chang E., Ludlam W.H., et al. Patterns of pharmacologic treatment in US patients with acromegaly. Curr Med Res Opin. 2016; 32 (5): 799–805.

50. Caron P.J. et al. Tumor Shrinkage with lanreotide Autogel 120 mg as primary therapy in acromegaly: results of a prospective multicenter clinical trial. J Clin Endocrinol Metab. 20014; 99 (4): 1282–90.

51. Paragliola R.M., Corsello S.M., Salvatori R. Somatostatin receptor ligands in acromegaly: clinical response and factors predicting resistance. Pituitary. 2016. Oct 24.

52. Cuevas-Ramos D., Fleseriu M. Pasireotide: a novel treatment for patients with acromegaly. Drug Des Devel Ther. 2016; 10: 227–39.

53. Tritos N.A., Chanson P., Jimenez C., et al. Effectiveness of first-line pegvisomant monotherapy in acromegaly: an ACROSTUDY analysis. Eur J Endocrinol. 2017; 176 (2): 213–20.

54. Shanik M.H. Limitation of current approaches for the treatment of acromegaly. Endocr Pract. 2016; 22 (2): 210–9.

Для жизни с СД 1 и 2 типа*

Туджео

инсулин гларгин 300 ЕД/мл

Уверенность на новом уровне!

Стабильный предсказуемый контроль гликемии 24 часа и более[1, 3]

Меньший риск гипогликемии по сравнению с Лантусом®[2, 4, 6]

Долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность гларгина[1, 5]

ПОСЛЕДНЕЕ ПОКОЛЕНИЕ БАЗАЛЬНОГО ИНСУЛИНА

ОТ ПРОИЗВОДИТЕЛЯ ЛАНТУСА

Инсулин гларгин 100 ЕД/мл

Только для специалистов здравоохранения. Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией по применению препарата.

* Лечение сахарного диабета у взрослых.

СД 1 типа: сахарный диабет 1-го типа; СД 2 типа: сахарный диабет 2-го типа.

1. Инструкция по применению Туджео СолоСтар®. **2.** Yki-Jarvinen H. et al. Diabetes Care 2014; 37: 3235–3243. **3.** Becker R. H. et al. Diabetes Care 2015; 38 (4): 637–643. **4.** Ritzel R. et al. Diabetes Obes. Metab. 2015; 17: 859–867. **5.** Gerstein H. C. et al. New Eng. J. Med. 2012; 3667: 319–328. **6.** Home P. et al. Diabetes Care 2015; 38: 2217–2225.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО ПРИМЕНЕНИЮ лекарственного препарата для медицинского применения Туджео СолоСтар®. Регистрационный номер: ЛП-003653. Торговое название препарата: Туджео СолоСтар®. Международное непатентованное название: инсулин гларгин. Фармакодинамика: инсулин гларгин является аналогом человеческого инсулина, полученным методом рекомбинации ДНК бактерий вида Escherichia coli (штаммы K12), и имеет низкую растворимость в нейтральной среде. Действие препарата Туджео СолоСтар® – более 24 часов (до 36 часов). Лекарственная форма: прозрачный, бесцветный или почти бесцветный раствор для подкожного введения. Состав: 1 мл раствора содержит инсулин гларгин 300 ЕД (10,91 мг), а также вспомогательные вещества: метакрезол (м-крезол) – 2,70 мг, цинка хлорид – 0,19 мг (соответствует 0,09 мг цинка), глицерол (85 %) – 20 мг, натрия гидроксид – до pH 4,0, хлористоводородная кислота – до pH 4,0, вода для инъекций – до 1,0 мл. Показание к применению: сахарный диабет у взрослых, требующий лечения инсулином. Способ применения и дозы: препарат Туджео СолоСтар® следует вводить подкожно 1 раз в сутки в любое время дня, предпочтительно в одно и то же время в подкожно-жировую клетчатку живота, плеч или бедер, чередуя места инъекции. Любые изменения дозы инсулина должны проводиться с осторожностью и только под медицинским наблюдением. У всех пациентов с сахарным диабетом рекомендуется проводить мониторинг концентрации глюкозы в крови. Препарат Туджео СолоСтар® нельзя смешивать с каким-либо другим инсулином и разводить, он не предназначен для внутривенного введения и для введения с помощью инсулиновой помпы. Срок использования препарата в одноразовой шприц-ручке Туджео СолоСтар® после первого применения – 4 недели. Противопоказания: повышенная чувствительность к инсулину гларгин или к любому из вспомогательных веществ препарата; возраст до 18 лет. Особые указания. У пациентов с нарушением функции почек, тяжелой печеночной недостаточностью и у пожилых пациентов потребность в инсулине может быть уменьшена. При интеркуррентных заболеваниях требуется более интенсивный контроль концентрации глюкозы в крови. Если инсулин был заморожен, его использовать нельзя, а шприц-ручку следует утилизировать. Взаимодействие с другими лекарственными средствами. Лекарственные средства, которые могут увеличить гипогликемическое действие инсулина и склонность к развитию гипогликемии: ПССП, ингибиторы АПФ, салицилаты, дизопирамид; фибраты, флуоксетин, ингибиторы моноаминоксидазы, пентоксифиллин, пропоксифен, сульфаниламидные антибиотики. Лекарственные средства, которые могут ослабить гипогликемическое действие инсулина: глюкокортикостероиды, даназол, диазоксид, диуретики, симпатомиметики; глюкагон, изониазид, производные фенотиазина, соматотропный гормон, гормоны щитовидной железы, эстрогены и гестагены, ингибиторы протеаз и атипичные нейролептики. При применении пиоглитазона в комбинации с инсулином сообщалось о случаях развития сердечной недостаточности, особенно у пациентов с риском развития сердечной недостаточности. Беременность и период грудного вскармливания. Не проводилось рандомизированных контролируемых клинических исследований по применению препарата Туджео СолоСтар® у беременных женщин. В случае необходимости может быть рассмотрен вопрос о применении препарата Туджео СолоСтар® при беременности. Побочные действия: гипогликемия, наиболее часто встречающаяся нежелательная реакция при инсулинотерапии, может возникнуть, если доза инсулина оказывается слишком высокой по сравнению с потребностью в нем. В месте инъекций может развиваться липодистрофия, а также местные аллергические реакции. Другие нечастые, редкие и очень редкие побочные явления см. в полной инструкции по медицинскому применению препарата. Передозировка: передозировка инсулина может приводить к тяжелой и иногда длительной и угрожающей жизни больного гипогликемии. Эпизоды гипогликемии средней тяжести обычно купируются путем приема внутрь быстроусваиваемых углеводов. Эпизоды более тяжелой гипогликемии, проявляющиеся комой, судорогами или неврологическими расстройствами, могут быть купированы внутримышечным или подкожным введением глюкагона или внутривенным введением концентрированного раствора декстрозы. Фармакотерапевтическая группа: гипогликемическое средство – аналог инсулина длительного действия. Код АТХ: A10AE04. Срок годности: 2,5 года.

SARU.DIA.16.04.0497

Сравнение вариабельности гликемии у японских пациентов с сахарным диабетом типа 1, получающих инсулин деглудек, с пациентами, получающими инсулин гларгин, путем непрерывного мониторинга уровня глюкозы: рандомизированное перекрестное пилотное исследование

Онда Й.[1], **Нишимура Р.**[1, 2], **Андо К.**[1], **Такахаши Х.**[1], **Тсуджино Д.**[1], **Утсуномия К.**[1]

[1] Отделение диабета, нарушений метаболизма и эндокринологии, кафедра внутренних болезней, Медицинская школа Университета Йикеи, Токио, Япония

[2] Магистратура по общественному здравоохранению, Университет Питтсбурга, Пенсильвания, США

Цель – сравнение вариабельности уровня глюкозы у пациентов с сахарным диабетом типа 1 (СД1), получающих лечение инсулином гларгином (IGla), и у пациентов, получающих лечение инсулином деглудеком (IDeg), путем непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ).

Методы. 13 пациентов с СД1 были случайным образом распределены на получение IDeg 1 раз в сутки с последующим лечением IGla 2 раза в сутки либо наоборот. Вариабельность уровня глюкозы оценивали путем НМГ после >4 нед лечения любым из инсулинов. Затем пациентов переводили на другой тип инсулина и оценивали вариабельность уровня глюкозы путем НМГ после >4 нед лечения.

Результаты. Общая суточная доза (ОСД) инсулина (ЕД/кг/сут) и общая суточная доза базального инсулина (ЕД/кг/сут) у пациентов, принимающих IDeg, были значимо меньшими, чем при использовании IGla [среднее значение (95% доверительный интервал): 0,72 (0,61–0,83) в сравнении с 0,76 (0,64–0,88); p=0,001, 0,29 (0,22–0,36) в сравнении с 0,33 (0,26–0,40); p=0,001], хотя никаких значимых различий в 24-часовом среднем уровне глюкозы и стандартных отклонениях значений 24-часового уровня глюкозы у пациентов, получавших IDeg, по сравнению с данными пациентов, получавших IGla, не выявлено. Диапазон постпрандиального возрастания уровня глюкозы после приемов пищи у пациентов во время применения IDeg значимо не различался (p=0,288), но отличался при приеме IGla (p=0,033).

Вывод. Применение IDeg 1 раз в сутки приводит не только к контролю гликемии, аналогичному наблюдаемому при применении IGla 2 раза в сутки (даже у тех пациентов, которые получали IGla до начала данного исследования), но и к значимому снижению ОСД инсулина и дозы пролонгированного (базального) инсулина.

Ключевые слова:
клиническое исследование, непрерывный мониторинг уровня глюкозы, базис-болюсная инсулинотерапия, инсулин деглудек, инсулин гларгин, сахарный диабет типа 1

Diabetes Res Clin Pract. 2016; 120: 149–55.
doi: 10.1016/j.diabres.2016.07.019.

Comparison of glycemic variability in Japanese patients with type 1 diabetes receiving insulin degludec versus insulin glargine using continuous glucose monitoring: A randomized, cross-over, pilot study

Onda Y.[1], Nishimura R.[1, 2], Ando K.[1], Takahashi H.[1], Tsujino D.[1], Utsunomiya K.[1]

[1] Division of Diabetes, Metabolism and Endocrinology, Department of Internal Medicine, Jikei University School of Medicine, Tokyo, Japan
[2] Graduate School of Public Health, University of Pittsburgh, Pennsylvania, USA

Aims. To compare glucose variability in patients with type 1 diabetes (T1D) treated with insulin glargine (IGla) versus insulin degludec (IDeg) using continuous glucose monitoring (CGM).

Methods. 13 patients with T1D were randomly assigned to receive IDeg once-daily followed by IGla twice-daily or vice versa. They were evaluated for glucose variability by CGM after >4 weeks of treatment with either insulin, and then were crossed over to the other, and evaluated by CGM after >4 weeks.

Results. The total daily insulin dose (TDD) (U/kg/day) and the total daily basal insulin dose (U/kg/day) in the patients were significantly lower while taking IDeg than while taking IGla (mean [95% confidence interval] 0.72 [0.61–0.83] vs. 0.76 [0.64–0.88]; p=0.001, 0.29 [0.22–0.36] vs. 0.33 [0.26–0.40]; p=0.001), although no significant difference was noted in the patients while on IDeg versus while on IGla in 24-h mean glucose and SDs of 24-h glucose. Again, the range of postprandial glucose increase was not significantly different between the meals in the patients while taking IDeg (p=0.288) but significantly different in the patients while taking IGla (p=0.033).

Conclusions. The use of once-daily IDeg leads not only to similar glycemic control to that seen with twice-daily IGla even in those who received IGla prior to the study, but also to significant decreases in TDD and long-acting basal insulin dose.

Keywords:
clinical trial, continuous glucose monitoring, basal-bolus insulin therapy, insulin degludec, insulin glargine, type 1 diabetes

Несмотря на достижения в области лечения диабета, уровень смертности среди пациентов с сахарным диабетом типа 1 (СД1) остается выше, чем в общей популяции [1]. Ведущей причиной смерти у лиц с длительным существованием диабета является сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) [2, 3], что позволяет сделать вывод о том, что улучшение прогноза у пациентов с СД1 может привести к защите данной группы от ССЗ.

Результаты «Исследования контроля и осложнений диабета/Эпидемиология вмешательств и осложнений» (Diabetes Control and Complications Trials/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications; DCCT/EDIC) показали, что интенсивная инсулинотерапия с использованием трех ежедневных инъекций или более либо постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) связаны со значимым снижением наступления/прогрессирования осложнений СД [2–6]. Следует отметить, что исследование EDIC, являющееся продолжением DCCT, продемонстрировало, что интенсивная терапия инсулином у пациентов с СД1 приводит к снижению летальных и нелетальных сердечно-сосудистых исходов на протяжении продолжительного периода времени [7]. Являясь базальным инсулином, образующим часть базис-болюсной инсулинотерапии, растворимый инсулин длительного действия обеспечивает более стабильный контроль гликемии, чем инсулин средней длительности действия [8, 9].

Для двух часто используемых лекарственных форм инсулина длительного действия (инсулина гларгина и инсулина

детемира) было показано, что их эффективность не обязательно удерживается на одном уровне на протяжении всех 24 ч [10–12]. Это привело к формированию рекомендаций по использованию инсулина гларгина и инсулина детемира 2 раза в сутки при их применении в рамках базис-болюсной терапии у пациентов с СД1, необходимой для обеспечения плоской кривой уровня поступления базального инсулина [13].

Напротив, инсулин деглудек [Des (B30) LysB29 (γ-GluNε-hexadecandioyl)-инсулин человека], недавно ставший доступным базальным инсулином ультрадлительного действия, обеспечивает стабильную эффективность снижения уровня глюкозы на протяжении 42 ч, а его период полувыведения достигает 25 ч [14] и показывает плоский профиль кривой содержания инсулина при инъекциях 1 раз в сутки [15], что связано с очень низкими колебаниями гликемии на протяжении 24 ч [16].

У пациентов с СД1 уровни глюкозы могут варьировать так сильно, что их флуктуации трудно зафиксировать, используя немногочисленные измерения уровня глюкозы в течение суток в рамках самоконтроля уровня глюкозы в крови (СКГК). В качестве следующего шага по описанию флуктуаций уровня глюкозы и оптимизации инсулинотерапии полезна оценка вариабельности уровня гликемии у таких пациентов путем непрерывного мониторинга уровня глюкозы (НМГ).

В предшествующем перекрестном основанном на НМГ исследовании, сравнивавшем контроль гликемии с использованием инсулина гларгина и инсулина деглудека в качестве растворимых лекарственных форм инсулина длительного действия [17], инсулин гларгин вводили в виде инъекций, как 1, так и 2 раза в сутки. Однако представляется необходимым использование инсулина гларгина постоянно в виде инъекций либо 1, либо 2 раза в сутки, чтобы обеспечить объективность сравнения инсулина гларгина и инсулина деглудека.

Поэтому было разработано и проведено перекрестное исследование по сравнению вариабельности уровня глюкозы при использовании стандартизованного введения инсулина гларгина 2 раза в сутки по сравнению с введением инсулина деглудека 1 раз в сутки в качестве базального инсулина с использованием НМГ у японских пациентов с СД1, получающих базис-болюсную инсулинотерапию.

Материал и методы

Данное перекрестное исследование было проведено в качестве пилотного исследования по сравнению введения инсулина гларгина 2 раза в сутки и инсулина деглудека 1 раз в сутки относительно вариабельности гликемии у пациентов с СД1 в рамках исследования Университета Йикеи – «Оценка базального аналога инсулина Тресиба (инсулин деглудек), нового базального аналога инсулина, в отношении (ночной) вариабельности гликемии по сравнению с существующими базальными аналогами инсулина с использованием непрерывного мониторинга уровня глюкозы в рамках базис-болюсного лечения сахарного диабета типа 1; Исследование JET1» [«Jikei-Evaluation of the basal insulin analogue Tresiba (insulin degludec), a new basal insulin analogue, for (nocturnal) glycemic variability as compared to existing basal insulin analogues using continuous glucose monitoring in basal-bolus treatment for type 1 diabetes JET1 Study»].

Участники

Среди пациентов с СД1, получавших амбулаторное лечение в отделении диабета, нарушений метаболизма и эндокринологии при кафедре внутренних болезней Медицинской школы Университета Йикеи, для участия в исследовании были отобраны пациенты, которые соответствовали следующим 4 критериям: 1) они получали инсулинотерапию с частыми инъекциями инсулина в течение ≥12 нед и применяли в качестве болюсного инсулина аналоги инсулина; 2) уровень HbA_{1c} [национальная программа стандартизации гликогемоглобина (National Glycohemoglobin Standardization Program – NGSP)] у них составлял >6,9%, но <9% (IFCC >52 ммоль/моль, но <75 ммоль/моль), при этом последняя наблюдавшаяся флуктуация уровня глюкозы у них оставалась в пределах 1% от их значения уровня HbA_{1c}; 3) они также получали лечение диетотерапией; 4) они были старше 20 лет, но моложе 80 лет.

Пациенты исключались из этого исследования, если они соответствовали любому из следующих критериев, которые, как можно было предположить, влияли на вариабельность гликемии и эпизодов гипогликемии: 1) они страдали сахарным диабетом типа 2; 2) они получали пероральные гипогликемизирующие препараты (oral hypoglycemic agents – OHA); 3) у них имелся серьезный кетоацидоз или диабетическая кома; 4) у них имелись серьезные инфекции, они подверглись/подвергались хирургическому вмешательству или перенесли серьезное травматическое повреждение; 5) у них имелось нарушение функции печени (АСТ/АЛТ в 2,5 раза выше верхней границы нормы или наличие цирроза печени); 6) наличие у них нарушения функции почек (креатинин ≥1,3/1,2 мг/дл у мужчин/женщин); 7) у них имелось тяжелое заболевание сердечно-сосудистой системы или легких: шок, сердечная недостаточность, инфаркт миокарда или эмболия легочной артерии, либо любое состояние или заболевание, сопровождающееся гипоксией; 8) они находились в состоянии мальнутриции, голодания или истощения, или гипофизарной кахексии, или у них имелась дисфункция надпочечников; 9) они привычно злоупотребляли спиртными напитками; 10) они были обезвожены или у них имелись симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, связанные с риском обезвоживания, такие как диарея или рвота; 11) у них имелось злокачественное новообразование; 12) у них имелась или, вероятно, имелась аллергия к инсулину или аналогичным лекарственным препаратам; 13) они были или, вероятно, были беременными; 14) они были расценены лечащим врачом как непригодные для участия в исследовании.

Дизайн исследования

Использован дизайн неслепого перекрестного исследования; все пригодные пациенты были случайным образом распределены на получение в рамках амбулаторного лечения либо (1) инсулина деглудека с последующим лечени-

ем инсулином гларгином, либо (2) инсулина гларгина с последующим лечением инсулином деглудеком. Все пациенты в любой из групп подвергались оценке вариабельности уровня глюкозы путем НМГ после 4 нед лечения первой лекарственной формой инсулина или более, а затем переводились на другую лекарственную форму инсулина непосредственно после завершения первого цикла НГМ-оценок, после чего снова подвергались оценке вариабельности уровня глюкозы путем НГМ после 4 нед лечения или более. Были проведены анализы данных НГМ, полученных у всех пациентов на протяжении 1 ночи и 1 дня, на протяжении которых они получали 4 тестовых приема пищи (завтрак, обед и ужин в день обследования, а также ужин предыдущего дня), обеспечивающих надлежащее сравнение использованных лекарственных форм инсулина, при этом аппарат для НГМ оставляли на 3 дня или дольше, но до максимального срока 6 дней.

Была использована система НГМ Medtronic iPro™2 CGM System, сенсоры Medtronic Enlite™ (Medtronic Minimed, Нортридж, Калифорния, США) помещали в области живота, что позволяло измерять средние значения уровня глюкозы в интерстициальной жидкости и регистрировать их каждые 5 мин на протяжении до 6 дней. Все пациенты не были осведомлены о результатах этих измерений; зарегистрированные у них данные загружались при завершении обследования с помощью программного обеспечения Medtronic Care-Link iPro™. Пациенты получали инструкции измерять уровень глюкозы в капиллярной крови из пальца по меньшей мере 4 раза в день (перед каждым приемом пищи и перед отходом ко сну) и вести глюкозный дневник. Пациенты также получили инструкции продолжать вести обычную жизнь, а также прилагать усилия, чтобы их повседневная деятельность на протяжении обоих периодов НМГ была аналогичной.

Лекарственные препараты

До начала исследования все пациенты 2 раза в день получали подкожные инъекции инсулина гларгина или детемира в качестве растворимого инсулина длительного действия. Эти инъекции вводили во время завтрака и ужина у 6 пациентов, во время завтрака и перед отходом ко сну у 6 пациентов и во время обеда и перед отходом ко сну у 1 пациента, при этом средний интервал между инъекциям и составлял 13 ч 00 мин ± 1 ч 49 мин. При переходе между инсулинами инсулин гларгин вводили в той же дозе, что и перед исследованием, в то время как инсулин деглудек, как правило, вводили в меньшей на 10% дозе, чем доза инсулина длительного действия, использовавшаяся до исследования, во избежание эпизодов неожиданной гипогликемии [18].

В последующем дозу инсулина гларгина или инсулина деглудека у каждого пациента корректировали в условиях амбулаторного лечения, обеспечивавшего сходные уровни глюкозы натощак до и после перевода между лекарственными формами инсулина при лечении, длящемся >4 нед. На протяжении каждого периода лечения доза инсулина не изменялась, если уровни глюкозы натощак находились на уровне ниже 110 мг/дл; повышалась на 2 ЕД, если уровни глюкозы натощак находились в диапазоне от 110 до 130 мг/дл; повышалась на 4 ЕД, если уровни глюкозы натощак составляли 130 мг/дл или выше; и немедленно снижалась после наступления гипогликемии. В качестве болюсного инсулина использовались те же аналоги инсулина быстрого действия, которые применялись до начала исследования, при этом дозу инсулина поддерживали как можно более близкой к дозе, применявшейся до начала исследования. Использование других противодиабетических средств в ходе исследования было запрещено, при этом также прилагались усилия для обеспечения того, чтобы доза и частота применения любых непротиводиабетических препаратов, используемых пациентами, например антигипертензивных или антидислипидемических средств, не изменялись в ходе исследования.

Приемы пищи

В дополнение к обеду в день перед началом исследования (happosai, или рагу по-китайски с белым рисом: общая калорийность 591,3 ккал; углеводы 65,1%; белки 15,9%; и жиры 19,0%) пациенты получали те же самые пищевые продукты в герметическом термостойком пакете на протяжении обоих периодов оценки НМГ, на которые приходилось 1835,3 ккал/сут: 616 ккал на завтрак (тушеный морской гребешок и цыпленок с белым рисом: углеводы 63,6%; белки 16,5%; и жиры 19,9%); 628 ккал на обед (карри из курицы с белым рисом: углеводы 69,5%; белки 15,6%; и жиры 14,9%); и 591,3 ккал на ужин (happosai, или рагу по-китайски с белым рисом: углеводы 65,1%; белки 15,9%; и жиры 19,0%).

Хотя все пациенты получили инструкции использовать ту же самую дозу инсулина для болюсного введения во время приема пищи, что и до начала исследования, им разрешалось снижать количество углеводов (белого риса), потребляемых с тестовой пищей, если оказывалось, что оно превышает количество, содержащееся в их обычной диете. В этом случае, однако, пациенты получали инструкции количественно оценивать количество несъеденного белого риса, а также не съедать одно и то же количество как во время лечения инсулином гларгином, так и во время лечения инсулином деглудеком.

Пациентов просили избегать чрезмерных физических нагрузок, внеплановых приемов пищи и употребления алкоголя, но им разрешалось принять необходимое количество глюкозы в случае наступления клинически проявляющейся гипогликемии.

Статистический анализ

Оценивавшиеся параметры включали 24-часовые средние уровни глюкозы, значения стандартного отклонения 24-часовых уровней глюкозы, площадь под кривой концентрации глюкозы (AUC) за 24 ч, среднюю амплитуду колебаний гликемии (средняя амплитуда колебаний гликемии; mean amplitude of glycemic excursions – MAGE), время пребывания в состоянии гипогликемии (<70 мг/дл) на протяжении 24-часового периода времени, время пребывания в состоянии гипергликемии (>200 мг/дл) на протяжении 24-часового периода времени, а также размах постпрандиального возрастания уровня глюкозы. Все эти параметры сравнивали у пациентов во время лечения инсулином деглудеком в сравнении с лечением инсулином гларгином

с помощью парного критерия *t*. Диапазон возрастания уровня глюкозы от уровня перед приемом пищи до постпрандиального пика сравнивали после 3 приемов пищи (завтрак, обед и ужин) во время каждого периода лечения с использованием однофакторного дисперсионного анализа (ANOVA) и апостериорного критерия Тьюки. После завершения исследования каждому пациенту разъясняли результат НМГ для лечения каждым инсулином длительного действия, после чего их просили сделать выбор между двумя использованными лекарственными формами инсулина. Полученные данные о предпочтении пациентов одного препарата другому анализировали с использованием биномиального критерия.

Все статистические анализы были выполнены путем SPSS 22.0 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США, www.spss.com). Для каждой фазы лечения среднее значение и 95% доверительные интервалы были рассчитаны по всем данным. Значения $p<0,05$ рассматривали как указывающие на статистическую значимость (двустороннюю).

Данное исследование было одобрено экспертным советом организации Медицинская школа Университета Йикеи и зарегистрировано как клиническое исследование в Реестре клинических исследований UMIN Clinical Trials Registry [19] под идентификационным номером UMIN000013817 (JET1 Study). Перед включением в исследование у всех участников было получено письменное информированное согласие.

Результаты

Характеристики пациентов

В данное исследование были включены в общей сложности 13 пациентов [мужчины/женщины – 7/6; средний возраст – 44,9 (41,0–48,8) года; средняя продолжительность сахарного диабета – 15,5 (11,7–19,3) года]. Исходные характеристики пациентов показаны в табл. 1. Из 13 пациентов, включенных в данное исследование, до участия в исследовании 12 пациентов получали инсулин гларгин и 1 – инсулин детемир. 1 пациент, исходно получавший инсулин детемир, был включен в исследование, чтобы можно было сравнивать между инсулином детемиром, инсулином гларгином и деглудеком. За исключением 1 пациента, который получал государственную финансовую помощь, все пациенты были работающими, охвачены медицинским страхованием и вели самостоятельный образ жизни.

Результаты исследования

Пациенты в данном перекрестном исследовании во время применения инсулина деглудека и во время применения инсулина гларгина значимо не отличались по уровню HbA_{1c} и ИМТ, составлявших 7,8 (7,4–8,2) [62 ммоль/моль (57–66)] в сравнении с 7,9% (7,5–8,3) [63 ммоль/моль (58–67)] (p=0,224) и 23,8 (22,2–25,4) в сравнении с 23,9 (22,3–25,5) кг/м^2 (p=0,341) соответственно.

Также статистически значимо не различались уровни глюкозы натощак, составлявшие 97,4 (68,1–126,7) мг/дл во время применения инсулина деглудека в сравнении с 114,1 (83,5–144,7) мг/дл во время применения инсулина гларгина (p=0,367).

Однако общая суточная доза инсулина (ОСД) (ЕД/кг/сут) и общая суточная доза базального инсулина (ЕД/кг/сут) у пациентов при использовании инсулина деглудека были значимо меньшими, чем при использовании инсулина гларгина [0,72 (0,61–0,83) в сравнении с 0,76 (0,64–0,88); p=0,001, 0,29 (0,22–0,36) в сравнении с 0,33 (0,26–0,40); p=0,001, см. табл. 1], но доза болюсного инсулина в трех временных точках во время лечения инсулином деглудеком или инсулином гларгином была аналогичной (см. табл. 1).

Значимое различие средних 24-часовых уровней глюкозы при применении инсулина деглудека и инсулина гларгина отсутствовало [143,4 (128,6–158,2) в сравнении с 154,0 (132,6–175,4) мг/дл; p=0,253, табл. 2].

Также не выявлено никаких значимых различий у пациентов во время применения инсулина деглудека и инсулина

Таблица 1. Демографические характеристики пациентов и доза инсулина у пациентов, получавших инсулин деглудек в сравнении с инсулином гларгином

Показатель	Всего		
Количество пациентов (женщины)	13 (6)		
Возраст, годы	44,9 (41,0–48,8)		
Продолжительность сахарного диабета, годы	15,5 (11,7–19,3)		
	инсулин деглудек	инсулин гларгин	*p**
ИМТ, кг/м^2	23,8 (22,2–25,4)	23,9 (22,3–25,5)	0,341
HbA_{1c} (NGSP)	7,8 (7,4–8,2)	7,9 (7,5–8,3)	0,224
Общая доза инсулина, ЕД	47,5 (39,7–55,3)	50,7 (42,4–59,0)	0,003**
Общая суточная доза инсулина, ЕД/кг/сут	0,72 (0,61–0,83)	0,76 (0,64–0,88)	0,001**
Общая доза базального инсулина, ЕД	19,5 (14,7–24,3)	22,3 (17,1–27,5)	0,002**
Общая суточная доза базального инсулина, ЕД/кг/сут	0,29 (0,22–0,36)	0,33 (0,26–0,40)	0,001**
Общая доза болюсно вводимого инсулина, ЕД	28,0 (22,1–33,9)	28,4 (22,6–34,2)	0,487
Общая суточная доза болюсно вводимого инсулина, ЕД/кг/сут	0,43 (0,33–0,53)	0,43 (0,34–0,52)	0,722
Перед завтраком	0,14 (0,10–0,18)	0,13 (0,09–0,17)	0,489
Перед обедом	0,13 (0,09–0,17)	0,13 (0,09–0,17)	0,337
Перед ужином	0,16 (0,13–0,19)	0,16 (0,13–0,19)	0,337

Примечание. *Данные представлены в виде средних значений с 95% доверительными интервалами; * – данные сравнивали с использованием парного t-критерия до и после смены базального инсулина; ** – p<0,05.*

Таблица 2. Параметры непрерывного мониторинга уровня глюкозы, касающиеся контроля гликемии у пациентов, получавших инсулин деглудек в сравнении с инсулином гларгином

Показатель	Инсулин деглудек	Инсулин гларгин	*p**
24-часовые средние уровни глюкозы, мг/дл	143,4 (128,6–158,2)	154,0 (132,6–175,4)	0,253
24-часовая площадь под кривой концентрации глюкозы (AUC), мг/мл/мин	206 614 (185 302–227 926)	221 814 (190 986–252 643)	0,257
Стандартное отклонение 24-часовых уровней глюкозы, мг/дл	67,6 (58,2–77,0)	66,0 (54,1–77,9)	0,747
Средняя амплитуда колебаний гликемии (MAGE)	149,2 (126,3–172,1)	161,0 (131,2–190,8)	0,396
Время пребывания в состоянии гипогликемии (<70 мг/дл) на протяжении 24 ч, мин	214,6 (96,1–333,1)	166,9 (68,5–265,3)	0,578
Время пребывания в состоянии гипергликемии (>200 мг/дл) на протяжении 24 ч, мин	322,7 (208,1–437,4)	390,8 (241,4–540,2)	0,274
Диапазон возрастания уровня глюкозы от состояния до приема пищи к пиковым постпрандиальным уровням, мг/дл			
После завтрака	130,4 (93,7–167,1)	159,2 (118,4–200,0)	0,215
После обеда	120,2** (76,1–164,3)	99,5 (58,4–140,6)	0,286
После ужина	113,5 (81,5–145,5)	103,2 (70,3–136,1)	0,656
*p***	0,288	0,033	

Примечание. *Данные представлены в виде средних значений с 95% доверительными интервалами. * – данные сравнивали с использованием парного t-критерия до и после смены базального инсулина; ** – данные сравнивали после всех 3 приемов пищи, используя однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); *** – p=0,060; **** – p=0,057 (апостериорный критерий Тьюки после однофакторного дисперсионного анализа ANOVA).*

гларгина, которые бы касались параметров оценки вариабельности гликемии, т.е. стандартного отклонения 24-часовых уровней глюкозы [67,6 (58,2–77,0) в сравнении с 66,0 (54,1–77,9) мг/дл; *p*=0,747], и MAGE [149,2 (126,3–172,1) в сравнении с 161,0 (131,2–190,8); *p*=0,396] (см. табл. 2).

Кроме того, не наблюдалось значимого различия времени пребывания в состоянии гипогликемии (<70 мг/дл), гипергликемии (>200 мг/дл) или диапазона соответствующего постпрандиального повышения уровня глюкозы во время применения инсулина деглудека в сравнении с периодом применения инсулина гларгина (см. табл. 2).

При нанесении на график данных для каждой временной точки (значения средней концентрации глюкозы и их значения стандартного отклонения, при измерении с 5-минутными интервалами), видно, что, хотя диапазон постпрандиального возрастания уровня глюкозы у пациентов после завтрака был меньшим во время применения инсулина деглудека, чем во время применения инсулина гларгина (рис. 1), у пациентов во время применения инсулина деглудека в сравнении с периодом применения инсулина гларгина отсутствовали значимые различия пиковых значений уровня глюкозы после завтрака (*p*=0,102) или диапазона повышения уровня глюкозы после завтрака (*p*=0,215). Вследствие этого после коррекции по множественности, данные пациентов полученные во время применения инсулина деглудека, в сравнении с данными, полученными во время применения инсулина гларгина, сравнивались для соответствующего диапазона повышения уровня глюкозы после каждого приема пищи (завтрака, обеда и ужина). Значимые различия между приемами пищи у пациентов во время применения инсулина деглудека отсутствовали (*p*=0,288) (см. табл. 2), но наблюдались значимые различия во время применения инсулина гларгина (*p*=0,033) (см. табл. 2), при этом прослеживалась тенденция к большему диапазону возрастания уровня глюкозы после завтрака, чем после обеда (*p*=0,060) или ужина (*p*=0,057), у пациентов во время применения инсулина гларгина.

После рассмотрения полученных данных НМГ при завершении исследования, когда участников исследования просили сделать выбор между инсулином деглудеком

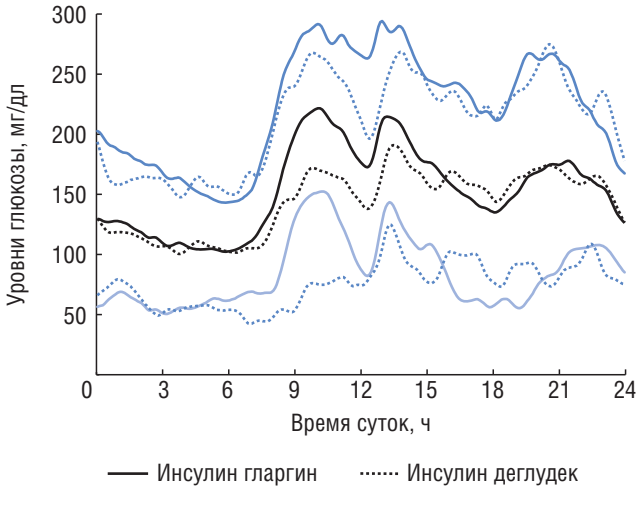


Рис. 1. 24-часовые вариации уровня глюкозы у пациентов, получающих инсулин деглудек и инсулин гларгин (*n*=13). Кривые отображают средние значения ± стандартные отклонения

и инсулином гларгином, 13 из 13 пациентов (100%) выбрали в качестве предпочтительного для них базального инсулина инсулин деглудек (p<0,001).

Обсуждение

В данном исследовании, основанном на использовании метода НМГ, было проведено сравнение вариабельности уровня глюкозы у пациентов с СД1, получавших базис-болюсную терапию инсулином деглудеком, вводившимся 1 раз в сутки, в сравнении с терапией инсулином гларгином, вводившимся 2 раза в сутки. Насколько нам известно, данное исследование представляет собой первое основанное на методе НМГ перекрестное исследование, проведенное с целью сравнения введения инсулина деглудека 1 раз в сутки и инсулина гларгина 2 раза в сутки, в отношении 24-часовой вариабельности гликемии. Когда доза инсулина была скорректирована с целью обеспечения аналогичных уровней глюкозы натощак при использовании инсулина гларгина и инсулина деглудека, доза базального инсулина длительного действия, а также ОСД были значимо ниже в случае применения инсулина деглудека 1 раз в сутки по сравнению с применением инсулина гларгина 2 раза в сутки.

Контроль гликемии во время применения инсулина деглудека значимо не отличался от контроля во время применения инсулина гларгина, позволяя сделать вывод, что применение инсулина деглудека приводит к сопоставимому контролю гликемии при его использовании в значимо меньшей дозе, чем доза инсулина гларгина.

В этом исследовании болюсно вводимая доза инсулина была аналогична дозе, использовавшейся до начала исследования, и не изменялась до или после перевода с одной на другую лекарственную форму инсулина длительного действия. Также, поскольку 12 из 13 пациентов в данном исследовании получали инсулин гларгин до начала исследования (а 1 пациент получал инсулин детемир), доза болюсно вводимого инсулина была установлена относительно дозы инсулина гларгина у большинства пациентов. Тем не менее, хотя диапазон возрастания уровня глюкозы после завтрака, обеда и ужина у пациентов во время применения инсулина деглудека значимо не различался, имелось его значимое различие во время применения инсулина гларгина, при этом у пациентов во время применения инсулина гларгина наблюдалась тенденция к большему диапазону возрастания уровня глюкозы после завтрака, чем после обеда или ужина. Учитывая, что продолжительность гипогликемии в ночное время у пациентов во время применения инсулина деглудека значимо не отличалась от продолжительности во время применения инсулина гларгина, был сделан вывод, что ослабление эффективности лекарственной формы базального инсулина длительного действия [20], а также эффективность инсулина гларгина, которая имеет тенденцию к меньшему единообразию, могут вносить вклад в возрастание уровня глюкозы во время перехода от состояния до завтрака к состоянию после завтрака.

В этом исследовании до начала исследования все пациенты в качестве растворимого инсулина длительного действия использовали инсулин гларгин или инсулин детемир; вследствие этого на момент перевода инсулин гларгин использовался в той же дозе, которая использовалась до начала исследования, а инсулин деглудек использовался в меньшей на 10% дозе, чем доза либо инсулина гларгина, либо инсулина детемира, до начала исследования, поэтому средняя доза инсулина составила 19,6 (14,8–24,4) ЕД [0,29 (0,23–0,35) ЕД/кг/сут] (данные не представлены), что аналогично дозе, использовавшейся во время оценок НМГ, проведенных после 4 нед лечения или более [19,5 (14,7–24,3) ЕД или 0,29 (0,22–0,36) ЕД/кг/сут; p=0,817]. Эти результаты позволяют сделать вывод, что при переводе с вводимого 2 раза в сутки инсулина гларгина доза вводимого 1 раз в сутки инсулина деглудека может быть снижена, без нарушения его эффективности, на величину от 10 [21] до 20% [22], как сообщалось ранее. Действительно, доза инсулина у участников исследования после его завершения была дополнительно снижена, при этом доза инсулина деглудека была снижена статистически значимо, до 18,2 (13,1–23,3) ЕД [0,27 (0,20–0,34) ЕД/кг/сут] на момент заключительной оценки (p=0,014; данные не представлены). Таким образом, результаты нашего исследования подтвердили результаты предшествующего исследования, позволив предположить, как можно снижать дозу базального инсулина при переходе с вводимого 2 раза в сутки инсулина гларгина на вводимый 1 раз в сутки инсулин деглудек.

Это исследование характеризуется некоторыми ограничениями, поскольку представляет собой пилотное исследование с участием небольшого числа пациентов. Тем не менее пилотные исследования предоставляют ценную информацию и необходимы, чтобы можно было рассчитать статистическую мощность для будущих исследований. Несмотря на отсутствие значимого различия между инсулином деглудеком и инсулином гларгином в отношении общего контроля гликемии, результаты исследования позволяют сделать вывод, что сравнение инсулина деглудека и инсулина гларгина в большей популяции пациентов может выявить дополнительные различия некоторых гликемических параметров, таких как диапазон возрастания уровня глюкозы после завтрака и общий контроль гликемии, и может позволить коррекцию дозы не только базального, но и болюсно вводимого инсулина на протяжении более продолжительного периода времени после перехода между этими лекарственными формами. Поскольку данное исследование было проведено у амбулаторных пациентов, использовавших во время оценок НМГ тестовую пищу, им в остальных отношениях было разрешено вести обычный образ жизни, и у различных лиц принимаемая пища и продолжительность сна варьировали, что могло повлиять на результаты исследования. Именно поэтому мы планируем провести аналогичные исследования у большего числа пациентов; при этом решение о диете будет приниматься самими пациентами, чтобы результаты исследования могли лучше отражать исходы в ситуации реальной жизни.

Результаты нашего исследования демонстрируют, что применение инсулина деглудека 1 раз в сутки приводит не только к контролю гликемии, аналогичному наблюдаемо-

му при применении инсулина гларгина 2 раза в сутки, даже у тех пациентов, которые получали IGla до данного исследования, но и к снижению ОСД и общей суточной дозы базального инсулина длительного действия. Следовательно, инсулин деглудек обеспечивает пациентам преимущества снижения затрат, связанные с меньшим количеством инъекций инсулина и с меньшей требуемой дозой инсулина [23]. Это преимущество в сочетании с субъективно ощущаемой легкостью применения препарата, которую саму по себе определить количественно не так легко, могло привести к тому, что инсулин деглудек субъективно воспринимался не менее эффективным по сравнению с инсулином гларгином и был выбран всеми пациентами в качестве предпочитаемого ими базального инсулина после завершения исследования.

Декларация интересов

Римеи Нишимура участвовал в бюро докладчиков/консультативных советах компаний «Astellas», «Astra Zeneca», «Boehringer Ingelheim», «Daiichi-Sankyo», «Eli Lilly», «Johnson&Johnson», «Kissei», «Kowa», «Medtronic», «Novo Nordisk», «Ono», «Sanofi», «Taisho», «Takeda» и «Tanabe-Mitsubishi», а также служил консультантом для компаний «Abbott», «Boehringer Ingelheim», «Eli Lilly» и «Taisho». Кийотака Андо (Kiyotaka Ando) участвовал в бюро докладчиков/консультативных советах компаний «Novo Nordisk» и «Sanofi». Дайсуке Тсуджино участвовал в бюро докладчиков/консультативных советах компании Novo Nordisk и получал поддержку исследований от компаний «Boehringer Ingelheim» и «Takeda». Казунори Утсуномия получал поддержку исследований от компаний «Kowa», «Kyowa Kirin», «MSD», «Ono» и «Tanabe-Mitsubishi», а также участвовал в бюро докладчиков/консультативных советах компаний «Astellas», «Astra Zeneca», «Kowa», «MSD», «Novo Nordisk» и «Sanofi». Остальные авторы заявили об отсутствии у них каких-либо конфликтов интересов, подлежащих декларации.

Вклад авторов

Йошико Онда, Даисуке Тсуджино, Кийотака Андо и Римеи Нишимура участвовали в разработке исследования. Йошико Онда, Хироши Такахаши, Даисуке Тсуджино, Кийотака Андо и Римеи Нишимура участвовали в координации исследования. Йошико Онда проведен анализ данных и написана рукопись. Римеи Нишимура проведены организация исследования, проверка и редактура рукописи. Казунори Утсуномия проведена проверка рукописи. Все авторы утвердили окончательный вариант рукописи.

Благодарности

Данное исследование выполнено при поддержке гранта от Японского диабетологического фонда (Japan Diabetes Foundation). Авторы хотели бы особо поблагодарить всех участников исследования, а также г-на Кимие Шида (Kimie Shida) за помощь в работе с данными.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Нишимура Римеи (Nishimura Rimei) – сотрудник отделения диабета, нарушений метаболизма и эндокринологии кафедры внутренних болезней Медицинской школы Университета Йикеи, Токио, Япония
E-mail: rimei@jikei.ac.jp

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Jorgensen M.E., Almdal T.P., Carstensen B. Time trends in mortality rates in type 1 diabetes from 2002 to 2011. Diabetologia. 2013; 56: 2401–4.

2. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med 1993; 329: 977–86.

3. Adverse events and their association with treatment regimens in the diabetes control and complications trial. Diabetes Care. 1995; 18: 1415–27.

4. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. N Engl J Med. 2000; 342: 381–9.

5. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2002; 287: 2563–9.

6. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. JAMA. 2003; 290: 2159–67.

7. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y., Genuth S.M., et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005; 353: 2643–53.

8. Lepore M., Pampanelli S., Fanelli C., Porcellati F., et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. Diabetes. 2000; 49: 2142–8.

9. Schober E., Schoenle E., Van Dyk J., Wernicke-Panten K. Comparative trial between insulin glargine and NPH insulin in children and adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001; 24: 2005–6.

10. Klein O., Lynge J., Endahl L., Damholt B., et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2007; 9: 290–9.

11. Garg S.K., Gottlieb P.A., Hisatomi M.E., D'Souza A., et al. Improved glycemic control without an increase in severe hypoglycemic episodes in intensively treated patients with type 1 diabetes receiving morning, evening, or split dose insulin glargine. Diabetes Res Clin Pract. 2004; 66: 49–56.

12. Heise T., Nosek L., Ronn B.B., Endahl L., et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and

insulin glargine in people with type 1 diabetes. Diabetes. 2004; 53: 1614–20.

13. Devries J.H., Nattrass M., Pieber T.R. Refining basal insulin therapy: what have we learned in the age of analogues? Diabetes Metab Res Rev. 2007; 23: 441–54.

14. Jonassen I., Havelund S., Hoeg-Jensen T., Steensgaard D.B., et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin degludec, an ultra-long-acting basal insulin. Pharm Res. 2012; 29: 2104–14.

15. Gough S.C., Harris S., Woo V., Davies M. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. Diabetes Obes Metab. 2013; 15: 301–9.

16. Heise T., Hermanski L., Nosek L., Feldman A., et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2012; 14: 859–64.

17. Komuro M., Inoue G., Tabata M., Yamada Y., et al. Insulin degludec requires lower bolus insulin doses than does insulin glargine in Japanese diabetic patients with insulin-dependent state. J Diabetes Sci Technol. 2014.

18. Heller S., Buse J., Fisher M., Garg S., et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. Lancet. 2012; 379: 1489–97.

19. UMIN Clinical Trials Registry.

20. King A.B., Clark D., Wolfe G.S. Contribution of the dawn phenomenon to the fasting and postbreakfast hyperglycemia in type 1 diabetes treated with once-nightly insulin glargine. Endocr Pract. 2012; 18: 558–62.

21. Tosaka Y., Kanazawa A., Ikeda F., Iida M., et al. Switching from twice-daily basal insulin injections to once-daily insulin degludec injection for basal-bolus insulin regimen in japanese patients with type 1 diabetes: a pilot study. Int J Endocrinol. 2015; 2015: 176261.

22. Yamamoto C., Miyoshi H., Fujiwara Y., Kameda R., et al. Degludec is superior to glargine in terms of daily glycemic variability in people with type 1 diabetes mellitus. Endocr J. 2016; 63: 53–60.

23. Evans M., Wolden M., Gundgaard J., Chubb B., et al. Cost-effectiveness of insulin degludec compared with insulin glargine in a basal-bolus regimen in patients with type 1 diabetes mellitus in the UK. J Med Econ. 2015; 18: 56–68.

Оценка вариабельности гликемии на фоне применения ситаглиптина в сравнении с плацебо у пациентов с сахарным диабетом типа 2 без адекватного контроля гликемии на фоне применения метформина

Аметов А.С.,
Бутаева С.Г.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

Цель исследования – оценить вариабельность гликемии на фоне терапии ситаглиптином 50 мг 2 раза в сутки в комбинации с метформином 1000 мг 2 раза в сутки по сравнению с плацебо в комбинации с метформином 1000 мг 2 раза в сутки.

Материал и методы. Проведено рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для оценки вариабельности гликемии с помощью непрерывного суточного мониторирования гликемии (НСМГ). Результаты НСМГ на протяжении 72 ч оценивали первично на этапе скрининга на фоне монотерапии метформином 2000 мг/сут, а также через 3 нед после интенсификации терапии ситаглиптином (n=25) и плацебо (n=23). Также оценивали антропометрические параметры, показатели углеводного обмена, качество жизни по вопроснику SF-36.

Результаты. В исследуемой популяции в обеих группах средняя амплитуда колебаний уровня глюкозы в плазме крови (MAGE) и стандартное отклонение от среднего значения уровня глюкозы (STD) по окончании исследования соответствовали исходным значениям. Вместе с тем в группе ситаглиптин/метформин была выявлена положительная динамика показателей вторичной конечной точки: продолжительность периодов гипергликемии снизилась в 2 раза по сравнению с этапом скрининга: с 60,20 до 19,40% (p=0,000063). Продолжительность периодов нормогликемии составила 79,36% на визите завершения терапии против 39,72%, полученных на этапе скрининга (p=0,000063). Также в группе лечения была зарегистрирована тенденция к нормализации уровня глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) (визит на 1-й день – 7,78 ммоль/л: визит на 31-й день – 6,59 ммоль/л; p=0,01) и постпрандиальной гликемии (ППГ) (визит на 1-й день – 9,84 ммоль/л; визит на 31-й день – 7,86 ммоль/л; p=0,01). Концентрация гликированного гемоглобина по прошествии 3 нед терапии составила 6,7% против 7,91% на старте (p=0,000063). В группе плацебо/метформин достоверных изменений показателей структуры гликемии по данным НСМГ, а также ГПН и ППГ не зафиксировано.

Выводы. Добавление ситаглиптина достоверно не повлияло на изменение MAGE и STD по сравнению с группой плацебо. Однако зарегистрированы тренды в улучшении структуры гликемического профиля: увеличение периода нормогликемии, снижение времени гипергликемии; при этом гипогликемические состояния отсутствовали.

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 2, ситаглиптин, вариабельность гликемии

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 35–42.
Статья поступила в редакцию: 10.01.2017. Принята в печать: 24.01.2017.

Assessment of the variability of glycemia, application of sitagliptin compared to placebo, in patients with diabetes type 2 diabetes with inadequate glycemic control on treatment with metformin

Ametov A.S., Butaeva S.G. Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow

Aim. To evaluate glycemic variability during therapy sitagliptin 50 mg 2 times a day in combination with metformin 1000 mg two times a day compared to placebo in combination with metformin 1000 mg two times a day.

Material and methods. A randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess the variability of blood glucose by continuous glucose monitoring (CGM). Results of CGM for 72 hours assessed at screening on metformin monotherapy, 2000 mg/day, and 3 weeks after treatment intensification sitagliptin (n=25) or placebo (n=23). Also assessed anthropometric parameters, carbohydrate metabolism, carried out the quality of life assessment on the SF-36 questionnaire.

Results. The study population in both groups the mean amplitude fluctuations in blood glucose levels (MAGE) and the standard deviation from the mean glucose level (STD) at the end of the study consistent with their initial values. However, in the group of sitagliptin/metformin positive dynamics was revealed secondary endpoint: the duration of periods of hyperglycemia has been halved compared to the screening stage: from 60.20 to 19.40% (p=0.000063). The duration of periods of normoglycemia was 79.36% at the end of therapy visit against 39.72% obtained at screening (p=0.000063). Also in the treatment group was registered a tendency to normalization of fasting plasma glucose (Visit Day 1 – 7.78 mmol/L: Visit Day 31 – 6.59 mmol/L; p=0.01) and postprandial glucose (visit Day 1 – 9.84 mmol/L; Day 31 visit – 7.86 mmol/L; p=0.01). After 3 weeks of therapy glycated hemoglobin concentration was 6.7% versus 7.91% at the start (p=0.000063). In placebo/metformin group significant changes in glycemic parameters structure, according CGM, fasting plasma levels and postprandial glucose were absent.

Conclusions. The addition of sitagliptin was not significantly affected by the change and MAGE and STD compared with the placebo group. However, account trends in improving glycemic profile structure: an increase in the period of normoglycemia, decrease hyperglycemiatime; without hypoglycemic state.

Keywords:
type 2 diabetes mellitus, sitagliptin, variability of glycemia

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (1): 35–42.
Received: 10.01.2017. Accepted: 24.01.2017.

По данным IDF, в 2015 г. количество больных сахарным диабетом (СД) в мире составило 415 млн человек, опередив прогнозы предшествующих лет. При этом смертность от данной патологии больше суммарной смертности таких инфекционных эпидемий, как ВИЧ/СПИД, туберкулез и малярия, что дает право называть диабет неинфекционной эпидемией XXI в. Российская Федерация занимает 5-е место в мире по числу людей, страдающих СД [1, 2].

Ежегодное увеличение количества больных СД служит толчком к созданию и внедрению в клиническую практику новых препаратов для его лечения.

Класс препаратов – ингибиторов дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4) за последнее десятилетие стал широко применяться для лечения СД типа 2 (СД2) [2].

Механизм действия иДПП-4 заключается в продлении активности инкретиновых пептидов: глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и глюкозозависимого инсулинотропного пептида (ГИП), которые стимулируют глюкозозависимую секрецию инсулина и ингибируют выработку глюкагона в поджелудочной железе.

Ситаглиптин – первый высокоселективный иДПП-4, прошедший регистрацию в Российской Федерации как в качестве монотерапии при неэффективности диеты и физических нагрузках, так и в комбинации с другими сахароснижающими средствами. Уровень ингибирования ДПП-4 ситаглиптином приближается к 100%, а длительность ингибирования при приеме однократной дозы длится до 5 сут. Несмотря на растущее количество противодиабетических препаратов, достаточно большое количество людей не добиваются целей гликемического контроля.

Следует отметить, что стандартный подход к оценке эффективности лечения сахарного диабета по уровню гликированного гемоглобина раз в 3–4 мес не учитывает колебаний гликемии. Более того, зачастую большие колебания гипер- и гипогликемии интегрируются в нормальный показатель гликированного гемоглобина, приводя к инертности в плане коррекции терапии. В то же время вариабельность гликемии все чаще рассматривается как самостоятельный предиктор осложнений СД [3, 4].

Материал и методы

Дизайн исследования

Данное исследование являлось проспективным рандомизированным двойным слепым плацебо-контролируемым.

Пациенты проходили обследование в одном центре на базе Научного клинического центра ОАО «Российские железные дороги». Конфигурация исследования – параллельная. Структура визитов представлена на рис. 1.

Исходное непрерывное мониторирование гликемии в течение 72 ч проводили на фоне монотерапии метформином 2000 мг/сут. В 1-й день после рандомизации пациенту выдавали флакон с исследуемым препаратом/плацебо (план рандомизации был составлен с использованием предварительно сгенерированной методом случайных чисел таблицы, сбалансированной по количеству пациентов в каждой группе), прием 1-й дозы препарата/плацебо также осуществлялся на визите. Все флаконы с препаратами имели одинаковую надпись «Ситаглиптина фосфат 50 мг или плацебо» и содержали внешне идентичные таблетки. Режим дозирования: перорально дважды в день – на протяжении периода исследования не менялся. Повторное мониторирование гликемии в течение 72 ч проводилось с 28-го по 31-й дни терапии метформином 2000 мг/сут в сочетании с препаратом/плацебо. На визитах «скрининг» и «31-й день» у пациентов брали кровь для определения стандартных показателей углеводного обмена, измеряли показатели жизненно важных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений, температура тела), массы тела, роста, окружности талии. На визитах «3-й день» и «28-й день» до момента установки НСМГ проводилось заполнение опросника оценки качества жизни SF-36.

Все пациенты получали рекомендации по диете. Ежедневный рацион содержал приблизительно 45–65% углеводов, 10–35% белков и 20–35% жиров. Пациенты были проинструктированы о необходимости соблюдать программу постоянных, обоснованных с медицинской точки зрения физических упражнений на протяжении всего исследования (40 мин ходьбы в среднем темпе ежедневно на свежем воздухе).

Критерии включения и исключения

В исследование включали женщин или мужчин в возрасте 35–75 лет в день подписания информированного согласия, с подтвержденным диагнозом СД2, находящихся на лечении стабильной дозой метформина 2000 мг/сут в течение не менее 3 мес до визита «скрининг», имеющих уровень HbA_{1c} 7,5–10%, подписавших письменное информированное согласие на участие в исследовании.

Пациенты с установленным диагнозом СД типа 1; с СД2, получающие иДПП-4, тиазолидиндионы, инсулин или аналоги ГПП-1 в течение предшествующих 12 нед; пациенты с наличием в анамнезе 2 эпизодов гипогликемии или более, приведших к развитию судорог, комы или потери сознания; клинически значимыми заболеваниями сердечно-сосудистой системы, почек и печени, при двукратном повышении АСТ/АЛТ, находящиеся на терапии глюкостероидами, за исключением ингаляционных форм, а также на антитиреоидной терапии исключались из исследования.

Непрерывное мониторирование глюкозы

Непрерывное мониторирование глюкозы (continuous glucose monitoring – CGM) осуществляли с помощью прибора iPro™2 (Medtronic), определяющего уровень глюкозы плазмы крови в интерстициальной ткани на основе оксидазного метода. Исследование проводилось в течение 72 ч первично на фоне применения метформина 2000 мг/сут и после 28 дней комбинированной терапии ситаглиптином или плацебо в сочетании с метформином 2000 мг/сут. Во время CGM пациенты вели дневник питания и самоконтроля, где фиксировали важные события: физическая нагрузка, стресс и прочие. Пациенты фиксировали показатели глюкозы плазмы крови по глюкометру не менее 4 раз в день, для адекватной калибровки данных сенсора при компьютерной расшифровке.

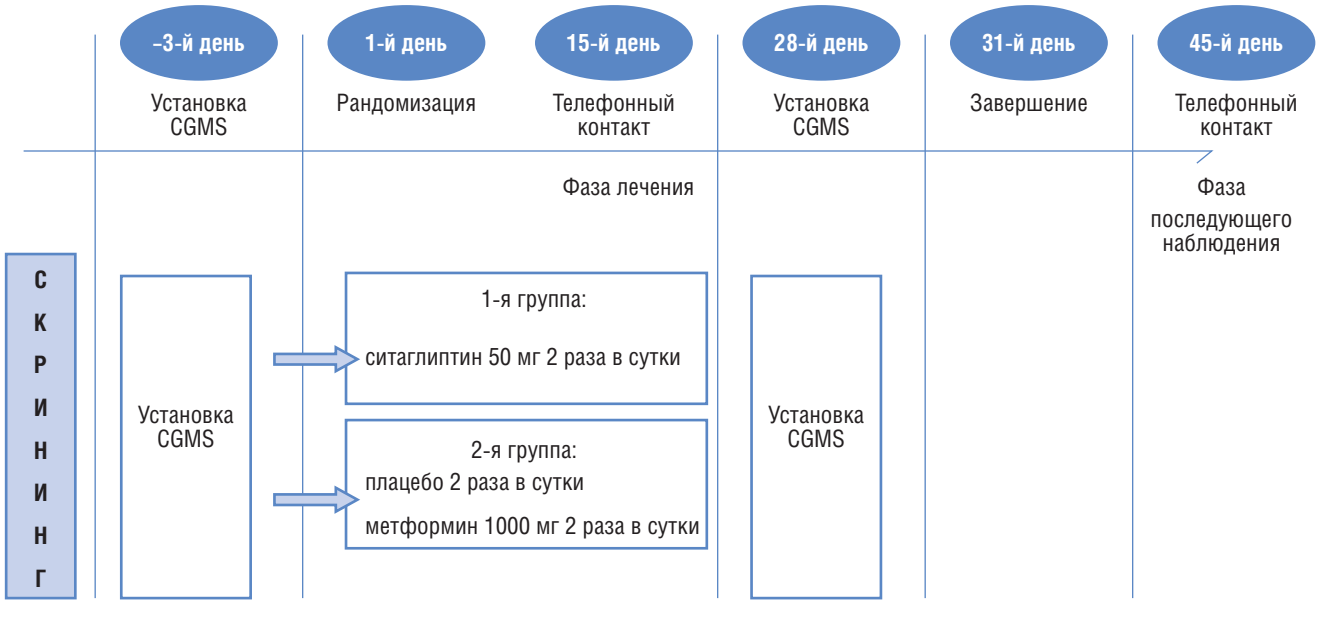


Рис. 1. План визитов

Оценка эффективности и безопасности

Первичной конечной точкой в исследовании было определение изменения вариабельности гликемии на фоне проводимой терапии ситаглиптином или плацебо в сочетании с метформином 2000 мг/сут по результатам 3-дневного CGM, полученным на визите 31-й день, в сравнении с исходными данными на фоне монотерапии метформином 2000 мг/сут. Вариабельность гликемии оценивалась по амплитуде колебаний гликемии MAGE, а также по стандартному отклонению STD. Определение среднего значения гликемии по данным CGM и распределение в процентном отношении периодов гликемии по отношению ко времени происходили с установкой оптимального уровня гликемии в диапазоне 3,8–7,8 ммоль/л. Вторичными конечными точками в исследовании были изменения показателей углеводного обмена, измеренных на 31-й день: уровень ГПН, ППГ (через 2 ч после приема пищи), HbA_{1c} по сравнению с исходным уровнем, длительность периодов нормо-, гипер- и гипогликемии, а также частота эпизодов гипогликемии (включая бессимптомные и ночные гипогликемии) в структуре гликемического профиля по результатам CGM с помощью аппарата CGMS у пациентов в исследуемых группах, изменение индекса качества жизни пациентов по опроснику SF-36, заполненного пациентами на 28-й день, по сравнению с исходными показателями скринингового обследования, а также антропометрических данных на 31-й день по сравнению с исходным показателем скринингового обследования.

Статистика

План статистического анализа, согласно протоколу исследования, предусматривал тестирование основной гипотезы путем сравнения вариабельности глюкозы по MAGE и STD. В протоколе было предусмотрено, что термин «достоверный» в отношении результатов будет применяться в случае значений $p<0,05$. Все критерии были запланированы как двусторонние. Первичная и вторичные конечные точки, согласно плану статистического анализа, должны были оцениваться на визите в 31-й день. В настоящем исследовании была сформулирована только одна гипотеза эффективности, тестирование которой предусматривало сравнение двух групп с использованием одной конечной точки. Проведения межгрупповых сравнений других конечных точек эффективности по протоколу запланировано не было. Популяция для анализа безопасности и ITT-популяция состояла из 50 субъектов, тогда как завершили исследование по протоколу (PP-популяция) 48 пациентов. Объем выборки каждой анализируемой популяции был достаточен для проведения статистического анализа и получения достоверных данных по эффективности и безопасности проводимой терапии.

Этика

Данное исследование было проведено в соответствии с этическими нормами, изложенными в ст. 21 Конституции РФ, Федеральном законе от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», Национальном стандарте Российской Федерации ГОСТ Р 52379-2005 «Надлежащая клиническая практика», а также Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Участие в исследовании было добровольным. Пациент имел право отказаться от участия в проводимом исследовании на любой его стадии. Гарантами соблюдения этических норм при проведении исследования выступали одобрение исследования Советом по этике и Локальными этическими комитетами и подписание пациентом формы информированного согласия.

Результаты

Демографические и основные характеристики, распределение пациентов

Из одного центра было отобрано и рандомизировано 50 пациентов (ITT-популяция), тогда как закончили исследование по протоколу 48 пациентов – 96% (PP-популяция). Объем выборки каждой анализируемой популяции был достаточен для проведения статистического анализа и получения достоверных данных по эффективности и безопасности проводимой терапии.

В исследуемой популяции демографические характеристики были хорошо сбалансированы между двумя группами (табл. 1).

В обеих исследуемых группах соотношение мужчин/женщин было сопоставимо и составляло 1:2.

Состояние физического (ФК) и психического (ПК) компонентов здоровья пациентов перед началом лечения было удовлетворительным и не имело отклонений от нормальных значений по результатам опросника SF-36 (см. табл. 1).

У 54% PP-популяции имелись микро- и макрососудистые осложнения СД2, у 78% имелась артериальная гипертония. На сопутствующей терапии находились 84% пациентов, среди них 50% – на терапии β-блокаторами, 50% – на терапии ингибиторами АПФ, 24% – на терапии сартанами, 22% получали липидснижающую терапию статинами.

Стартовые показатели углеводного обмена представлены в табл. 2.

Таблица 1. Клиническая характеристика групп на старте исследования

Показатель	1-я группа (n=25) (ситаглиптин/метформин)	2-я группа (n=23) (плацебо/метформин)	p
Возраст, годы	59,96±9,22	61,04±7,53	0,79
Длительность диабета, годы	5,28±4,27	7,52±6,56	0,29
Масса тела, кг	94,75±23,00	90,66±21,92	0,55
Окружность талии, см	104,32±16,93	104,15±14,06	0,52
ИМТ, кг/м^2	34,35±6,92	32,90±7,72	0,39
ФК, баллы	41,79±9,12	46,45±9,60	0,07
ПК, баллы	46,04±9,28	48,87±11,95	0,13

Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

Таблица 2. Стандартные показатели гликемии на старте исследования

Показатель	1-я группа (*n*=25) (ситаглиптин/метформин)	2-я группа (*n*=23) (плацебо/метформин)	*p*
Гликированный гемоглобин, %	7,91±0,44	8,02±0,68	0,98
Глюкоза плазмы крови натощак, ммоль/л	7,78±2,36	8,10±1,74	0,15
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	9,84±2,39	10,14±2,10	0,42

Первичная конечная точка

Первичной конечной точкой являлась оценка вариабельности уровня глюкозы в плазме крови, определяемая по MAGE и STD на визите в 31-й день. Указанные показатели основного критерия эффективности получали в процессе непрерывного 72-часового мониторирования гликемии.

При анализе MAGE и STD показатели в группах ситаглиплин/метформин и плацебо/метформин на старте были сопоставимы и составили соответственно 6,89±2,56/7,61±2,9 (*p*=0,08) и 1,46±0,68/2,5±4,72 (*p*=0,34). На визите в 31-й день MAGE и STD составили в тех же группах соответственно 6,37±1,57/7,02±2,35 (*p*=0,31) и 1,26±0,36/1,49±0,56 (*p*=0,16). Таким образом, тенденция к снижению MAGE и STD не продемонстрировала достоверной разницы между группами на этапе завершения 30-дневной терапии (рис. 2).

Вторичные конечные точки

К параметрам, характеризующим вторичную конечную точку, относились стандартные показатели углеводного обмена: концентрация гликированного гемоглобина, уровень ГПН и ППГ. Также анализировалась продолжительность периодов гипер-, нормо- и гипогликемии, зарегистрированных в ходе 72-часового мониторирования уровня глюкозы плазмы крови, при этом интервалом нормогликемии считался уровень глюкозы плазмы крови 3,9–7,8 ммоль/л. При оценке вторичной конечной точки учитывались биометрические показатели, полученные на визите в 31-й день.

В группе лечения была зарегистрирована тенденция приближения к целевым значениям следующих дополнительных параметров эффективности: отмечалось статистически значимое снижение концентрации гликированного гемоглобина с 7,91% на этапе рандомизации до 6,70% к моменту завершения терапии (*p*=0,000063). Одновременно была установлена положительная динамика уровня ГПН, данный показатель снизился с 7,78 до 6,59 ммоль/л (*p*=0,01). К визиту на 31-й день в группе лечения было зарегистрировано статистически значимое снижение ППГ, которая составила 7,86 против 9,84 ммоль/л в день рандомизации (*p*=0,01). Вместе с тем в контрольной группе пациентов, получавших плацебо/метформин, ни один из анализируемых показателей не обнаружил положительной динамики.

При межгрупповом сравнении данных гликемического профиля выявлены статистически значимые различия всех анализируемых показателей. Так, среднее содержание гликированного гемоглобина на фоне применения комбинации ситаглиптин/метформин снизилось до 6,70% против 7,93% в группе пациентов, получавших плацебо/метформин (*p*=0,0002). Уровень ГПН составил 6,59 и 7,81 ммоль/л в 1-й и во 2-й группах соответственно (*p*=0,01). ППГ в группе лечения составила 7,86 ммоль/л, а в группе плацебо достигла 9,73 ммоль/л (*p*=0,002).

В группе лечения была выявлена положительная динамика показателей вторичной конечной точки, полученных в ходе CGMS: продолжительность периодов гипергликемии снизилась в 2 раза по сравнению с этапом скрининга: с 60,20 (визит в 1-й день) до 19,40% (визит на 31-й день, *p*=0,000063). Обращает на себя внимание почти двукратное увеличение продолжительности периода нормогликемии. Данный показатель составил на этапе скрининга 39,72%, к моменту завершения терапии возрос до 79,36% (*p*=0,000063). При этом периоды гипогликемии не зарегистрированы (рис. 3).

Показательно, что в контрольной группе пациентов, получавших комбинацию плацебо/метформин, динамики структуры гликемического профиля не выявлено. Все значения, полученные в ходе мониторинга на 31-й день, соответствовали таковым на визите в 1-й день (см. рис. 3).

При оценке динамики биометрических показателей в обеих группах в период 30-дневной терапии было зарегистрировано достоверное уменьшение окружности талии (ОТ). На визите в 31-й день ОТ в 1-й группе составила 99,44 см (*p*=0,02), а во 2-й –103,39 см (*p*=0,043). Параллельно в анализируемый период «визит в 1-й день – визит в 31-й день» в 1-й группе регистрировалось достоверное снижение массы тела (с 94,75 до 93,55 кг соответственно визитам; *p*=0,01) и ИМТ (с 34,35 до 33,80 кг/см^2 соответственно визитам; *p*=0,01) [5]. Масса тела и ИМТ во 2-й группе на момент завершения исследования соответствовали исходным значениям. Сравнительный анализ биометрических показателей не выявил статистически значимых межгрупповых различий абсолютных величин.

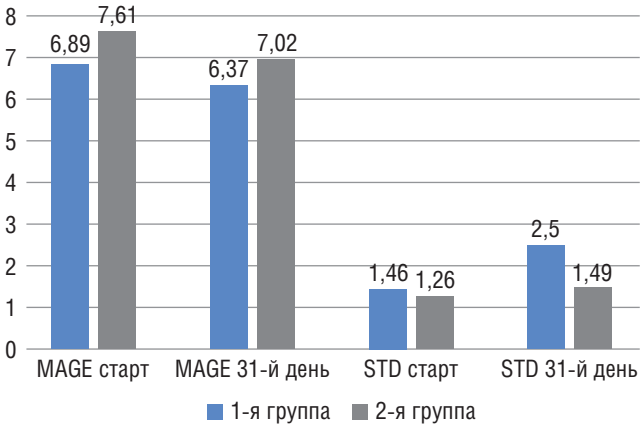


Рис. 2. Динамика показателей первичной конечной точки на старте и на 31-й день

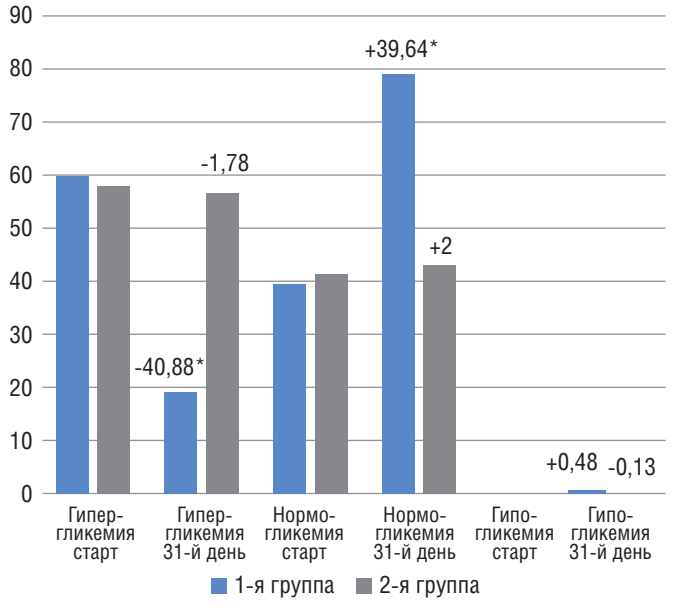


Рис. 3. Распределение гипер-, нормо- и гипогликемии на старте и на 31-й день в группах исследования

* *p<0,05.*

При сравнении данных опросника SF-36 на 31-й день против данных, полученных на старте, выяснилось, что ни в одной группе лечения не наблюдалось динамики показателей, характеризующих функциональный статус пациентов.

Также было установлено, что на момент завершения терапии функциональный статус пациентов группы лечения был сопоставим с таковым у пациентов контрольной группы.

Безопасность

В течение клинического исследования нежелательных явлений/серьезных нежелательных явлений, эпизодов гипогликемии, в том числе ночных и бессимптомных, а также летальных исходов не зарегистрировано.

Межгрупповое сопоставление данных физикального осмотра на 31-й день не выявило статистически значимых различий в уровне систолического (p=0,25) и диастолического артериального давления (p=0,391744), а также частоты сердечных сокращений (p=0,42).

Обсуждение

При проведении анализа первичной конечной точки не зафиксировано достоверного снижения уровня вариабельности гликемии, определяемого по MAGE и стандартному отклонению STD, как в группе плацебо/метформин, так и в группе ситаглиптин/метформин на фоне 30-дневного периода терапии в сравнении с исходными данными. В ряде исследований наблюдалось изменение MAGE и STD при использовании некоторых представителей класса иДПП-4 [6–8]. Однако необходимо отметить, что данные параметры не учитывают частоту колебаний гликемии и не отражают того, в каком диапазоне значений (нормо-, гипо-, гипергликемии) происходили данные колебания [9]. Несмотря на это добавление ситаглиптина прибавило 9,5 ч (39,64%)

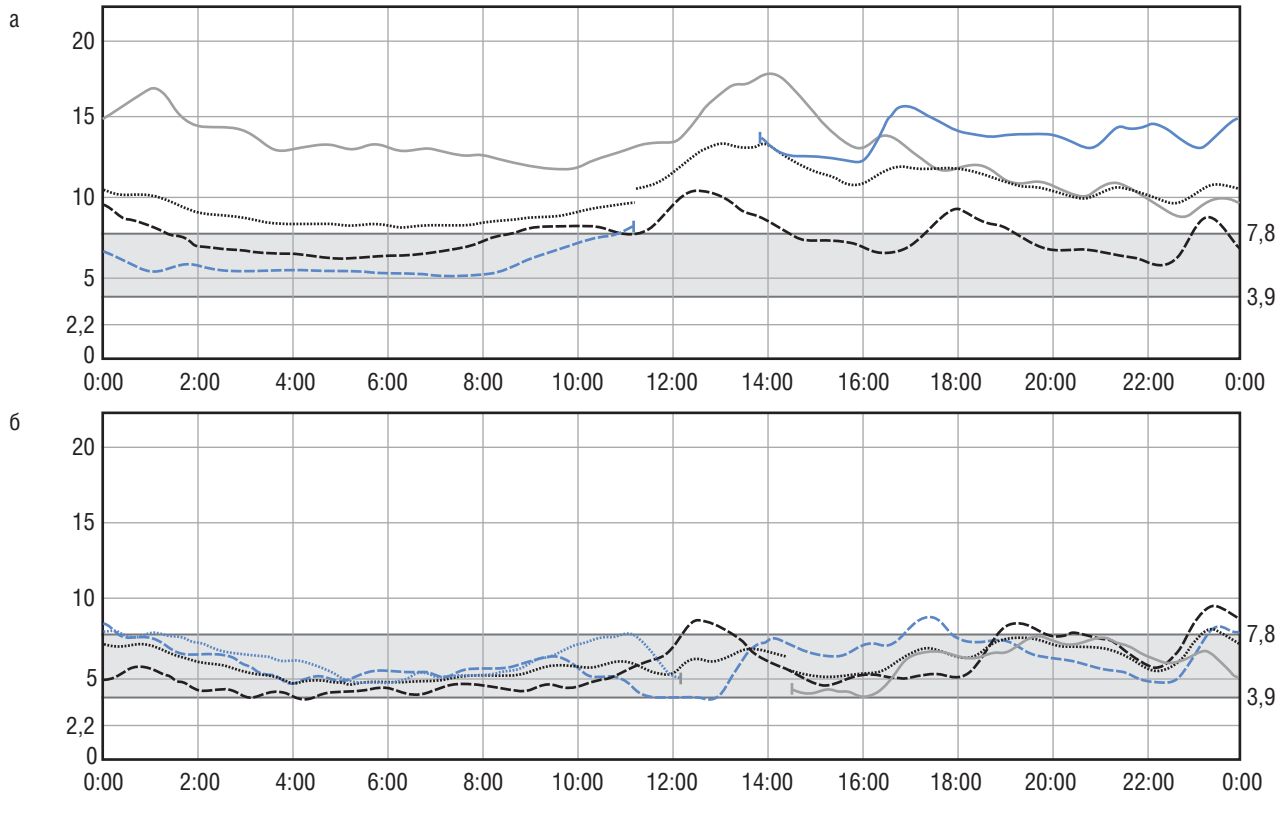


Рис. 4. Данные CGMS пациента из 1-й группы на старте (а) и на 31-й день (б)

к состоянию нормогликемии по результатам непрерывного 3-суточного мониторирования гликемии. Изменение структуры гликемического профиля с увеличением состояния нормогликемии до 79,36%, безусловно, демонстрирует эффективность исследуемой комбинации (рис. 4, 5).

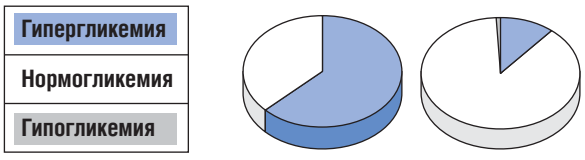
В проведенных исследованиях было доказано, что периодические подъемы гликемии от 5 до 15 ммоль/л активируют свободнорадикальные процессы и ухудшают поток-зависимую вазодилатацию в большей степени, чем стабильная гипергликемия на уровне 10–15 ммоль/л [10–12].

Из полученных нами результатов отчетливо видно снижение нахождения пациента в состоянии глюкозотоксичности, которая способствует прогрессированию осложнений СД2.

Следует особо отметить отсутствие достоверного увеличения частоты гипогликемических состояний, в том числе бессимптомных ночных гипогликемий в группе ситаглиптин/метформин по сравнению с группой плацебо/метформин, что доказывает безопасность данной комбинации, особенно в проекции назначения данной терапии у лиц с заболеваниями сердечно-сосудистой системы [13, 14].

Резюмируя все вышесказанное, можно сделать следующие **выводы:**

1. Сравнительный анализ данных первичных конечных точек показал, что в группе ситаглиптин/метформин вариабельность гликемии достоверно не изменилась.



Свыше 7,8 ммоль/л	43:45	63%	8:00	11%
В диапазоне (3,9–7,8 ммоль/л)	25:40	37%	61:15	88%
Ниже 3,9 ммоль/л	0:00	0%	0:30	1%

Рис. 5. Распределение по длительности

2. Преобладание периодов нормогликемии в структуре гликемического профиля говорит о качественном улучшении гликемического контроля и доказывает эффективность комбинации ситаглиптин/метформин.

Конфликт интересов

Спонсором исследования выступило Негосударственное (частное) учреждение здравоохранения «Научный клинический центр ОАО “Российские железные дороги”». Препарат для данного клинического исследования был предоставлен компанией-производителем «Мерк и Ко. Инк», США (Whitehouse Station, NJ, 08889 USA).

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, заслуженный деятель науки РФ, Москва
E-mail: alexander.ametov@gmail.com
Бутаева Светлана Гарриевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: svetlana.butaeva@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА

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

2. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. 2015. URL: http://www.diabetesatlas.org/

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

4. Barbieri M., Rizzo M.R., Marfella R., Boccardi V. et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors // Atherosclerosis. 2013. Vol. 227. P. 349–354.

5. Deacon C.F., Lebovitz H.E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas // Diabetes Obes. Metab. 2016. Vol. 18. P. 333–347.

6. Murai K., Katsuno T., Miyagawa J.-I., Matsuo T. et al. Very short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on the secretion of insulin, glucagon, and incretin hormones in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Analysis of meal tolerance test data // Drugs. R D. doi: 10.1007/s40268-014-0072-6.

7. Guerci B., Monnier L., Serusclat P., Petit C. et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study // Diabetes Metab. 2012. Vol. 38. P. 359–366.

8. Mori Y., Taniguchi Y., Miyazaki Sh., Yokoyama J. et al. Effects of Add-On treatment with sitagliptin on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy // Diabetes Technol. Ther. 2013. Vol. 15, N 3. P. 327–340. doi: 10.1089/dia.2012.0214

9. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений // Сахарный диабет. 2014. № 2. С. 76–82.

10. Shannon R.P., Angeli F.S. Beyond glucose: cardiovascular effects of incretins and dipeptidyl peptidase-4 substrates // Eur. Heart J. Suppl. 2012. Vol. 14, suppl. B. P. B14–B21. doi: 10.1093/eurheartj/sus001.

11. Rizzo R.M., Barbieri M., Marfella R., Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose

fluctuations in patients with type 2 diabetes // Diabetes Care. 2012. Vol. 35, N 10. P. 2076–2082.

12. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., Terranella L. et al.; for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial // Diabetes Obes. Metab. 2007. Vol. 8. P. 194–205. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x

13. Zhong J., Goud A., Rajagopalan S. Glycemia Lowering and Risk for Heart Failure. Recent Evidence from Studies of Dipeptidyl Peptidase Inhibition. URL: https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001967

14. Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E., Iwashita S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes // Circ. J. 2013 May. Vol. 77. P. 1337–1344.

REFERENCES

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

2. IDF Diabetes Atlas. 7th ed. 2015. URL: http://www.diabetesatlas.org/

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

4. Barbieri M., Rizzo M.R., Marfella R., Boccardi V., et al. Decreased carotid atherosclerotic process by control of daily acute glucose fluctuations in diabetic patients treated by DPP-IV inhibitors. Atherosclerosis. 2013; 227: 349–54.

5. Deacon C.F., Lebovitz H.E. Comparative review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and sulfonylureas. Diabetes Obes. Metab. 2016; 18: 333–47.

6. Murai K., Katsuno T., Miyagawa J.-I., Matsuo T., et al. Very short-term effects of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin on the secretion of insulin, glucagon, and incretin hormones in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus: Analysis of meal tolerance test data. Drugs. R D. doi: 10.1007/s40268-014-0072-6.

7. Guerci B., Monnier L., Serusclat P., Petit C., et al. Continuous glucose profiles with vildagliptin versus sitagliptin in add-on to metformin: Results from the randomized Optima study. Diabetes Metab. 2012; 38: 359–66.

8. Mori Y., Taniguchi Y., Miyazaki Sh., Yokoyama J., et al. Effects of Add-On treatment with sitagliptin on narrowing the range of glucose fluctuations in Japanese type 2 diabetes patients receiving insulin therapy. Diabetes Technol Ther. 2013; 15 (3): 327–40. doi: 10.1089/dia.2012.0214.

9. Klimontov V.V., Myakina N.E. The variability of blood glucose in diabetes mellitus: a tool for assessing the quality of glycemic control and the risk of complications. Sakharniy diabet [Diabetes]. 2014; 2: 76–82. (in Russian)

10. Shannon R.P., Angeli F.S. Beyond glucose: cardiovascular effects of incretins and dipeptidyl peptidase-4 substrates. Eur Heart J Suppl. 2012; 14 (B): B14–21. doi: 10.1093/eurheartj/sus001.

11. Rizzo R.M., Barbieri M., Marfella R., Paolisso G. Reduction of oxidative stress and inflammation by blunting daily acute glucose fluctuations in patients with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012; 35 (10): 2076–82.

12. Nauck M.A., Meininger G., Sheng D., Terranella L., et al.; for the Sitagliptin Study 024 Group. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone: a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes Metab. 2007; 8: 194–205. doi: 10.1111/j.1463-1326.2006.00704.x

13. Zhong J., Goud A., Rajagopalan S. Glycemia Lowering and Risk for Heart Failure. Recent Evidence from Studies of Dipeptidyl Peptidase Inhibition. URL: https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001967

14. Matsubara J., Sugiyama S., Akiyama E., Iwashita S. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, improves endothelial dysfunction in association with its anti-inflammatory effects in patients with coronary artery disease and uncontrolled diabetes. Circ J. 2013; 77: 1337–44.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнение эффектов краткосрочного и непрерывного ограничения калорийности по отношению к контролю гликемии при сахарном диабете типа 2: пилотное исследование в условиях реальной клинической практики

Картер С., Клифтон П.М., Ког Дж.Б.

Школа фармации и медицинских наук, Университет Южной Австралии, Аделаида, Австралия

Цели. Снижение массы тела улучшает контроль гликемии при сахарном диабете типа 2 (СД2). Однако, поскольку достижение и поддержание сниженной массы тела довольно затруднительны для пациента, необходимы альтернативные стратегии. Основной целью данного исследования являлось сравнение краткосрочного ограничения калорийности (intermittent energy restriction – IER) с непрерывным ограничением калорийности (continuous energy restriction – CER) по отношению к уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Дополнительно изучали оценку эффектов проводимого лечения в отношении снижения массы и композиционного состава тела, изменений проводимого медикаментозного лечения и субъективных оценок аппетита. Ожидалось, что при использовании 2-дневного метода IER улучшения показателей уровня HbA_{1c} и массы тела в обеих группах будут аналогичны.

Методы. 63 участника исследования с избыточной массой тела или ожирением [индекс массы тела (ИМТ) 35,2±5 кг/м^2] и СД2 (HbA_{1c} 7,4±1,3%) (57 ммоль/моль) были рандомизированы в группу 2-дневного резкого ограничения калорийности (1670–2500 кДж/сут) с 5-дневными периодами привычного питания или группу 12-недельной умеренной диеты с CER (5000–6500 кДж/сут).

Результаты. Через 12 нед снижение HbA_{1c} (-0,7±0,9%; p<0,001) и массы тела (-5,9±4%; p<0,001) в обеих группах было аналогичным без какой-либо корреляции с временным фактором. Также наблюдались схожие изменения дозировок лекарственных препаратов, всех показателей композиционного состава тела и субъективных оценок аппетита.

Заключение. В данном пилотном исследовании при сравнении показателей групп 2-дневного IER и CER было показано аналогичное улучшение контроля уровня гликемии и снижения массы тела, что обеспечивает приемлемую альтернативную стратегию лечения.

Ключевые слова:
диабет типа 2, краткосрочное, краткосрочное ограничение калорийности, краткосрочное голодание, краткосрочная диета, ограничение калорийности

Diabetes Res Clin Pract. 2016; 122: 106–12.
doi: http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2016.10.010

The effects of intermittent compared to continuous energy restriction on glycaemic control in type 2 diabetes; a pragmatic pilot trial

Carter S., Clifton P.M., Keogh J.B. School of Pharmacy and Medical Sciences, University of South Australia, Adelaide, Australia

Aims. Weight loss improves glycaemic control in type 2 diabetes mellitus (T2DM). However, as achieving and maintaining weight loss is difficult, alternative strategies are needed. Our primary aim was to investigate the effects of intermittent energy restriction (IER) compared to continuous energy restriction (CER) on glycated haemoglobin A_{1c} (HbA_{1c}). Secondary aims were to assess effects on weight loss, body composition, medication changes and subjective measures of appetite. Using a 2-day IER method, we expected equal improvements to HbA_{1c} and weight in both groups.

Method. Sixty-three overweight or obese participants (BMI 35.2±5 kg/m^2) with T2DM (HbA_{1c} 7.4±1.3%) (57 mmol/mol) were randomised to a 2-day severe energy restriction (1670–2500 kJ/day) with 5 days of habitual eating, compared to a moderate CER diet (5000–6500 kJ/day) for 12 weeks.

Results. At 12 weeks HbA_{1c} (-0.7±0.9%, p<0.001) and percent body weight reduction (-5.9±4%, p<0.001) was similar in both groups with no group by time interaction. Similar reductions were also seen for medication dosages, all measures of body composition and subjective reports of appetite.

Conclusions. In this pilot trial, 2 days of IER compared with CER resulted in similar improvements in glycaemic control and weight reduction offering a suitable alternative treatment strategy.

Keywords:
type 2 diabetes, intermittent, intermittent energy restriction, intermittent fasting, intermittent dieting, energy restriction

Сокращения

УГК – уровень (уровни) глюкозы в крови
ИМТ – индекс массы тела
IER – краткосрочное ограничение калорийности (intermittent energy restriction)
CER – непрерывное ограничение калорийности (continuous energy restriction)
CSIRO – Государственное объединение научных и прикладных исследований Австралийского Союза (Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation)
ER – ограничение калорийности (energy restriction)
FFM – безжировая масса тела (fat-free mass)
FM – жировая масса тела (fat mass)
HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
СД2 – сахарный диабет типа 2

Избыточная масса тела и ожирение относятся к основным факторам риска развития сахарного диабета типа 2 (СД2). При этом приблизительно у 90% лиц в общей популяции пациентов с СД2 выявляются избыточная масса тела или ожирение [1]. Известно, что снижение массы тела улучшает метаболические исходы. При этом ее снижение всего на 5–10% уже приводит к улучшениям контроля гликемии, липидного профиля и артериального давления [2, 3]. Краткосрочное ограничение калорийности (intermittent energy restriction – IER) представляет собой альтернативный метод снижения массы тела, который может применяться у лиц, которым сложно придерживаться непрерывного ограничения калорийности (continuous energy restriction – CER). Недавние исследования показали, что результаты применения IER сопоставимы с программой CER в отношении достижения показателей снижения массы тела в популяциях лиц с избыточной массой тела и ожирением [4–7]. При этом чаще всего наблюдалось снижение массы тела на 3–5 кг по истечении приблизительно 10 нед [8]. На данный момент опубликовано очень мало исследований, сравнивавших IER с CER у лиц с СД2 [9–11]. В этих исследованиях IER достигалось путем использования очень низкокалорийной диеты в течение краткосрочных периодов времени (длительность <1–12 нед) в рамках диеты CER. Результаты сравнивали с эффектом использования только CER. Назначение IER позволяло достичь более высоких показателей снижения массы тела, чем назначение CER. При этом наблюдались схожие показатели изменения уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) [9–11]. **Целью** настоящего исследования было изучение эффектов диеты IER с использованием 2-дневного резкого ограничения калорийности (energy restriction – ER), перемежающегося

с 5 днями обычного питания, и сравнение их с эффектом диеты CER, назначаемой на срок 12 нед. Насколько известно авторам, сравнение эффекта IER с использованием стратегии смены 2-дневного режима резкого ER и 5 дней привычного питания и CER в популяции пациентов с СД2 ранее не проводилось. Они предположили, что улучшение показателя HbA_{1c} и снижение массы тела будут аналогичными в обоих случаях, что обеспечит успешную альтернативную стратегию лечения для использования в клинической практике.

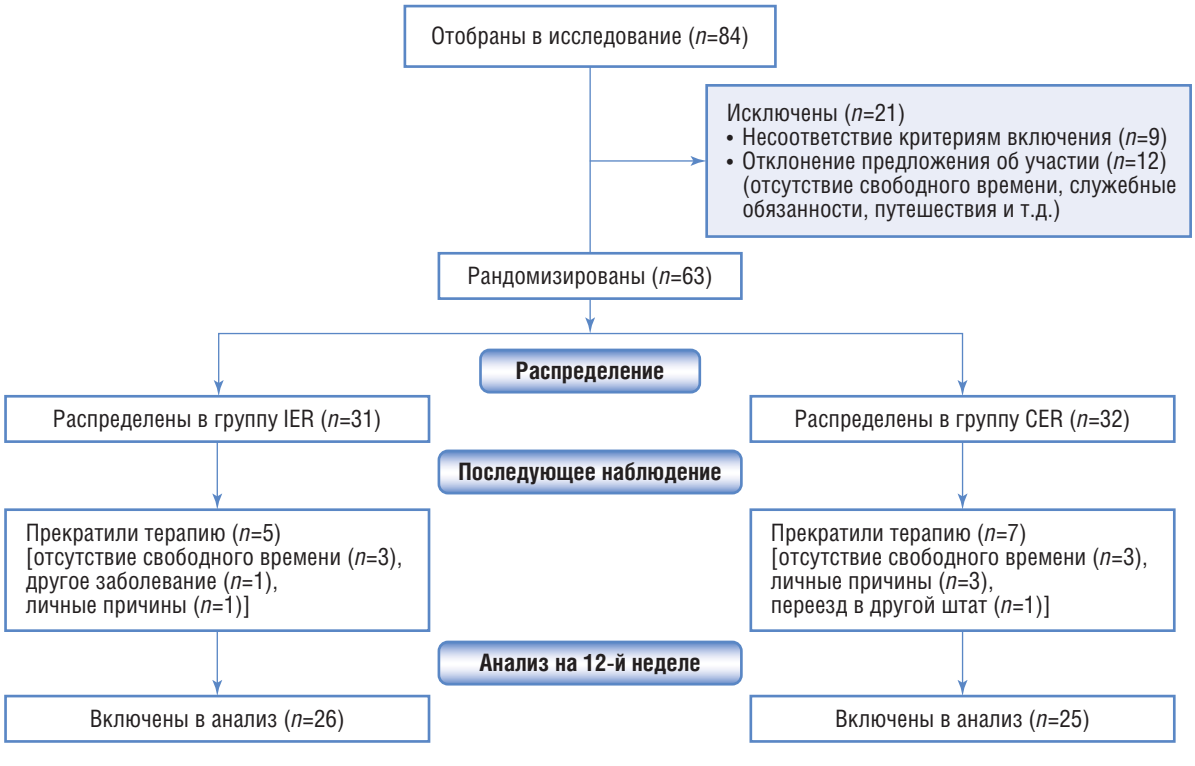
Участники, материалы и методы

Исследуемая популяция

Отбор участников проводили среди населения путем размещения в общественных местах объявлений либо рекламы в средствах массовой информации с апреля по июль 2015 г. Проводили отбор взрослых пациентов (≥65 лет) с СД2, избыточной массой тела или ожирением [индекс массы тела (ИМТ) ≥27 кг/м^2]. Кроме диабета, участники исследования не имели других патологий, средний уровень артериального давления был <160/100 мм рт.ст., оперативное лечение для снижения массы тела ранее не проводилось. Участники были разделены на 2 группы. Стратификация шла по полу и ИМТ. Все они были распределены в группы лечения в соотношении 1:1. При рандомизации использовался компьютерный генератор случайных чисел. Рандомизация не была слепой. Скрининг на пригодность для участия в исследовании прошли 84 человека, 63 из них были рандомизированы на лечение либо IER, либо CER (см. рисунок). Одобрение этических аспектов исследования было получено со стороны Этического комитета по исследованиям среди людей Университета Южной Австралии (заявка № 0000033918), все проводившиеся процедуры соответствовали этическим стандартам, включая получение подписанного информированного согласия со стороны испытуемых. Данное исследование было зарегистрировано в Реестре клинических исследований Австралии и Новой Зеландии (ACTRN12615000383561).

Диета

Для сравнения эффектов 2-дневного резкого ограничения калорийности в совокупности с 5 днями обычного питания (IER) и умеренного CER было проведено рандомизированное контролируемое исследование с параллельными группами. В группе IER пациентам назначалось резкое ограничение калорийности до 1670–2500 кДж/сут в течение 2 дней каждую неделю, на протяжении остальных 5 дней пациенты придерживались обычного питания. С целью резкого ограничения калорийности участники употребляли продукты питания по собственному выбору. В группе CER пациенты соблюдали диету с непрерывным ограничением калорийности на протяжении 7 дней в неделю, ее калорийность не превышала 5000–6500 кДж/сут. Диету составляли исходя из CSIRO «Диета общего благополучия» (Total Wellbeing Diet): около 30% белков, 45% углеводов и 25% жиров [12]. Перед исследованием пациентов консультировал квалифицированный диетолог. Обе группы получили одинаковый уровень диетологической подготовки, включавшей письменный информационный буклет с порционными рекомендациями, примерами меню и идеями рецептов блюд. Участникам был предоставлен набор электронных кухонных весов для взвешивания продуктов. Все данные их просили регистрировать для контроля



Блок-схема движения участников исследования

следования рекомендованной диете. Каждые 2 нед на протяжении 12 нед проводили плановые встречи с участниками в Университете Южной Австралии. В случае пропуска любой встречи (по болезни или ввиду исполнения служебных обязанностей) связь с участниками осуществляли по телефону или по электронной почте. Все визиты в клинику проводили натощак (минимум 8-часовое воздержание от приема пищи до посещения врача). Во время каждого визита в клинику с целью оценки соблюдения диеты диетолог проводил мониторинг массы тела и оценку регистрируемых данных о диете.

Мониторинг уровня глюкозы в крови и смена лекарственных препаратов

Медикаментозное лечение проводили в рамках сотрудничества участника исследования, диетолога и эндокринолога, а также лечащего врача общей практики/эндокринолога, у которого пациент наблюдался до начала исследования. Изначально определяли уровень HbA_{1c}; если он был <8%, участников просили прекратить прием любых пероральных антидиабетических средств (oral hypoglycemic agent – OHA), способных вызывать гипогликемию (например, препараты сульфонилмочевины). Участников, применяющих инсулин, просили снизить дозировку на 10 ед/сут, если они были рандомизированы в группу CER, либо наполовину в дни резкого ограничения калорийности, если они были рандомизированы в группу IER. Затем участников просили ежедневно определять и регистрировать уровень глюкозы в крови натощак (УГН), т.е. перед завтраком, и дополнительно определять его в те 2 дня, когда проводилось резкое ограничение калорийности в группе IER (после обеда и перед отходом ко сну). При снижении уровня глюкозы в крови (УГК) (<4 ммоль/л) в промежутке между посещениями клиники участников просили связываться с исследователями и сообщать об этом. В таком случае в ходе телефонной консультации с эндокринологом изменяли схему медикаментозной терапии. Также во время каждого визита в клинику регистрировали данные УКГ. Если значения УГК превышали 8 ммоль/л, проверяли соблюдение пациентами диеты и при необходимости вносили изменения в схему медикаментозной терапии. Если уровень HbA_{1c} исходно был >8%, в схему приема пероральных антидиабетических средств изменения не вносили, но снижали дозировку инсулина в дни резкого ограничения калорийности в группе IER на 5–10 единиц, после чего проводили мониторинг показателей, описанный выше. Посреди исследования из-за плохого контроля УГК (чаще – гипогликемия) испытуемым изменяли протокол медикаментозного лечения. Новый протокол требовал отмены приема всех пероральных антидиабетических средств, способных вызывать гипогликемию (например, препаратов сульфонилмочевины), а также инсулина в случае, если исходный уровень HbA_{1c} был <7%. Если уровень HbA_{1c} был >7, но <10%, прием лекарственных препаратов отменяли только в дни IER. При уровне HbA_{1c} >10% медикаментозное лечение не изменяли. Прием инсулина пролонгированного действия прекращали с вечера накануне IER или утром в тот же день. Прием инсулина короткого действия прекращали в день IER. Прием лекарственных препаратов не возобновляли вплоть до времени накануне первого дня без ограничения калорийности (если ранее препараты принимались) или вплоть до его наступления (если прием велся вечером).

Ежедневно регистрировали дозировки медицинских препаратов и рассчитывали общую 2-недельную дозировку. Для оценки уровня приема пероральных антидиабетических препаратов и инсулина оценивали эффект лекарственного препарата (medication effect score – MES). Показатель MES рассчитывали следующим образом:

MES = (действительно полученная доза лекарственного препарата/максимальная доза лекарственного препарата) × средний коэффициент коррекции дозировки лекарственного препарата [13].

Оценка исходов

Основным исходом в данном пилотном исследовании было изменение уровня HbA_{1c}. Дополнительный исход – изменение массы тела по истечении 12 нед. Также проводили мониторинг композиционного состава тела, ежедневно подсчитывали количество сделанных шагов и анализировали изменения аппетита испытуемого.

Уровень HbA_{1c} определяли при помощи анализатора «DCA Vantage Analyser» («Siemens»). Для получения образца после обработки участка кожи одноразовой спиртовой салфеткой использовался одноразовый скальпель. Калибровку аппарата проводили каждые 2 нед. Массу тела измеряли с точностью до 0,1 кг при помощи откалиброванных электронных весов («SECA», Гамбург, Германия). Во время измерения массы тела участники разувались либо были в легкой обуви и легкой одежде. Рост измеряли с помощью ростомера («SECA», Гамбург, Германия) с точностью до 0,1 см, при этом участники исследования разувались или были в обуви на тонкой подошве. Композиционный состав тела оценивали при помощи двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА). Общий композиционный состав тела и абдоминальную составляющую жировой ткани оценивали по изменениям жировой (fat mass – FM) и безжировой массы тела (fat-free mass – FFM). Абдоминальный регион – это область между ребрами и тазом, входящая в состав туловища. Верхняя граница находится на расстоянии 20% от гребня подвздошной кости до шеи, нижняя граница находится на уровне верхней границы таза [14]. ДЭРА-сканирование проводил лицензированный лаборант. В начале исследования участникам выдавали шагомер с креплением для пояса (G-sensor Accelerometer Pedometer) и просили ежедневно контролировать и регистрировать количество шагов, не меняя текущий уровень физических нагрузок. Во время второго визита в клинику рассчитывали среднее количество пройденных шагов, после чего всех участников просили увеличить их на 2000 и сохранять это количество на протяжении всего исследования. Увеличение числа пройденных шагов на 2000 было сопряжено со снижением массы тела [15]. Маркеры аппетита (чувства голода, насыщения, уровня удовлетворенности аппетита) мониторировали при помощи Визуальной аналоговой шкалы (ВАШ) с использованием утвержденного опросника со шкалой Лайкерта в начале исследования и через 12 нед после него. В начале исследования и через

12 нед после исследователи старались, чтобы время посещения специалиста совпадало по времени суток, для того чтобы время периодов голодания среди испытуемых также сохранялось. Таким образом, участники из группы IER посещали заключительную встречу после по меньшей мере 1 дня привычного питания, чтобы данные можно было сравнить с исходными показателями.

Статистический анализ

Все данные анализировали при помощи программного обеспечения SPSS (IBM SPSS Statistical Software версии 21 для Windows) (IBM, Чикаго, Иллинойс, США). Анализировали как данные пациентов, завершивших исследование, так и всех рандомизированных пациентов. Статистический анализ данных всех рандомизированных пациентов проводили с выводом последнего значения вперед в отношении массы тела и выводом исходного значения в отношении HbA_{1c}. Нормальность распределения анализируемых данных проверяли с использованием значений критерия Шапиро–Уилка и диаграмм «квантиль–квантиль»; все данные имели нормальное распределение. Анализ данных проводили как с учетом, так и без учета статистического выброса. Для анализа различий между группами на исходном уровне использовали *t*-критерии для независимых выборок и критерий согласия Пирсона (χ^2). Взаимосвязь между изменениями во времени, различиями между вариантами лечения и временем, затраченным на лечение, оценивали с помощью дисперсионного анализа ANOVA. Для анализа корреляций использовали критерий Пирсона, также были введены коррелированные переменные, использованные в пошаговом алгоритме линейной регрессии для установления независимых предикторов. Статистически значимым считался $p<0,05$. Данные представлены в виде средних значений ± стандартное отклонение. Графики были получены при помощи программы Microsoft Excel 2010 для Windows (Microsoft Inc.). Данные представлены в виде средних значений ± стандартная ошибка среднего (SEM). Для всех участников, рандомизированных на участие в исследовании, в анализ были введены исходные данные.

Результаты

51 (81%) из 63 участников исследования завершили 12-недельное исследование (26 IER и 25 CER; блок-схема движения участников исследования представлена на рисунке).

Исходные характеристики

Статистически значимых отличий в отношении большинства показателей между группами исходно не выявлено. Показатели диастолического артериального давления (ДАД) были статистически выше в группе CER по сравнению с группой IER. В табл. 1 представлены исходные характеристики общей популяции больных, принявших участие в исследовании.

Гликированный гемоглобин

С течением времени наблюдалось статистически значимое снижение уровня HbA_{1c} (-0,7±0,9%; $p<0,001$), не зависевшее от варианта лечения (-0,8±1% в группе CER по сравнению с -0,6±0,8% в группе IER; $p=0,3$). Полученные в ходе проведения ITT-анализа (статистический анализ всех рандомизированных пациентов) результаты не отличались. Уровень снижения значений HbA_{1c} был статистически значимым (ITT: -0,5±0,9%; $p<0,001$) и схожим в обеих группах (ITT: -0,6±1,0% в группе CER, -0,5±0,8% в группе IER; $p=0,7$). Наблюдалась отрицательная корреляция между изменением и исходным уровнем HbA_{1c} ($r=-0,8$; $p<0,001$), числом шагов на 12-й неделе исследования ($r=-0,3$; $p=0,05$) и изменением числа шагов в динамике ($r=-3$; $p=0,04$). Была установлена положительная корреляция процентного содержания жировой ткани в организме ($r=0,3$; $p=0,03$) и изменения процентного содержания массы абдоминальной жировой ткани ($r=-0,3$; $p=0,04$). Результаты проведения поэтапного линейного регрессионного анализа показали, что к 12-й неделе исследования в 66% случаев на изменение уровня HbA_{1c} повлиял исходный уровень HbA_{1c}, в 4% случаев – общее число шагов за 12 нед и в 3% случаев – изменение процентного содержания жировой ткани в организме (скорректированное значение $r^2=0,7$; $p<0,001$) при отсутствии какого-либо эффекта в группе лечения. Изменение уровня HbA_{1c} не коррелировало с количеством лет, прошедших после установления диагноза ($p=0,2$), изменением MES (MES OHA: $r=-0,2$, $p=0,3$; MES инсулина: $r=-0,3$; $p=0,5$; общая MES: $r=-0,1$, $p=0,4$) или изменением массы тела ($r=0,1$, $p=0,4$).

Оценка эффекта медикаментозного лечения

С течением времени наблюдалось статистически значимое снижение MES, которое, однако, не зависело от варианта проводимого лечения (табл. 2). Изменение массы тела не оказывало никакого эффекта на изменения MES (общая MES: $r=0,3$; $p=0,1$). Исходно 9 участников (CER=3, IER=7) прекратили прием препаратов сульфонилмочевины, 1 участник (IER=1) также прекратил прием ингибитора ДПП-4. 2 участникам в группе IER из-за гипергликемии до истечения 12 нед потребовалось возобновить прием препаратов сульфонилмочевины в прежней дозировке либо сниженной в 2 раза. Гипогликемия (<4 ммоль/л) наблюдалась только у тех участников исследования, контроль уровня глюкозы у которых проводили путем приема инсулина ($n=6$) (2,6±3,3 события у человека в период 12 нед), никаких различий между группами лечения не выявлено (1,4±2,6 события у человека в группе CER по сравнению с 4,3±3,8 в группе IER; $p=0,2$). Из-за плохого контроля УГК после набора первых 38 участников протокол медикаментозного лечения был изменен, после этого гипогликемических событий не отмечено. Несмотря на снижение дозировки лекарственных препаратов со временем, все участники, принимавшие лекарственные препараты в начале исследования, продолжали их прием вплоть до 12-й недели, поскольку прием метформина не прерывался.

Масса тела

С течением времени наблюдалось статистически значимое снижение массы тела (от 99±14 до 93±13 кг; $p<0,001$), не зависевшее от варианта лечения (с 102±17 до 94±13 кг

Таблица 1. Исходные характеристики

Характеристика	CER	IER
Количество участников, *n*	32	31
Пол, М/Ж	16/16	14/17
Возраст, годы	62±9,1	61±7,5
Артериальное давление, мм рт.ст.		
систолическое	138±15	134±17
диастолическое*	90±11	84±10
Рост, м	1,7±0,1	1,7±0,1
Масса тела, кг	99±15	99±16
ИМТ, кг/м^2	36±5,2	35±4,8
Количество пройденных шагов	6268±3207	7857±3474
Диагноз, годы	9,2±6,6	8,3±5,8
Диагноз, диапазон, годы	1–25	1–22
HbA_{1c}, %	7,5±1,4	7,2±1,3
Диета/ОНА/инсулин	11/20/8	7/23/5
MES для ОНА	1,5±0,8	1,2±0,7
Среднее значение: метформин, мг/сут	1760	1658
MES для инсулина	1,5±1,1	2,4±1,2
Среднее значение: лантус, ЕД/сут	53	45
Общая MES для ОНА и инсулина	1,9±1,2	1,6±1,1
Общая жировая масса тела, %	42±7,7	41±7,9
общая жировая масса, кг	40±10,5	38±9,2
общая безжировая масса тела, кг	54±9,2	55±11,3
Абдоминальная жировая ткань, %	51±5,9	50±5,4
абдоминальная жировая масса, кг	4,7±1,3	4,3±1,0
абдоминальная безжировая масса, кг	4,4±1,0	4,5±1,2
ВАШ, ощущение голода	4,4±2,3	3,7±2,1
ВАШ, уровень удовлетворенности	4,0±2,1	3,8±1,7
ВАШ, насыщение	3,8±1,9	3,8±1,9
ВАШ, аппетит	5,2±2,2	5,3±2,4

Примечание. *Результаты были проанализированы с использованием t-критерия для несвязанных выборок и критерия Пирсона (χ^2) и представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение. Отмечалось статистически значимое различие уровней ДАД (p<0,05). CER – непрерывное ограничение калорийности (continuous energy restriction); IER – краткосрочное ограничение калорийности (intermittent energy restriction); MES – оценка эффекта медицинского препарата (medication effects score); ОНА – пероральные антидиабетические средства (oral hypoglycemic agents); ВАШ – Визуальная аналоговая шкала.*

Таблица 2. Изменение эффективности медицинского препарата

MES	Время	CER (*n*=18)	IER (*n*=20)	*p*, в зависимости от времени	*p*, в зависимости от времени лечения
MES для ОНА	-0,3±0,5	-0,4±0,6	-0,2±0,4	0,001	0,3
MES для инсулина	-0,5±0,5	-0,3±0,3	-0,9±0,4	0,006	0,06
Общая MES	-0,4±0,5	-0,4±0,6	-0,4±0,5	<0,001	0,7

Примечание. *Результаты были проанализированы с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение. Показатель MES рассчитывали следующим образом: MES = (действительно полученная доза лекарственного препарата/максимальная доза лекарственного препарата) × средний коэффициент коррекции для лекарственного препарата. CER – непрерывное ограничение калорийности (continuous energy restriction); IER – краткосрочное ограничение калорийности (intermittent energy restriction); MES – оценка эффекта медицинского препарата (medication effects score); ОНА – пероральное антидиабетическое средство (oral hypoglycemic agent).*

в группе CER; с 100±20 до 92±14 кг в группе IER; *p*=0,7). Полученные в ходе проведения ITT-анализа результаты не отличались; снижение массы тела было статистически значимым (ITT: от 99±15 до 94±15 кг; *p*<0,001) и схожим в обеих группах (от 99±15 до 95±15 кг в группе CER; от 99±16 до 94±16 кг в группе IER; *p*=0,6). Масса тела участников снизилась на 5,9±4% от исходной, причем данное снижение было статистически значимым в динамике (*p*<0,001), но не зависело от варианта лечения (-5,6±4,4% в группе CER по сравнению с -6,2±3,6% в группе IER; *p*=0,6). У пациентов обеих групп через 12 нед после начала исследования показатели по-прежнему соответствовали критериям ожирения (33±4,6 кг/м^2 в группе CER и 33±4,3 кг/м^2 в группе IER; *p*=0,6). С течением времени наблюдалось статистически значимое снижение всех показателей композиционного состава тела, не зависевшее от варианта лечения (табл. 3). Изменение процентного содержания жировой ткани в организме отрицательно коррелировало с изменением количества пройденных шагов (*r*=-0,3; *p*=0,02).

Подсчет количества пройденных шагов

Количество пройденных шагов со временем повышалось (1021±2450 шагов; p=0,005) без выявления каких-либо отличий между группами к 12-й неделе исследования (7472±3855 шагов в группе CER по сравнению с 8876±3957 шагов в группе IER; p=0,2). Количество шагов, проходимых на 12-й неделе, также зависело от изменения массы тела (r=-0,3; p=0,02).

Аппетит

С течением времени наблюдалось статистически значимое снижение аппетита (-0,9±2,1; p=0,002) без выявления каких-либо различий между группами лечения (-0,6±1,8 в группе CER по сравнению с -1,3±2,3 в группе IER; p=0,3), также наблюдалось повышение уровней насыщения и удовлетворенности (1,2±1,9; p<0,001; 1±1,9; p<0,001) тоже без выявления каких-либо различий между группами лечения (1,2±1,9 в группе CER по сравнению с 1,1±1,9 в группе IER; p=0,9 и 0,9±2,0 в группе CER по сравнению с 1,0±1,7 в группе IER; p=0,8). Связи между изменением массы тела и оценками по ВАШ не выявлено.

Обсуждение

В данном пилотном исследовании, проведенном в условиях реальной клинической практики, наблюдались статистически значимые снижения как уровня HbA_{1c}, так и массы тела в динамике, которые, однако, не зависели от варианта лечения, что соответствовало ожидаемым авторами исходам. Прямая корреляция между улучшением уровней HbA_{1c} и снижением массы тела отсутствовала. Однако была выявлена связь между снижением уровня жировой ткани в организме и средним количеством пройденных шагов к концу 12-й недели исследования. Снижение содержания жировой ткани в организме и физическая нагрузка – известные факторы, способствующие улучшению контроля гликемии. Оба этих фактора связаны со снижением массы тела [16–23]. Возрастание количества проходимых шагов в динамике в различных группах лечения коррелировало с их изменением, что позволяет сделать вывод о том, что 2-дневное IER не влияет на способность к повышению физических нагрузок, и подтверждается литературными данными [24]. Возможно, участники с большим количеством проходимых шагов лучше соблюдали ограничение калорийности, поскольку число пройденных шагов было связано с уровнем снижения массы тела и улучшением показателей гликемии. Интересно, что авторы не выявили никакой корреляции между улучшением уровня HbA_{1c} и длительностью существования диабета, что явно противоречит опубликованным литературным данным, которые указывают на то, что функция β-клеток влияет на уровень ответа со стороны организма на ограничение калорийности [25]. Для более подробного изучения выявленного отсутствия связи требуется увеличение когорты испытуемых. Также в будущих исследованиях следует определять уровень С-пептида. Все показатели композиционного состава тела в динамике снижались, но это снижение не зависело от варианта лечения. В обзорном исследовании доступной литературы был сделан вывод о том, что снижение уровня FFM в группах лечения IER и CER сопоставимо; однако большая часть исследований данного обзора была кратковременной [8]. Для выявления различий в уровнях снижения FFM по группам необходимо проведение более долгосрочных исследований. Положительные изменения оценок по ВАШ наблюдались в обеих группах, а также наблюдались снижение аппетита, повышение уровней насыщения и удовлетворенности. Положительные оценки по ВАШ позволяют сделать вывод о том, что 2-дневное ограничение IER не оказывает неблагоприятных эффектов на аппетит. Полученные результаты подтверждают данные опубликованной литературы о том, что IER не приводит к повышению уровня гормонов, стимулирующих аппетит (таких как грелин), и что повышение уровня циркулирующих кетоновых тел может способствовать ослаблению тяги к приему пищи [4, 8, 24, 26].

Сильные стороны и ограничения исследования

Важно отметить, что данное исследование было пилотным, следовательно, ограниченное число наблюдений ограничивает возможности для обобщений полученных данных. Об этом не нужно забывать при интерпретации результатов данного исследования. Для определения истинных эффектов необходимо проведение крупномасштабного исследования. Авторы не проводили анализ меньшей эффективности, считая, что обе группы были схожи по измеряемым показателям.

Важной проблемой, связанной с ограничением калорийности и снижением массы тела при СД2, является контроль медикаментозного лечения. Данное пилотное исследование представляет ценную возможность изучить изменения

Таблица 3. Изменение композиционного состава тела

Состав тела	Время	CER (n=24)	IER (n=25)	p, в зависимости от времени	p, в зависимости от времени лечения
Общая жировая масса тела, %	-1,9±2,3	-2,1±2,1	-1,7±2,4	<0,001	0,5
Общая FM, кг	-3,9±2,9	-4,0±3,2	-3,8±2,7	<0,001	0,8
Общая FFM, кг	-1,7±2,0	-1,1±2,1	-2,2±1,9	<0,001	0,07
Абдоминальная жировая масса тела, %	-2,5±3,1	-2,8±2,5	-2,3±3,7	<0,001	0,6
Абдоминальная FM, кг	-0,6±0,4	-0,7±0,4	-0,6±0,4	<0,001	0,5
Абдоминальная FFM, кг	-0,3±0,7	-0,2±0,3	-0,5±0,9	0,001	0,1

Примечание. *Результаты были проанализированы с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA и представлены в виде среднего арифметического ± стандартное отклонение. CER – непрерывное ограничение калорийности (continuous energy restriction); FM – жировая масса тела (fat mass); FFM – безжировая масса тела (fat-free mass); IER – краткосрочное ограничение калорийности (intermittent energy restriction). Абдоминальная область – область между ребрами и тазом, входящая в состав туловища.*

медикаментозного лечения, необходимые пациентам с СД2, рандомизированным в группу 2-дневного IER. Из-за плохого контроля УГК (случаи гипогликемии у участников исследования, контроль уровня глюкозы у которых осуществлялся инсулином, а также случаи гипергликемии у участников, принимавших пероральные антидиабетические средства) потребовалось изменение протокола посреди проведения исследования. В группе IER, чтобы избежать гипогликемии, потребовалось более выраженное снижение дозы инсулина, хотя это снижение не достигло уровня статистической значимости. Кроме того, как правило, изменение дозировки пероральных антидиабетических средств требовалось только в дни IER, чтобы избежать эпизодов гипергликемии в дни без ограничения калорийности. Эти наблюдения важны с клинической точки зрения, однако нуждаются в дополнительном изучении в большей когорте пациентов.

Поскольку данное исследование – одно из первых клинических исследований, изучающих эффекты 2-дневного IER при СД2, главной целью авторов было получение трансляционных данных для применения в клинической практике. Вследствие этого они предпочли не ограничивать исследование включением только лиц с диабетом, контролируемым диетой, и, хотя они не использовали стратификацию по медикаментозному лечению, профили медикаментозного лечения в различных группах были приблизительно одинаковыми. Аналогичным образом поощрялось увеличение количества проходимых шагов, хотя оно могло повлиять на некоторые из полученных результатов. Кроме того, возможно, продукты питания, употреблявшиеся на протяжении 5 дней без ограничения калорийности, отличались у участников в группе IER, что могло внести вклад в небольшое, но статистически незначимое различие в изменениях уровня HbA_{1c} в различных группах. Решение об отказе от мониторинга привычного питания в дни без ограничения калорийности было принято исходя из возможности того, что любой мониторинг приема пищи в эти дни мог привести к неосознанному изменению рациона питания, оказывая негативное влияние на поставленную в данном исследовании задачу.

Заключение

Можно сделать вывод о том, что IER (2-дневное резкое ограничение калорийности с последующими 5 днями обычного питания) по сравнению с соблюдаемой на протяжении всей недели диеты, направленной на снижение массы тела, представляет собой приемлемую альтернативу контроля уровня гликемии и снижения массы тела на 12 нед – IER может обеспечить полезную альтернативную стратегию лечения у лиц с избыточной массой тела и ожирением с СД2, которым слишком сложно придерживаться CER. Данное пилотное исследование является основанием для проведения дальнейших исследований в области 2-дневного назначения IER лицам с избыточной массой тела, ожирением и СД2. В будущем при проведении новых исследований потребуется включать когорты с большим числом участников с целью изучения статистической эквивалентности и получения данных, лучше поддающихся обобщению.

Благодарности. Авторы благодарят всех участников исследования и персонал Института медицинских исследований Сансома (Sansom Institute for Health Research), а также Еву Педерсен (Eva Pedersen) и Кирсти Тернер (Kirsty Turner) за помощь в проведении антропометрических измерений.

Источники финансирования. Сарая Картер (Sharayah Carter) получила поддержку в виде стипендии для последипломного обучения от Университета Южной Австралии. П.М. Клифтон (P.M. Clifton) получил поддержку в виде оплаты работы главного исследователя от Национального совета по здравоохранению и медицинским исследованиям Австралии (National Health and Medical Research Council; NHMRC). Дж.Б. Ког (J.B. Keogh) получил поддержку в виде оплаты деятельности исследователя от Национального кардиологического фонда Австралии, Правительства Южной Австралии (National Heart Foundation of Australia Government of South Australia).

Конфликт интересов: отсутствует.

Вклад авторов. Картер С., Клифтон П.М. и Ког Дж.Б. спланировали исследование и проанализировали данные. Картер С. провел исследование и написал текст статьи. Клифтон П.М. и Ког Дж.Б. (поручитель) несут основную ответственность за содержание итогового текста и критическую проверку рукописи.

Реестр клинических исследований. Данное исследование было зарегистрировано в Реестре клинических исследований Австралии и Новой Зеландии (Australia New Zealand Clinical Trial Registry; ANZCTR) www.anzctr.org.au и ему был присвоен регистрационный номер ACTRN12615000383561.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Клифтон Петер (Clifton Peter) – профессор отделения питания и пищевых технологий Университета Южной Австралии, Аделаида, Австралия
E-mail: peter.clifton@unisa.edu.au

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dixon J.B., Browne J.L., Mosely K.G., Rice T.L., et al. Severe obesity and diabetes self-care attitudes, behaviours and burden: implications for weight management from a matched case-controlled study. Results from Diabetes MILES – Australia. Diabet Med. 2014; 31 (2): 232–40. doi: 10.1111/dme.12306.

2. Maggio C.A., Pi-Sunyer F.X. Obesity and type 2 diabetes. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32 (4): 805–22. doi: 10.1016/S0889-8529(03)00071-9.

3. Wing R.R., Lang W., Wadden T.A., Safford M., et al. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011; 34 (7): 1481–6. doi: 10.2337/dc10-2415.

4. Harvie M., Wright C., Pegington M., McMullan D., et al. The effect of intermittent energy and carbohydrate restriction v. daily energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers in overweight women. Br J Nutr. 2013; 110 (8): 1534–47. doi: 10.1017/S0007114513000792.

5. Harvie M.N., Pegington M., Mattson M.P., Frystyk J., et al. The effects of intermittent or continuous energy restriction on weight loss and metabolic disease risk markers: a randomized trial in young overweight women. Int J Obes. 2011; 35 (5): 714–27. doi: 10.1038/ijo.2010.171.

6. Keogh J.B., Pedersen E., Petersen K.S., Clifton P.M. Effects of intermittent compared to continuous energy restriction on short-term weight loss and long-term weight loss maintenance. Clin Obes. 2014; 4 (3): 150–6. doi: 10.1111/cob.12052.

7. Varady K.A. Intermittent versus daily calorie restriction: which diet regimen is more effective for weight loss? Obes Rev. 2011; 12 (7): e593–601. doi: 10.1111/j.1467- 789X.2011.00873.x.

8. Seimon R.V., Roekenes J.A., Zibellini J., Zhu B., et al. Do intermittent diets provide physiological benefits over continuous diets for weight loss? A systematic review of clinical trials. Mol Cell Endocrinol. 2015; 418 (pt 2): 153–72. doi: 10.1016/j.mce.2015.09.014.

9. Williams K.V., Mullen M.L., Kelley D.E., Wing R.R. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. Diabetes Care. 1998; 21 (1): 2–8.

10. Wing R.R., Blair E.H., Marcus M.D., Epstein L.H., et al. Year-long weight loss treatment for obese patients with type II diabetes: Does including an intermittent very-low-calorie diet improve outcome? Am J Med. 1994; 97: 354–62.

11. Wing R.R., Marcus M.D., Salata R., Epstein L.H., et al. Effects of a very-low-calorie diet on long-term glycemic control in obese type 2 diabetic subjects. Arch Intern Med. 1991; 151 (7): 1334–40.

12. Noakes M., Clifton P.M. URL: http://www.csiro.au/en/Research/Health/CSIRO- diets/CSIRO-Total-Wellbeing-Diet-Online (accessed August, 2015).

13. Mayer S.B., Jeffreys A.S., Olsen M.K., McDuffie J.R., et al. Two diets with different haemoglobin A1c and antiglycaemic medication effects despite similar weight loss in type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2014; 16 (1): 90–3. doi: 10.1111/dom.12191.

14. Stults-Kolehmainen M.A., Stanforth P.R., Bartholomew J.B., Lu T., et al. DXA estimates of fat in abdominal, trunk and hip regions varies by ethnicity in men. Nutr Diabetes. 2013; 3: e64. doi: 10.1038/nutd.2013.5.

15. Hill J.O., Wyatt H.R., Reed G.W., Peters J.C. Obesity and the environment: where do we go from here? Science (New York, NY). 2003; 299 (5608): 853–5. doi: 10.1126/science.1079857.

16. Bosello O., Armellini F., Zamboni M., Fitchet M. The benefits of modest weight loss in type II diabetes. Int J Obes Relat Metab Disord. 1997; 21 (1): S10–3.

17. Boule N.G., Haddad E., Kenny G.P., Wells G.A., et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. JAMA. 2001; 286 (10): 1218–27.

18. Goodpaster B.H., Kelley D.E., Wing R.R., Meier A., et al. Effects of weight loss on regional fat distribution and insulin sensitivity in obesity. Diabetes. 1999; 48 (4): 839–47. doi: 10.2337/diabetes.48.4.839.

19. Henry R.R., Wallace P., Olefsky J.M. Effects of weight loss on mechanisms of hyperglycemia in obese non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetes. 1986; 35 (9); 990–8.

20. Hill J.O., Schlundt D.G., Sbrocco T., Sharp T., et al. Evaluation of an alternating-calorie diet with and without exercise in the treatment of obesity. Am J. Clin Nutr. 1989; 50 (2): 248–54.

21. Markovic T.P., Jenkins A.B., Campbell L.V., Furler S.M., et al. The determinants of glycemic responses to diet restriction and weight loss in obesity and NIDDM. Diabetes Care. 1998; 21 (5): 687694.

22. Senechal M., Swift D.L., Johannsen N.M., Blair S.N., et al. Changes in body fat distribution and fitness are associated with changes in hemoglobin A1c after 9 months of exercise training: Results from the HART-D study. Diabetes Care. 2013; 36 (9): 2843–9. doi: 10.2337/dc12-2428.

23. Sigal R.J., Kenny G.P., Wasserman D.H., Castaneda-Sceppa C., et al. Physical activity/exercise and type 2 diabetes: A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care. 2006; 29 (6): 1433–8. doi: 10.2337/dc06-9910.

24. Mustajoki P., Pekkarinen T. Very low energy diets in the treatment of obesity. Obes Rev. 2001; 2: 61–72. doi: 10.1046/j.1467-789x.2001.00026.x.

25. Jazet I.M., Pijl H., Frolich M., Schoemaker R.C., et al. Factors predicting the blood glucose lowering effect of a 30-day very low calorie diet in obese type 2 diabetic patients. Diabet Med. 2005; 22 (1): 52–5. doi: 10.1111/j.1464-5491.2004.01357.x.

26. Gibson A.A., Seimon R.V., Lee C.M., Ayre J., et al. Do ketogenic diets really suppress appetite? A systematic review and meta-analysis. Obes Rev. 2015; 16 (1): 64–76. doi: 10.1111/obr.12230.

Роль препаратов для снижения массы тела в поэтапном управлении сахарным диабетом типа 2: фокус на сибутрамин

Аметов А.С.,
Прудникова М.А.

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

В статье рассматриваются эпидемиологические и патогенетические аспекты взаимосвязи сахарного диабета типа 2 (СД2) и ожирения. Приводятся доводы в пользу возможности включения препаратов для снижения массы тела в текущие рекомендации по лечению СД2 в сочетании с ожирением. Рассматривается реальный клинический случай назначения сибутрамина в сочетании с метформином (Редуксин®Мет) пациенту с впервые выявленным СД2.

Ключевые слова:
сахарный диабет, ожирение, сибутрамин

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 52–59.
Статья поступила в редакцию: 10.02.2017. Принята в печать: 27.02.2017.

The role of drugs for weight reduction in stages management of type 2 diabetes: focus on sibutramine

Ametov A.S.,
Prudnikova M.A.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow

Authors of the article present the epidemiological and pathogenetic aspects of the relationship of type 2 diabetes and obesity, argue for the possibility of including drugs for weight loss in the current recommendations for the treatment of type 2 diabetes with obesity. We consider the case of a real clinical use of sibutramine in combination with metformin, a patient with newly diagnosed type 2 diabetes.

Keywords:
diabetes, obesity, sibutramine

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (1): 52–9.
Received: 10.02.2017. Accepted: 27.02.2017.

Ожирение и сахарный диабет типа 2 (СД2) стали неинфекционными эпидемиями XXI в. Распространенность этих заболеваний продолжает увеличиваться даже в тех странах, где низкий уровень жизни и недоедание являются основными социальными проблемами.

По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), во всем мире насчитывается свыше 1,9 млрд людей с избыточной массой тела [индекс массы тела (ИМТ) >27 кг/м^2)], из них 600 млн человек страдают ожирением (ИМТ >30 кг/м^2) [1].

В экономически развитых странах в среднем каждый 3-й житель имеет массу тела, превышающую допустимые значения. Анализ данных за 1976–2008 гг. показал, что распространенность избыточной массы тела среди взрослых в США за этот период увеличилась с 36,9 до 62%, ожирения – с 8,7 до 27,4% [2].

Важно отметить, что при этом отмечается значительное несоответствие регистрируемой и фактической распространенности ожирения, что ведет к недооценке ожирения как фактора риска развития метаболических нарушений [3].

Широко известно, что с увеличением ИМТ риск развития СД2 прогрессирующе увеличивается [4]. Согласно результатам недавнего отечественного эпидемиологического исследования, у лиц с избыточной массой тела в течение 3-летнего периода наблюдения частота впервые возникшего СД была в 2,5 раза выше, а у пациентов с ожирением – в 6 раз выше, чем в выборке с ИМТ <25 кг/м^2 [5].

Более $^2/_3$ пациентов с СД2 типа имеют ИМТ ≥27 кг/м^2, а более 50% страдают ожирением (ИМТ ≥30 кг/м^2) [6]. При этом увеличение степени ожирения у больных с СД2 тесно ассоциировано со снижением качества жизни [7, 8]. И ожирение, и СД существенно влияют на распространенность сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и показатели смертности [9].

Так, у европейцев наиболее низкие показатели общей смертности отмечаются при ИМТ=20–24,9 кг/м^2 [10], при этом повышение массы тела на 1 кг выше нормы увеличивает риск развития ССЗ в среднем на 3,1%. То же касается гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) – повышение данного показателя всего на 1% увеличивает риск ССЗ в 1,31 раза [11].

И напротив, снижение массы тела приводит к улучшению показателей гликемического контроля при СД2 и, соответственно, улучшению показателей общей и сердечно-сосудистой смертности. Например, в работе K. Fujioka и соавт. (2000), снижение массы тела на 4,5 кг в среднем приводило к снижению уровня HbA_{1c} на 0,5% [13]. Есть данные о том, что снижение массы тела всего на 10% приводит к 10-процентному снижению общей смертности и оказывает выраженное благоприятное влияние на гликемический контроль у пациентов с СД2 [12]. Наиболее эффективно снижение массы тела на ранних стадиях заболевания, когда дисфункция β-клеток еще обратима.

Таким образом, согласно современным представлениям, неотъемлемой составляющей терапии СД2 в сочетании с ожирением является достижение и поддержание оптимальной массы тела.

Роль дисфункция жировой ткани в развитии сахарного диабета типа 2

Для поддержания баланса энергии организм должен утилизировать столько же калорий, сколько потребляет. В случае преобладания потребления калорий над энергозатратами избыточная энергия запасается в жировых депо.

Накопление триглицеридов приводит к изменению структуры и, как следствие, нарушению нормальной функции адипоцитов [14]. В частности в гипертрофированных жировых клетках нарушается передача сигналов инсулина, что приводит к развитию инсулинорезистентности, степень которой существенно увеличивается вместе с увеличением массы тела (особенно при увеличении объема висцеральной жировой ткани).

Не в последнюю очередь снижение чувствительности к инсулину связано с развитием хронического вялотекущего воспаления жировой ткани, протекающего с образованием значительного числа провоспалительных цитокинов. Так, доказано, что фактор некроза опухоли α (ФНОα), содержание которого в адипоцитах напрямую коррелирует с размерами жирового депо [15], обладает способностью повышать уровень свободных жирных кислот и снижать чувствительность к инсулину в печени [16].

Повреждение жировых клеток приводит к высвобождению свободных жирных кислот (СЖК) в кровоток с их последующим накоплением в печени, поджелудочной железе и мышцах. Накопление СЖК в гепатоцитах приводит к снижению ингибирующего влияния инсулина на гликогенолиз, угнетает окисление глюкозы в цикле Рэндла и способствует развитию инсулинорезистентности в печеночной ткани [8].

На сегодняшний день не остается сомнений в том, что жировая ткань является самостоятельным эндокринным органом, вырабатывающим значительное число биологически активных веществ (адипокины), которые с кровотоком поступают к другим метаболически активным органам и тканям, модулируя системный метаболизм и усугубляя имеющиеся нарушения [17].

На рис. 1 схематически представлены основные аспекты развития СД2 на фоне ожирения.

Таким образом, ключевыми дефектами, способствующими прогрессии СД на фоне ожирения, являются инсулинорезистентность и липотоксичность, в основе эффективной коррекции которых лежат достижение и поддержание нормальной массы тела.

Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные представления о фармакотерапии

Как и СД, ожирение является хроническим заболеванием, требующим пожизненного лечения [6], в то же время снижение массы тела у многих больных СД2 представляется более сложной задачей, чем у людей без нарушений углеводного обмена.

Отчасти это связано с тем, что большая часть существующих групп сахароснижающих препаратов при длительном приеме способствует увеличению массы тела [18]. Терапия производными сульфонилмочевины (ПСМ), тиазолидионами, глинидами, препаратами инсулина практически всегда сопровождается набором массы тела. Нейтральное влияние на массу тела оказывают бигуаниды, ингибиторы α-глюкозидаз и ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). Следует отметить, что в настоящее время разработаны и активно продвигаются в клиническую практику сахароснижающие средства, способствующие снижению массы тела: агонисты глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа [19].

В связи с этим при выборе варианта сахароснижающей терапии крайне важно учитывать наличие избыточной массы тела/ожирения и отдавать предпочтение средствам, снижающим массу тела или не влияющим на данный показатель.

Современные алгоритмы медицинской помощи пациентам с СД2 составлены с учетом данной потребности. Препаратами выбора на начальных этапах лечения являются ней-

Рис. 1. Роль ожирения в развитии нарушений углеводного обмена [33]
ГК – глюкокиназа.

тральные по отношению к массе тела метформин и иДПП-4, а также инъекционные формы аГПП-1, способствующие снижению массы тела [19, 20].

В основе управления СД2 в сочетании с ожирением лежат немедикаментозные методы: диета, оптимизация физической активности, терапевтическое обучение, поведенческая терапия. При этом крайне важны индивидуальный подход к выбору терапии (в первую очередь постановка реальных целей), непрерывность и системность терапевтических мер, своевременное выявление и коррекция коморбидных состояний.

На сегодняшний день не только клиницисты, но и пациенты признают целесообразность использования медикаментозных средств в терапии ожирения: согласно результатам опроса 2016 г., 57,4% пациентов пожилого и старческого возраста согласны принимать медикаментозные препараты для снижения массы тела [32].

Показания к назначению данной группы лекарственных средств в настоящее время пересмотрены: применение препаратов для снижения массы тела считается обоснованным у пациентов с ИМТ >30 кг/м^2 или ИМТ >27 кг/м^2 в сочетании с одним из факторов риска и/или ассоциированных заболеваний (к которым относится и СД2).

Таким образом, у пациентов с СД2 инициировать медикаментозную терапию, направленную на уменьшение массы тела, следует уже при ИМТ >27 кг/м^2.

Учитывая, что практически 80% пациентов с СД2 имеют ожирение или избыточную массу тела [21], можно считать вполне обоснованным добавление препаратов для снижения массы тела в текущие алгоритмы лечения СД2 (рис. 2).

Как следует из рис. 2, в число терапевтических опций для снижения массы тела у пациентов с СД2 входят:

1. **аГПП-1 лираглутид.** Выпускается в шприц-ручках, предварительно заполненных раствором препарата. Лираглутид был зарегистрирован для лечения ожирения в Российской Федерации в 2016 г.

В долгосрочных клинических исследованиях (LEAD-3) применение препарата в сочетании с низкокалорийной диетой и усиленной физической активностью приводило к снижению массы тела в среднем на 2,5 кг к 16-й неделе наблюдения, в отечественном исследовании 2012 г. пациенты с СД2 на фоне терапии препаратом теряли в среднем 8,1 кг за 6 мес [22].

Снижение массы тела на фоне терапии лираглутидом было наиболее выражено у пациентов с ИМТ >35 кг/м^2.

Преимущества использования данного препарата у пациентов с СД2 несомненны, однако есть некоторые препятствия: побочные эффекты, наиболее часто встречающиеся – тошнота и рвота, а также риск развития гипогликемии. К тому же стоит обратить внимание, что на сегодняшний день существует форма препарата только для инъекционного введения, а это неизбежно снижает приверженность пациентов к лечению. Вторым существенным недостатком является высокая стоимость препарата.

2. **Орлистат** – специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз; выпускается в дозировке 120 мг, принимают препарат по 1 капсуле 3 раза в сутки вместе с едой в основные приемы пищи.

В украинском исследовании 2013 г. пациенты с СД2 и ожирением на фоне приема препарата снижали массу тела

в среднем на 5,17±0,6 кг за 6 мес [23]. Несмотря на то что препарат обладает высоким профилем безопасности, его прием сопровождается неприятными побочными эффектами со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

3. **Сибутрамин** [в настоящее время распространена форма с микрокристаллической целлюлозой (МКЦ), Редуксин®], выпускается в дозировках 10 и 15 мг. Препарат длительное время с успехом используется в лечении ожирения у пациентов с СД2.

В рамках программы «Весна», проводившейся в России с 2011 по 2012 г. (*n*= 34 719), среднее снижение массы тела за 6 мес терапии препаратом составило 13,7 кг, 44% больных на фоне терапии Редуксином избавились от ожирения [27].

Прием препарата в исследованиях с участием пациентов с СД2 сопровождался улучшением показателей гликемического контроля.

Так, в испанском исследовании снижение HbA_{1c} при добавлении сибутрамина к глибенкламиду в среднем составляло 0,6% [24]. Сходные результаты были получены при добавлении сибутрамина к максимальным дозам ПСМ и метформина [25], а также к другим пероральным сахароснижающим препаратам (ПССП) [26]. Стоит отметить, что, помимо основного действия, сибутрамин обладает потенциальной способностью снижать уровень С-реактивного белка и других провоспалительных факторов [28], а также усиливать транспорт лептина к головному мозгу [29].

Изучению эффективности сибутрамина у лиц с СД2 был посвящен целый ряд исследований, проводимых на кафедре эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. Согласно полученным данным, добавление сибутрамина к комплексному лечению больных с СД и ожирением, включающему диету и прием ПССП, позволяло не только добиться существенного снижения массы тела (~на 11,5 кг за 6 мес наблюдения), но и значительно улучшить показатели гликемического контроля (среднее снижение HbA_{1c} на 0,5%) и липидный состав крови [30, 31].

Из рис. 2 следует, что патогенетически обоснованным представляется совместное использование метформина, обладающего гипогликемическим действием, и сибутрамина как средства для лечения ожирения центрального действия. Такая комбинация позволяет добиться и эффективного снижения массы тела, и нормализации гликемического профиля, что повышает эффективность проводимой терапии. В российском исследовании, проведенном И.Г. Шуваловой и соавт., было показано, что по сравнению с монотерапией метформином применение метформина в сочетании с сибутрамином (Редуксин®Мет) являлось достоверно более выраженное снижение массы тела (p<0,001), гликемии натощак (p<0,001), HbA_{1c} (p<0,05) и постпрандиальной гликемии (p<0,001). Также наблюдалось снижение АД и улучшение липидного профиля [34].

Ниже приведен клинический случай (пациентка с СД2 и ожирением), наглядно демонстрирующий эффективность

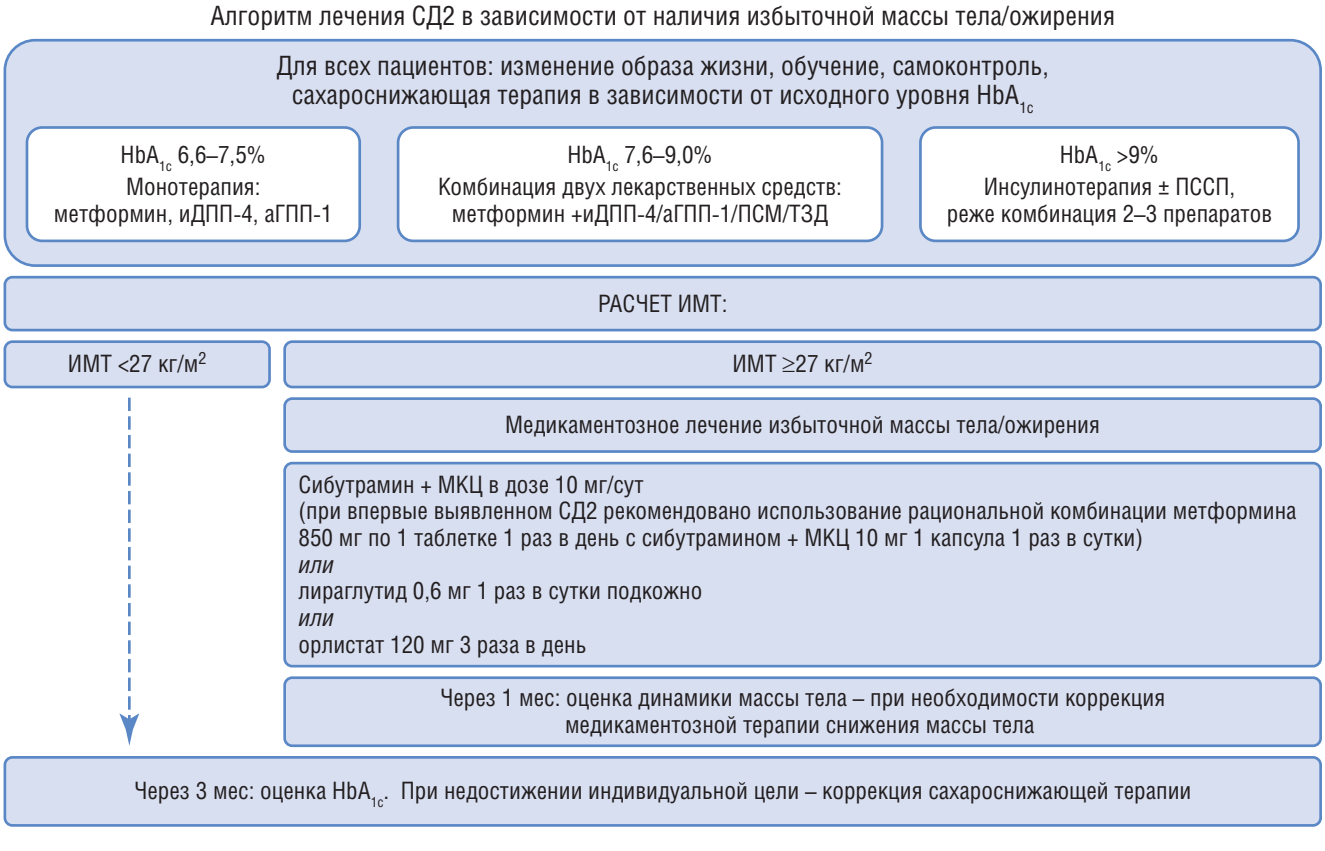


Рис. 2. Препараты для снижения массы тела в контексте актуального алгоритма медицинской помощи пациентам с сахарным диабетом типа 2

Расшифровку аббревиатур см. в тексте.

совместного применения сахароснижающего средства метформина и средства для лечения ожирения сибутрамина в виде комбинированного препарата.

Клинический случай

Пациентка К., 52 года, обратилась на клиническую базу кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России с жалобами на сухость во рту, учащенное мочеиспускание, повышенное потоотделение, утомляемость.

Семейный анамнез: у матери пациентки – СД2, экзогенно-конституциональное ожирение III степени.

Анамнез заболевания: пациентка отмечает увеличение массы тела на 22 кг за последние 15 лет. Связывает это с преимущественно малоподвижным образом жизни и нарушением режима питания (обильные приемы пищи 1–2 раза в день, чаще перед сном).

До обращения к специалисту пациентка пыталась снижать массу тела с помощью монодиет и различных биологических добавок, занималась лечебным голоданием. Лекарственных препаратов для снижения массы тела не принимала.

2 года назад во время диспансеризации у нее было выявлено нарушение толерантности к глюкозе, даны рекомендации по рациональному питанию. Настоящие симптомы беспокоят в течение 6 мес.

Объективный статус

Рост – 162 см, масса тела – 83 кг. ИМТ – 31,6 кг/м^2.

Окружность талии – 93 см, окружность бедер – 95 см.

Кожа нормальной окраски и влажности. АД – 117/83 мм рт.ст., частота сердечных сокращений (ЧСС) – 75 в минуту.

Щитовидная железа расположена типично, не увеличена, при пальпации безболезненная.

Результаты лабораторных исследований:

Пероральный глюкозотолерантный тест – натощак 7,5 ммоль/л, через 2 ч после приема внутрь 75 г декстрозы – 11,6 ммоль/л.

HbA_{1c} – 7,8%. ТТГ – 1,69 мкМЕ/мл.

Диагноз: СД2. Экзогенно-конституциональное ожирение I степени.

Индивидуальный целевой показатель гликемического контроля HbA_{1c} <7%.

Рекомендовано

1. Соблюдение основных принципов рационального питания с ограничением суточного потребления калорий до 1300 ккал/сут, ведение дневника питания, обучение в школе для пациентов с СД.

2. Регулярные аэробные физические нагрузки в объеме не менее 150 мин/нед.

3. Редуксин®Мет, метформин – 850 мг, по 1 таблетке 1 раз в сутки, сибутрамин – 10 мг, по 1 капсуле 1 раз в сутки во время завтрака с последующей оценкой эффективности терапии через 2 нед.

Спустя 2 нед доза метформина была увеличена до 850 мг по 1 таблетке 2 раза в сутки.

Спустя 4 нед отмечалось снижение массы тела на 3 кг от исходного значения, показатели гликемии натощак при самоконтроле колебались в диапазоне 5,3–6,1 ммоль/л, после еды – до 8 ммоль/л, в связи с чем было принято решение продолжить текущую терапию.

Спустя 3 мес от старта указанной терапии:

- снижение массы тела составило 8,5 кг от исходного;
- уровень HbA_{1c} снизился до 6,9%;
- показатели гликемии натощак и после еды при самоконтроле находились в пределах целевого диапазона;
- пациентка отмечала значительное улучшение общего самочувствия;
- прием препаратов не сопровождался никакими побочными эффектами, терапия была продолжена.

Таким образом, наш клинический опыт использования сибутрамина в сочетании с метформином у пациентки с СД2 и ожирением соотносится с данными предыдущих отечественных и зарубежных исследований [24–26, 30, 31].

Заключение

В современном мире все больше практикующих клиницистов отдают предпочтение патогенетически обоснованным методам лечения. Только уменьшив патологические изменения, лежащие в самой основе заболевания, можно замедлить его прогрессию и улучшить прогноз пациента. Ожирение является одной из основных причин нарушения углеводного обмена и потому требует обязательной коррекции у пациентов с СД2.

Вместе с тем снижение массы тела является трудной, порой невыполнимой задачей, требующей комплексного решения. Пациентам важно помочь сформировать долгосрочную приверженность к новому образу жизни, особенно учитывая сопутствующую патологию. В большинстве случаев это невозможно без медикаментозного вмешательства. В настоящее время мы располагаем достаточным числом эффективных терапевтических опций, чтобы облегчить процесс снижения массы тела у каждого пациента с СД2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Аметов Александр Сергеевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: alexander.ametov@gmail.com

Прудникова Марина Александровна – врач-эндокринолог, младший научный сотрудник кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
E-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru

Редуксин® Мет

НОВАЯ КОМБИНАЦИЯ РЕДУКСИНА и МЕТФОРМИНА в одной упаковке для снижения веса у пациентов с **избыточной массой тела**[1] или **ожирением** в сочетании с **СД 2 типа**[2]

В упаковке содержатся

таблетки
метформин 850 мг

капсулы **Редуксин®**,
в состав которых входят 2 активных компонента:
сибутрамин 10 мг или 15 мг и микрокристаллическая целлюлоза[2]

Редуксин® Мет повышает эффективность терапии и улучшает приверженность к лечению пациентов с ожирением и СД 2 типа[2,3]

Метформин

- Снижает инсулинорезистентность[2]
- Снижает гипергликемию[2]
- Положительно влияет на липидный обмен[2]

Редуксин®

- Достоверно снижает вес и уменьшает окружность талии[4-7]
- Способствует формированию правильного пищевого поведения и поддержанию сниженной массы тела[4-7]
- Способствует нормализации уровня ЛПНП, ЛПВП, и снижению* ЧСС, САД, ДАД[4-6]
- Не вызывает привыкания и синдрома отмены[6]
- Обладает самой широкой собственной доказательной базой** по безопасности применения[7,8]

Краткая инструкция по препарату Редуксин® Мет

Группировочное название. Метформин + (сибутрамин + целлюлоза микрокристаллическая). **Форма выпуска:** набор по 20 таблеток метформина + 10 капсул сибутрамин + МКЦ; набор по 60 таблеток метформина + 30 капсул сибутрамин + МКЦ. **Состав.** Метформин – таблетки: 850 мг, сибутрамин + МКЦ: капсулы 10 + 158,5 мг и 15 + 158,5 мг. **Показания к применению.** Снижение массы тела при алиментарном ожирении с индексом массы тела 27 кг/м^2 и более в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. **Способ применения и дозы*.** Рекомендуемая начальная доза составляет 1 таблетку, содержащую 850 мг метформина, и 1 капсулу, содержащую 10 мг сибутрамина. Таблетки и капсулы следует принимать утром одновременно, не разжевывая и запивая достаточным количеством жидкости (1 стакан воды) в сочетании с приемом пищи. Если через одну-две недели не достигнуты оптимальные значения концентрации глюкозы в крови, следует увеличить дозу метформина до 2 таблеток. Обычная поддерживающая доза метформина составляет 1700 мг в сутки. Максимальная суточная доза метформина составляет 2550 мг. Если в течение 4-х недель от начала лечения не достигнуто снижение массы тела на 2 кг, то доза сибутрамина увеличивается до 15 мг/сут, лечение препаратом Редуксин® Мет не должно продолжаться более 3 месяцев у пациентов, которые недостаточно хорошо реагируют на терапию, т.е. которым в течение 3-х месяцев лечения не удается достичь снижения массы тела на 5% от исходного показателя. Длительность лечения не должна превышать 1 год. **Фармакологическое действие.** *Метформин:* пероральный гипогликемический препарат из группы бигуанидов, снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии; повышает чувствительность периферических рецепторов к инсулину и утилизацию глюкозы клетками; тормозит глюконеогенез в печени; оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и триглицеридов. *Сибутрамин* селективно тормозит обратный захват серотонина и норадреналина из синаптической щели в нейронах ЦНС; усиливает и пролонгирует чувство насыщения, что снижает количество потребляемой пищи; активируя β_1- и β_2-адренорецепторы адипоцитов, стимулирует процессы термогенеза и увеличивает расход энергии организма; действуя на обе стороны энергетического обмена, сибутрамин способствует снижению массы тела и длительному поддержанию достигнутых результатов. *Микрокристаллическая целлюлоза* обладает сорбционными свойствами и неспецифическим детоксикационным действием. **Противопоказания*.** Повышенная чувствительность к компонентам препарата; нарушение функции почек и/или печени, беременность и период кормления грудью, возраст до 18 лет и старше 65 лет, диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, диабетическая кома, сердечно-сосудистые заболевания (в анамнезе и в настоящее время) ишемическая болезнь сердца (инфаркт миокарда, стенокардия), хроническая сердечная недостаточность в стадии декомпенсации, окклюзирующие заболевания периферических артерий, тахикардия, аритмия, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), неконтролируемая артериальная гипертензия (артериальное давление (АД) выше 145/90 мм рт.ст.). **Побочные действия*.** *Метформин:* лактоацидоз, желудочно-кишечные расстройства, кожные высыпания, нарушение показателей функции печени. *Сибутрамин:* сухость во рту, бессонница, головная боль, головокружение, тахикардия, повышение АД, запор, повышенное потоотделение. **Взаимодействие*.** *Метформин:* лечение метформином необходимо отменить в зависимости от функции почек за 48 ч до или на время рентгенологического исследования с применением йодсодержащих рентгеноконтрастных средств и не возобновлять ранее 48 ч после; при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной, во время приема препарата следует избегать приема алкоголя и лекарственных средств, содержащих этанол. *Сибутрамин:* ингибиторы обратного захвата серотонина, триптаны, производные алкалоидов спорыньи, опиоидные анальгетики, противокашлевые средства центрального действия повышают риск развития серотонинового синдрома; рифампицин, антибиотики из группы макролидов, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и дексамегазон могут ускорять метаболизм сибутрамина; совместное применение сибутрамина с препаратами для лечения психических расстройств противопоказано. **Условия хранения.** В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С. **Срок годности.** 3 года (таблетки – 3 года, капсулы – 3 года). **Регистрационный номер:** ЛП-002403 от 18.03.2014. Отпускается по рецепту врача. **Производитель:** ООО «Озон», 445351, Россия, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Песочная, 11. Тел.: (495) 640-25-28.

**Для получения более подробной информации следует ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.*

1. Индекс массы тела 27кг\м^2 и более в сочетании с алиментарным ожирением.
2. Инструкция по медицинскому применению РУ №ЛП-002403 от 18.03.2014.
3. Никишова Т.В. Этиология, патогенез, лечение ожирения. Практическая медицина. 2015;1(86).
4. Журавлева М.В., Черных Т.М. Рациональная фармакотерапия ожирения: особенности применения препарата Редуксин®. Вестник семейной медицины. 2013;4.
5. Мельниченко Г.А., Романцова Т.И., Журавлева М.В. Всероссийская программа безопасного снижения веса «ПримаВера». Итоги первого года проведения. Ожирение и метаболизм. 2014;1(38).
6. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения - путь борьбы с эпидемией Diabetus mellipidus. Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2013;5.
7. Романцова Т.И. Основные принципы регуляции энергетического обмена. Consilium Medicum. 2014;4.
8. Ершова Е.В., Комшилова Т.А., Галиева М.О. Сибутрамин: мифы и реальность. Ожирение и метаболизм. 2014;4.

*Снижение массы тела способствует снижению АД и ЧСС у пациентов с ожирением и контролируемой артериальной гипертонией.

**Среди всех зарегистрированных в РФ препаратов, содержащих сибутрамин

ПРОМОМЕД

ЛИТЕРАТУРА

1. WHO obesity and overweight fact sheet, updated in June 2016. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

2. Singh G.K., Siahpush M., Hiatt R.A., Timsina L.R. Dramatic increases in obesity and overweight prevalence and body mass index among ethnic-immigrant and social class groups in the United States, 1976–2008 // J. Community Health. 2010. Vol. 36, N 1. P. 94–110.

3. Суплотова Л.А., Сметанина С.А. Регистрируемая и фактическая распространенность ожирения, как фактора риска сахарного диабета на уровне первичной медико-санитарной помощи // Сборник тезисов VII Всероссийского диабетологического конгресса / ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; ОО «Российская Ассоциация Эндокринологов»; Министерство здравоохранения Российской Федерации. М., 2015. С. 257.

4. Hjerkind K.V., Stenehjem J.S., Nilsen T.I.L. Adiposity, physical activity and risk of diabetes mellitus: prospective data from the population-based HUNT study. Norway // BMJ Open. 2017. Vol. 7, N 1. P. 142.

5. Мустафина С.В., Малютина С.К., Рымар О.Д., Щербакова Л.В. и др. Эпидемиология ожирения и развитие нарушений углеводного обмена по данным проспективного исследования в Сибири // Ожирение и метаболизм. 2015. Т. 12, № 4. С. 24–28.

6. Аметов А.С. Избранные лекции по эндокринологии. М. : Медицинское информационное агентство, 2009. 496 с.

7. Болотина Т.П. Влияние степени ожирения на качество жизни у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и артериальной гипертензией // Сборник тезисов VII Всероссийского конгресса эндокринологов / ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России; Министерство здравоохранения Российской Федерации; Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». М., 2016. С. 107.

8. Аметов А.С., Доскина Е.В., Абаева М.Ш., Нажмутдинова П.К. Ожирение, фактор ухудшающий прогноз и качество жизни пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Медико-социальная экспертиза и реабилитация. 2014. № 3. С. 48–52.

9. Аметов А.С., Прудникова М.А. Ожирение и сахарный диабет типа 2: современные аспекты фармакотерапии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. № 4. С. 15–21.

10. Шальнова С.А., Деев А.Д., Капустина А.В., Баланова Ю.А. и др. Масса тела и ее вклад в смертность от сердечно-сосудистых заболеваний и всех причин среди российского населения // Кардиоваскуляр. тер. и профилактика. 2014. № 13 (1). С. 44–48.

11. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R. et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk // Ann. Intern. Med. 2004. Vol. 141, N 6. P. 413–420.

12. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G. et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance // N. Engl. J. Med. 2001. Vol. 344. P. 1343–1350.

13. Fujioka K., Seaton T.B. et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus // Diabetes Obes. Metab. 2000. Vol. 2. P. 175–187.

14. Tan C.Y., Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese // Biochem. Soc. Trans. 2008. Vol. 36. P. 935–940.

15. Winkler G., Kiss S., Keszthelyi L. et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-α protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-α, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level // Eur. J. Endocrinol. 2003. Vol. 149, N 2. P. 129–135.

16. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders // Nature. 2006. Vol. 444, N 7121. P. 860–867.

17. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ // Diabetes. 2006. Vol. 55. P. 1537–1545.

18. The Diabetes Control and Complications Trial Research GrouP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 1993. Vol. 329. P. 977–986.

19. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной помощи больным сахарным диабетом. М. : Дипак, 2015.

20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016 // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. P. S1–S106.

21. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р. Опыт применения Редуксина у пациентов с сахарным диабетом типа 2 // Эндокринология. 2014. № 2. С. 32–37.

22. Саприна Т.В., Гудкова Т.К., Столярова В.А. Опыт использования аналога ГПП-1 лираглутида (Виктоза) для достижения оптимального метаболического контроля и коррекции массы тела при сахарном диабете 2-го типа // Пробл. эндокринол. 2012. № 5. С. 75–79.

23. Панькив И.В. Влияние орлистата на эффективность комплексного лечения больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Междунар. эндокринол. журн. 2013. № 5. С. 71–74.

24. Sanchez-Reyes L., Fanghanel G., Yamamoto J. et al. Use of sibutramine in overweight adult hispanic patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month, randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial // Clin. Ther. 2004. Vol. 26. P. 1427–1435.

25. Gokcel A., Karakose H., Ertorer E.M. et al. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control // Diabetes Care. 2001. Vol. 24. P. 1957–1960.

26. Matreja P.S., Badyal D.K., Gupta A.K. Efficacy of low dose sibutramine in obese Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Indian patients // World Fam. Med. J. 2012. Vol. 10, N 3. P. 29–35.

27. Аметов А.С. Эффективное лечение ожирения - путь борьбы с Diabetus mellipidus // Эффективная фармакотер. Эндокринология. 2013. Спецвып. С. 7–11.

28. Shechter M., Beigel R., Freimark D. et al. Shortterm sibutramine therapy is associated with weight loss and improved endothelial function in obese patients with coronary artery disease // Am. J. Cardiol. 2006. Vol. 97. P. 1650–1653.

29. Rodrigues A.M., Radominski R.B., Suplicy H.deL. et al. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2002. Vol. 87. P. 1621–1626.

30. Аметов А.С., Абдулкадирова Ф.Р., Черникова Н.А. Роль липотоксичности в достижении гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Мед. совет. 2013. № 6. С. 84–91.

31. Аметов А.С., Тертычная Е.А. Глюколипотоксичность в дебюте сахарного диабета 2-го типа // Лечение и профилактика. 2014. № 3 (11). С. 32–35.

32. MacMillan M., Cummins K., Fujioka K. What weight loss treatment options do geriatric patients with overweight and obesity want to consider? // Obes. Sci. Pract. 2016. Vol. 2, N 4. P. 477–482.

33. Mukherjee B., Hossain C.M., Mondal L., Paul P., et al. Obesity and insulin resistance: an abridged molecular correlation // Lipid insights. 2013, N 6. P. 1–11. doi:10.4137/LPI.S10805.

34. Шувалова И.Г., Гребнева И.В. Оптимизация лечения сахарного диабета типа 2 в дебюте заболевания // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2015. № 4. С. 76–81.

REFERENCES

1. WHO obesity and overweight fact sheet, updated in June 2016. URL: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/

2. Singh G.K., Siahpush M., Hiatt R.A., Timsina L.R. Dramatic increases in obesity and overweight prevalence and body mass index among ethnic-immigrant and social class groups in the United States, 1976–2008. J Community Health. 2010; 36 (1): 94–110.

3. Suplotova L.A., Smetanina S.A. Recorded and actual prevalence of obesity as a risk factor for diabetes at the level of primary health care. In: Collection of theses of the VII All-Russian Diabetological Congress. FSBI "Endocrinology Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; noncommercial association "Russian Association of Endocrinologists"; Ministry of Health of the Russian Federation. Moscow, 2015: 257. (in Russian)

4. Hjerkind K.V., Stenehjem J.S., Nilsen T.I.L. Adiposity, physical activity and risk of diabetes mellitus: prospective data from the population-based HUNT study. Norway. BMJ Open. 2017; 7 (1): 142.

5. Mustafina S.V., Maljutina S.K., Rymar O.D., Shherbakova L.V., et al. Epidemiology of obesity and carbohydrate metabolism disorders according to data of Siberian prospective study. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2015; 12 (4): 24–28. (in Russian)

6. Ametov A.S. Selected lectures on endocrinology. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agentstvo, 2009: 496 p. (in Russian)

7. Bolotina T.P. Influence of obesity degree on the quality of life in patients with type 2 diabetes and arterial hypertension. In: Collection of Abstracts of the VII All-Russian Congress of Endocrinology. FSBI "Endocrinology Research Center" of the Ministry of Health of the Russian Federation; Ministry of Health of the Russian Federation; Public organization "Russian Association of Endocrinologists". Moscow, 2016: 107. (in Russian)

8. Ametov A.S., Doskina E.V., Abaeva M.Sh., Nazhmutdinova P.K. Obesity as a factor that worsening the prognosis and quality of life of patients with type 2 diabetes. Medico-social examination and rehabilitation. 2014; 3: 48–52. (in Russian)

9. Ametov A.S., Prudnikova M.A. Obesity and type 2 diabetes mellitus: modern aspects of pharmacotherapy. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2016; (4): 15–21. (in Russian)

10. Shal'nova S.A., Deev A.D., Kapustina A.V., Balanova Ju.A., et al. Body weight and its contribution to mortality from cardiovascular diseases and all-causes among the Russian population. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2014; 13 (1): 44–8. (in Russian)

11. Khaw K.T., Wareham N., Bingham S., Luben R., et al. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: the European prospective investigation into cancer in Norfolk. Ann Intern Med. 2004; 141 (6): 413–20.

12. Tuomilehto J., Lindstrom J., Eriksson J.G., et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med. 2001; 344: 1343–50.

13. Fujioka K., Seaton T.B., et al. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab. 2000; 2: 175–87.

14. Tan C.Y., Vidal-Puig A. Adipose tissue expandability: the metabolic problems of obesity may arise from the inability to become more obese. Biochem Soc Trans. 2008; 36: 935–40.

15. Winkler G., Kiss S., Keszthelyi L., et al. Expression of tumor necrosis factor (TNF)-α protein in the subcutaneous and visceral adipose tissue in correlation with adipocyte cell volume, serum TNF-α, soluble serum TNF-receptor-2 concentrations and C-peptide level. Eur J Endocrinol. 2003; 149 (2): 129–35.

16. Hotamisligil G.S. Inflammation and metabolic disorders. Nature. 2006; 444 (7121): 860–7.

17. Scherer P.E. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. Diabetes. 2006; 55: 1537–45.

18. The Diabetes Control and Complications Trial Research GrouP. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of longterm complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329: 977–86.

19. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algoritmy specializirovannoj pomoshhi bol'nym saharnym diabetom. Moscow: Dipak, 2015. (in Russian)

20. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016. Diabetes Care. 2016; 39: S1–106.

21. Ametov A.S., Abdulkadirova F.R. Experience of Reduxin usage in patients with type 2 diabetes mellitus. Endokrinologiya [Endocrinology]. 2014; 2: 32–7. (in Russian)

22. Saprina T.V., Gudkova T.K., Stoljarova V.A. Experience of GLP-1 analogue usage liraglutide (Victoza) to achieve optimal metabolic control and correction of body weight in type 2 diabetes mellitus. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2012; 5: 75–9. (in Russian)

23. Pan'kiv I.V. Effect of orlistat on effectiveness of complex treatment of patients with type 2 diabetes and obesity. Mezhdunarodniy endokrinologicheskiy zhurnal. 2013; 5: 71–4. (in Russian)

24. Sanchez-Reyes L., Fanghanel G., Yamamoto J., et al. Use of sibutramine in overweight adult hispanic patients with type 2 diabetes mellitus: a 12-month, randomized, doubleblind, placebo-controlled clinical trial. Clin Ther. 2004; 26: 1427–35.

25. Gokcel A., Karakose H., Ertorer E.M., et al. Effects of sibutramine in obese female subjects with type 2 diabetes and poor blood glucose control. Diabetes Care. 2001; 24: 1957–60.

26. Matreja P.S., Badyal D.K., Gupta A.K. Efficacy of low dose sibutramine in obese Type 2 Diabetes Mellitus (T2DM) Indian patients. World Fam Med J. 2012; 10 (3): 29–35.

27. Ametov A.S. Effective treatment of obesity: ways to fight epidemic of diabetes mellitus. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya [Effective Pharmacotherapy. Endocrinology]. 2013; Spec: 7–11. (in Russian)

28. Shechter M., Beigel R., Freimark D., et al. Shortterm sibutramine therapy is associated with weight loss and improved endothelial function in obese patients with coronary artery disease. Am J Cardiol. 2006; 97: 1650–3.

29. Rodrigues A.M., Radominski R.B., Suplicy H.deL., et al. The cerebrospinal fluid/serum leptin ratio during pharmacological therapy for obesity. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 1621–26.

30. Ametov A.S., Abdulkadirova F.R., Chernikova N.A. Role of lipotoxicity in achieving glycemic control in patients with diabetes type 2 and obesity. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2013; 6: 118–25. (in Russian)

31. Ametov A.S., Tertychnaja E.A. The glucolipotoxicity at the debut of diabetes mellitus type 2. Lechenie i profilaktika. [Disease Treatment and Prevention]. 2014; 3 (11): 32–5. (in Russian)

32. MacMillan M., Cummins K., Fujioka K. What weight loss treatment options do geriatric patients with overweight and obesity want to consider? Obes Sci Pract. 2016; 2 (4): 477–82.

33. Mukherjee B., Hossain C.M., Mondal L., Paul P., et al. Obesity and Insulin Resistance: An Abridged Molecular Correlation. Lipid insights. 2013; 6: 1–11. doi:10.4137/LPI.S10805

34. Shuvalova I.G., Grebneva I.V. Optimization of diabetes mellitus type 2 treatment in a disease onset. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2015: (4): 76–81. (in Russian)

Метаболическая терапия диабетической полинейропатии ацетил-L-карнитином

Зеленина Т.А.[1], Габараева Н.Р.[1], Земляной А.Б.[2], Ворохобина Н.В.[1]

[1] ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
[2] ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

В исследовании определено влияние длительного курса (24 нед) ацетил-L-карнитина (Карницетина) в дозе 1500 мг/сут на клинические проявления полинейропатии и микроциркуляторный кровоток у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2). Обследованы 45 больных диабетом (22 пациента в основной группе, 23 – в группе сравнения). Продемонстрировано улучшение сенсомотороной чувствительности с 24-й недели терапии и восстановление микроциркуляторного кровотока с 12-й недели терапии под влиянием препарата.

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 2, диабетическая полинейропатия, ацетил-L-карнитин

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 60–68.
Статья поступила в редакцию: 19.01.2017. Принята в печать: 28.02.2017.

Metabolic therapy of diabetic neuropathy by acetil-L-carnitine

Zelenina T.A.[1], Gabaraeva N.R.[1], Zemlyanoy A.B.[2], Vorokhobina N.V.[1]

[1] Northwestern Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg
[2] National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov, Moscow

In this work has been defined the influence of protracted course of therapy (24 weeks) by acetyl-L-carnitine (Carnicetine) in a dose of 1500 mg/day on clinical implications of polyneuropathy and microvascular blood flow in patients with a diabetes mellitus type 2. 45 diabetic patients were examined (22 patients in the main group, 23 – in experimental group). Improvement of sensorimotor sensitivity from 24th week of therapy and restoration of a microvascular blood flow from 12th week of therapy under the influence of drug was shown.

Keywords:
diabetes mellitus type 2, diabetic neuropathy, acetil-L-carnitine

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (1): 60–8.
Received: 19.01.2017. Accepted: 28.02.2017.

Диабетическая полинейропатия – самое распространенное осложнение сахарного диабета (СД). Оно встречается в 80% случаев и является ведущей причиной синдрома диабетической стопы и ампутаций у этой группы больных. Распространенность автономной диабетической полинейропатии варьирует от 2,5 до 50% и зависит от возраста больных, длительности СД и диагностических критериев полинейропатии. Клинические проявления ее крайне скудны и зачастую фатальны: безболевой инфаркт миокарда и внезапная смерть [1–3].

Наиболее эффективно поддаются лечению доклинические стадии полинейропатии и стадии начальных функцио-

нальных изменений. В этом случае прежде всего необходимы компенсация метаболических параметров (строгий контроль гликемии и липидного спектра), а также отказ от вредных привычек, контроль артериального давления и массы тела. Однако это не всегда достижимо у больных СД, к тому же такой контроль недостаточен при органических изменениях, особенно у больных СД типа 2 (СД2), и полинейропатия неуклонно прогрессирует даже при компенсации основного заболевания [2, 4]. В связи с этим возникла необходимость в назначении таким пациентам дополнительной метаболической терапии.

Перспективным препаратом для метаболической терапии является ацетил-L-карнитин, действие которого основано на поставке ацетильной группы в цикл Кребса и повышении энергообразования в клетках без увеличения потребности в кислороде. Помимо этого ацетил-L-карнитин модулирует активность фактора роста нервов, увеличивая число рецепторов к нему, а также различные нейротрансмиттерные системы, включая холинергические и дофаминергические, активирует фермент холинацетилтрансферазу. В дополнение ацетил-L-карнитин является донатором ацетильных групп во время аэробного гликолиза и участвует в обмене белков и пептидов [5]. Ежедневное употребление с пищей ацетил-L-карнитина не только улучшает митохондриальный метаболизм, но и подавляет оксидативный стресс, активированный возрастом [6, 7]. В экспериментах показан нейропротективный эффект ацетил-L-карнитина в острой фазе инсульта *in vivo* и *in vitro* посредством активации системы антиоксидантной защиты [8]. В модели на кроликах с стрептозоцин-индуцированным диабетом ацетил-L-карнитин предотвращал снижение скорости проведения нервного импульса, а также выпадение чувствительности, улучшал ретроградный аксональный транспорт и подавлял клеточный апоптоз [5]. Именно способность ацетил-L-карнитина предупреждать клеточный апоптоз частично объясняет его нейропротективный эффект [9]. В моделях на животных также показан антиноцицептивный эффект ацетил-L-карнитина во время как острой, таки хронической боли после повреждения периферических нервов [5]. Холинергический механизм лежит в основе аналгетического эффекта ацетил-L-карнитина [9]. Терапевтический эффект ацетил-L-карнитина был продемонстрирован в нескольких больших клинических плацебо-контролируемых исследованиях. Выявлено улучшение скорости проведения нервного импульса по чувствительным нервам, а также восстановление порога вибрационной чувствительности в результате длительного курса терапии, что сопровождалось регенерацией нервных волокон и их ремиелинизацией по данным биопсии у больных с диабетической полинейропатией. Эффект препарата оказался дозозависим, а различия в полученных результатах объясняются отличиями в назначаемых дозировках препарата [5, 10, 11]. В другом клиническом исследовании у больных с ишемической болезнью сердца (ИБС) ацетил-L-карнитин улучшал функцию эндотелия и способствовал нормализации артериального давления [12]. В клинических исследованиях у пожилых больных с синдромом хронической усталости применение ацетил-L-карнитина улучшало течение заболевания и общее самочувствие [13].

Цель настоящего исследования – определение влияния длительного курса (24 нед) терапии ацетил-L-карнитином в дозировке 1500 мг/сут на клинические проявления полинейропатии, а также на микроциркуляторный кровоток и его периферическую иннервацию у больных СД2.

Материал и методы

Выполнено проспективное пилотное рандомизированное исследование без плацебо-контроля. Были включены больные СД2, страдающие сенсомоторной и автономной нейропатиями. Для диагностики осложнений СД использовали клинические методы обследования: оценка симптомов заболевания (выраженность жалоб пациентов, вегетативных расстройств с применением шкалы Total Symptoms Score – TSS), клинико-неврологического дефицита согласно шкале NDS (Neuropathic Disability Scores). Для оценки автономной сердечно-сосудистой нейропатии всем больным выполнены стандартные кардиоваскулярные тесты по методике D.J. Ewing и B.F. Clark [14]. Оценку микроциркуляторного кровотока, а также его периферической вегетативной иннервации проводили с помощью высокочастотной ультразвуковой допплерографии прибором «Минимакс-Допплер-К» (ООО СП «Минимакс», Санкт-Петербург). Исследовали микроциркуляторный кровоток кожи у ногтевого валика пальцев рук в покое, а также в ходе функциональных проб: окклюзионной (манжеточной) и холодовой [15, 16].

Окклюзионную (манжеточную) пробу проводили для комплексной оценки сосудистой реактивности. Во время пробы на плечо накладывали манжету манометра, в которую нагнетали давление на 20–30 мм рт.ст. выше систолического артериального давления пациента. Компрессию проводили в течение 3 мин, затем следовала быстрая декомпрессия плечевой артерии. В норме после кратковременной окклюзии регистрировалось ускорение кровотока сосудистого русла в 1,5–3 раза относительно исходного значения. В этом случае пробу расценивали как отрицательную. Недостаточный прирост кровотока или его отсутствие расценивали как положительную пробу [15–17].

Холодовую пробу выполняли для оценки иннервации сосудов кожи конечностей. Кисть погружали на 1 мин в холодную воду (со льдом) температурой 2–4 °С и регистрировали кровоток в контралатеральной конечности. В норме кровоток во время охлаждения снижался на 30–50%, а после отмены холода возрастал на 20–30% выше исходного [15, 18, 19].

Все больные получали комплексное лечение по единым стандартам. Базисная терапия заключалась в компенсации метаболических параметров: углеводного обмена таблетированными сахароснижающими препаратами или инсулином, липидного – статинами, а также в нормализации артериального давления гипотензивными препаратами. После включения в исследование пациенты методом фиксированной блоковой рандомизации были поделены на 2 группы: основную и группу сравнения (контрольную). В основной группе дополнительно к стандартному лечению добавляли метаболическую терапию Карницетином (производитель ООО «ПИК-ФАРМА»). Препарат назначали по следующей схе-

ме: по 2 капсулы 3 раза в день во время еды на протяжении 24 нед (в 1 капсуле 250 мг карнитина, т.е. 1500 мг карнитина в сутки *per os*). Клинико-инструментальное обследование проводилось исходно, а также после 24 нед лечения.

Из исследования исключены больные с плохо контролируемым СД (HbA_{1c}≥10%), острыми осложнениями СД (кетоз, кетоацидоз, гипер- или гипогликемическая кома, лактоацидоз), хроническими заболеваниями в стадии декомпенсации. Пациенты могли принимать обычную для них медикаментозную терапию, если она была постоянной на протяжении не менее 8 нед до начала исследования. За сутки до всех проводимых инструментальных манипуляций из рациона больных исключали алкоголь, кофеин и употребление сигарет.

Все данные представлены как средняя величина ± ошибка средней величины. Для сравнения количественных величин с ненормальным распределением использовались непараметрические методы статистики (критерий Манна–Уитни для независимых переменных, критерий Вилкоксона для связанных пар наблюдений). Критерий Фишера применяли для оценки качественных величин. Значение p≤0,05 расценивали как статистически значимое.

Результаты

Всего в исследование были включены 45 больных СД2 и сенсомоторной и автономной нейропатиями. Исходные клинические характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Пациенты основной группы (n=22) в дополнение к стандартному лечению получали метаболическую терапию препаратом Карницетин.

Средний возраст пациентов в основной и контрольной группах был 56,1±1,64 и 59,1±1,57 года соответственно. Продолжительность СД2 составила 9,6±1,38 и 11,0±1,42 года соответственно.

Симптоматическая сенсомоторная нейропатия диагностирована у всех больных, выраженность клинических жалоб по шкале TSS составила 4,5 балла в основной группе и 3,6 балла в контрольной. В ходе клинико-неврологического осмотра у всех больных выявлена умеренно выраженная нейропатия (11 баллов в основной и 10 баллов в контрольной группе). Автономная сердечно-сосудистая нейропатия выявлена у всех пациентов, доля органической (выраженной) нейропатии в обеих группах составила 36 и 35% соответственно. Все различия между группами были статистически незначимы (p>0,05).

При оценке микроциркуляторного кровотока определено снижение его исходных параметров у всех пациентов как в основной, так и в контрольной группе (табл. 2).

На рис. 1 представлены исходные показатели микроциркуляторного кровотока кисти, микроциркуляторный кровоток снижен.

В ходе проведения окклюзионной (манжеточной) пробы адекватный прирост кровотока (проба отрицательная) зарегистрирован у 13 больных в основной и у 15 пациентов в контрольной группе. У остальных больных (9 и 8 человек соответственно) прирост кровотока был недостаточен или отсутствовал (табл. 3).

На рис. 2 показано, что у *пациентки В.* во время пробы с реактивной гиперемией отсутствовал прирост кровотока после его кратковременной окклюзии.

Во время проведения холодовой пробы адекватное снижение кровотока в 2–3 раза было зарегистрировано только у 6 больных СД из основной группы и у 3 из контрольной. После отмены стимула адекватный прирост на 2–3-й минуте наблюдался у 11 и 8 пациентов соответственно (табл. 4).

На рис. 3 представлены результаты холодовой пробы у *пациентки В.* Выявлено отсутствие снижения кровотока в ответ на холод и его прироста на отмену холода, т.е. ареактивность кровотока.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов

Показатель	Основная группа (n=22)	Контрольная группа (n=23)
Возраст, годы	56,1±1,64	59,1±1,57
Соотношение мужчин/женщин	14/8	13/10
Длительность СД, годы	9,6±1,38	11,0±1,42
ИМТ, кг/м²	29,8±2,46	31,0±2,04
Осложнения СД2		
Диабетическая ретинопатия, %	13 (59%)	12 (52%)
Диабетическая нефропатия ,%	7 (32%)	8 (35%)
ИБС, %	13 (59%)	16 (69,5%)
Артериальная гипертензия, %	16 (73%)	18 (78%)
NDS, баллы	11,0±1,36	10,1±1,05
TSS, баллы	4,5±1,03	3,6±0,54
Выраженность автономной нейропатии (функциональная/органическая)	8/14	8/15
HbA_{1c}, %	7,9±0,48	8,5±0,41
ОХС, ммоль/л	5,6±0,23	6,2±0,29
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,4±0,27	3,9±0,37
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,3±0,15	1,4±0,11
ТГ, ммоль/л	1,7±0,26	1,9±0,23

Примечание. *TSS – шкала оценки нейропатических жалоб Total Symptoms Score, NDS – шкала неврологического дефицита Neuropathic Disability Score, СД – сахарный диабет, ИМТ – индекс массы тела, ОХС – общий холестерин, ХС ЛПНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛПВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды.*

Карницетин®

ацетилкарнитин

Энергетическая реанимация клеток

- Восстанавливает нарушенный клеточный метаболизм
- Действует на ключевые звенья патогенеза диабетической полинейропатии
- Увеличивает потребление глюкозы тканями при резистентности к инсулину
- Защищает нейроны от повреждений и ускоряет их регенерацию
- Усиливает действие липоевой кислоты

ПИК·ФАРМА

www.pikfarma.ru

Таблица 2. Исходные параметры микроциркуляторного кровотока

Показатель	Основная группа (*n*=22)	Контрольная группа (*n*=23)
Vas, см/с	1,9±0,21	3,9±0,64
Vad, см/с	0,7±0,15	1,4±0,32
Vam, см/с	1,1±0,16	2,2±0,40

Примечание. *Здесь и в табл. 3–6, 8: Vam – усредненная средняя за сердечный цикл скорость кровотока, Vas – усредненная взвешенная систолическая скорость кровотока, Vad – усредненная взвешенная диастолическая скорость кровотока.*

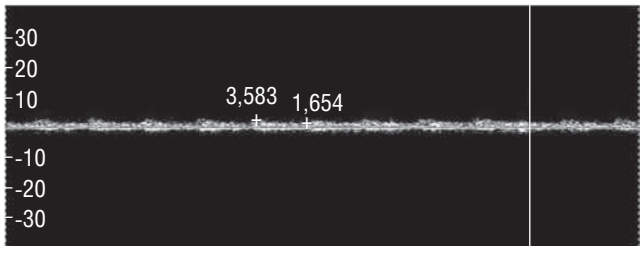


Рис. 1. Пациентка В. Исходные показатели микроциркуляторного кровотока кисти

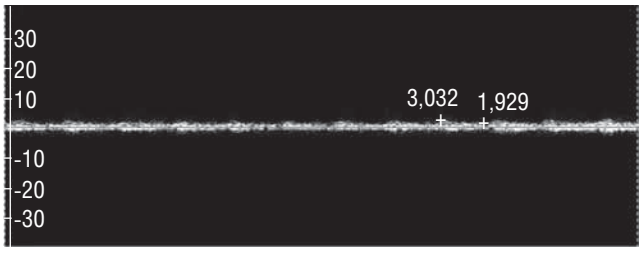


Рис. 2. Пациентка В. Отсутствие прироста кровотока во время пробы с реактивной гиперемией

Таблица 3. Изменение параметров кровотока в ответ на окклюзионную (манжеточную) пробу у больных сахарным диабетом

Показатель	Основная группа (*n*=22)	Контрольная группа (*n*=23)
Vam, см/с, исходно	1,1±0,16	2,2±0,40
Vam, см/с, проба с гиперемией	2,6±0,49	3,2±0,43
Прирост кровотока (проба±)	9/13	8/15

Таблица 4. Изменение параметров кровотока во время холодовой пробы у больных сахарным диабетом

Показатель	Основная группа (*n*=22)	Контрольная группа (*n*=23)
Vam, см/с, исходно	1,1±0,16	2,2±0,40
Vam, см/с, на холод	0,9±0,19	2,2±0,28
Снижение кровотока (проба±)	16/6	20/3
Vam, см/с, после отмены холода	2,2±0,43	3,3±0,51
Прирост кровотока (проба±)	11/11	15/8

Таблица 5. Динамика клинических проявлений диабетической сенсомоторной полинейропатии

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	через 12 нед	через 24 нед	исходно	через 12 нед	через 24 нед
TSS, баллы	4,5±1,03	5,2±1,06	4,9±0,86	3,6±0,54	4,0±0,76	4,2±0,87
NDS, баллы	11,0±1,36	10,8±1,24	9,6±1,14*	9,1±1,05	10,2±1,17	11,6±1,29*

** – p<0,05 по сравнению с исходными значениями.*

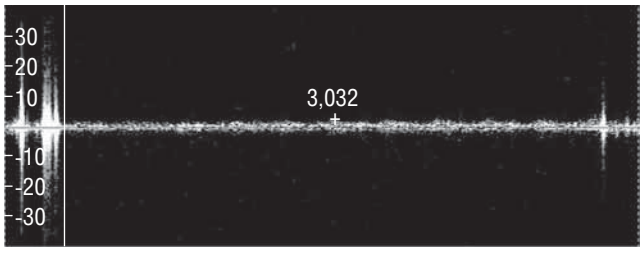


Рис. 3. Пациентка В. Ареактивность кровотока во время холодовой пробы

Влияние метаболической терапии на сенсомоторную нейропатию

Результативность метаболической терапии препаратом Карницетин оценивали спустя 24 нед лечения. Прежде всего у пациентов основной группы отмечено достоверное уменьшение клинических проявлений сенсомоторной нейропатии (табл. 5).

Зарегистрировано как уменьшение жалоб, обусловленных полинейропатией (шкала TSS), так и восстановление чувствительности при проведении клинико-неврологического осмотра (шкала NDS) (см. табл. 5). Между тем в контрольной группе отмечено прогрессирование сенсомоторной нейропатии на протяжении всего исследования.

Положительный результат можно было бы отнести за счет улучшения метаболических параметров, однако достоверных изменений в уровне гликированного гемоглобина не зарегистрировано, а показатели липидограммы имели тенденцию к улучшению в обеих группах больных.

Влияние метаболической терапии на микроциркуляторный кровоток больных сахарным диабетом

В основной группе отмечено улучшение показателей микроциркуляторного кровотока уже на 12-й неделе лечения, эффект сохранялся и на 24-й неделе терапии, тогда как в контрольной группе отмечено его достоверное снижение (табл. 6).

Таким образом, метаболическая терапия Карницетином оказала положительное влияние на параметры микроциркуляторного кровотока больных СД в покое.

Динамика результатов манжеточной (окклюзионной) пробы

Достоверных изменений в основной группе через 12 нед терапии не зарегистрировано, однако спустя 24 нед терапии наблюдалась четкая тенденция к восстановлению нормальной реакции микроциркуляторного кровотока во время проведения манжеточной пробы (рис. 4). В контрольной группе отмечено достоверное увеличение числа положительных проб, т.е. ухудшение ответа на проводимый тест (табл. 7).

Результаты манжеточной пробы отражают не только функцию эндотелия, но и микроциркуляторную реактивность в целом, поскольку в постокклюзионном ответе микроциркуляторного кровотока оксид азота вовлечен только частично, наряду с аксональным рефлексом, кальций-активированными калиевыми каналами и другими медиаторами [20, 21]. Следовательно, увеличение микроциркуляторного кровотока указывает не только на восстановление функции эндотелия под влиянием проводимой метаболической терапии, но и на улучшение всей микроциркуляторной реактивности. Можно говорить о замедлении прогрессирования атеросклероза под влиянием препарата [18, 21, 22].

Динамика микроциркуляторного кровотока в ответ на холодовую пробу

Изменений реактивности микроциркуляторного кровотока в ответ на холодовой стимул не зарегистрировано ни в основной, ни в контрольной группе за весь период наблюдения. Реакция кровотока не изменилась ни на воздействие холода, ни на его отмену (табл. 8).

Результаты холодовой пробы определяются состоянием периферической симпатической иннервации микроциркуляторного русла. Таким образом, препарат не оказал достоверного влияния на периферическую симпатическую иннервацию.

Обсуждение

Предупреждение развития и прогрессирования поздних осложнений СД и до сегодняшнего дня остается острой, неразрешенной проблемой. Только компенсации углеводного обмена для таких пациентов недостаточно, возлагаются надежды на терапевтический эффект строгой коррекции липидного спектра, артериального давления, контроль массы тела. Однако такая идеальная компенсация всех составляющих метаболического синдрома зачастую недостижима у больных СД2. Нельзя сбрасывать со счетов и феномен «метаболической памяти», когда патологическое воздействие первичной гипергликемии сохраняется даже вопреки ее дальнейшей строгой коррекции [1–4]. Компенсация всех метаболических параметров оказалась недостижимой и в данной исследуемой группе пациентов на протяжении 24 нед наблюдения.

Большие надежды продолжают возлагать на метаболическую терапию препаратами, в той или иной мере влияющими на патологические звенья развития и прогрессирования поздних осложнений СД. Однако убедительные клинические данные об эффективности таких метаболических препаратов до сих пор не собраны или отсутствуют,

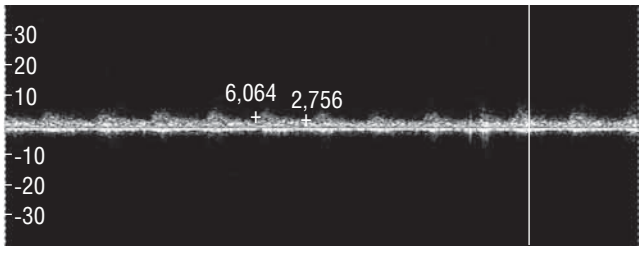


Рис. 4. Пациентка В. Прирост кровотока на пробу с реактивной гиперемией. Восстановление адекватной реакции через 24 нед терапии

Таблица 6. Динамика показателей микроциркуляторного кровотока у больных сахарным диабетом

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	через 12 нед	через 24 нед	исходно	через 12 нед	через 24 нед
Vas, см/с	1,9±0,21	4,0±1,17*	2,9±0,65*	3,9±0,64	3,2±0,65*	2,2±0,27*
Vad, см/с	0,7±0,15	1,7±0,66*	1,4±0,28*	1,4±0,32	1,2±0,09*	0,8±0,13*
Vam, см/с	1,1±0,16	2,5±0,82*	1,9±0,40*	2,2±0,40	1,9±0,27*	1,3±0,17*

** – p<0,05 по сравнению с исходными значениями.*

Таблица 7. Динамика реакции на манжеточную пробу у больных сахарным диабетом

Показатель	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	через 12 нед	через 24 нед	исходно	через 12 нед	через 24 нед
(+) проба/(–) проба	9/13	8/14	5/17*	8/15	17/6**	17/6**

Примечание. ** – отличия по сравнению с исходными показателями достоверны (χ^2=1,68; p=0,19); ** – отличия по сравнению с исходными показателями достоверны (χ^2=7,1; p=0,007).*

Таблица 8. Динамика результатов холодовой пробы у больных сахарным диабетом

Параметр	Основная группа			Контрольная группа		
	исходно	через 12 нед	через 24 нед	исходно	через 12 нед	через 24 нед
Vam, см/с	1,1±0,16	2,5±0,82	1,9±0,40	2,2±0,40	1,9±0,27	1,3±0,17
Vam, на холод, см/с	0,9±0,19	2,0±0,56	1,7±0,18	2,2±0,28	1,5±0,18	1,1±0,12
(+) проба/(–) проба	16/6	15/7*	15/7*	20/3	20/3	20/3
Vam, холодовая проба, см/с	2,2±0,43	3,1±0,69	2,6±0,40	3,3±0,51	2,2±0,21	2,4±0,34
(+) проба/(–) проба	11/11	11/11	10/12**	15/8	17/6***	17/6***

Примечание. ** – отличия по сравнению с исходными показателями недостоверны (χ^2=0,11; p=0,74); ** – отличия по сравнению с исходными показателями недостоверны (χ^2=0,38; p=0,54); *** – отличия по сравнению с исходными показателями недостоверны (χ^2=0,41; p=0,52).*

что прежде всего объясняется некорректным выбором параметров, оцениваемых в исследованиях. Так, чаще всего определяют влияние метаболического препарата на клинические проявления нейропатии, а зачастую это оказывается недостоверным [3, 4]. В нашем исследовании мы взяли за один из оцениваемых параметров жалобы больных и результаты клинико-неврологического осмотра с применением соответствующих шкал (TSS и NDS). Ацетил-L-карнитин наглядно повлиял на клинические проявления сенсомоторной нейропатии, достоверно улучшил у больных сенсомоторную чувствительность с 24-й недели терапии, в отличие от группы сравнения, в которой проявления сенсомоторной полинейропатии нарастали в течение всего периода исследования. Также был определен микроциркуляторный кровоток у больных диабетической полинейропатией, поскольку его поражение, так называемая микроангиопатия, лежит в основе всех осложнений диабета. Метод высокочастотной ультразвуковой допплерографии, ныне широко доступный в клинической практике, позволил не только оценить количественные характеристики микроциркуляторного кровотока, но и получить его качественные параметры [15, 16]. Изменения микроциркуляторного кровотока во время функциональных проб свидетельствуют о функции эндотелия и о независимых от эндотелия факторах, а также о периферической иннервации микроциркуляторного русла [15–18].

Микроциркуляторный кровоток был исходно снижен у всех больных диабетической полинейропатией. Лечение ацетил-L-карнитином привело к увеличению параметров микроциркуляторного кровотока, а в ряде случаев к восстановлению его до нормальной величины.

Исходно положительный ответ на манжеточную (окклюзионную) пробу, т.е. отсутствие прироста кровотока или его недостаточный прирост в ответ на отмену кратковременной окклюзии, зарегистрирован у больных и в основной группе, и в группе сравнения. Реакция кровотока на манжеточную пробу дает комплексное представление о функции эндотелия, эндотелий-независимых факторах и иннервации микроциркуляторного кровотока [20, 21]. Применение ацетил-L-карнитина привело к восстановлению нормальной реакции кровотока уже через 12 нед терапии, однако достоверные различия были достигнуты к 24-й неделе лечения. Такая динамика результатов пробы еще раз свидетельствует об ангиопротективном эффекте ацетил-L-карнитина.

Холодовую пробу выполняли для оценки периферической иннервации микроциркуляторного кровотока. Реакция на холодовой стимул была изменена у большинства пациентов с полинейропатией (у 73% больных в основной и у 87% пациентов в контрольной группе), что свидетельствует о поражении симпатической сосудистой иннервации, поскольку для ответной реакции сегментарной вегетативной нервной системы на температурный фактор характерно отсутствие парасимпатической иннерции микроциркуляторного сосудистого русла дистальных отделов конечностей. По этой причине вазоконстрикторные и вазодилататорные сосудистые реакции осуществляются симпатическими адренергическими эфферентами [19, 20, 22]. Изменения холодовой пробы в обеих группах не достигли статистической достоверности по причине небольшой выборки пациентов. При этом в группе ацетил-L-карнитина через 24 нед терапии отмечалось улучшение холодовой пробы.

В группе сравнения на протяжении всего исследования выявлено как снижение самого микроциркуляторного кровотока, так и дальнейшее нарушение его реактивности в ответ на функциональные пробы, что свидетельствует о дальнейшем прогрессировании микроангиопатии при отсутствии компенсации метаболических параметров и метаболической терапии.

Таким образом, ацетил-L-карнитин продемонстрировал эффективность в лечении диабетической дистальной, сенсомоторной полинейропатии, а также диабетической микроангиопатии.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Зеленина Татьяна Александровна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии им. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
E-mail: TZelenina@mail.ru

Габараева Наталья Руслановна – врач-эндокринолог, старший лаборант кафедры эндокринологии им. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
E-mail: nata-261983@mail.ru

Земляной Александр Борисович – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических инфекций ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва
E-mail: ales9@bk.ru
Ворохобина Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии им. В.Г. Баранова ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
E-mail: endocrinology@inbox.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Котов С.В., Калинина А.П., Рудакова И.Г. Диабетическая нейропатия. М. : Медицина, 2000. 232 с.

2. Маслова О.В., Сунцов Ю.И. Эпидемиология сахарного диабета и микрососудистых осложнений // Сахарный диабет. 2011. № 3. С. 6–11.

3. Сунцов Ю.И., Болотская Л.Л., Маслова О.В., Казаков И.В. Эпидемиология сахарного диабета и прогноз его распространенности в Российской Федерации // Сахарный диабет. 2011. № 1. С. 15–18.

4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. № 2. С. 104–112.

5. Cheichio S., Copani A., Nicoletti F. et al. L-Acytelcarnitine: a proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies // Curr. Neuropharmacol. 2006. Vol. 4. P. 233–237.

6. Ames B.N., Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine // Ann. N. Y. Acad. Sci. 2004. Vol. 1033. P. 108–116. doi: 10.1196/annals.1320.010.

7. Hagen T.M., Liu J., Lykkesfeldt J. et al. Feeding acetyle-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress // Proc. Natl Acad. Sci. USA. 2002. Vol. 99, N 4. P. 1870–1875. doi:10.1073/pnas.261708898.

8. Zhang R., Zhang H., Zhang Zh. et al. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-carnitine and Acetyl-L-carnitine on Ischemic Injury in vivo and in vitro // Int. J. Mol. Sci. 2012. Vol. 13. P. 2078–2090. doi:10.3390/ijms13022078.

9. Mannelli L., Ghelardini C., Calvani M. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine on neuropathic pain and apoptosis: a role for the nicotinic receptor // J. Neurosci. Res. 2009. Vol. 87. P. 200–207. doi: 10.1002/jnr.21815.

10. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levace-carnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, randomised, double-blind, placebo-controlled study // Drugs R D. 2002. Vol. 3. P. 223–231.

11. Sima A., Calvani M., Mehra M., Amato A. Acietyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibration perception in patients with chronic diabetic neuropathy // Diabetes Care. 2005. Vol. 28. P. 96–101.

12. McMackin C., Widlansky M., Hamburg N. et al. Effect of combined treatment with alpha lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in coronary artery disease patients // J. Clin. Hypertens. (Greenwich). 2007. Vol. 9, N 4. P. 249–255.

13. Malaguarnera M., Gargante M. P., Cristaldi E. et al. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue // Arch. Gerontol. Geriatr. 2008. Vol. 46, N 2. P. 181–190. doi:10.1016/j.archger.2007.03.012.

14. Ewing D.J., Clark B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy // BMJ. 1982. Vol. 285. P. 916–918.

15. Гирина М. Б., Извекова А. В., Папп М. О. Перспективы изучения тканевого кровотока методом ультразвуковой высокочастотной допплерографии // Методы исследования регионарного кровотока и микроциркуляции в клинике : материалы Третьей научно-практической конференции. СПб., 2003. С. 8–14.

16. Зеленина Т.А., Ворохобина Н.В., Волкова Е.А. Оценка состояния автономной нервной системы у больных сахарным диабетом методом высокочастотной ультразвуковой допплерографии // Методические рекомендации. СПб., 2013.

17. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Физиология и патофизиология эндотелия // Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / под ред. Н.Н. Петрищева. СПб., 2003. С. 4–38.

18. Петрищев Н.Н., Меншутина М.А. и др. Комплекс диагностики дисфункции эндотелия сосудов. Пат. на полезную модель № 47202. Приоритет полезной модели 12.04.2005.

19. Крупаткин А.И. Клиническая нейроангиофизиология конечностей (периваскулярная иннервация и нервная трофика). М. : Научный мир, 2003. 328 с.

20. Roustit M., Cracowski J.L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation // Trends Pharmacol. Sci. 2013. Vol. 34, N 7. P. 373–384. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.

21. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight in to methods // Microcirculation. 2011. Vol. 19. P. 47–64. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.

22. De Boer M.P., Meijer R.I., Wijnstok N.J. et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension // Microcirculation. 2011. Vol. 19. P. 5–18. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00130.

REFERENCES

1. Kotov S.V., Kalinina A.P., Rudakova I.G. Diabetic neuropathy. Moscow: Meditsina. 2000; 232 p. (in Russian)

2. Maslova O.V., Suntsov Yu.I. Epidemiology of diabetes and microvascular complications. Sakharni diabet [Diabetes Mellitus]. 2011; 3: 6–11. (in Russian)

3. Suntsov Yu.I., Bolotskaya L.L., Maslova O.V., Kazakov I.V. Epidemiology of diabetes and forecast of its prevalence in the Russian Federation. Sakharni diabet [Diabetes Mellitus]. 2011; 1: 15–8. (in Russian)

4. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (research NATION). Sakharni diabet [Diabetes Mellitus]. 2016; Vol. 2: 104–12. (in Russian)

5. Cheichio S., Copani A., Nicoletti F., et al. L-Acytelcarnitine: a proposed therapeutic agent for painful peripheral neuropathies. Curr Neuropharmacol. 2006; (4): 233–7.

6. Ames B N, Liu J. Delaying the mitochondrial decay of aging with acetylcarnitine. Ann N Y Acad Sci. 2004; (1033): 108–16. doi: 10.1196/annals.1320.010.

7. Hagen T.M., Liu J., Lykkesfeldt J., et al. Feeding acetyle-L-carnitine and lipoic acid to old rats significantly improves metabolic function while decreasing oxidative stress. Proc Natl Acad Sci USA. 2002; 99 (4): 1870–5. doi:10.1073/pnas.261708898.

8. Zhang R., Zhang H., Zhang Zh., et al. Neuroprotective effects of pre-treatment with L-carnitine and Acetyl-L-carnitine on Ischemic Injury in vivo and in vitro. Int J Mol Sci. 2012; (13): 2078–90. doi:10.3390/ijms13022078.

9. Mannelli L.,Ghelardini C., Calvani M. Neuroprotective effects of acetyl-L-carnitine on neuropathic pain and apoptosis: a role for the nicotinic receptor. J Neuroscie Res. 2009; (87): 200–7.doi: 10.1002/jnr.21815.

10. De Grandis D., Minardi C. Acetyl-L-carnitine (levace- carnine) in the treatment of diabetic neuropathy. A long-term, ran- domised, double-blind, placebo-controlled study. Drugs R D. 2002; (3): 223–31.

11. Sima A., Calvani M., Mehra M., Amato A. Acietyl-L-carnitine improves pain, nerve regeneration, and vibration perception in patients with chronic diabetic neuropathy. Diabetes Care. 2005; (28): 96–101.

12. McMackin C., Widlansky M., Hamburg N., et al. Effect of combined treatment with alpha lipoic acid and acetyl-L-carnitine on vascular function and blood pressure in coronary artery disease patients. J Clin Hypertens (Greenwich). 2007; 9 (4): 249–55.

13. Malaguarnera M., Gargante M.P., Cristaldi E., et. al. Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. Archiv Gerontol Geriatr. 2007. doi:10.1016/j.archger.2007.03.012.

14. Ewing D.J., Clark B.F. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. BMJ. 1982; (285): 916.

15. Girina M.B., Izvekova A.V., Papp M.O. Prospects for the study of tissue blood flow by high-frequency ultrasound doppler method. In: Methods of research of regional blood flow and microcirculation in the clinic. Materials of Third Scientific-practical Conference. 2003: 8–14. (in Russian)

16. Petrishchev N.N., Menshutina M.A. et al. Complex diagnostic of the vascular endothelial dysfunction. Patent for useful model No 47202. The priority of the utility model 12.04.2005. (in Russian)

17. Petrishchev N.N., Vlasov T.D. Physiology and Pathophysiology of the endothelium. In: N.N. Petrishchev (ed). The endothelial dysfunction. Causes, mechanisms and pharmacological correction. St. Petersburg, 2003; 4–38. (in Russian)

18. Zelenina T.A., Vorokhobina N.V., Volkova E.A. Assessment of autonomic nervous system in patients with diabetes mellitus by high-frequency ultrasound Doppler: Guidelines. 2013. (in Russian)

19. Krupatkin A.I. Clinical neuroangiophysiology limbs (perivascular innervation and trophic nervous). Moscow: Nauchny mir. 2003; 328 p. (in Russian)

20. Roustit M., Cracowski J.L. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. Trends Pharmacol Sci. 2013; 34 (7): 373–84. doi: 10.1016/j.tips.2013.05.007.

21. Roustit M., Cracowski J.L. Non-invasive assessment of skin microvascular function in humans: an insight in to methods. Microcirculation. 2011; (19): 47–64. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00129.

22. De Boer M.P., Meijer R.I, Wijnstok N.J., et al. Microvascular dysfunction: a potential mechanism in the pathogenesis of obesity associated insulin resistance and hypertension. Microcirculation. 2011; (19): 5–18. doi: 10.1111/j.1549-8719.2011.00130.

Взаимосвязь уровня лептина с клинико-метаболическими параметрами пациентов с различными вариантами впервые выявленного предиабета

Суханова О.С.[1, 2], Дворяшина И.В.[1]

[1] ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск

[2] ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельский городской эндокринологический центр

Цель – определение возможных взаимосвязей уровня лептина плазмы с клинико-метаболическими параметрами пациентов с различными вариантами впервые выявленных ранних нарушений углеводного обмена.

Результаты. Среди впервые выявленных вариантов предиабета доля нарушения толерантности к глюкозе (НТГ) составила 51,6%, нарушения гликемии натощак (НГН) – 48,4%. Пациенты с НГН были старше, доля мужчин и доля женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, были больше в сравнении с пациентами с НТГ. Уровень лептина в группе НГН составил 22,86 нг/мл (Q1–Q3: 12,01–41,26), а в группе НТГ – 36,81 нг/мл (Q1–Q3: 18,55–58,62) (p=0,036). Самые сильные взаимосвязи уровня лептина сыворотки крови были выявлены с индексом массы тела (ИМТ) (p_s=0,582, p <0,0005, n=126), долей и массой жира в организме (p_s=0,539 и p_s=0,568 соответственно, p<0,0005, n=120), тогда как взаимосвязь с уровнем инсулина (p_s=0,396, p<0,0005, n=105), индексом HOMA-IR (p_s=0,386, p<0,0005, n=105), окружностью талии (ОТ) (p_s=0,402, p<0,0005, n=126) и массой тела пациента (p_s=0,460, p <0,0005, n=126) была средней силы. Слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь была выявлена между уровнями лептина и холестерина (ХС) (p_s=-0,191, p=0,036, n=120). Между частотой сердечных сокращений (ЧСС) и уровнем лептина сыворотки крови положительная взаимосвязь была слабой силы (p_s=0,213, p=0,017, n=126). Чем выше была концентрация лептина, тем чаще выявлялось НТГ (p_s=0,187, p=0,036, n=126), хотя связь была слабой. С показателем «возраст» уровень лептина показал среднюю по силе и статистически значимую отрицательную взаимосвязь (p_s=-0,304, p=0,001, n=126). Уровень лептина в выборке был выше у женщин, но взаимосвязь оценивалась как средняя (p_s=-0,315, p<0,0005, n=126). Вариабельность уровня лептина сыворотки крови натощак на 35,8% объяснялась моделью, включающей инсулин сыворотки крови натощак, пол, возраст, ИМТ, ОТ и долю жира в организме (скорректированный R^2=0,358, p<0,001). Только доля жира в организме была статистически значимым предиктором уровня лептина сыворотки крови натощак (β=0,458, p=0,014).

Выводы. В исследуемой выборке НТГ встречалось чаще, чем НГН. У пациентов с НТГ уровень лептина сыворотки крови был выше, чем у пациентов с НГН, при отсутствии различий в других биохимических показателях. Доля жира в организме была статистически значимым предиктором уровня лептина сыворотки крови натощак.

Ключевые слова:
лептин, предиабет, нарушение толерантности к глюкозе, нарушение гликемии натощак

Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2017. № 1. С. 69–76.
Статья поступила в редакцию: 01.02.2017. Принята в печать: 13.02.2017.

Correlation of serum leptin level with clinic and metabolic parameters in patients with different variants of primary revealed prediabetes

Sukhanova O.S.[1, 2], *Dvoryashina I.V.*[1]

[1] Northern State Medical University, Arkhangelsk
[2] First Municipal Clinical Hospital named by E.E. Volosevitch, Arkhangelsk Municipal Endocrinological Center

Aim. To detect possible associations of serum leptin level with clinic and metabolic parameters in patients suffered from different types of early disturbances of carbohydrates metabolism.

Results. In studied sample 51.6% of patients has IGT and 48.4% has IFG. Patients with IFG were older, percent of males and postmenopausal females were larger than compare to patients with IGT. Serum leptin level was 22.86 ng/ml in IFG group (Q1–Q3: 12.01–41.26), and was 36.81 ng/ml in IGT group (Q1–Q3: 18.55–58.62) (p=0.036). Strong associations were found between serum leptin level and BMI (p_s=0,582, p<0.0005, n=126), quantity and mass of fat (p_s=0.539 and p_s=0.568 respectively, p<0.0005, n=120). Associations with insulin level (p_s=0.396, p<0.0005, n=105), HOMA-IR (p_s=0.386, p<0.0005, n=105), WC (p_s=0.402, p<0.0005, n=126) and patient's weight (p_s=0.460, p<0.0005, n=126) were moderate. Weak negative association was found between serum leptin level and total cholesterol level (p_s=-0.191, p=0.036, n=120) and weak positive association was found between serumleptin level andheartrate (p_s=0.213, p=0.017, n=126). The higher concentration of leptin was shown the more often IGT was presented (p_s=0.187, p=0.036, n=126), although association was weak. Between leptin level and age the moderate negative association was revealed (p_s=-0.304, p=0.001, n=126). In females serum leptin level was higher than in males, but association was moderate (p_s=-0.315, p<0.0005, n=126). Variability of serum leptin level on 35.8% was explained by model included insulin, gender, age, BMI, WC, quantity and mass of fat (adjusted R^2=0.358, p<0.001). Only fat quantity was the predictor of serum leptin level (β=0.458, p=0.014).

Conclusions. IGT was prevalent than IFG in studied sample. Serum leptin level was higher in patients with IGT in comparison with patients with IFG. There no differences were found in other biochemical parameters between IGT and IFG groups. Fat quantity was the predictor of serum leptin level.

Keywords:
leptin, prediabetes, impaired glucose tolerance, impaired fasting glucose

Endocrinology: News, Opinions, Training. 2017; (1): 69–76.
Received: 01.02.2017. Accepted: 13.02.2017.

В последние несколько десятилетий исследования, изучающие метаболические нарушения, отдают адипоциту центральную роль в регуляции системного нутриентного и энергетического обмена. Лептин рассматривается как один из трех критических медиаторов вместе с адипонектином и жирными кислотами, выделяемыми адипоцитами для поддержания метаболического гомеостаза [1]. В настоящее время активно изучается роль лептина в развитии различных заболеваний, ассоциированных с ожирением и артериальной гипертонией (АГ). В немногочисленных исследованиях, посвященных изучению взаимосвязей между уровнями лептина и наличием предиабета, были показаны противоречивые результаты относительно уровня лептина у пациентов с нормогликемией, предиабетом и сахарным диабетом типа 2 (СД2) [2–10]. Исследование уровня лептина и определение его взаимосвязей с вариантом предиабета позволят более точно понять роль метаболической составляющей в этиологии ранних нарушений углеводного обмена.

Целью исследования было определение возможных взаимосвязей уровня лептина плазмы с клинико-метаболическими параметрами пациентов с различными вариантами впервые выявленных ранних нарушений углеводного обмена.

Материал и методы

На базе Архангельского городского эндокринологического центра (АГЭЦ) ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич» и кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (СГМУ) проведено сплошное поперечное исследование с использованием индивидуальных обезличенных данных. В исследование были включены все пациенты с впервые выявленными ранними нарушениями углеводного обмена [нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и нарушением гликемии натощак (НГН)] в Архангельской области, которые были направлены специалистами или обратились самостоятельно для консультации в АГЭЦ в течение одного календарного года (с 01.06.2013 по 31.05.2014). В исследование включали мужчин и женщин с предиабетом

в возрасте старше 18 лет, без диагноза СД в анамнезе, но имеющих классические факторы риска СД2, такие как ожирение, отягощенная наследственность по СД2, косвенные признаки инсулинорезистентности. Обследование включенных в исследование пациентов проведено при наличии информированного согласия. Одобрение протокола планируемого исследования было получено в мае 2013 г. в комитете по этике СГМУ.

Для диагностики варианта предиабета в исследовании были использованы следующие диагностические критерии нарушений гликемии (табл. 1) [11]. Выборка была разделена на 2 группы на основании результатов проведенного стандартного перорального глюкозотолерантного теста.

В рамках поставленных задач было проведено обследование всех пациентов, удовлетворявших критериям включения, были собраны анамнестические данные, проведены антропометрические и инструментальные исследования. *Критерии включения*: установленный диагноз ранних нарушений углеводного обмена – НТГ и НГН; проживание пациента в Архангельской области; возраст 18 лет и старше; согласие пациента на участие в исследовании. *Критерии исключения*: наличие у пациента диагноза СД; наличие у пациента с ранними нарушениями углеводного обмена других заболеваний и состояний, на фоне которых возможно вторичное нарушение углеводного обмена; беременность на момент диагностики ранних нарушений углеводного обмена; отказ от участия в исследовании. Антропометрические методы включали измерение массы тела в килограммах с точностью до 0,05 кг, измерение роста пациентов в сантиметрах с точностью до 0,5 см, измерение окружности талии (ОТ) в сантиметрах с точностью до 0,5 см. В анализ был включен расчетный индекс массы тела (ИМТ). ОТ измеряли с использованием сантиметровой ленты на середине расстояния между нижним краем реберной дуги и крылом подвздошной кости. Все антропометрические измерения были проведены утром натощак.

Инструментальные методы включали измерение артериального давления с целью выявления или мониторирования имеющейся у пациента АГ, согласно рекомендациям Российского медицинского общества по артериальной гипертонии. Артериальное давление (АД) у пациентов измеряли в положении сидя, 2 раза с интервалом в 1 мин, а при различии показателей более чем на 5 мм рт.ст. – 3 раза с расчетом среднего показателя для систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД). Также в анализ был включен расчетный показатель пульсового артериального давления (ПАД), определяемый как разность САД и ДАД. Количество и процентное содержание жира в организме пациентов определяли с помощью анализатора состава тела OMRONBF-306.

В анализ были включены следующие показатели: уровни глюкозы венозной плазмы, измеренные при проведении стандартного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) в плазме крови натощак и через 2 ч после нагрузки глюкозой в количестве 75 г; уровни общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), холестерина липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), инсулина, измеренные в венозной плазме натощак. Был рассчитан показатель «холестерина нелипопротеинов высокой плотности» (ХС неЛПВП), определяемый как разность между ОХС и ХС ЛПВП. Для оценки инсулинорезистентности использовали индекс HOMA-IR, рассчитываемый по формуле:

$$\text{HOMA-IR} = \text{глюкоза натощак (мМоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕД/мл)} / 22{,}5 \text{ [12]}.$$

В день сдачи анализов, выполненных в лабораториях лечебно-профилактических учреждений Архангельска и области, была также натощак забрана цельная венозная кровь для проведения отложенного анализа на лептин. Лептин был исследован в сыворотке 126 пациентов методом иммуноферментного анализа с использованием набора реагентов Leptinelisa фирмы «Diagnostics Biochem Canada Inc.».

Непрерывные количественные данные были представлены в виде средних арифметических и 95% доверительных интервалов в случае нормального распределения данных. В случае асимметричного распределения данных были использованы медианы с указанием нижнего и верхнего квартиля. Номинальные данные были представлены в виде частот. Процедуру проверки распределения количественных данных проводили с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Анализ количественных данных при нормальном распределении был проведен с использованием непарного *t*-критерия Стьюдента для двух независимых выборок. При распределении данных, отличающемся от нормального, был использован критерий Манна–Уитни. Анализ качественных данных проведен с использованием критерия χ^2 Пирсона. Для оценки взаимосвязей уровня лептина сыворотки крови натощак с исследуемыми переменными был проведен парный корреляционный анализ с использованием коэффициента корреляции p_s Спирмена. Множественный линейный регрессионный анализ был проведен с целью построения модели, включающей все параме-

Таблица 1. Диагностические критерии нарушений гликемии (Всемирная организация здравоохранения, 1999–2013)

Время определения	Концентрация глюкозы венозной плазмы, ммоль/л
Нарушение толерантности к глюкозе	
Натощак	<7,0
Через 2 ч при проведении перорального глюкозотолерантного теста	≥7,8 и <11,1
Нарушенная гликемия натощак	
Натощак	≥6,1 и <7,0
Через 2 ч при проведении перорального глюкозотолерантного теста	<7,8

тры в качестве независимых переменных, которые статистически связаны уровнем лептина сыворотки крови натощак в качестве зависимой переменной. Проведены тесты на соблюдение условий, необходимых для применения вышеуказанных методов. В качестве критерия статистической значимости была выбрана вероятность случайной ошибки менее 5% (p <0,05). В данном исследовании применялся SPSS для Windows 15.0.

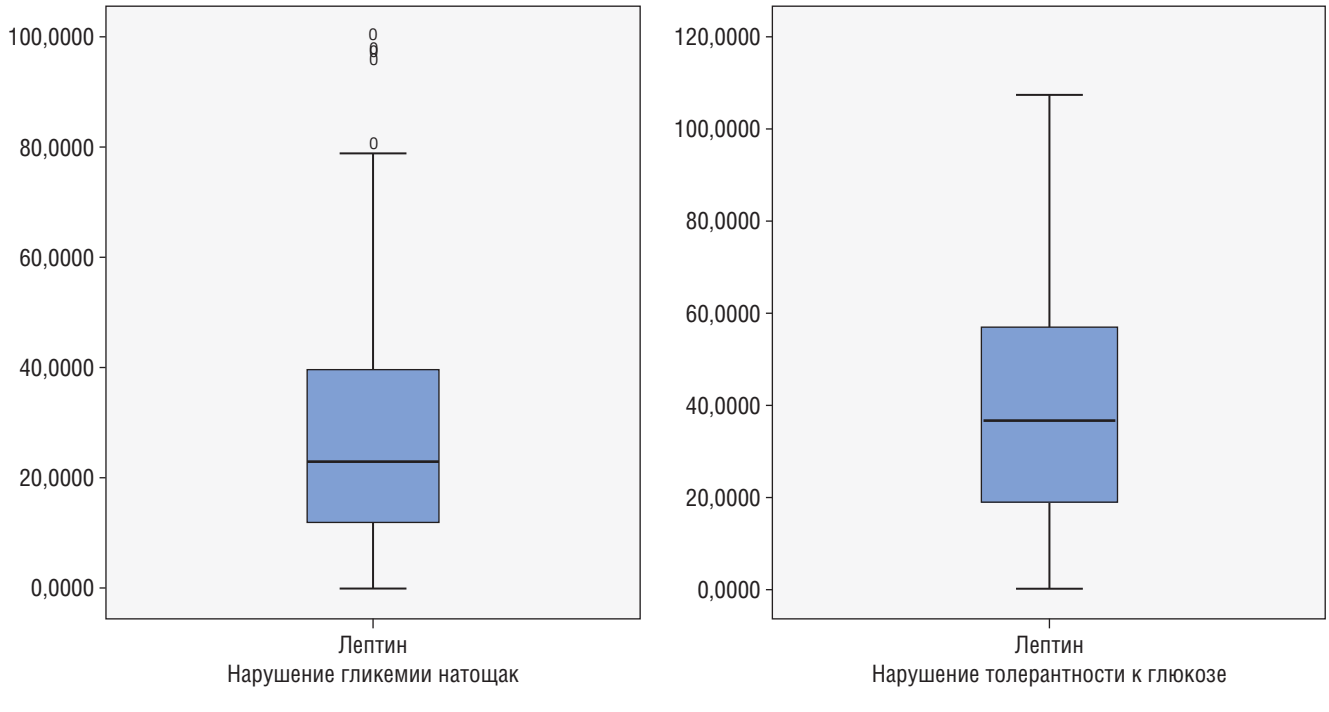
Результаты

В исследуемой выборке НТГ встречалось чаще, чем НГН. При сравнении показателей пациентов из групп НГН и НТГ статистически значимые различия были отмечены по возрасту пациентов и половому составу. Пациенты из группы НГН были старше. Доля мужчин в группе НГН была больше, чем в группе НТГ. Также в группе НГН женщин, находящихся

Таблица 2. Демографические и клинические показатели исследуемой популяции, разделенные по варианту раннего нарушения углеводного обмена

Показатель	НГН	НТГ	*p*
Доля пациентов	48,4% (*n*=61)	51,6% (*n*=65)	
Пол:			
мужчины	**19,7% (*n*=12)**	**4,6% (*n*=3)**	**0,020**
женщины	**80,3% (*n*=49)**	**95,4% (*n*=62)**	
Менопауза (женщины)	**87,8% (*n*=49)**	**61,3% (*n*=62)**	**0,004**
Возраст, годы	**61,0 (Q1–Q3: 53,5–66,0)**	**55,0 (Q1–Q3: 43,0–64,5)**	**0,006**
ИМТ, кг/м^2	32,68 (95% ДИ: 31,15–34,22)	34,2 (95% ДИ: 32,63–35,78)	0,169
ОТ, см	104,64 (95% ДИ: 101,06–108,22)	105,14 (95% ДИ: 101,86–108,42)	0,837
Общее содержание жира, %	41,8 (Q1–Q3: 36,93–44,28)	42,3 (Q1–Q3: 39,0–45,9)	0,139
АГ (диагноз)	86,9% (*n*=53)	78,5% (*n*=51)	0,313
Длительность АГ	10,0 (Q1–Q3: 3,0–21,25)	9,5 (Q1–Q3: 3,0–17,25)	0,586
Лечение АГ	73,6% (*n*=39)	78,4% (*n*=40)	0,672
САД, мм рт.ст.	149,0 (Q1–Q3: 137,5–165,0)	144,0 (Q1–Q3: 132,0–159,5)	0,106
ДАД, мм рт.ст.	86,0 (Q1–Q3: 79,0–92,5)	85,0 (Q1–Q3: 79,0–92,5)	0,574
ПАД, мм рт.ст.	65,0 (Q1–Q3: 51,0–73,0)	58,0 (Q1–Q3: 58,0–72,5)	0,137
ЧСС, в минуту	77,0 (Q1–Q3: 68,0–83,0)	75,0 (Q1–Q3: 68,5–83,5)	0,553
Курение	14,8% (*n*=9)	7,7% (*n*=5)	0,329
Наследственность по СД	45,9% (*n*=28)	40,0% (*n*=26)	0,625
Липиднижающая терапия	13,1% (*n*=8)	16,9% (*n*=11)	0,728

Примечание. *Здесь и в табл. 3: данные представлены в виде доли, в процентах, с указанием абсолютного числа, медианы и 25–75-го перцентилей или в виде среднего арифметического с 95% доверительным интервалом; статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом. Расшифровку аббревиатур см. в тексте.*



Содержание лептина у пациентов с различными вариантами предиабета

Таблица 3. Биохимические показатели исследуемой популяции, разделенные по варианту раннего нарушения углеводного обмена

Показатель	НГН	НТГ	*p*
Лептин, нг/мл	**22,86 (Q1–Q3: 12,01–41,26)**	**36,81 (Q1–Q3: 18,55–58,62)**	**0,036**
ХС, ммоль/л	6,03 (95% ДИ: 5,53–6,53)	6,05 (95% ДИ: 5,71–6,39)	0,920
ТГ, ммоль/л	1,62 (Q1–Q3: 1,09–2,28)	1,71 (Q1–Q3: 1,24–2,28)	0,956
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,41 (Q1–Q3: 1,12–1,87)	1,26 (Q1–Q3: 1,06–1,73)	0,209
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 (95% ДИ: 3,17–4,02)	3,45 (95% ДИ: 3,18–3,71)	0,478
ХС неЛПВП, ммоль/л	4,48 (95% ДИ: 4,01–4,95)	4,56 (95% ДИ: 4,16–4,95)	0,850
HbA_{1c}, %	5,7 (95% ДИ: 5,55–5,85)	5,73 (95% ДИ: 5,59–5,87)	0,629
Инсулин, мкЕД/мл	10,28 (Q1–Q3: 7,08–14,06)	13,0 (Q1–Q3: 8,58–17,59)	0,109
HOMA-IR	2,96 (Q1–Q3: 1,98–4,0)	3,89 (Q1–Q3: 2,26–5,18)	0,179

Таблица 4. Результаты множественного регрессионного анализа для лептина в качестве зависимой переменной

Показатель	Нестандартизованные коэффициенты регрессии β	95% ДИ для β	Стандартизованные коэффициенты регрессии β	*p*
Возраст	-0,400	-0,900; 0,100	-0,168	0,116
Пол	3,767	-20,895; 28,430	0,033	0,762
Инсулин	0,228	-0,309; 0,764	0,081	0,402
ИМТ	1,974	-0,126; 4,075	0,421	0,065
Доля жира	2,312	0,476; 4,148	**0,458**	**0,014**
ОТ	-0,756	-1,531; 0,018	-0,341	0,056
Скорректированный R^2	**0,358**			**<0,001**

Примечание. *ИМТ – индекс массы тела, ОТ – окружность талии. Статистически значимые результаты выделены жирным шрифтом.*

в постменопаузальном периоде, было больше, чем в группе НТГ. По остальным демографическим и клиническим показателям статистически значимых различий не найдено (табл. 2).

При оценке различий в биохимических показателях между группами пациентов НТГ и НГН было выявлено, что уровень лептина был статистически значимо выше в группе пациентов с НТГ (см. рисунок). По остальным показателям статистически значимых различий не выявлено (табл. 3).

При проведении корреляционного анализа взаимосвязей уровня лептина сыворотки крови концентрация лептина показала статистически значимую положительную взаимосвязь с уровнем инсулина плазмы крови натощак, индексом HOMA-IR, ХС, массой тела, ОТ, долей и массой жира в организме, ЧСС и вариантом дисгликемии. В анализ были включены все пациенты выборки без разделения их на разные варианты предиабета.

При этом самые сильные взаимосвязи уровня лептина сыворотки крови были выявлены с ИМТ (p_s=0,582, p<0,0005, n=126), долей и массой жира в организме (p_s=0,539 и p_s=0,568 соответственно, p<0,0005, n=120), тогда как взаимосвязь с уровнем инсулина (p_s=0,396, p<0,0005, n=105), индексом HOMA-IR (p_s=0,386, p<0,0005, n=105), ОТ (p_s=0,402, p<0,0005, n=126) и массой тела пациента (p_s=0,460, p<0,0005, n=126) была средней силы. Слабая отрицательная корреляционная взаимосвязь была выявлена между лептином и уровнем ХС (p_s=-0,191, p=0,036, n=120). Между ЧСС и уровнем лептина сыворотки крови положительная взаимосвязь была слабой силы (p_s=0,213, p=0,017, n=126). Чем выше была концентрация лептина, тем чаще выявлялось НТГ (p_s=0,187, p=0,036, n=126), хотя связь была слабой.

С показателем «возраст» лептин показал среднюю по силе и статистически значимую отрицательную взаимосвязь (p_s=-0,304, p=0,001, n=126). Также уровень лептина статистически значимо взаимосвязан с полом пациента (уровень лептина в выборке был выше у женщин), но взаимосвязь оценивалась как средняя (p_s=-0,315, p<0,0005, n=126).

Результаты множественного линейного регрессионного анализа с включением независимых переменных, связанных с зависимой переменной лептин, представлены в табл. 4. Вариабельность уровня лептина сыворотки крови натощак на 35,8% объяснялась моделью, включающей инсулин сыворотки крови натощак, пол, возраст, ИМТ, ОТ и долю жира в организме (скорректированный R^2=0,358, p<0,001). Выбор скорректированного R^2 был обусловлен относительно небольшим размером анализируемой выборки (n=126).

Только доля жира в организме была статистически значимым предиктором уровня лептина сыворотки крови натощак (β=0,458, p=0,014).

Обсуждение

Согласно нашим результатам, уровень лептина был статистически значимо выше в группе пациентов с НТГ. В других исследованиях таких различий не было найдено [8, 9]. Например, в исследовании A. Tonjes и соавт. статистически значимых различий в уровнях лептина в группах пациентов с НГН и НТГ не было найдено. В данном исследовании сравнивались пациенты с НТГ, НГН и СД2 по уровню адипокинов. Возраст пациентов варьировался от 18 до 77 лет, мужчин было 74, женщин – 105. В исследуемой популяции ИМТ варьировался от 21 до 62 кг/м^2. Уровень лептина в этом исследовании в группе пациентов с НТГ составил в среднем 22,3±16,4 нг/мл, а в группе с НГН – 21,9±16,9 нг/мл

(p=0,935). При *post-hoc*-анализе было выявлено, что уровень лептина в группах НТГ и НГН статистически значимо не отличался от группы с нормальной толерантностью к глюкозе, но был значимо ниже, чем в группе с СД2 [8]. Данные нашего исследования могут отличаться вследствие того, что доля мужчин в нашем исследовании была гораздо меньше. В исследовании A. Ishibashi и соавт. уровни лептина в группах с НГН, НТГ и комбинацией НТГ и НГН статистически значимо не различались. В данном исследовании приняли участие 300 мужчин из Японии, не связанных родственными узами, без хронических заболеваний или анамнеза регулярного приема медицинских препаратов (194 пациента имели нормальную толерантность к глюкозе, 91 – НТГ и/или НГН и 15 – СД2). При этом средний показатель лептина был несколько выше в группе с НТГ (6,1 нг/мл ±5%) по сравнению с группой с НГН (4,9 нг/мл ±5,9%) и с группой, сочетающей НТГ и НГН (5,4 нг/мл ±4,9%). Участники данного исследования отличались относительно невысокими показателями ИМТ. Так, средний ИМТ для группы пациентов с НТГ составил 23,7±3,2 кг/м^2, для НГН – 25,2±2,4 кг/м^2, а для группы с сочетанием НТГ и НГН – 24,4±3,3 кг/м^2 [9]. В нашем исследовании большую часть выборки составили женщины европеоидной расы без исключения пациентов с хроническими заболеваниями и пациентов, принимавших лекарственные препараты на момент включения.

По результатам нашего исследования уровень лептина сыворотки крови показал статистически значимую положительную взаимосвязь с уровнем инсулина сыворотки крови натощак, индексом HOMA-IR, общим ХС, массой тела, ОТ, долей и массой жира в организме, ЧСС и НТГ. При этом самые сильные взаимосвязи уровня лептина сыворотки крови были выявлены с ИМТ, долей и массой жира в организме, что согласуется с данными ранее проведенных исследований [4, 8, 13, 14]. Так, в исследовании A. Tonjes и соавт. при проведении корреляционного анализа были получены схожие результаты по взаимосвязи лептина с ИМТ (данные r_p и p – не были представлены), ОТ (r_p=0,355, p<0,001), долей общей жировой ткани (r_p=0,675, p<0,001) [8]. В результатах поперечного исследования F. Sharifi и соавт., посвященного исследованию лептина у пациентов с предиабетом, СД2 и их родственников первого порядка, уровень лептина был положительно взаимосвязан с ИМТ (r=0,6, p=0,001), абдоминальным ожирением (ОТ ≥102 см у мужчин и 88 см у женщин) (r=0,52, p=0,001), ОТ (r=0,23, p=0,02). В данное исследование были включены 87 пациентов, среди которых 29 страдали СД2, 29 пациентов – предиабетом и 29 человек – здоровые родственники первого порядка группы СД2 [4]. В исследовании G. Miller и соавт. на подвыборке из исследования HELP PD (Healthy Living Partnership and Prevent Diabetes) у 30 пациентов в возрасте ≥21 года, страдающих предиабетом, уровень лептина был положительно взаимосвязан с ИМТ (r_s=0,35, p=0,06). При этом участники выборки в исследовании HELP PD имели средний возраст 58±9 года, в исследование было включено больше мужчин (их доля составила 30%), включенные имели сходный с результатами нашего исследования ИМТ (в среднем 34±4 кг/м^2). Исследование HELP PD носило интервенционный характер, направленный на профилактику развития СД [13]. В исследовании C. Lee и соавт. уровень лептина был положительно статистически значимо взаимосвязан с ИМТ (r=0,72), долей ОТ (r=0,69). При этом в исследовании C. Lee и соавт. участвовали только женщины азиатской расы, не исключались пациентки с нормальной толерантностью к глюкозе [14]. В исследовании N. Al-Daghri и соавт., проведенном с участием пациентов с предиабетом и СД2, пошаговый линейный регрессионный анализ выявил положительную зависимость между уровнем лептина и ОТ и ИМТ (R=0,31, p=0,002 и R=0,26, p=0,06 соответственно). Даже после поправки на ИМТ лептин был положительно взаимосвязан с ОТ (R^2=0,086, p=0,006). В исследование N. Al-Daghri и соавт. были включены 308 амбулаторных взрослых пациента обоих полов (беременные женщины не включались в исследование), из которых 80 человек не имели нарушений углеводного обмена, 86 человек – с предиабетом и 142 – с СД2 [2]. В целом наши результаты аналогичны данному исследованию. В анализ в исследовании N. Al-Daghri и соавт. не включалась оценка содержания жировой ткани в организме, и в выборке присутствовали пациенты с нормальной толерантностью и пациенты с СД2.

По результатам множественного иерархического линейного регрессионного анализа в нашем исследовании вариабельность уровня лептина сыворотки крови натощак на 35,8% объяснялась моделью, включающей уровень инсулина сыворотки крови натощак, пол, возраст, ИМТ, ОТ и долю жира в организме. Только доля жира в организме была статистически значимым предиктором уровня лептина сыворотки крови натощак. В исследовании M. Lilja и соавт. как части всемирного проекта MONICA под эгидой ВОЗ (1990–2009), проведенном в районах Северной Швеции, уровень лептина был статистически значимо ассоциирован с концентрациями постпрандиальной глюкозы и глюкозы крови натощак только у мужчин. Лептин совместно с традиционными факторами риска обусловливал 7,8 и 10,8% вариабельности глюкозы крови натощак (p=0,008) и постпрандиальной глюкозы (p<0,001) соответственно. Для участия в данном исследовании было приглашено 7069 человек в возрасте 25–64 лет с долей участия 74,4%. Данное исследование стал частью крупного многоцентрового исследования MONICA по выявлению факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний во многих странах по всему миру [15]. Наше исследование значимо отличается по объему выборки, а также в нашем исследовании участвовали пациенты с 18 лет и верхней границы возраста участников не было установлено. Согласно же результатам исследования A. Aoki и соавт., уровень лептина явился независимым предиктором для уровня глюкозы крови через 2 ч после нагрузки глюкозой в стандартном ПГТТ (p=0,035) и был взаимосвязан с состоянием интолерантности к глюкозе (предиабет vs нормальная толерантность к глюкозе OR=1,05, 95% ДИ: 1,007–1,084). В исследовании участвовали 45 мужчин и 10 женщин со средним возрастом 47,6±10,2 года, которым был проведен стандартный ПГТТ. На основании результатов теста все участники были поделены на 3 категории: с нормальной толерантностью к глюкозе (39 человек), с предиабетом (11 человек, группа включала лиц с НГН и НТГ) и с СД2 (5 человек) [16]. Участники

нашего исследования были старше, доля мужчин была значимо меньше, как и значимо отличался объем выборки. В нашем исследовании статистической взаимосвязи лептина с уровнем глюкозы через 2 ч в ПГТТ не выявлено, хотя уровень лептина показал слабую статистически значимую положительную взаимосвязь с НТГ. Различия в результатах могут быть объяснены тем, что в нашем исследовании приняли участие только пациенты с предиабетом, а пациенты с нормальной толерантностью не включались.

В доступной русскоязычной литературе данные по метаболическим характеристикам и их различиям при разных типах ранних нарушений углеводного обмена крайне ограничены. Концентрация лептина и его взаимосвязи с различными параметрами оценивались только у пациентов с предиабетом в целом, без дифференцировки на варианты [17, 18].

Полученные результаты позволяют предположить разную патогенетическую природу НТГ и НГН, что является предпосылкой для дальнейшего изучения и разработки различных стратегий для лечения и профилактики прогрессирования этих нарушений при СД2.

Заключение

В исследуемой выборке НТГ встречалось чаще, чем НГН. Пациенты с НГН были старше, доли мужчин и женщин, находящихся в постменопаузальном периоде, были больше в сравнении с пациентами с НТГ. У пациентов с НТГ уровень лептина сыворотки крови был выше в сравнении с пациентами с НГН при отсутствии различий в других биохимических показателях. Доля жира в организме была статистически значимым предиктором уровня лептина сыворотки крови натощак.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Суханова Ольга Сергеевна – аспирант кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, врач-эндокринолог ГБУЗ Архангельской области «Первая городская клиническая больница им. Е.Е. Волосевич», Архангельский городской эндокринологический центр
E-mail: berdennikova@gmail.com
Дворяшина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России, Архангельск
E-mail: dvoryashinva@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Stern J., Rutkowski J., Scherer P. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk // Cell Metab. 2016. Vol. 23, N 5. P. 770–784.

2. Al-Daghri N., Al-Attas O., Al-Rubeaan K. et al. Serum leptin and its relation to anthropometric measures of obesity in pre-diabetic Saudis // Cardiovasc. Diabetol. 2007. Vol. 6, N 7. P. 18.

3. Wang G., Liu X., Christoffel K. et al. Prediabetes is not all about obesity: association between plasma leptin and prediabetes in lean rural Chinese adults // Eur. J. Endocrinol. 2010. Vol. 2, N 163. P. 243–249.

4. Sharifi F., Yamini M., Esmaeilzadeh A. et al. Acylated ghrelin and leptin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus, people with prediabetes and first degree relatives of patients with diabetes, a comparative study // J. Diabetes Metab. Disord. 2013. Vol. 12. P. 51.

5. Carlson O., David J., Schrieder J. et al. Contribution of nonesterified fatty acids to insulin resistance in the elderly with normal fasting but diabetic 2-hour postchallenge plasma glucose levels: the Baltimore Longitudinal Study of Aging // Metabolism. 2007. Vol. 10, N 56. P. 1444–1451.

6. Umeno A., Yoshino K., Hashimoto Y. et al. Multi-biomarkers for early detection of type 2 diabetes, including 10- and 12-(Z,E)-hydroxyoctadecadienoic acids, insulin, leptin, and adiponectin // PLoS One. 2015. Vol. 10, N 7. Article ID e0130971.

7. Luo R., Li X., Jiang R. et al. Serum concentrations of resistin and adiponectin and their relationship to insulin resistance in subjects with impaired glucose tolerance // J. Int. Med. Res. 2012. Vol. 2, N 40. P. 621–630.

8. Tonjes A., Fasshauer M., Kratzsch J. et al. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes // PLoS One. 2010. Vol. 5, N 11. Article ID e13911.

9. Ishibashi A., Ikeda Y., Ohguro T. et al. Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men // J. Atheroscler. Thromb. 2010. Vol. 17, N 9. P. 925–933.

10. Wasim H., Al-Daghri N., Chetty R. et al. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians // Cardiovasc. Diabetol. 2006. Vol. 5, N 2. P. 10.

11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Вып. 7 / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой // Сахарный диабет. 2015. № 1, спецвып. 112 с.

12. Matthews D., Hosker J., Rudenski A. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. 1985. Vol. 7, N 28. P. 412–419.

13. Miller G., Isom S., Morgan T. et al. Effects of a community-based weight loss intervention on adipose tissue circulating factors // Diabetes Metab. Syndr. 2014. Vol. 4, N 8. P. 205–211.

14. Lee C., Lee C., Tsai S. et al. Association between serum leptin and adiponectin levels with risk of insulin resistance and impaired glucose tolerance in non-diabetic women // Kaohsiung J. Med. Sci. 2009. Vol. 3, N 25. P. 116–125.

15. Lilja M., Eliasson M., Eriksson M. et al. A rightward shift of the distribution of fasting and post-load glucose in northern Sweden between 1990 and 2009 and its predictors. Data from the Northern Sweden MONICA study // Diabet. Med. 2013. Vol. 9, N 30. P. 1054–1062.

16. Aoki A., Muneyuki T., Yoshida M. et al. Circulating osteocalcin is increased in early-stage diabetes // Diabetes Res. Clin. Pract. 2011. Vol. 2, N 92. P. 181–186.

17. Руяткина Л.А., Исхакова И.С., Руяткин Д.С. Характеристики лептинемии и дисфункции эндотелия у женщин с предиабетом и сахарным диабетом 2 типа в постменопаузе // Материалы VII Всерос. диабетологического конгресса «Сахарный диабет в XXI веке – время объединения усилий». М., 2015. С. 282.

18. Холматова К.К., Дворяшина И.В., Фомкина И.А., Супрядкина Т.В. Прогностическое значение содержания адипоцитокинов у пациентов с инфарктом миокарда и различными вариантами нарушений углеводного обмена // Сахарный диабет. 2014. № 3. С. 90–95.

REFERENCES

1. Stern J., Rutkowski J., Scherer P. Adiponectin, leptin, and fatty acids in the maintenance of metabolic homeostasis through adipose tissue crosstalk. Cell Metab. 2016; 23 (5): 770–84.

2. Al-Daghri N., Al-Attas O., Al-Rubeaan K., et al. Serum leptin and its relation to anthropometric measures of obesity in pre-diabetic Saudis. Cardiovasc Diabetol. 2007; 6 (7): 18.

3. Wang G., Liu X., Christoffel K., et al. Prediabetes is not all about obesity: association between plasma leptin and prediabetes in lean rural Chinese adults. Eur J Endocrinol. 2010; 2 (163): 243–9.

4. Sharifi F., Yamini M., Esmaeilzadeh A., et al. Acylated ghrelin and leptin concentrations in patients with type 2 diabetes mellitus, people with prediabetes and first degree relatives of patients with diabetes, a comparative study. J Diabetes Metab Disord. 2013; 12: 51.

5. Carlson O., David J., Schrieder J., et al. Contribution of non-esterified fatty acids to insulin resistance in the elderly with normal fasting but diabetic 2-hour postchallenge plasma glucose levels: the Baltimore Longitudinal Study of Aging. Metabolism. 2007; 10 (56): 1444–51.

6. Umeno A., Yoshino K., Hashimoto Y., et al. Multi-biomarkers for early detection of type 2 diabetes, including 10- and 12-(Z,E)-hydroxyoctadecadienoic acids, insulin, leptin, and adiponectin. PLoS One. 2015; 10 (7): e0130971.

7. Luo R., Li X., Jiang R., et al. Serum concentrations of resistin and adiponectin and their relationship to insulin resistance in subjects with impaired glucose tolerance. J Int Med Res. 2012; 2 (40): 621–30.

8. Tonjes A., Fasshauer M., Kratzsch J., et al. Adipokine pattern in subjects with impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in comparison to normal glucose tolerance and diabetes. PLoS One. 2010; 5 (11): e13911.

9. Ishibashi A., Ikeda Y., Ohguro T., et al. Serum fetuin-A is an independent marker of insulin resistance in Japanese men. J Atheroscler Thromb. 2010; 17 (9): 925–33.

10. Wasim H., Al-Daghri N., Chetty R., et al. Relationship of serum adiponectin and resistin to glucose intolerance and fat topography in South-Asians. Cardiovasc Diabetol. 2006; 5 (2): 10.

11. Dedov I.I., Shestakova M.V., eds. Algorithms of special medical aid for patients with diabetes mellitus. Saharniy diabet [Diabetes Melitus]. 2015; (1, Special issue): 112 p. (in Russian)

12. Matthews D., Hosker J., Rudenski A., et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia. 1985; 7 (28): 412–9.

13. Miller G., Isom S., Morgan T., et al. Effects of a community-based weight loss intervention on adipose tissue circulating factors. Diabetes Metab Syndr. 2014; 4 (8): 205–11.

14. Lee C., Lee C., Tsai S., et al. Association between serum leptin and adiponectin levels with risk of insulin resistance and impaired glucose tolerance in non-diabetic women. Kaohsiung J Med Sci. 2009; 3 (25): 116–25.

15. Lilja M., Eliasson M., Eriksson M., et al. A rightward shift of the distribution of fasting and post-load glucose in northern Sweden between 1990 and 2009 and its predictors. Data from the Northern Sweden MONICA study. Diabet Med. 2013; 9 (30): 1054–62.

16. Aoki A., Muneyuki T., Yoshida M., et al. Circulating osteocalcin is increased in early-stage diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2011; 2 (92): 181–6.

17. Ruyatkina L.A., Iskhakova I.S., Ruyatkin D.S. Features of leptinemia and endotelial disfunction among postmenapausal females with prediabetes and diabetes mellitus. In: Materials of VII All-Russia Diabetes Congress "Diabetes mellitus in XXI century – time to combine efforts" [Materialy VII Vserossiskogo diabetologitcheskogo kongressa «Sakharnyy diabet v XXI veke – vremya ob'edineniya usiliy»]. Moscow, 2015: 282 p. (in Russian)

18. Kholmatova K.K., Dvoryashina I.V., Fomkina I.A. Supryadkina T.V. Prognostic value of adipokines in patients with myocardial infarction and glucose metabolism disorders. Sakharniy diabet [Diabetes Melitus]. 2014; (3): 90–5. (in Russian).

Уважаемые коллеги!

В последнее время мы с вами все чаще задаемся вопросами: почему мы не так успешны, несмотря на огромные интеллектуальные и монетарные усилия? Почему ежегодно в мире от причин, ассоциированных с сахарным диабетом, погибает около 5 млн человек?

На мой взгляд, мы начинаем действовать очень поздно, соглашаясь с существующим положением и практически ничего не предпринимая в отношении того, что в момент установления диагноза у наших пациентов уже имеют место поздние осложнения. Данные литературы свидетельствуют о том, что заболевание развивается медленно, постоянно прогрессируя, проходя через несколько стадий нарушения гликемии.

Таким образом, на протяжении ряда лет у наших пациентов более чем в 80% случаев отмечается неконтролируемая глюкозотоксичность, создающая отрицательный метаболический фундамент, который на фоне генетической предрасположенности способствует развитию выраженной клинической картины сахарного диабета типа 2.

В связи с вышеизложенным рабочая группа специалистов разработала проект рекомендаций, посвященных максимально ранней профилактике нарушений углеводного обмена, для того чтобы приостановить развитие заболевания и осложнений.

Ждем ваших предложений!

Председатель рабочей группы,
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор А.С. Аметов

Dear colleagues!

For the last couple years we caught ourselves wondering, how come, we are not successful enough, despite the huge intellectual and monetary investment? Why do over 5 million people die annually in the world due to reasons associated with diabetes?

In my opinion, one of the reasons is that we start acting very late. Basically «accepting» the existing situation and letting it go with the fact that at the moment of the actual T2DM diagnosis our patients already have late complications. Majority of academic literature suggests that the disease develops slowly, constantly progressing, passing through several stages of glycaemia disorders.

Thus, for a number of years, our patients in over 80% of cases have uncontrolled glucose toxicity that creates negative metabolic basis, which, in genetically predisposed persons, leads to the developmentof severe symptoms of diabetes.

Considering all above, our team of medical experts has developed the draft of recommendations on early prevention of glucose metabolism disorders to prevent the development of the disease and it's complications.

Waiting for your suggestions!

Head of Advisory group,
Honored Scientist of RF,
MD, PhD Aleksander S. Ametov

ПРОЕКТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ

Профилактика развития сахарного диабета типа 2: роль и место метформина

Данные клинические рекомендации разработаны экспертами Российской ассоциации эндокринологов (состав рабочей группы отражен в приложении А1). В феврале 2015 г. состоялось первое заседание экспертной комиссии под председательством профессора А.С. Аметова, и по итогам заседания было принято решение о создании проекта российских клинических рекомендаций по профилактике сахарного диабета типа 2. В июне 2016 г. состоялось второе заседание рабочей группы, в ходе которого была согласована основная концепция написания рекомендаций.

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 2, предиабет, нарушение гликемии натощак, нарушение толерантности к глюкозе, гликированный гемоглобин, избыточная масса тела, ожирение, индекс массы тела, абдоминальное ожирение, модификация образа жизни

Prophylaxis of diabetes mellitus type 2: the role and place of Metformin

These clinical guidelines were developed by the medical experts of the Russian Association of Endocrinologists (members of the Advisory Group arein the Appendix A1). February 2015, kick off meeting of the Advisory Group under the chairmanship of Professor Alexander S. Ametov. During the meeting it was decided to work up the project of the Russian clinical guidelines for the prevention of T2DM. June 2016, the second meeting of the Advisory Group, the guidelines medical concept was approved.

Keywords:
type 2 diabetes, prediabetes, impaired fasting glucose, impaired glucose tolerance, glycosylated hemoglobin, overweight, obesity, body mass index, abdominal obesity, life-style intervention

Сокращения

HbA_{1c} – гликированный гемоглобин
АГ – артериальная гипертензия
ГПН – глюкоза плазмы натощак
ГСД – гестационный сахарный диабет
ИМТ – индекс массы тела
НАЖБП – неалкогольная жировая болезнь печени
НГН – нарушение гликемии натощак
НТГ – нарушение толерантности к глюкозе
ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест
СД2 – сахарный диабет типа 2
ТГ – триглицериды
ЛПВП-хс – холестерин липопротеинов высокой плотности

Термины и определения

Сахарный диабет типа 2 (СД2) – эндокринное заболевание, характеризующееся повышением глюкозы плазмы, в основе которого лежат преимущественная недостаточная секреция инсулина с нарушением его действия (инсулинорезистентность) либо инсулинорезистентность с нарушением секреции инсулина, либо оба данных фактора.

Нарушение гликемии натощак (НГН) – нарушение углеводного обмена, характеризующееся повышением глюкозы плазмы натощак (ГПН) от 6,1 до 6,9 ммоль/л.

Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ) – значения глюкозы плазмы после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) варьируют от 7,8 до 11,0 ммоль/л.

Предиабет – нарушения углеводного обмена, приводящие к высокому риску развития сахарного диабета (СД) при значениях глюкозы плазмы, недостаточных для постановки диагноза СД.

1. Краткая информация

1.1. Определение

СД2 – эндокринное заболевание, характеризующееся повышением глюкозы плазмы, в основе которого лежит преимущественная недостаточная секреция инсулина с нарушением его действия (инсулинорезистентность) либо инсулинорезистентность с нарушением секреции

инсулина, либо оба данных фактора. На сегодняшний день СД2 является одним из наиболее распространенных неинфекционных заболеваний в мире – число больных на 2015 г. превысило 300 млн человек. СД2 проявляется различными симптомами поражения органов и тканей, приводя к существенному снижению качества жизни, инвалидизации пациентов, повышенному риску преждевременной смерти. Основные причины смерти при СД2 – различные поражения системы кровообращения и онкологические заболевания. СД является фактором высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а изменения углеводного обмена уже на этапе нарушения толерантности к глюкозе являются самостоятельным фактором риска сердечно-сосудистых поражений. Согласно данным исследования 15 792 лиц среднего возраста из 4 регионов США, уровень HbA_{1c} уже в диапазоне 5,5–6,0% ассоциировался с увеличением риска развития СД на 90%, риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на 30%, инсульта на 20%, смерти по любой причине на 20% [11], а повышение HbA_{1c} до 6,0–6,5% приводило к увеличению риска развития СД в 4 раза, сердечно-сосудистых заболеваний на 90%, инсульта в 2 раза, смерти по любой причине на 60%. Состояние, которое мы называем предиабетом, поражает от 10 до 25% пациентов среднего и старшего возраста. Под термином «предиабет» подразумеваются нарушения углеводного обмена (НГН и НТГ), которые не позволяют поставить диагноз СД2, однако ассоциированы с негативными последствиями для здоровья.

1.2. Этиология и патогенез

Предиабет обусловлен количественным и/или качественным дефицитом инсулина. В основе предиабета лежат сниженная активность инсулина в гепатоцитах, адипоцитах и мышечной ткани, обусловленная недостаточностью количественной выработки инсулина β-клетками поджелудочной железы, а также снижением чувствительности рецепторов на поверхности клеток к инсулину (инсулинорезистентность). Имеющиеся нарушения пострецепторного действия инсулина наряду с прогрессированием снижения выработки инсулина приводят к повышению глюкозы до значений, соответствующих НГН (6,1–6,9 ммоль/л) и/или НТГ (7,8–11,0 ммоль/л после ПГТТ с 75 г глюкозы) [3]. У больных с умеренной гипергликемией основной дефект заключается в снижении чувствительности к инсулину на уровне периферических тканей, главным образом в мышцах. А при гипергликемии натощак дополнительным фактором может являться повышение продукции глюкозы печенью [1].

1.3. Эпидемиология

Согласно данным IDF на 2015 г., общемировая распространенность НТГ среди лиц 20–79 лет составила 6,7% (4,5–12,1%), по прогнозам, к 2040 г. данная цифра увеличится до 7,8% (5,2–14,9%) [3]. Проведенное в Российской Федерации исследование NATION с использованием анкетирования и скринингового определения HbA_{1c} выявило распространенность предиабета в 19,26% случаев (20 млн) в возрастной группе 20–70 лет у активного населения. Как СД2, так и предиабет ассоциировались с увеличением массы тела и возрастом обследуемых лиц. Гендерные различия в распространенности нарушений углеводного обмена отсутствовали [4].

1.4. Кодирование по МКБ

Р 73.0 Отклонение значений гликемии при проведении ПГТТ.

Р 73.9 Гипергликемия неясного генеза.

1.5. Классификация

В зависимости от вида нарушений углеводного обмена предиабет подразделяется на НГН и НТГ [9].

Нарушение гликемии натощак диагностируется при значениях ГПН (не менее 8–12 ч после последнего приема пищи) от 6,1 до 6,9 ммоль/л.

Нарушение толерантности к глюкозе представляет собой сочетание НГН и недостаточного по своей силе и активности инсулинового ответа на 75 г глюкозы, разведенной в 200–300 мл воды. Нарушение секреторного ответа оценивается в рамках ПГТТ с 75 г глюкозы. Показания к его проведению – НГН или уточнение диагноза у пациентов, относящихся к высокому риску по развитию СД, в том числе тех, у кого при случайном определении значения HbA_{1c} составили 5,7–6,4%. НТГ определяется при значениях глюкозы плазмы от 7,8 до 11,0 ммоль/л через 120 мин (2 ч) при проведении ПГТТ, при этом гликемия натощак составляет <7,0 ммоль/л. В рамках эпидемиологического исследования (Decode) было показано, что НТГ является мощным фактором риска сердечно-сосудистого поражения и смерти от него [10].

2. Диагностика

2.1. Жалобы и анамнез

В настоящее время в большинстве случаев предиабет выявляют случайно, в рамках плановых диспансерных обследований населения или прицельного обследования пациента при подтверждении/исключении нарушений углеводного обмена, в первую очередь СД2. Особенность предиабета – отсутствие четкой клинической симптоматики, что в первую очередь объясняется незначительной глюкозурией и сохранным обеспечением энергией органов и тканей. В редких случаях пациенты предъявляют неспецифические жалобы на снижение трудоспособности, повышенную утомляемость, худшее заживление раневых дефектов. В большинстве случаев на первый план выходят избыточная масса тела или ожирение, артериальная гипертензия (АГ) и патология сердечно-сосудистой системы. В рамках имеющейся резистентности к инсулину могут отмечаться выраженные клинические проявления неалкогольной жировой болезни печени (НАЖБП), подагрического артрита, гиперурикемия. Часто в анамнезе у женщин прослеживается наличие гестационного СД (ГСД) или крупный плод.

Проведенное в Российской Федерации исследование NATION показало корреляцию нарушений углевод-

ного обмена с возрастом и индексом массы тела (ИМТ) обследованных. Частота невыявленного СД2 и других нарушений углеводного обмена существенно возрастала с 40–45-летнего возраста. Сходные данные были получены в различных этнических группах на разных континентах. Нарушения углеводного обмена коррелировали с повышением ИМТ, отягощенным наследственным анамнезом, малоподвижным образом жизни, нарушениями липидного спектра и т.д. (табл. 1). Полученные данные позволили экспертам Американской диабетологической ассоциации сформировать рекомендации по скринингу на СД2 и другие нарушения углеводного обмена [6]. Данные, полученные в исследовании NATION, диктуют необходимость создания отечественных рекомендаций по скринингу и мерам профилактики СД2.

2.2. Физикальное обследование

Общий осмотр подразумевает оценку общего физического состояния, роста и массы тела. При осмотре у пациентов с предиабетом часто отмечается увеличение окружности талии (>80 см у женщин и >94 см у мужчин), распределение жировой массы имеет место преимущественно на туловище с относительным уменьшением в области ягодиц и бедер.У подавляющего числа пациентов отмечаются повышение артериального давления (АД), атерогенные дислипидемии с повышением уровней триглицеридов (ТГ) и относительным снижением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП-хс), гиперурикемия, нарушения фибринолитических свойств крови.

2.3. Лабораторная диагностика

Диагноз «предиабет» ставят при:

- ГПН – 6,1–6,9 ммоль/л

или/и

- диапазон глюкозы плазмы после ПГТТ составляет 7,8–11,0 ммоль/л

и/или

- значения HbA_{1c} 5,7–6,4%.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

ПГТТ не проводится на фоне:

- обострения заболевания;
- кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (глюкокортикоиды, тиреоидные гормоны, тиазиды и др.).

Исследование крови на HbA_{1c} должно быть выполнено с использованием метода определения HbA_{1c}, сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень HbA_{1c} до 6,0% (42 ммоль/моль).

3. Профилактика сахарного диабета типа 2

3.1. Немедикаментозные методы профилактики

- Успешное изменение образа жизни эффективно в отношении снижения прогрессирования НТГ в СД2.
- Интенсивное изменение образа жизни в рамках исследования DPP состояло из 16 индивидуальных учебных занятий со специалистом и последующих ежемесячных индивидуальных или групповых занятий. Цель занятий – снижение массы тела на ≥7%, соблюдение низкокалорийной диеты с ограничением жиров и умеренные физические нагрузки – ≥150 мин в неделю.
- Мероприятия по изменению образа жизни, которые проводились в исследовании, сложно применить в реальной клинической практике.
- Системы здравоохранения, особенно в развивающихся странах, могут иметь ограниченные экономические и технические ресурсы.

Большинство участников клинических исследований в последующем снова набирали массу тела.

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

Для успешного использования нефармакологических методов лечения необходимы программы структурированного обучения пациентов и поддержание их мотивации. Должна быть разработана система внедрения мероприятий по изменению образа жизни.

Уровень убедительности рекомендаций В (уровень достоверности доказательств – 1).

Кому и как часто следует проводить скрининг:

Каждые 3 года	1 раз в год, при наличии
Лица старше 45 лет	• ИМТ >25 кг/м² и/или ОТ >80 см у женщин, ОТ >94 см у мужчин; • семейного анамнеза по СД2 (родители, родные братья и сестры); • малоподвижного образа жизни; • принадлежности к некоторым этническим группам, например, азиатской, афроамериканской, латиноамериканской; • начальных нарушений углеводного обмена по результатам предыдущих исследований; • у женщин с ГСД или рождением крупного плода (4 кг и более) в анамнезе; • ЛПВП-хс <0,9 ммоль/л; • ТГ >2,8 ммоль/л; • СПКЯ, черного акантоза, НАЖБП; • АГ

3.2. Методы фармакологической профилактики сахарного диабета типа 2

Сегодня возникла реальная необходимость в пересмотре подходов к профилактике СД2.

В настоящее время наряду с немедикаментозными подходами к профилактике СД2 закончены крупномасштабные исследования с использованием фармацевтических препаратов.

Среди них весомую роль играют исследования с метформином (табл. 2). В работы включены пациенты с предиабетом, преимущественно с НТГ. Средняя продолжительность наблюдения варьировала от 2,5 до 3 лет, средняя доза препарата составляла 1500–1700 мг.

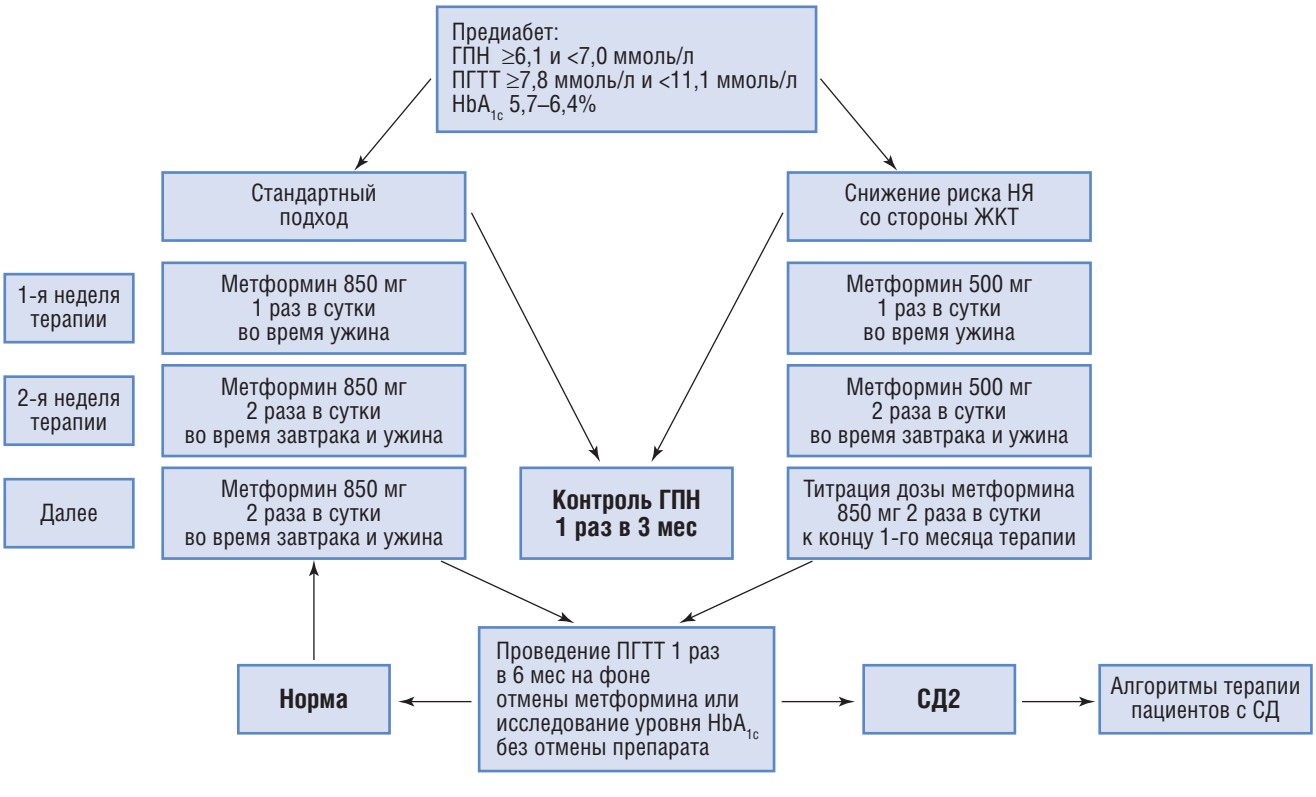
Снижение перехода предиабета в СД2 в среднем отмечено в 25–40% случаев, однако при сравнении с нефармакологическими методами у молодых пациентов с ожирением эффективность метформина повышалась и была сопоставима с таковой в группе интенсивного изменения образа жизни (см. рисунок в Приложении Б).

Основные исследования эффективности метформина у пациентов с предиабетом – DPP [7] и DPPOS [8].

В исследовании DPP [7] было показано, что риск развития СД у лиц с предиабетом в группе изменения образа жизни (диета, 150 мин физической активности в неделю) снижался на 58% по сравнению с группой плацебо. Прием метформина приводил к снижению риска развития СД на 31% по сравнению с пациентами из группы плацебо. В дальнейшем исследование DPP было продлено (DPPOS), оно проводится до настоящего времени. Цель DPPOS [8] – оценка в долгосрочной перспективе вмешательств, инициированных в DPP, по профилактике СД, оценка микрососудистых и нейропатических исходов, факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. По результатам I фазы исследования DPPOS (2002–2008 гг.) риск развития СД в группе изменения образа жизни снижался на 34%, в группе терапии метформином – на 18% по сравнению с пациентами из группы плацебо, что подтверждает результаты исследования DPP и демонстрирует ухудшение показателей в группе изменения образа жизни из-за снижения приверженности пациентов указанной интервенции с течением времени.

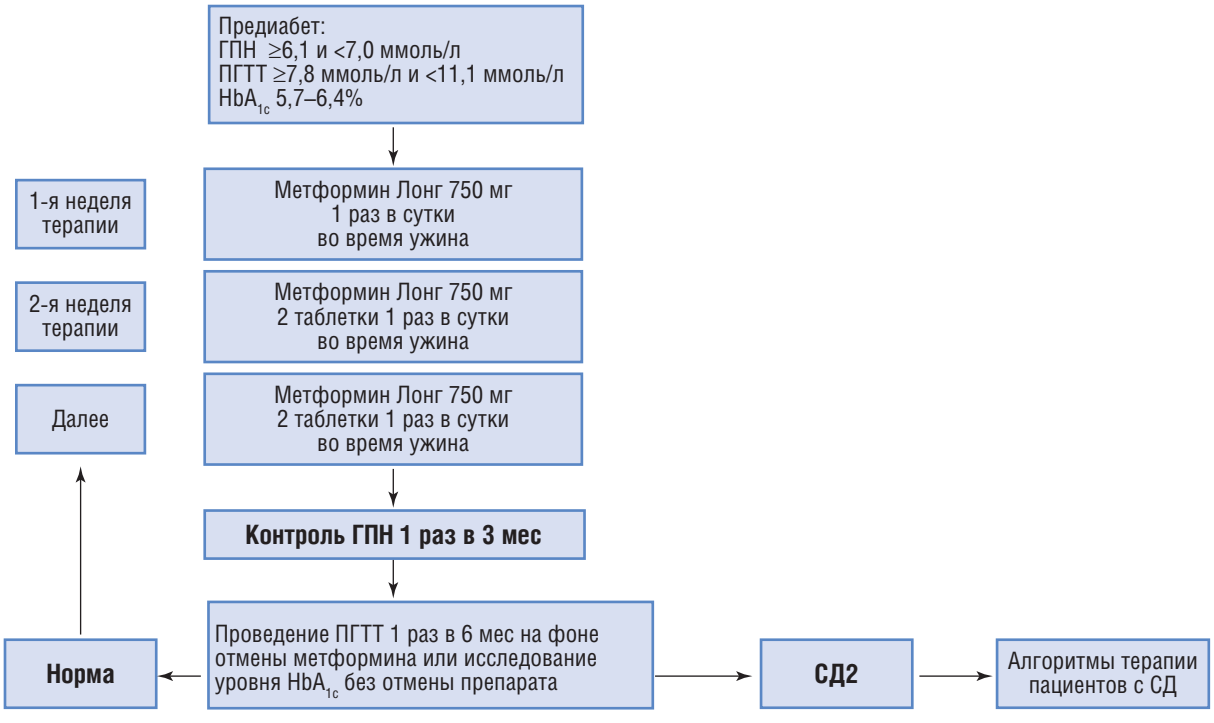
Во II фазе исследования DPPOS (2008 – последний отчет за январь 2014 г.) риск развития СД снижался на 27% в группе изменения образа жизни и на 18% в группе терапии метформином, что также свидетельствует о снижении приверженности пациентов комплексу мероприятий, направленных на изменение образа жизни, с течением времени и в то же время демонстрирует стабильное снижение риска развития СД в группе терапии метформином. Кроме того, в данном исследовании продемонстрировано достоверно более значимое снижение гликемии натощак и более редкое применение сахароснижающих препаратов в группе терапии метформином.

По результатам исследований DPP и DPPOS в России 6 июля 2016 г. в инструкции по медицинскому применению препарата Глюкофаж® было одобрено показание: профилактика СД2 у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития СД2.



Алгоритм терапии предиабета метформином

Расшифровку аббревиатур см. в тексте. НЯ – нежелательные явления; ЖКТ – желудочно-кишечный тракт.



Алгоритм терапии предиабета метформином пролонгированного действия

Эти данные, а также фармакоэкономические расчеты позволяют рекомендовать назначение метформина пациентам с предиабетом на территории РФ. Следует отметить, что метформин внесен в перечень препаратов, рекомендованных к назначению при предиабете ADA и AACE [5, 6].

Уровень убедительности рекомендаций А (уровень достоверности доказательств – 1).

В патогенезе СД2 основополагающая роль отводится двум патофизиологическим дефектам – инсулинорезистентности дисфункции β-клеток поджелудочной железы. В ответ на снижение чувствительности клеток к инсулину развивается компенсаторная гиперинсулинемия. С течением времени даже в избытке выделяющегося инсулина становится недостаточно для преодоления данного состояния, вследствие чего развивается гипергликемия. Гипергликемия еще задолго до манифестации СД2 (предиабет) может приводить к повреждению β-клеток за счет ее токсического воздействия (глюкозотоксичность). Патогенз СД2 сопряжен с хронически повышенной продукцией глюкозы печенью, особенно в ночные часы, что приводит к возникновению гипергликемии натощак [2].

Основное действие метформина направлено на снижение продукции глюкозы печенью посредством повышения чувствительности клеток печени к инсулину, подавления глюконеогенеза из таких его предшественников, как лактат, пируват, глицерол, что нормализует тощаковый уровень глюкозы [2].

К тому же механизм действия метформина направлен на преодоление резистентности тканей к действию инсулина, в основном это касается печени и мышечной ткани, что повышает утилизацию глюкозы тканями и опосредованно улучшает секрецию инсулина β-клетками поджелудочной железы (снижение компенсаторной гиперинсулинемии).

Метформин снижает гипергликемию, не приводя к развитию гипогликемии. Препарат не стимулирует секрецию инсулина и не оказывает гипогликемического эффекта у здоровых лиц.

Метформин оказывает благоприятный эффект на метаболизм липидов: снижает содержание общего холестерина, липопротеинов низкой плотности и ТГ. На фоне приема препарата масса тела либо остается стабильной, либо умеренно снижается.

При предиабете метформин обычного высвобождения (время достижения максимальной концентрации в плазме крови составляет 2,5 ч) целесообразно принимать 2 раза в сутки с целью улучшения секреции инсулина β-клетками поджелудочной железы (снижение компенсаторной гиперинсулинемии).

Перед назначением препарата следует убедиться в отсутствии противопоказаний к назначению метформина.

В качестве начальной дозы препарата при предиабете целесообразно применять 850 мг 1 раз в сутки во время ужина в течение 1-й недели терапии. Со 2-й недели терапии рекомендуется увеличить дозу препарата до 850 мг 2 раза в сутки (во время завтра и ужина) и продолжить прием препарата по данной схеме в последующем. С целью снижения риска развития нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта можно начинать терапию с 500 мг 1 раз в сутки в течение 1-й недели терапии (во время последнего приема пищи) с последующим увеличением дозы до 850 мг 2 раза в сутки к концу первого месяца терапии. ГПН следует контролировать с частотой 1 раз в 3 мес. Целесообразно проводить ПГТТ 1 раз в 6 мес на фоне отмены препарата или исследование HbA_{1c} без отмены препарата с целью исключения СД2.

При условии непереносимости метформина обычного высвобождения или низкой приверженности пациента терапии из-за кратности приема (2 раза в сутки) целесообразно

MERCK

Глюкофаж®

Глюкофаж® – метформин №1 в России для профилактики СД 2-го типа[1]

у пациентов с предиабетом
с дополнительными факторами риска развития СД 2-го типа

- **СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ СД 2 ТИПА[2]**
- **СНИЖАЕТ РИСКИ РАЗВИТИЯ СС СОБЫТИЙ[3]**
- **УЛУЧШАЕТ ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ[2]**
- **СНИЖАЕТ ВЕС У ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА[2]**

ГЛЮКОФАЖ® (метформин). Регистрационное удостоверение: П №014600/01.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 500 мг, 850 мг и 1000 мг.
ПОКАЗАНИЯ: Сахарный диабет 2 типа, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок:
• у взрослых в качестве монотерапии или в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами, или с инсулином;
• у детей с 10 лет в качестве монотерапии или в сочетании с инсулином.
Профилактика сахарного диабета 2 типа у пациентов с предиабетом с дополнительными факторами риска развития сахарного диабета 2 типа, у которых изменения образа жизни не позволили достичь адекватного гликемического контроля.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушения функции почек: дегидратация (при диарее, рвоте), тяжелые инфекционные заболевания, шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в том числе, острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени; хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем, беременность, лактоацидоз (в т.ч. и в анамнезе), применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут).
С осторожностью применять препарат у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 45–59 мл/мин); в период грудного вскармливания.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ. Внутрь, 2–3 раза в сутки после или во время приема пищи. Поддерживающая доза препарата обычно составляет 1500–2000 мг/сут. Максимальная доза составляет 3000 мг/сут, разделенная на 3 приема. Монотерапия при предиабете: Обычная доза составляет 1000-1700 мг в сутки после или во время приема пищи, разделенная на 2 приема. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата.
ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ*. Со стороны нервной системы: часто — нарушение вкуса. Со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боль в животе, отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин 2 или 3 раза в день во время или после приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*. Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у пациентов с сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на метаболический ацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 часов после, при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек; не реже 2–4 раз в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы. В случае клиренса креатинина менее 45 мл/мин применение препарата противопоказано. Применение препарата Глюкофаж® рекомендовано для профилактики сахарного диабета 2 типа лицам с предиабетом и дополнительными факторами риска развития явного сахарного диабета 2 типа, такими как: возраст менее 60 лет, индекс массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м2, гестационный сахарный диабет в анамнезе, семейный анамнез сахарного диабета у родственников первой степени; повышенная концентрация триглицеридов; сниженная концентрация холестерина ЛПВП; артериальная гипертензия.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК. По рецепту.
СРОК ГОДНОСТИ. Дозировки 500 мг и 850 мг– 5 лет. Дозировка 1000 мг – 3 года.
Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:
ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru.
*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.
Данная версия инструкции по медицинскому применению действительна с 6 июля 2016 и включает в себя версии изменений к инструкциям №1 (от 31.07.2013), №2 (от 08.08.2015), №3 (от 07.08.2015) и №4 (от 06.07.2016). Соответствует MDS V 4.0-5.0 и CCDS V 6.0.

УНИКАЛЬНАЯ ФОРМА МЕТФОРМИНА
ЗАМЕДЛЕННОГО ВЫСВОБОЖДЕНИЯ[4]

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ

метформин пролонгированного действия

- **ЭФФЕКТИВНЫЙ КОНТРОЛЬ**
  уровня глюкозы крови в течение суток[5]
- **ЛУЧШАЯ ПЕРЕНОСИМОСТЬ**
  по сравнению с обычной формой метформина[5]
- **УДОБСТВО ПРИМЕНЕНИЯ**
  один раз в сутки[6,7]
- **ПОВЫШЕНИЕ ПРИВЕРЖЕННОСТИ**
  пациентов терапии[8]

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (метформин). Регистрационное удостоверение: для дозировки 500 мг ЛСР-002098/10, для дозировки 750 мг ЛП-000509, для дозировки 1000 мг ЛП-002396.
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения.
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА: Таблетки пролонгированного действия 500 мг, 750 мг, 1000 мг.
ПОКАЗАНИЯ: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок: в качестве монотерапии; в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином.
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:
• повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу;
• диабетический кетоацидоз, диабетическая прекома, кома;
• почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 45 мл/мин);
• острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок;
• клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тканевой гипоксии (в т.ч., острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда);
• обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»);
• печеночная недостаточность, нарушение функции печени;
• хронический алкоголизм, острое отравление алкоголем;
• беременность, лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе);
• применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоизотопных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»);
• соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут);
• детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по применению.
С осторожностью: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 45-59 мл/мин); в период грудного вскармливания.
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости, 1 раз в день во время ужина. Доза препарата Глюкофаж® Лонг в форме таблеток пролонгированного действия подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови.
ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ*: со стороны нервной системы: часто - нарушение вкуса (металлический привкус во рту); со стороны ЖКТ: очень часто - тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят.
Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ*: Лактоацидоз является редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случаи лактоацидоза при приеме метформина возникали в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем необходимо определять клиренс креатинина: не реже 1 раза в год у пациентов с нормальной функцией почек и 2-4 раза в год у пожилых пациентов, а также у пациентов с клиренсом креатинина на нижней границе нормы.
УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК: по рецепту.
СРОК ГОДНОСТИ: 3 года.
Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:
ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валовая, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05, e-mail: safety@merck.ru.
*Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению.
Данная версия инструкции по медицинскому применению для дозировки 500 мг действительна с 11 марта 2016 г.
и для дозировки 750 мг действительна с 21 марта 2016 г.

1. Впервые показание предиабет одобрено 6 июля 2016 г. для препарата Глюкофаж®. 2. Salpeter et al. Meta-analysis: metformin treatment in person at high risk for diabetes mellitus. The American Journal of Medicine 2008; 121(2):149-157. 3. UKPDS 34 Lancet 1998;352:854-65 4. GelShield Diffusion System. Патент W099/47128. 5. Blonde L., Dailey G.E., Jabbour S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinaltolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20: 565–72. 6. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 7. Инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 500 мг ЛСР-02098/10-080213; инструкция по медицинскому применению Глюкофаж® Лонг 750 мг ЛП000509-080413. 8. Donnelly L.A. Diabetes, obesity and Metabolism 2009; 11: 338–342.

ПРЕДИАБЕТ
ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ

Дополнительную информацию
Вы можете получить на сайте
www.endonet.ru

RUS-CIS/GLUP/0217/0065

рекомендовать применение метформина замедленного высвобождения (пролонгированного действия) 750 мг – 2 таблетки во время ужина.

4. Диспансерное наблюдение

Пациенты с предиабетом требуют ежегодного диспансерного наблюдения врачом-эндокринологом или терапевтом. Основная задача назначения метформина – профилактика ухудшения состояния углеводного обмена и развития СД2. В этой связи целесообразно исследовать ГПН и HbA_{1c} как наиболее простые маркеры нарушений углеводного обмена. При невозможности определения HbA_{1c} целесообразно проведение ПГТТ.

Уровень убедительности рекомендаций С (уровень достоверности доказательств – 3).

Приложение А1

Состав рабочей группы

1. Абусуев С.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Дагестанский государственный медицинский университет» Минздрава России
2. Аметов А.С. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
3. Андреева Е.Н. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эндокринной гинекологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
4. Анциферов М.Б. – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы (ДЗМ), главный врач ГБУЗ «Эндокринологический диспансер» ДЗМ
5. Бардымова Т.П. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Иркутской государственной медицинской академии последипломного образования – филиала ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России
6. Беловалова И.М. – кандидат медицинских наук, помощник директора ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
7. Бова Е.В. – кандидат медицинских наук, главный эндокринолог Ростовской области
8. Болотская Л.Л. – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения эпидемиологии и государственного регистра сахарного диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
9. Валеева Ф.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России
10. Вербовой А.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России
11. Галстян Г.Р. – доктор медицинских наук, заведующий отделением диабетической стопы ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
12. Догадин С.А. – доктор медицинских наук, главный эндокринолог Красноярского края, профессор кафедры внутренних болезней № 2 ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России
13. Древаль А.В. – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Московской области, заведующий кафедрой эндокринологии ФУВ ГБУЗ Московской области МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского
14. Зыкова Т.А. – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный эндокринолог г. Архангельска, заведующая курсом эндокринологии кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России
15. Зилов А.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России
16. Киселева Т.П. – доктор медицинских наук, главный эндокринолог Уральского федерального округа, профессор кафедры внутренних болезней и эндокринологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России
17. Коняева Г.И. – кандидат медицинских наук, главный эндокринолог г. Липецка
18. Кураева Т.Л. – доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения сахарного диабета детей и подростков ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
19. Майоров А.Ю. – доктор медицинских наук, руководитель отделения терапии сахарного диабета с референс-центром обучения управлению диабетом ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России
20. Малиевский О.А. – доктор медицинских наук, главный детский эндокринолог Минздрава Республики Башкирии, профессор кафедры госпитальной терапии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Минздрава России
21. Мельниченко Г.А. – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института клинической эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

22. Мисникова И.В. – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ Московской области МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского

23. Мкртумян А.М. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

24. Моругова Т.В. – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Республики Башкирии, заведующая кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Башкирский медицинский государственный университет» Минздрава России

25. Нелаева А.А. – доктор медицинских наук, главный внештатный эндокринолог г. Тюмени, профессор кафедры госпитальной терапии с курсом эндокринологии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

26. Петеркова В.А. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, главный детский эндокринолог Минздрава России, директор Института детской эндокринологии ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, президент Российской диабетической ассоциации

27. Петунина Н.А. – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института профессионального образования ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

28. Сазонова О.В. – кандидат медицинских наук, доцент кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России

29. Славицкая Е.С. – кандидат медицинских наук, главный эндокринолог Ставропольского края

30. Суплотова Л.А. – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Тюменской области, проректор по учебной работе ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России

31. Сухарева О.Ю. – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения нефрологии и гемодиализа ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

32. Фадеев В.В. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

33. Халимов Ю.Ш. – доктор медицинских наук, начальник кафедры военно-полевой терапии ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России

34. Шестакова М.В. – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор Института диабета ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России

Приложение А2

Методология разработки клинических рекомендаций

Методы, использованные для сбора/селекции доказательств: поиск в электронных базах данных по ключевым словам, связанным с предиабетом, СД2 и соответствующими разделами клинических рекомендаций. Оценка качества и релевантности найденных источников (Agree).

Описание методов, использованных для сбора/селекции доказательств: доказательной базой для рекомендаций являются публикации, вошедшие в Кохрановскую библиотеку, базы данных EMBASE и MEDLINE, e-library. Глубина поиска составляла до 15 лет.

Методы, использованные для оценки качества и силы доказательств:

- консенсус экспертов;
- оценка значимости в соответствии с уровнями доказательности и классами рекомендаций (прилагаются).

Целевая аудитория данных клинических рекомендаций:

1. Эндокринологи 14.01.02.
2. Терапевты 31.08.49.
3. Врачи общей практики 31.08.54.

Таблица П1

Уровень достоверности	Источник доказательств
I (1)	Проспективные рандомизированные контролируемые исследования. Достаточное количество исследований с достаточной мощностью, участием большого количества пациентов и получением большого количества данных. Крупные метаанализы. Как минимум одно хорошо организованное рандомизированное контролируемое исследование. Репрезентативная выборка пациентов
II (2)	Проспективные с рандомизацией или без исследования с ограниченным количеством данных. Несколько исследований с небольшим количеством пациентов. Хорошо организованное проспективное исследование когорты. Метаанализы ограничены, но проведены на хорошем уровне.

Окончание табл. П1

Уровень достоверности	Источник доказательств
	Результаты не презентативны в отношении целевой популяции. Хорошо организованные исследования «случай–контроль»
III (3)	Нерандомизированные контролируемые исследования. Исследования с недостаточным контролем. Рандомизированные клинические исследования с как минимум одной значительной или как минимум тремя незначительными методологическими ошибками. Ретроспективные или наблюдательные исследования. Серия клинических наблюдений. Противоречивые данные, не позволяющие сформировать окончательную рекомендацию
IV (4)	Мнение эксперта/данные из отчета экспертной комиссии, экспериментально подтвержденные и теоретически обоснованные

Таблица П2

Уровень убедительности	Описание	Расшифровка
A	Рекомендация основана на высоком уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация I уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия первой линии либо в сочетании со стандартной методикой/терапией
B	Рекомендация основана на среднем уровне доказательности (как минимум 1 убедительная публикация II уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском)	Метод/терапия второй линии либо при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии. Рекомендуется мониторирование побочных явлений
C	Рекомендация основана на слабом уровне доказательности (но как минимум 1 убедительная публикация III уровня доказательности, показывающая значительное превосходство пользы над риском) или нет убедительных данных ни о пользе, ни о риске)	Нет возражений против данного метода/терапии или нет возражений против продолжения данного метода/терапии Рекомендовано при отказе, противопоказании или неэффективности стандартной методики/терапии, при условии отсутствия побочных эффектов
D	Отсутствие убедительных публикаций I, II или III уровня доказательности, показывающих значительное превосходство пользы над риском, либо убедительные публикации I, II или III уровня доказательности, показывающие значительное превосходство риска над пользой	Не рекомендовано

Порядок обновления клинических рекомендаций – пересмотр 1 раз в 5 лет.

Приложение Б

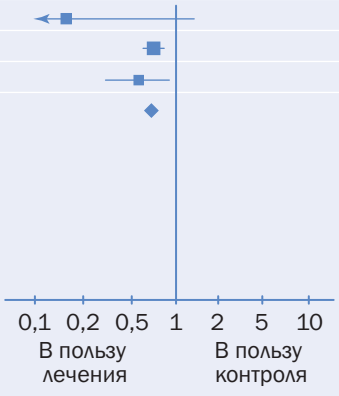
Таблицы и рисунки

Таблица 1. Факторы риска развития нарушений углеводного обмена

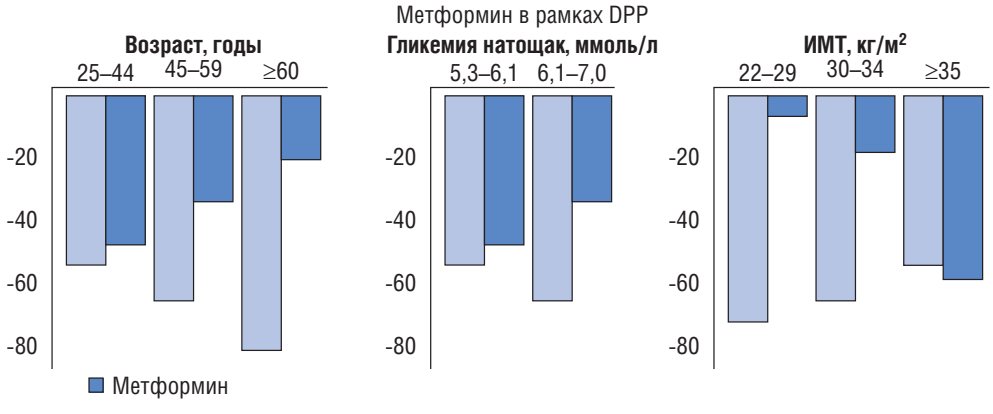
Лица 40 лет с ИМТ ≥25 кг/м^2:
- низкая физическая активность;
- лица первого родства больных СД2;
- женщины с ГСД в анамнезе;
- лица с АГ:
  - ЛПВП-хс <0,9 ммоль/л;
  - ТГ>2,8 ммоль/л;
- синдром поликистозных яичников;
- начальные нарушения углеводного обмена

Таблица 2. Эффективность метформина в профилактике сахарного диабета типа 2

Метаанализ 3 исследований применения метформина при предиабете					
исследование или подкатегория	лечение *n*/N	контроль *n*/N	ОШ 95% ДИ	вес	ОШ 95% ДИ
Li и соавт.	1/33	6/37		1,88	0,16 (0,02–1,42)
Knowler и соавт. (ОВ)	233/1073	313/1082		83,56	0,68 (0,56-0,83)
Ramachandran и соавт.	52/128	73/133		14,56	0,56 (0,34-0,92)
Общий результат 95% ДИ Всего событий: 286 (лечение), 392 (контроль) Тест на гетерогенность: χ^2=2,12; *p*=0,35; I^2=5,8% Тест на суммарный эффект: Z=4,60, *p*<0,00001	1234	1252		100	0,65 (0,55-0,78)



ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выборка; ОШ – отношение шансов.



Эффективность метформина в профилактике сахарного диабета типа 2 в зависимости от массы тела и возраста (адаптировано по: N Engl J. Med. 2002; Vol. 346: 393–403)

ЛИТЕРАТУРА

1. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. Т. 1. С. 84–85.
2. Аметов А.С. Сахарный диабет 2 типа: проблемы и решения. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. Т. 1б. С. 208–209.
3. Атлас IDF. 7-е изд. 2015.
4. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19. № 2. С. 104–112.
5. Garber A.J. et al. AACE/ACE Comprehensive type 2 diabetes management algorithm 2017 // Endocrine Practice. 2017. Vol 23 N 2. P. 207–227.
6. American Diabetes Association Standards of Medical Care in Diabetes 2017 // J. Clin. Appl. Res. Educ. 2007. Vol. 40. Supp. 1 January 2017.
7. DPP Research Group // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 393–403.
8. DPPOS. Lancet Diabetes Endocrinol. Published online September 14, 2015. http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00291-0.
9. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation. 2006.
10. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study group // Lancet. 1999. Vol. 354, N 9179. P. 617–621.
11. Selvin E., Steffes M.W. et al. N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362. N 9. P. 800–811.

Уважаемые читатели!
Предлагаем вам ответы на тестовые задания для самоконтроля, которые были опубликованы в журнале «Эндокринология: новости, мнения, обучение» № 4, 2016.

1. Выберите правильное утверждение, характеризующее диабетическую липогипертрофию (ЛГ).

Б. ЛГ может выявляться при любой длительности инсулинотерапии.

2. Выберите факторы, имеющие наибольшее значение в развитии ЛГ у больных СД, получающих инсулинотерапию.

В. Индекс массы тела (ИМТ), использование человеческого инсулина, редкая смена мест инъекций.

3. Почему необходим поиск методов оценки качества костной ткани и ассоциированного с ним риска переломов у больных сахарным диабетом типа 2 (СД2)? Выберите правильный вариант.

Г. В популяции больных СД2 риск переломов выше, несмотря на более высокий уровень МПК по сравнению с пациентами без диабета.

4. Выберите правильное утверждение, характеризующее костный трабекулярный индекс (TBS).

В. Добавление индекса к оценке риска переломов у пациентов с СД2 позволяет выявить пациентов группы высокого риска с ухудшением архитектоники костной ткани на фоне более высокого, чем в популяции, уровня МПК.

5. Выберите фактор, не участвующий в развитии инсулинорезистентности при ожирении.

А. Снижение уровня свободных жирных кислот.

6. Выберите результаты, полученные в ходе наблюдательной программы «ПримаВера», включавшей более 90 тыс. пациентов, принимавших селективный ингибитор обратного захвата серотонина сибутрамин.

Г. Среднее снижение ИМТ составило 7 кг/м^2, окружность талии за 12 мес в среднем уменьшилась на 16,0 см.

7. Выберите правильное утверждение, характеризующее особенности контроля СД1 у детей и подростков на фоне применения устройств для непрерывной подкожной инфузии инсулина (НПИИ) (по данным регистра SWEET).

Б. Во всех возрастных группах у детей, получавших интенсивную подкожную инсулинотерапию, уровень гликированного гемоглобина был выше по сравнению с пациентами, получавшими НПИИ.

8. Выберите уникальную характеристику гликлазида (в частности его формы с модифицированным высвобождением) по сравнению с другими препаратами сульфонилмочевины.

А. Преимущественная стимуляция первой фазы секреции инсулина.