ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 2 (3), 2013

Главный редактор

профессор А.С. Аметов

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

endo2y13_1-16.indd 1 04.07.2013 18:25:17

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 2 (3), 2013

Тема номера

Сахарный диабет и патология щитовидной железы

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

Главный редактор

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

Редакционная коллегия

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

Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой эндокринологии лечебного факультета ГБОУ ВПО «Новосибирская государственная медицинская академия», член Правления Российской ассоциации эндокринологов, член научного совета РАМН и Минздрава России по эндокринологии

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

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

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

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

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

Гринева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор, директор Института эндокринологии ФГБУ «Федеральный центра сердца, крови и эндокринологии им. В.А. Алмазова» (Санкт-Петербург)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Журнал выходит 1 раз в 3 месяца.

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.

Все права защищены.
© Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2013.

ФОРМУЛА ВРАЧА
НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

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

Медицинский редактор Мяхар Ольга, myahar@geotar.ru
Верстка Мореева Т.М.
Корректор Евтеева Н.П.
Выпускающий редактор Яковлева Марина, yakovleva@geotar.ru

Подписано в печать 01.07.2013.
Тираж 5000 экземпляров.
Формат 60 x 90 $^1/_8$.
Печать офсетная. Печ. л. 9.

Отпечатано в типографии «Момент»:
141406, Московская область,
г. Химки, ул. Библиотечная, д. 11.
Заказ № 41.

СОДЕРЖАНИЕ

4 ОТ РЕДАКЦИИ

5 НОВОСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

12 *Аметов А.С.*
Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией *diabetes mellitus*

17 *Аметов А.С., Парнес Е.Я., Черникова Н.А., Ермакова Е.А.*
Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете

27 *Петунина Н.А., Альтшулер Н.Э.*
Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином

32 *Мкртумян А.М., Подачина С.В.*
Новые подходы к лечению сахарного диабета типа 2 и его осложнений

38 *Черныш П.П., Каюмов У.К., Фазылджанова А.С., Хайдарова Ф.А., Ахмедова М.С., Гулева А.А.*
Особенности адаптационных способностей и энергетического метаболизма у больных сахарным диабетом типа 2

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

42 *Аметов А.С. , Камынина Л.Л.*
Обновленные клинические рекомендации AACE по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персонализированная профилактическая диабетология)

55 *Трошина Е.А.*
Стратегия ВОЗ по предотвращению ожирения. Первый День борьбы с ожирением в России

61 *Мелешкевич Т.А. , Лучина Е.И., Лукашова М.Е.*
Многогранность эффектов Актовегина в лечении осложнений сахарного диабета

66 *Волынкина А.П., Николаев О.Г.*
Анализ результатов наблюдательной программы ВЕСНА в г. Воронеже

68 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

CONTENT

4 EDITORIAL

5 NEWS OF ENDOCRINOLOGY

ORIGINAL RESEARCHES

12 *Ametov A.S.*
Report about the VESNA program. Effective treatment of obesity – the way to combat the epidemic of *diabetes mellitus*

17 *Ametov A.S., Parnes E.Ya., Tchernikova N.A., Ermakova E.A.*
Cardiovascular risks in diabetes

27 *Petunina N.A., Altshuler N.E.*
A comparative analysis of the adiponectin, leptin, resistin concentration, rates of lipids metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism depending on the presence/ absence of the levothyroxin replacement therapy

32 *Mkrtumyan A.M., Podachina S.V.*
New approaches to treating diabetes mellitus type 2 and its complications

38 *Chernysh P.P., Kayumov U.K., Fazyldzhanova A.S., Khaydarova F.A., Akhmedova M.S., Guleva A.A.*
Features of adaptive capacity and energy metabolism in patients with diabetes mellitus type 2

REVIEWS

42 *Ametov A.S., Kamynina L.L.*
AACE comprehensive diabetes mellitus type 2 management algorithm 2013 (personalized prophylactic diabetology)

55 *Troshina E.A.*
The WHO strategy for the prevention of obesity. First Day against obesity in Russia

61 *Meleshkevich T.A., Luchina E.I., Lukashova M.E.*
The manysidedness of effects of Aktovegin in the treatment of diabetes mellitus complications

66 *Volynkina A.P. , Nikolaev O.G.*
Analysis of outcomes of observation programme VESNA in Voronezh

68 ANNOUNCEMENTS

Глубокоуважаемые коллеги!

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии Российской медицинской академии последипломного образования, член Правления Российской ассоциации эндокринологов

Перед вами новый выпуск журнала «Эндокринология: новости, мнения, обучение». Он посвящен разбору двух таких немаловажных патологий, как сахарный диабет и заболевания щитовидной железы.

Основная задача журнала – регулярно предоставлять информацию о существующих способах профилактики, диагностики и лечения эндокринологических заболеваний. Большое разнообразие лечебно-профилактических методов и доступных лекарственных средств постоянно ставит врача перед сложнейшей проблемой выбора. Важным является и наличие у врача определенного представления о сложных и нестандартных клинических ситуациях для выбора оптимального подхода к ведению больного. В нашем издании с первого номера публикуются только самые современные данные, отражающие результаты исследований ведущих специалистов, а также аналитические обзоры, освещающие наиболее актуальные проблемы эндокринологии.

Данный выпуск посвящен актуальным вопросам совершенствования лечения сахарного диабета, коррекции метаболических нарушений, профилактики и лечения диабетических неврологических осложнений, снижению риска развития сосудистых осложнений. В одной из обзорных статей номера представлена инновационная стратегия ВОЗ по профилактике ожирения. Кроме того, в журнале изложены материалы, касающиеся эффективного лечения ожирения в мире, а также новые подходы к лечению сахарного диабета типа 2 (СД 2) и его осложнений. Описаны результаты влияния гормонов жировой ткани на механизмы развития инсулинорезистентности и показатели липидного обмена у пациентов моложе 50 лет с субклиническим гипотиреозом, а также изложены особенности адаптационных способностей и энергетического метаболизма у больных СД 2.

В журнале опубликованы основные положения обновленного Алгоритма лечения сахарного диабета, опубликованного Американской ассоциацией клинических эндокринологов (AACE) в 2013 г. Данный алгоритм представляет персонифицированный профилактический подход к терапии пациентов с СД 2, а также с высоким риском развития диабета – страдающих ожирением, предиабетом и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Мы надеемся, что наше издание будет полезным для врачей-эндокринологов, поможет им найти для себя новую и интересную информацию о современных подходах к ведению пациентов с эндокринологической патологией.

Главный редактор,
А.С. Аметов

endo2y13_1-16.indd 4 04.07.2013 18:25:18

ЭЛАСТОГРАФИЯ В РЕЖИМЕ РЕАЛЬНОГО ВРЕМЕНИ ПОВЫШАЕТ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ УЗИ ПРИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ: ПРОСПЕКТИВНОЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Авторы из Италии провели проспективное мультицентровое исследование для определения диагностической ценности эластографии в реальном времени (ЭРВ) узловых образований щитовидной железы и выявления значимости совместного использования ЭРВ, УЗИ в В-режиме и цветового допплеровского картирования кровотока щитовидной железы (ЦДК).

Щитовидные узлы выбираются для биопсии на основании клинических и ультразвуковых (УЗ) признаков. УЗИ выявляет узлы, подозрительные в плане малигнизации, но его диагностические возможности не позволяют с достаточной уверенностью подтвердить возможность рака в выявленных очагах.

Были проанализированы 498 узлов щитовидной железы слепым методом посредством УЗИ, ЦДК и ЭРВ до биопсии или оперативного вмешательства. Узлы были классифицированы по ЭРВ на 4 класса цветовой шкалы. Пациенты с доброкачественной цитологией прошли вторичное обследование через 12 мес, а пациенты с неясной, подозрительной или злокачественной цитологией подверглись хирургическому лечению.

При повторном обследовании 126 узлов оказались злокачественными и 372 доброкачественными. III–IV классы ЭРВ показали 81% чувствительности и 62% специфичности. Наличие, по меньшей мере, одного УЗ-фактора риска (гипоэхогенность, микрокальцификаты, края неправильной формы, интранодулярная васкуляризация и преобладание вертикального размера) имели чувствительность 85% и предсказательную ценность отрицательного результата 91%. При комбинации ЭРВ и УЗИ, наличие, по меньшей мере, одного из 6 параметров имело чувствительность 97% и 97% предсказательной ценности отрицательного результата с отношением шансов 15,8% (95% доверительный интервал (ДИ) 5,7–43,8).

Авторы делают вывод, что ЭРВ является ценным методом для выявления злокачественных поражений щитовидной железы, показавшим одинаковую чувствительность с традиционным УЗИ и ЦДК. Дополнительная ЭРВ-оценка значительно повысила надежность УЗ обследований в плане более точного выявления злокачественных образований на раннем этапе и отсеивания узлов, не нуждающихся в цитологии.

Ключевые слова: эластография в реальном времени, узловые образования щитовидной железы, цветовое допплеровское картирование, кровоток в щитовидной железе

Источник: *Trimboli P., Guglielmi R., Monti S. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. (N 12). – P. 4524–4530.

PMID: 23066117.

ЛЕЧЕНИЕ УЗЛОВ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ПОМОЩИ ЧРЕСКОЖНОЙ РАДИОЧАСТОТНОЙ ТЕРМОАБЛЯЦИИ: СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ

Авторы из Италии провели проспективное исследование для определения эффективности чрескожной радиочастотной термоабляции (РТА) путем сравнения с сопоставимой группой пациентов, не получавших лечения. Результаты исследования были опубликованы в журнале «The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism».

Чрескожная радиочастотная термоабляция представлена как эффективный метод лечения узлов щитовидной железы (УЩЖ).

Испытуемая группа состояла из 40 пациентов с компрессивными УЩЖ: 22 пациента с нетоксическими УЩЖ и 18 с токсическими УЩЖ, получавших в качестве базовой терапии тиамазол (метимазол). Всем пациентам была проведена тонкоигольная аспирационная биопсия с последующим цитологическим исследованием для исключения злокачественной опухоли щитовидной железы.

20 пациентам проведена РТА (группа А), 20 других не получали лечения (группа Б). Группы были сравнимы по возрасту, полу и характеру УЩЖ. Все пациенты прошли клиническое, биохимическое и морфологическое обследование на исходном уровне и через 1, 3, 6 и 12 мес.

Объем УЩЖ достоверно снизился в группе А (1,8±0,3 мл через 12 мес по сравнению с 13,3±1,8 мл на исходном уровне; $p<0,0001$) и остался стабильным в группе Б (11,7±1,5 мл через 12 мес по сравнению с 11,2±1,5 мл на исходном уровне; p не достоверно). При обследованиях, проведенных через 3, 6 и 12 мес объем УЩЖ оказался значительно ниже в группе А по сравнению с группой Б ($p<0,005$). В конце повторного обследования симптомы сдавления были купированы у всех пациентов группы А, но сохранились без изме-

Ключевые слова: чрескожная радиочастотная термоабляция, узлы щитовидной железы, тонкоигольная аспирационная биопсия, тиреотоксикоз, метимазол

Источник: *Faggiano A., Ramundo V., Assanti A.P. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. (N 12). – P. 4439–4445.

PMID: 23019349.

endo2y13_1-16.indd 5 04.07.2013 18:25:18

нений в группе Б. Тиреотоксикоз был полностью купирован у 40% пациентов и уменьшен у 40% больных с токсическими УЩЖ в группе А, в то время как степень тиреотоксикоза осталась неизменной у пациентов с токсическими УЩЖ в группе Б. РТА показала безопасность и хорошую переносимость у всех пациентов.

Авторы делают вывод, что РТА заметно сократила объем УЩЖ, что привело к одновременному уменьшению симптомов сдавления. У большинства пациентов с токсическими УЩЖ также значительно уменьшился тиреотоксикоз. РТА может быть представлена как ценный терапевтический метод лечения пациентов с УЩЖ, не получающих традиционного лечения.

ИССЛЕДОВАНИЕ ФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ ПРЕПУБЕРТАТНОГО ВОЗРАСТА: КОРРЕЛЯЦИЯ МЕЖДУ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬЮ К ИНСУЛИНУ И ЖИРОВОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Ключевые слова: щитовидная железа, тиреотропный гормон, трийодтиронин, тироксин, чувствительность к инсулину
Источник: *Brufani C., Manco M., Nobili V. et al.* // Horm. Res. Paediatr. – 2012. – Vol. 78. (N 2). – P. 100–105.
PMID: 22846232.

Авторы из Италии провели исследование для изучения взаимосвязи между количеством жировой ткани, чувствительностью к инсулину и уровнем тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (cT_3), свободного тироксина (cT_4). Результаты исследования были опубликованы в журнале «Hormone Research in Paediatrics».

У детей с ожирением была обнаружена повышенная концентрация ТТГ в совокупности с нормальным или слегка повышенным уровнем свободного cT_3 и/или свободного тироксина cT_4.

Обследовано 240 детей препубертатного возраста с избыточным весом (ожирением). Проанализированы уровни ТТГ, cT_3, cT_4, глюкозы, инсулина, С-пептида, липидов, лептина и адипонектина в крови натощак. Оценена чувствительность к инсулину и инсулинорезистентность (количественный индекс контроля чувствительности к инсулину, индекс чувствительности к инсулину и индекс печеночной инсулинорезистентности). Жировая ткань измерялась посредством денситометрии. Индекс центрального ожирения рассчитывался как соотношение жировой ткани в области туловища и нижних конечностей.

Множественный регрессионный анализ с учетом возраста, пола и количества жировой ткани как ковариантов показал, что только количественный индекс контроля чувствительности к инсулину достоверно отрицательно коррелирует с уровнем ТТГ, а индекс центрального ожирения положительно с уровнем cT_3, в зависимости от возраста и индекса печеночной инсулинорезистентности. Единственным позитивным детерминантом cT_4 оказался индекс печеночной инсулинорезистентности.

Авторы делают вывод, что снижение чувствительности к инсулину ассоциируется с повышенными уровнями ТТГ и cT_4, в то время как прогрессирующее центральное ожирение прямо коррелирует с увеличением уровня cT_3 независимо от общей жировой массы тела. Необходимо проведение дальнейших исследований для выявления механизмов взаимосвязи функции щитовидной железы с чувствительностью к инсулину и составу тела детей с ожирением.

ГОРМОНЫ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПОЛОВАЯ ФУНКЦИЯ У МУЖЧИН

Ключевые слова: щитовидная железа, эректильная дисфункция, тиреотропный гормон, свободный тироксин, гипертиреоз
Источник: *Corona G., Wu F.C., Forti G. et al.* // Int. J. Androl. – 2012. – Vol. 35. (N 5). – P. 668–679.
PMID: 22834774.

Авторы из Италии провели исследование с целью изучения связи между функцией щитовидной железы и эректильной функцией. Результаты исследования были опубликованы в журнале «International Journal of Andrology».

Роль гормонов щитовидной железы в контроле эректильной функции остается недостаточно исследованной.

Исследование проведено в двух различных когортах субъектов. Первая взята из Европейского исследования старения мужчин (EMAS study), мультицентрового исследования 3369 мужчин в возрасте 40–79 лет (средний возраст 60±11 лет). Вторая когорта представляет случайную выборку 3203 гетеросексуальных пациентов мужского пола (средний возраст 51,8±13,0 лет), амбулаторно наблюдающихся в Клинике андрологии и сексуальных нарушений для больных половой дисфункцией при Флорентийском университете (UNIFI study). В исследовании EMAS всем участникам определяли тиреотропный гормон (ТТГ) и свободный тироксин (cT_4). Уровень ТТГ также определялся всем пациентам исследова-

endo2y13_1-16.indd 6 04.07.2013 18:25:18

ния UNIFI, а уровень cT_4 определяли только в случаях выхода ТТГ за границы референсных значений. Явный первичный гипертиреоз (низкий ТТГ и повышенный cT_4 по референсному интервалу) был обнаружен у 0,3 и 0,2% участников EMAS и UNIFI соответственно. В обеих исследуемых когортах уровни ТТГ оказались связаны с эректильной дисфункцией (ЭД). Явный гипертиреоз ассоциировался с повышенным риском тяжелой ЭД (относительный риск 14 и 16 в исследованиях EMAS и UNIFI соответственно; в обоих случаях $p<0,05$), после корректировки факторов искажения. Подобные связи подтвердились исследованиями «случай–контроль», сравнивавшими рандомизированные по возрасту, индексу массы тела, отношению к курению и измерениями тестостерона группы с явным гипертиреозом и без него. Напротив, никакой связи между первичным гипотиреозом и ЭД не обнаружилось.

Авторы делают вывод, что обследование для исключения ЭД следует проводить у всех пациентов с гипертиреозом. И напротив, оценка функции щитовидной железы не может быть рекомендована в качестве рутинного обследования для всех пациентов с ЭД.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ СКАЛЬПЕЛЬ В ТИРЕОИДЭКТОМИИ: ПРОСПЕКТИВНОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Ключевые слова: тиреоидэктомия, ультразвуковой скальпель, щитовидная железа
Источник: *Docimo G., Ruggiero R., Gubitosi A. et al.* // Ann. Ital. Chir. – 2012. – Vol. 83. (N 6). – P. 491–496.
PMID: 22801381.

Авторы из Италии провели проспективное рандомизированное исследование с целью сравнения полной тиреоидэктомии с использованием ультразвукового скальпеля в противовес стандартной методике с использованием скоб и повязки (СП) в плане безопасности, длительности оперативного вмешательства, общего дренирующего объема, осложнений, длительности госпитализации. Результаты исследования были опубликованы в журнале «Annali Italiani di Chirurgia».

Ультразвуковой скальпель – это хирургический инструмент, использующий высокочастотную механическую энергию, что позволяет одновременно закрывать просвет сосудов и коагулировать ткани.

С января 2008 г. по декабрь 2010 г. 200 пациентов (130 женщин, 70 мужчин; средний возраст 46 лет), прошедших тиреоидэктомию, были рандомизированы на две группы: группа А, где использовалась технология СП, и группу Б, где применялся ультразвуковой инструмент.

Между группами не было достоверных различий по возрасту, полу, показаниям для тиреоидоэктомии, весу и диаметру щитовидной железы, а также гистопатологическому диагнозу, пред- и послеоперационным уровням сывороточного кальция, послеоперационных осложнений и повторного хирургического вмешательства на щитовидной железе. В группе Б наблюдалось существенно снижение оперативного времени (63±9 по сравнению с 85±15 мин, $p<0,001$) и общего дренирующего объема (50±20 по сравнению с 70±25 см^3, $p<0,001$).

Ультразвуковой скальпель – это безопасная, эффективная, полезная и времясберегающая альтернатива традиционной шовной технике при тиреоидэктомии.

Авторы делают вывод об упрощении процесса тиреоидэктомии за счет отсутствия манипуляций со скобами и повязками при достижении эффективного гемостаза. Исследование показывает, что использование ультразвука в хирургии щитовидной железы существенно уменьшает время операции и общий дренирующий объем. Кроме того, сокращаются время госпитализации, послеоперационные боли и кровопотери без увеличения количества осложнений для пациентов, перенесших полную тиреоидэктомию с применением ультразвукового инструмента.

endo2y13_1-16.indd 7 04.07.2013 18:25:18

ПОТРЕБЛЕНИЕ ЙОДА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ АУТОИММУННЫХ НАРУШЕНИЙ И АУТОИММУННОГО ТИРЕОИДИТА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ В ВОЗРАСТЕ ОТ 1 ГОДА ДО 16 ЛЕТ

Ключевые слова:
йод, аутоантитела к щитовидной железе, аутоиммунный тиреоидит, йодурия
Источник:
García-García E., Vázquez-López M.Á., García-Fuentes E. et al. // Eur. J. Endocrinol. – 2012. – Vol. 167. (N 3). – P. 387–392.
PMID: 22728345.

Авторы из Испании провели перекрестное межгрупповое эпидемиологическое исследование с целью определения статуса усвоения йода у детей и подростков в Альмерии (Испания), оценки распространенности носительства аутоантител к щитовидной железе (АТЩ) и аутоиммунного тиреоидита (АИТ) в детском возрасте, а также влияния сопутствующих факторов. Результаты исследования были опубликованы в журнале «European Journal of Endocrinology».

Посредством многоуровневой вероятностной выборки было отобрано 1387 детей и подростков в возрасте от 1 года до 16 лет. Было проведено объективное обследование, включая пальпацию шеи. Был проведен опрос родителей на предмет выяснения пищевых предпочтений, а также социальных и демографических аспектов. Измерены йодурия, свободный тироксин, тиреотропный гормон, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину. АТЩ диагностировалось при выявлении антител в сыворотке крови, а АИТ – когда выявление аутоантител ассоциировалось с нарушением функции щитовидной железы или зобом. Результаты показаны в процентах (с 95% ДИ). Для изучения влияющих факторов использовался метод множественного регрессионного анализа, количественно определяющий отношение с коэффициентом риска (КР) и метод множественной линейной регрессии.

Отмечено среднее значение концентрации йодурии 199,5 мкг/л. Распространенность АТЩ и АИТ – 3,7% (2,4–5,0) и 1,4% (0,4–2,4) соответственно. АТЩ ассоциируется с женским полом (коэффициент риска 2,78; $p<0,001$) и возрастом (коэффициента риска 1,30; $p<0,001$). Йодный статус ассоциируется с потреблением молока и молочных продуктов ($p<0,001$) и овощей ($p=0,021$), а не с употреблением йодированной соли дома ($p=0,1$).

Авторы делают вывод, что обеспечение йодом детей и подростков оптимально. Молоко и молочные продукты представляют наиболее важные источники йода. АИТ распространен в основном среди девочек и более взрослых субъектов.

ЛЕЧЕНИЕ ФИКСИРОВАННЫМИ ДОЗАМИ ТИРОКСИНА БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С БЕССИМПТОМНЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Ключевые слова:
гипотиреоз, тиреотропный гормон, тироксин
Источник:
Seoane Cruz I., Penín Álvarez M., Luna Cano R. et al. //Endocrinol. Nutr. – 2012. – Vol. 59. (N 5). – P. 284 – 287.
PMID: 22445078.

Авторы из Испании провели исследование, в котором женщины с гипотиреозом во время беременности получали фиксированные доза тироксина. Результаты исследования были опубликованы в журнале «Endocrinologia y nutricion».

Гипотиреоз обычно лечат дозами тироксина, рассчитываемыми относительно веса пациента. Однако доказано, что в некоторых случаях, фиксированные дозы полезны для нормализации уровней тиреотропного гормона (ТТГ), что особенно важно при беременности.

68 женщин с диагнозом субклинического гипотиреоза аутоиммунного и неаутоиммунного генеза во время беременности получали фиксированные дозы тироксина 50 мкг/день. Измерения ТТГ предпринимались для выяснения необходимости изменения дозы, которая изменялась на 25 мкг/день, если это было нужно.

При дозе тироксина 50 мкг/день 42% пациентов достигали уровня ТТГ ниже 3 мкЕД/мл, 79,4% достигали уровня ТТГ ниже 4,5 мкЕД/мл и 20,6% имели уровень ТТГ выше 4,5 мкЕД/мл.

Авторы делают вывод, что фиксированная доза тироксина 50 мкг/день неадекватна для значительной части пациенток с гипотиреозом, диагностированным во время беременности, независимо от того, какой референтный уровень ТТГ принимался во внимание: 4,5 или 3 мкЕД/мл. Начальная доза 75 мкг/день, по мнению авторов, более адекватна, однако требуются исследования для выяснения возможности передозировки с подобной дозой.

endo2y13_1-16.indd 8 04.07.2013 18:25:18

ПОВТОРНАЯ ИНЪЕКЦИЯ ТРИАМЦИНОЛОНА ПРИ ЛЕЧЕНИИ РЕТРАКЦИИ ВЕРХНЕГО ВЕКА У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОИД-АССОЦИИРОВАННОЙ ОФТАЛЬМОПАТИЕЙ

Авторы из Китая провели интервенционное контролируемое ретроспективное клиническое исследование для анализа эффективности и безопасности подконъюктивальных инъекций триамцинолона ацетонида (триамцинолона) при лечении ретракции верхнего века при тироид-ассоциированной офтальмопатии. Результаты исследования были опубликованы в журнале «Canadian Journal of Ophthalmology».

Авторами обследовано 23 глаза у 15 пациентов в качестве контрольной группы без лечения и 35 глаз у 21 пациента в группе, получавшей препарат.

В исследуемой группе триамцинолон вводили подконъюктивально в каждое веко по 4 дозы по 20 мг с интервалом в 1 мес. После лечения глаза были разделены на 2 группы, реагирующую и нереагирующую, исходя из улучшения границы дистанции отражения. Пациенты контрольной группы не получали лечения. Глаза регулярно проверялись.

Доля спонтанных улучшений в группе контроля составила 17%. Средний уровень эффективности составил 68,6%. Улучшение ретракции верхнего века составило 2,31 мм (от 0 до 7 мм). Граница дистанции отражения оказалась значительно меньше через 1 мес после начала лечения. Среднее время ретракции века до лечения составляло 4,58 мес в реагирующей группе по сравнению 9,91 мес в нереагирующей группе. В глазах, проявляющих ретракцию верхнего века до 6 мес перед началом лечения, реакция составила 83,3%. Реакция составила 36,4%, когда ретракция века развивалась более 6 мес до процедуры. Толщина мышц в комплексе поднимающая мышца/верхняя прямая мышца значительно уменьшилась после лечения в реагирующей группе (5,13±0,85 мм на повторном осмотре по сравнению с 5,69±0,93 мм на момент включения).

Авторы делают вывод, что повторные подконъюнктивальные инъекции триамцинолона являются эффективным и безопасным лечением ретракции верхнего века в ходе тироид-ассоциированной офтальмопатии.

Ключевые слова: ретракция верхнего века, подконъюктивальные инъекции, триамцинолон
Источник: *Xu D., Liu Y., Xu H., Li H.//* Can. J. Ophthalmol. – 2012. – Vol. 47. (N 1). – P. 34–41.
PMID: 22333849.

РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДВУСТОРОННЕЙ СУБТОТАЛЬНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИИ В СРАВНЕНИИ С ТОТАЛЬНОЙ ТИРЕОИДЭКТОМИЕЙ ПРИ БАЗЕДОВОЙ БОЛЕЗНИ С ПОВТОРНЫМ ОБСЛЕДОВАНИЕМ ЧЕРЕЗ 5 ЛЕТ

Авторы из Польши провели исследования для анализа эффективности субтотальной тиреоидэктомии (СТ) при Базедовой болезни. Результаты исследования были опубликованы в журнале «The British Journal of Surgery».

Участники отбирались независимо от СТ или (тотальной тиреоидэктомии) ТТ и обследовались в течение 5 лет после операции. Основными конечными показателями исследования были распространенность рецидива гипертиреоза и изменения в течении офтальмопатии Грейвса (аутоиммунной офтальмопатии). Вторичными конечными показателями были послеоперационные кратковременные и постоянные парезы возвратного гортанного нерва, послеоперационная гипокальциемия и гипопаратиреоз.

Было включено 200 пациентов, из которых 191 (СТ – 95, ТТ – 96) прошли повторное обследование через 5 лет. Рецидив гипертиреоза выявлен у 9 пациентов после СТ и ни у одного после ТТ (p=0,002). Развитие офтальмопатии Грейвса после СТ наблюдалось у 9 пациентов, а после ТТ их было 7 (p=0,586). Кратковременный гипопаратиреоз имел место у 13 и 25 пациентов соответственно (p=0,047). Постоянный гипопаратиреоз не был диагностирован ни у одного пациента после СТ и у одного после ТТ (p=0,318). Не отмечено разницы при кратковременном или постоянно рецидивирующем поражении гортанного нерва.

Авторы делают вывод, что ТТ в сравнении с СТ при Базедовой болезни предотвращает рецидивы гипертиреоза, но не предотвращает развития офтальмопатии.

Ключевые слова: тиреоидэктомия, базедова болезнь, офтальмопатия Грейвса, гипокальциемия, гипопаратиреоз
Источник: *Barczyński M., Konturek A., Hubalewska-Dydejczyk A. et al. //* Br. J. Surg. – 2012. – Vol. 99. (N 4). – P. 515–522.
PMID: 22287122.

endo2y13_1-16.indd 9 04.07.2013 18:25:18

ВОЗДЕЙСТВИЕ ДЕКОМПРЕССИОННОЙ ХИРУРГИИ ОРБИТЫ НА РЕФРАКЦИЮ И ВНУТРИГЛАЗНОЕ ДАВЛЕНИЕ У ПАЦИЕНТОВ С ТИРЕОИДОРБИТОПАТИЕЙ

Ключевые слова: тиреоидорбитопатия, внутриглазное давление, астигматизм, орбитальная декомпрессия
Источник: *Norris J.H., Ross J.J., Kazim M. et al.* // Eye (Lond.) – 2012. – Vol. 26. (N 4). – P. 535–543.
PMID: 22261739.

Авторы из Великобритании провели проспективное многоцентровое, последовательное исследование с целью изучения воздействия декомпрессионной хирургии орбиты при тиреоидорбитопатии (ТО) как на рефрактивное положение, так и на внутриглазное давление (ВГД). Результаты исследования были опубликованы в журнале «Eye».

Показания к операции включали выраженный проптоз или повреждение роговицы. К критериям исключения относились предыдущая орбитальная операция, глаукома, заболевания роговицы, использование стероидов в течение предыдущих 12 мес или острая нейропатия зрительного нерва. Показатели автоматической рефракции, кератометрии, пахиметрии, экзофтальмометрии Гертеля и ВГД фиксировались за 1 мес до и через 3 мес после операции. ВГД измерялось с использованием Тоно-Пен (среднее из трех показателей) в исходном положении, при взгляде вверх и при взгляде вниз.

Были собраны данные с 52 орбит 33 пациентов (Восточный Гринстед, Нью-Йорк, и Аделаида). Не обнаружено существенной разницы между до- и послеоперационными данными по сфере, цилиндру или центральной толщине роговицы (ЦТР). Среднесферический эквивалент составил –0,43±1,49 D до операции и –0,28±1,52 D после операции. Наиболее крутой меридиан кривой роговицы составил 93,1° до и 94,2° после операции, без существенного различия. Среднее ВГД значительно повысилось при измерении аплантационной тонометрии по Гольдману [2,28 мм рт.ст., (*) p=0,001] и при помощи Тоно-Пен [3,06 мм рт.ст., (*) $p \leq 0{,}0001$]. ВГД, измеренное в положении взгляд вверх, оказалось значительно выше, чем в исходном положении. Регрессионный анализ между изменением ВГД, экзофтальмометрией Гертеля и числом декомпрессионных орбитальных стенок оказался несущественным [(*) – t-критерий Стьюдента].

Авторы делают вывод, что пациенты с ТО, подвергающиеся орбитальной декомпрессии имели в среднем классический астигматизм, не затрагиваемый операцией по орбитальной декомпрессии. ВГД существенно уменьшилось в результате операции по декомпрессии, хотя никакого взаимоотношения между ВГД и степенью декомпрессии не наблюдалось.

ГИПЕРЭКСПРЕССИЯ МЕТАЛЛОТИОНЕИНА I/II: СВОЙСТВО ТИРЕОИДНЫХ ФОЛЛИКУЛЯРНЫХ КЛЕТОК ПРИ БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА

Ключевые слова: внутриглазное давление, лейкоцитарный антиген человека, болезнь Грейвса, металлотионеины
Источник: *Ruiz-Riol M., Martínez-Arconada M.J., Alonso N. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. (N 2). – P. 446–454.
PMID: 22090273.

Авторы из Испании опубликовали результаты исследования металлотионеинов при болезни Грейвса в журнале «The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism».

Одной отличительной чертой аутоиммунного тиреоидного заболевания является несоразмерная экспрессия молекул класса II лейкоцитарного антигена человека (HLA) тиреоидными фолликулярными клетками. Металлотионеины (МТ) представляют мелкие белки, индуцированные развитием тканевого стресса, которые могут способствовать восстановлению гомеостаза воспаленных тканей и относительно которых было обнаружено, что они увеличиваются при транскриптомном анализе клеток желез, при болезни Грейвса (БГ).

Чтобы определить роль МТ в патогенезе БГ проанализированы выделение и распределение МТ-I и МТ-II в ББ пораженных щитовидных железах (n=14) по сравнению с другими заболеваниями щитовидной железы (n=20) и нормальными щитовидными железами (n=5). Были применены двухцветная иммунофлуоресцентная и полуколичественная морфометрия. Взаимосвязь между выделением МТ и HLA класса II проанализирована по степени их ко-локализации в биоптатах БГ, а также проведено сравнение индуцированной *in vitro* кинетики и экспрессии этих молекул в линии тиреоидных клеток HT93 с количественными характеристиками ПЦР с обратной транскриптазой и цитометрии потока с использованием γ-интерферона и цинка в качестве стимулов.

МТ явно чрезмерно выделялись у 9 из 14 БГ желез. Распределение выделения МТ при БГ оказалось почти противоположным относительно HLA класса II. Анализы МТ в лабораторных условиях и HLA класса II продемонстрировали, что МТ индуцировался более медленно и на более низком уровне, чем HLA. Более того, основной стимулятор ТМ, цинк, уменьшает выделение класса II, стимулированное γ-интерфероном.

Авторы делают вывод, что МТ и HLA класса II играют весьма разные роли в аутоиммунном процессе, воздействуя на щитовидную железу, указывая на возможную роль МТ как маркера клеточного стресса и восстановления гомеостаза при БГ.

endo2y13_1-16.indd 10 04.07.2013 18:25:18

ИСХОД ОРБИТОПАТИИ ГРЕЙВСА ПОСЛЕ ПОЛНОЙ АБЛЯЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ГЛЮКОКОРТИКОИДНОГО ЛЕЧЕНИЯ: ПРОДОЛЖЕНИЕ РАНДОМИЗИРОВАННОГО КЛИНИЧЕСКОГО ИСПЫТАНИЯ

Авторы из Италии провели рандомизированное исследование с целью анализа исхода орбитопатии Грейвса (ОГ) в течение длительного отрезка времени. Результаты исследования были опубликованы в журнале «The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism».

Полная абляция щитовидной железы [тиреоидэктомия плюс ^{131}I] ассоциируется с лучшим исходом ОГ в сравнении с отдельно взятой тиреоидэктомией, как отмечено наблюдением вскоре (9 мес) после глюкокортикоидного (ГК) лечения.

Исследование проводилось в консультативном клиническом центре на 52 из ранее обследованных 60 пациентов с ОГ от легкой до среднетяжелой формы.

Пациенты, выбранные случайным образом для проведения тиреоидэктомии (ТЭ) или полной абляции щитовидной железы и прошедшие лечение ОГ, были вторично обследованы в 2010 г.: через 88,0±17,7 мес после ГК, причем в промежутке они прошли повторное офтальмологическое обследование.

Основные измерения результатов включали: 1) исход ОГ; 2) время до лучшего из возможных исходов ОГ и улучшения ОГ и 3) дополнительное лечение.

Исход ОГ к концу повторного обследования был одинаков в обеих группах. Однако время, потребовавшееся для наиболее благополучного из возможных исходов, оказалось больше для группы ТЭ (24 по сравнению с 3 мес, p=0,0436), так же, как и время, потребовавшееся для улучшения ОГ (60 по сравнению с 3 мес, p=0,0344), дополнительное лечение назначалось одинаковому количеству пациентов каждой группы (ТЭ, 28%, полная абляция щитовидной железы, 25,9%), но это оказало положительное действие в большей степени на группу ТЭ (28 по сравнению с 3,7%, p=0,0412).

Авторы делают вывод, что по сравнению с отдельно примененной тиреоидэктомией полная абляция щитовидной железы позволяет достигнуть наилучшего из возможных исходов и улучшения ОГ за более короткий промежуток времени.

Ключевые слова: орбитопатия Грейвса, глюкокортикоиды, тиреоидэктомия, абляция щитовидной железы
Источник: *Leo M., Marcocci C., Pinchera A. et al.* // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97. (N 1). – P. E44–E48.
PMID: 22031515.

БЛАГОТВОРНОЕ ВЛИЯНИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТИЛЯ ЖИЗНИ НА СТРОЕНИЕ ТЕЛА И ФУНКЦИЮ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

Авторы из Италии провели исследование воздействия снижения веса на функцию щитовидной железы и ее структуру у детей с ожирением. Результаты исследования были опубликованы в журнале «Journal of Endocrinological Investigation».

При ожирении отмечались случаи различия в функции щитовидной железы и ее структуре. Функция возвращается к норме после снижения веса, но данные о структуре отсутствуют.

В исследовании участвовали 72 ребенка с избыточным весом и ожирением. Измерение свободного трийодтиронина (сT_3), свободного тироксина (сT_4), тиреотропного гормона (ТТГ), антитиреоидных антител и УЗИ щитовидной железы были проведены на начальном этапе (фаза 1) и по истечению периода 1,8±1,0 лет после изменения стиля жизни, примененного в качестве лечения (фаза 2).

Величина стандартного отклонения роста, индекса массы тела, общая масса жира были неизменными для обеих фаз. Процент массы свободной от жира значительно уменьшился (p<0,05). Коэффициент обхват талии/рост уменьшился значительно (0,6±0,1 по сравнению с 0,5±0,1; p<0,05), а также отношение талия/бедра (0,9±0,1 по сравнению с 0,8±0,1; p<0,05). Во время фазы 1 ТТГ составлял 2,8±1,7 мЕд/л, во время фазы 2 – 2,2±0,9 мЕд/л (p<0,05); у 17,2% детей отмечен уровень ТТГ выше нормы (3,6 mU/l) во время фазы 1 и 6,2% во время фазы 2. Во время фаз 1–2 сT_4 составил 10,8±2,2 и 10,7±1,9 пг/мл соответственно, а сT_3 – 4,4±1,3 и 3,9±1,1 пг/мл (p<0,05) соответственно. Объем щитовидной железы составлял –0,5±0,8 и –0,5±1 величины стандартного отклонения в фазы 1 и 2 соответственно. Были отмечены незначительные изменения структуры щитовидной железы в лучшую сторону.

Авторы делают вывод, что более здоровый стиль жизни улучшает строение тела, функцию щитовидной железы и ее структуру.

Ключевые слова: индекс массы тела, ожирение, трийодтиронин, свободный тироксин, тиреотропный гормон, антитиреоидные антитела
Источник: *Radetti G., Longhi S., Baiocchi M. et al.* // J. Endocrinol. Invest. – 2012. – Vol. 35. (N 3). – P. 281–285.
PMID: 21623157.

endo2y13_1-16.indd 11 04.07.2013 18:25:18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией *diabetes mellitus*

А.С. Аметов

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

Распространенность избыточной массы тела и ожирения неуклонно растет. В то же время стремительное распространение ожирения способствует нарастанию заболеваемости сахарным диабетом типа 2. В течение многих десятилетий изучаются нарушения углеводного и жирового обмена, однако только в последние годы ученые приблизились к пониманию взаимосвязи между ожирением и сахарным диабетом. Патогенетической основой может служить механизм липотоксичности. Программа ВЕСНА стала первым серьезным шагом по управлению и профилактике рисков применения лекарственных препаратов для лечения ожирения и избыточной массы тела.

Ключевые слова: избыточная масса тела, ожирение, сахарный диабет типа 2, свободные жирные кислоты, Редуксин

Report about the VESNA program. Effective treatment of obesity – the way to combat the epidemic of *diabetes mellitus*

A.S. Ametov

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Prevalence of overweight and obesity is growing steadily. At the same time, the rapid spread of obesity contributes to the increase of the incidence of diabetes type II. Disorders of carbohydrate and lipid metabolism are studied for many decades, but only in recent years scientists closer to understanding the relationship between obesity and diabetes. The mechanism of lipotoxicity may be a pathogenetic basis. The VESNA program became the first serious step on the management and prevention of risks of using drugs for the treatment of obesity and overweight.

Key words: overweight, obesity, diabetes mellitus type 2, free fatty acids, Reduksin

endo2y13_1-16.indd 12 04.07.2013 18:25:18

Распространенность избыточной массы тела и ожирения неуклонно растет, в настоящее время с этой проблемой сталкиваются не только в высокоразвитых странах, но и в странах со средним и даже низким уровнем дохода на душу населения [1, 2]. По данным ВОЗ, в 2008 г. более 1,7 млрд взрослого населения в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточного веса, из них свыше 500 млн имели ожирение [3]. В 2010 г. более 40 млн детей в возрасте до 5 лет страдали от избыточного веса. К 2025 г., по прогнозам экспертов ВОЗ, количество лиц с ожирением увеличится практически в 2 раза [3]. Высокие темпы роста и широкая распространенность данного заболевания позволили назвать ожирение новой неинфекционной эпидемией. В России уже сейчас распространенность избыточной массы тела/ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин [4]. Эта цифра неуклонно растет, и сегодня по распространенности ожирения мы приближаемся к лидерам печального рейтинга, в частности к США. Стремительное распространение ожирения способствует нарастанию заболеваемости сахарным диабетом (СД) типа 2. По данным экспертов IDF в 2011 г., этим заболеванием страдали 366 млн человек, 4,6 млн умерли от ассоциированных заболеваний, 465 биллионов долларов затрачено на здравоохранение в этой сфере [5]. По различным данным, 80–85% больных СД имеют ожирение [6]. В нескольких исследованиях было показано, что взаимосвязь между ожирением и инсулиннезависимым СД более выражена у людей с абдоминальным и висцеральным ожирением по сравнению с периферическим ожирением [4].

Нарушения углеводного и жирового обмена изучаются в течение многих десятилетий, однако только в последние годы ученые приблизились к пониманию взаимосвязи между ожирением и СД. Патогенетической основой может быть механизм липотоксичности [4]. Впервые данный термин был предложен R. Unger в 2003 г. для описания токсичных эффектов свободных жирных кислот (СЖК) в тканях, участвующих в метаболизме глюкозы [7]. В исследованиях *in vitro* хроническое повышение СЖК (преимущественно пальмитиновой, линоленовой и стеариновой кислот) приводило к ингибированию глюкозостимулированной секреции инсулина, потере чувствительности β-клеток и последующему их апоптозу, а также развитию инсулинорезистентности в печени и мышцах.

В настоящее время предполагается, что избыточное накопление СЖК в нежировых тканях является основной причиной развития метаболического синдрома. В условиях повышенного поступления в организм пищи, насыщенной жирами и углеводами, стимулируется секреция инсулина, который в свою очередь активирует липогенез и отложение СЖК в жировой ткани. Однако имеется генетически детерминированный предел способности накапливать липиды, и когда объем жировой ткани достигает максимума, избыток СЖК начинает поступать в печень и мышцы, запуская различные патогенетические механизмы. Инсулинорезистентность, обычно рассматриваемая в качестве этиологического фактора нарушений углеводного обмена, может стать вторичным компенсаторным изменением в органах и тканях, необходимым для ограничения поступления энергетического субстрата в клетку, насыщенную СЖК. В данной модели развития событий липотоксичность выступает центральным механизмом, запускающим нарушение углеводного и жирового обмена

Под воздействием СЖК в жировой ткани образуются более крупные адипоциты, резистентные к действию инсулина, инициируется процесс местного воспаления, увеличивается секреция провоспалительных цитокинов, что способствует развитию нечувствительных жировых клеток. У лиц с ожирением адипоциты секретируют относительно большое количество фактора некроза опухоли-α (ФНО-α). Показано, что ФНО-α нарушает передачу сигнала инсулина в мышечной и жировой ткани и тем самым может способствовать развитию инсулинорезистентности.

При изучении влияние СЖК на β-клетку было выявлено несколько патологических механизмов. Так, воздействие высокого уровня СЖК на культуру β-клеток и изолированные островки приводит к потере первой фазы глюкозостимулированной секреции инсулина (ГССИ), ингибированию экспрессии гена инсулина, ускорению апоптоза в β-клетках, повышению синтеза церамидов и активации оксидативного стресса. Таким образом, влияние СЖК на поджелудочную железу, вероятно, является одним из основных факторов нарастающего снижения массы β-клеток и прогрессировании СД 2.

СЖК блокируют ингибирующий эффект инсулина на глюконеогенез в печени, что сопровождается увеличением продукции глюкозы и развитием гипергликемии. Кроме того, повышение уровня СЖК замедляет метаболизм инсулина в печени, что способствует развитию гиперинсулинемии. Повышение в плазме СЖК вызывает иснулинорезистентность в печени путем ингибирования трансдукции сигнала инсулина. У пациентов с СД 2 увеличения концентрации в плазме СЖК сопровождаются повышением плазменного уровня глюкагона и чувствительности печени к активации гликогенолиза. Дополнительным негативным эффектом СЖК в печени является активация апоптоза гепатоцитов, что способствует развитию стеатогепатоза. Гибель гепатоцитов и насыщение печени липидами лежат в основе развития инсулинорезистентности, а нарушение механизмов глюконеогенеза и гликогенолиза способствует развитию гипергликемии.

Кроме того, предполагается, что, кроме воздействия на печень, СЖК ингибируют сигналы инсулина в мышечной ткани. Повышенные концентрации СЖК могут вызвать резистентность к инсулину в мышцах с помощью нескольких механизмов, связанных с изменениями в различных внутриклеточных сигнальных молекулах, которые оказывают ингибирующее действие на систему сигнализации инсулина, транспорт глюкозы, фосфорилирование глюкозы и гликогенсинтазы.

СЖК оказывают токсичное влияние на основные органы и ткани, вовлеченные в нарушение углеводного обмена, вызывая развитие и прогрессирование инсулинорезистентности и дисфункции β-клеток. У большинства пациентов с ожирением механизм липотоксичности включается уже с ранних этапов развития заболевания

endo2y13_1-16.indd 13 04.07.2013 18:25:18

и играет важную роль в патогенезе нарушения углеводного обмена. Подчеркивая ключевую роль висцерального ожирения и липотоксичности в развитии СД 2, можно использовать термин *«diabetes mellitus»*. Для предотвращения распространения этой неинфекционной эпидемии требуются разработка и внедрение общенациональных программ по снижению и контролю массы тела.

В мае 2013 г. были подведены итоги Всероссийской наблюдательной неинтервенционной программы мониторинга безопасности применения препарата Редуксин® (сибутрамин + МКЦ) для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшения веса при 6-месячном курсе медикаментозной терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике (ВЕСНА), которая проводилась при поддержке компании Промомед.

Мультицентровая фармакоэпидемиологическая программа ВЕСНА проходила в условиях повседневной отечественной медицинской практики лечения ожирения, то есть применялись только рутинные методы обследования пациентов. Препарат Редуксин назначался только в соответствии с инструкцией.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В программе приняли участие 1520 врачей различных специальностей: эндокринологи, терапевты, гастроэнтерологи, гинекологи, неврологи и кардиологи из 52 городов России от южных регионов до Сибири.

В программе ВЕСНА были поставлены следующие цели: мониторинг безопасности 6-месячного применения Редуксина в рутинной клинической практике, а также оценка влияния 6-месячной терапии Редуксином на состояние здоровья и качество жизни пациентов, получавших сибутрамин в ходе первичных и повторных курсов медикаментозной терапии алиментарного ожирения.

В наблюдательную программу были включены мужчины и женщины от 18 до 60 лет с диагнозом алиментарное ожирение как принимавшие, так и не принимавшие ранее сибутрамин. Некоторые из них ранее получали другие виды терапии по поводу ожирения или принимали процедуры, направленные на снижение веса. Требовалось получение письменного информированного согласия пациента на предоставление персональных данных.

В программу не включали пациентов, имевших противопоказания и ограничения к применению Редуксина, согласно инструкции по медицинскому применению препарата, пациентов, принимавших участие в других клинических исследованиях лекарственных препаратов за 30 дней до включения в программу ВЕСНА, пациентов, не способных выполнять рутинные визиты к врачу в течение 6 мес, а также пациентов, принимавших препараты, содержащие сибутрамин, более 6 мес перед включением в программу, пациентов с плохой переносимостью сибутрамина в суточной дозе 10 мг или принимавших более 15 мг сибутрамина в сутки в анамнезе.

Эффективность препарата Редуксин оценивалась по динамике индекса массы тела (ИМТ), антропометрических показателей (масса тела, окружность талии) и пищевого поведения.

Препарат применяли согласно инструкции в суточной дозе 10–15 мг.

Для контроля безопасности препарата Редуксин и влияния на сердечно-сосудистую систему регулярно измеряли артериальное давление и частоту сердечных сокращений. В динамике оценивали лабораторные показатели (липидограмму плазмы крови, уровень глюкозы в плазме крови, общий билирубин, общий белок, АЛТ, АСТ), регистрировали частоту возникновения и тип нежелательных явлений, а также оценка качества жизни и субъективного самочувствия пациентов.

В программу ВЕСНА планировалось включить более 10 000 пациентов, набор пациентов проводили в течение года. Планируемая длительность лечения Редуксином – 6 мес у каждого пациента.

При статистической обработке полученных данных использовали следующие методы: для показателей эффективности и безопасности статистическая значимость изменений тестировали с помощью непараметрического подхода – критерия знаковых рангов Вилкоксона. Для оценки относительных изменений лабораторных показателей: параметрический подход – одновыборочный *t*-критерий Стьюдента. Вероятность ошибки I рода (двусторонний уровень значимости) устанавливали на уровне 5% для всех сравнений. Все данные представлены как среднее арифметическое ± стандартное отклонение.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Итоговое количество и исходные характеристики пациентов

За год в программу ВЕСНА было включено 34 719 пациентов из 52 городов России. Наибольшее количество пациентов (43%) проживали в Москве и Московской области.

Все пациенты соответствовали критериям включения. Женщин было 56,9% (18 679), мужчин – 43,1% (14 149). Средний возраст пациентов 40,17±11,4 лет.

Исходные характеристики популяции наблюдения: ИМТ – 34,60±4,76 кг/м^2 (25,00–64,81), масса тела – 95,79±14,88 кг (60,00–210,00 кг), окружность талии – 103,83±14,43 см (60,00–190,00 см).

28,6% пациентов, принимавших участие в программе, имели сопутствующие заболевания: контролируемую артериальную гипертензию – 8,6%, другие сердечно-сосудистые заболевания – 1,1%, сахарный диабет – 11,4%, у 6,1% пациентов были выявлены сопутствующие заболевания желудочно-кишечного тракта. У 71,4% пациентов сопутствующих заболеваний не зарегистрировано.

Приверженность наблюдению и лечению по программе Весна составила 90,7% из числа всех пациентов. Общая длительность приема препарата Редуксин для 1 пациента составляла около 6 мес.

Динамика индекса массы тела, окружности талии, массы тела, пищевого поведения

До начала лечения преобладала группа с ИМТ 30–34,9 (47,0%), после 6 мес терапии препаратом Редуксин наиболее многочисленной стала группа с ИМТ 25–29,9 (48%).

endo2y13_1-16.indd 14 04.07.2013 18:25:18

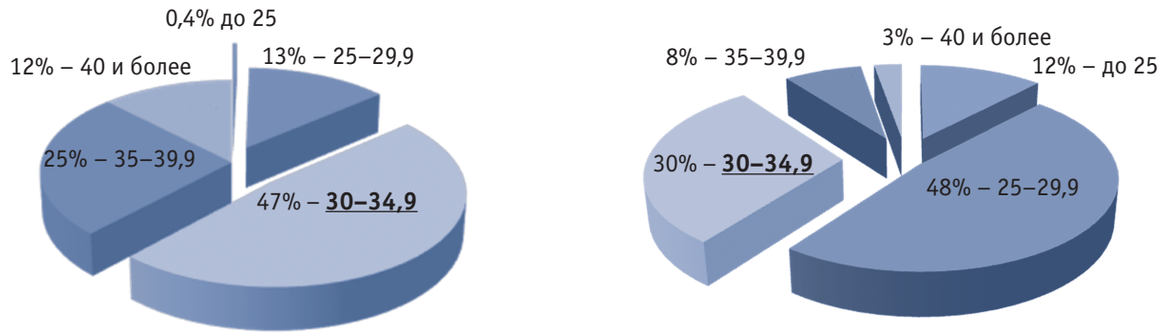


Рис. 1. Распределения пациентов по индексу массы тела до лечения и после 6 мес терапии

Уменьшение окружности талии составило 10,4%, уменьшение массы тела – 14,3%.

При условном делении всех пациентов, наблюдающихся у врача в течение программы, на группы по пищевому поведению зарегистрировано значительное изменение численности каждой группы (см. таблицу).

Показатель	До начала участия в наблюдательной программе, %	После 6-месячной терапии Редуксином, %
Нет чувства голода (параметр расценивать, как испытывают контролируемое чувство голода)	4	77
Испытывают чувство голода несколько раз в день	53	22
Испытывают чувство голода постоянно	42	1

Динамика изменения дозы препарата Редуксин

Во время проведения наблюдательной программы начальной дозой для 89,7% наблюдавшихся пациентов стала доза 10 мг, количество пациентов, которые нуждались в повышении дозы с 10 до 15 мг в ходе 6-месячной терапии, составило 71,4% (21 269).

Начальная доза 15 мг была использована у 2533 (7,7%) пациентов. Количество пациентов, которым доза была понижена с 15 до 10 мг, составило 3% (920).

Количество пациентов, которым подобранная изначально доза не нуждалась в последующей коррекции, составило 6643 (22,3%).

Оценка влияния на лабораторные показатели

Отмечено благоприятное изменение показателей липидограммы, увеличение антиатерогенных липопротеидов ЛПВП на 14%, снижение триглицеридов на 14% и ЛПНП и общего холестерина на 13%.

Безопасность Редуксина

При оценке динамики показателей сердечно-сосудистой деятельности (АД и ЧСС) было зарегистрировано снижение систолического артериального давления (САД) в среднем на 3,78 мм рт.ст., диастолического артериального давления (ДАД) в среднем на 2,75 мм рт.ст., снижение ЧСС в среднем составило 3 уд/мин.

Общее количество пациентов, имевших нежелательные явления, – 921 человек (2,8%). Серьезных нежелательных явлений не выявлено. Наибольшее количество нежелательных явлений составили единичные неповторяющиеся нежелательные явления (29%). Среди более частых нежелательных явлений у 10% пациентов были жалобы на сухость во рту, у 9% запоры и у 9% головная боль, у 8% нарушения сна. Как правило, эти явления были выражены в слабой степени и уменьшались по мере продолжения приема препарата. У подавляющего большинства больных не потребовалось отменять препарат из-за нежелательных явлений.

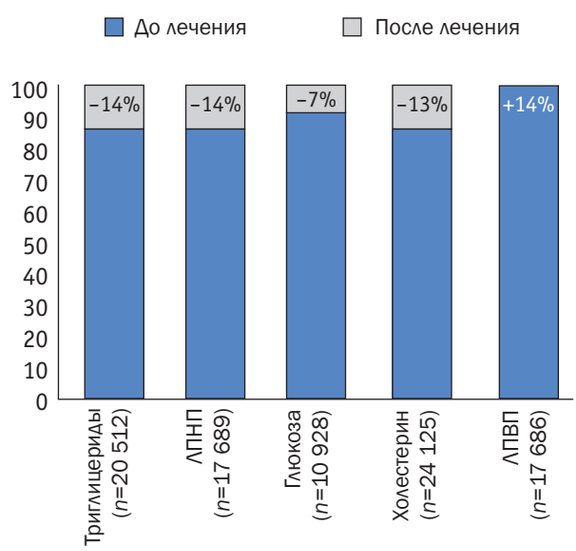


Рис. 2. Изменение показателей липидограммы до и после лечения препаратом Редуксин®

endo2y13_1-16.indd 15
04.07.2013 18:25:18

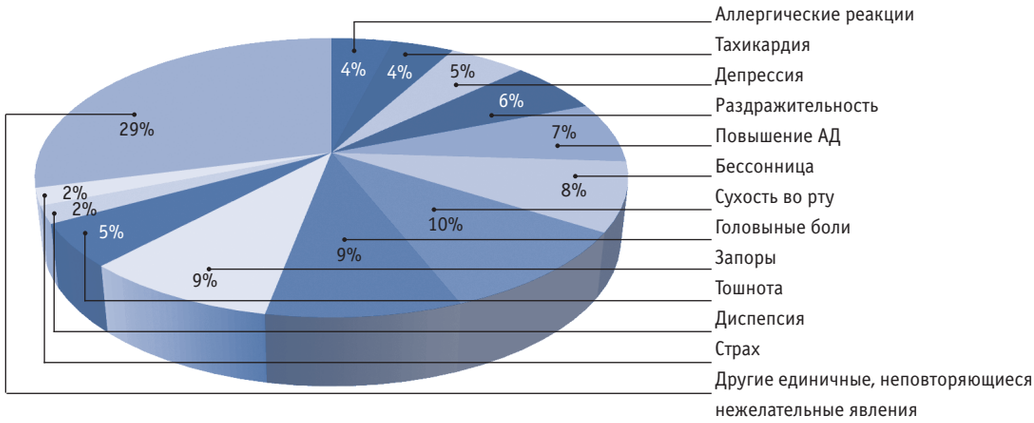


Рис. 3. Виды нежелательных явлений у пациентов после применения препарата Редуксин®

Досрочно завершили участие в программе 281 пациента по различным причинам: нежелательные явления – 0,83%, из-за недостаточной эффективности – 0,21%, отказ от лечения по другим причинам, например из-за высокой стоимости препарата – 0,02%, планируемой беременности – 0,08%.

Наблюдательная программа ВЕСНА во многом содействовала внедрению практики рациональной терапии лекарственными препаратами, содержащими сибутрамин, в России. Контроль обоснованности назначения препарата врачами, а также необходимость систематической оценки состояния пациента в процессе лечения способствовали профилактике целого ряда осложнений фармакотерапии ожирения (злоупотребление препаратом, необоснованное назначение и др.). Программа стала первым серьезным шагом по управлению и профилактике рисков применения лекарственных препаратов для лечения ожирения и избыточной массы тела. Обучение и постоянный контакт со специалистами здравоохранения, активный мониторинг безопасности, пострегистрационные исследования являются неотъемлемыми требованиями вывода на рынок новых лекарственных средств в США и Европе.

В текущем году компания Промомед продолжила практику наблюдательных программ и, совместно с ФГБУ ЭНЦ МЗ РФ начала широкомасштабную Всероссийскую наблюдательную неинтервенционную программу мониторинга безопасности применения препарата Редуксин (сибутрамин + МКЦ) для снижения веса при терапии больных с алиментарным ожирением в клинической практике (ПримаВера). Цель программы – мониторинг эффективности и безопасности терапии Редуксином®, а также содействие внедрению рациональных подходов терапии ожирения. Таким образом, создается прекрасная практика преемственности при проведении программ по профилактике и управлению рисками терапии препаратами сибутрамина. Важным компонентом программы ПримаВера является образовательный модуль, нацеленный на формирование навыков обоснованного назначения лекарственных препаратов для лечения ожирения, а также эффективного контроля состояния пациентов, получающих данную терапию. Проведение подобных программ с последующим распространением практики лечения ожирения позволит не только улучшить качество жизни больных с избыточным весом, но и предотвратит надвигающуюся на Российскую Федерацию эпидемию *diabetus mellitus*.

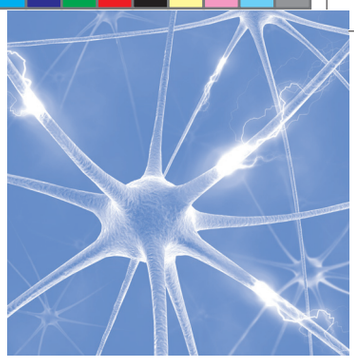
ЛИТЕРАТУРА

1. *Eckel R.H., York D.A., Rossner S. et al.* VII Prevention Conference Obesity, a Worldwide Epidemic Related to Heart Disease and Stroke. Executive Summary // Circulation. – 2004. – Vol. 110. – P. 2968–2975.
2. *Banack H.R., Kaufman J.S.* The «obesity paradox» explained // Epidemiology. – 2013. – Vol. 24, N 3. – P. 461–462.
3. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/
4. *Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. – М., 2012. – С. 14–39.
5. *Hammond R.A., Levine R.* The economic impact of obesity in the United States // Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy. – 2010. – Vol. 3. – P. 285–295.
6. *Аметов А.С.* Факторы риска сахарного диабета. Роль ожирения // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 27. – С. 1477–1480.
7. *Unger R.H.* Lipotoxic Diseases // Annu. Rev. Med. – 2002. – Vol. 53. – P. 319–336.

endo2y13_1-16.indd 16 04.07.2013 18:25:18

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сердечно-сосудистые риски при сахарном диабете



А.С. Аметов[1], Е.Я. Парнес[2], Н.А. Черникова[1], Е.А. Ермакова[1]

[1] ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
[2] Центральная клиническая больница гражданской авиации, Москва

Была доказана прямая связь между сахарным диабетом и развитием сердечно-сосудистых осложнений. На настоящий момент установлено, что гипергликемия, гипогликемия, большая суточная вариабельность гликемии и диабетической автономной полинейропатии повышают риск внезапной сердечной смерти. При этом недавние исследования показали 30% повышение числа гипогликемий на фоне интенсивного режима терапии с сопутствующим увеличением массы тела, что делает обоснованным более мягкий пошаговый подход к интенсификации сахароснижающей терапии, обусловливающий выбор препаратов с низким риском развития гипогликемии и индивидуальный подход к установке целевых уровней гликемического контроля.

Ключевые слова: гипергликемия, гипогликемия, сахарный диабет, сердечно-сосудистые осложнения, диабетическая автономная полинейропатия

Cardiovascular risks in diabetes

A.S. Ametov[1], E.Ya. Parnes[2], N.A. Tchernikova[1], E.A. Ermakova[1]

[1] Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow
[2] Central Clinical Hospital of Civilian Aviation, Moscow

There is a clear-cut relationship between diabetes and cardiovascular disease. Currently established that hyperglycemia, hypoglycemia, big daily glucose fluctuations and diabetic autonomous polyneuropathy increase the risk of sudden cardiac death. New research shows increase of number of hypoglycemia against heavy-duty therapy with accompanying increased body weight on 30%. That is why it is reasonable to provide more gentle step-by-step approach for intensifying of glucose lowering therapy that determine the choice of drugs with lower risk of hypoglycemia and an individual approach for target levels for glycemic control setting.

Key words: hyperglycemia, hypoglycemia, diabetes, cardiovascular complications, diabetic autonomous polyneuropathy

endo2y13_17-24_CMYK.indd 1 05.07.2013 12:53:20

Сахарный диабет (СД) в современном мире является одной из важнейших медико-социальных проблем. По предварительным данным, число больных к 2025 г. достигнет 333 млн человек, и это только выявленные пациенты. Средняя продолжительность жизни пациентов с СД на 10 лет меньше, чем без нарушения углеводного обмена [1]. Основная причина смерти у пациентов с СД – сердечно-сосудистые заболевания. В структуре кардиоваскулярной смертности внезапная сердечная смерть составляет около 50%. Связь диабета и внезапной сердечной смерти лежит в аритмогенном характере сахарного диабета [2]. Частота встречаемости синусовой тахикардии при СД 2 43,1% (против 27,3%), суправентрикулярной экстрасистолии – 15,5% (против 9,1%), пароксизмальных форм фибрилляции предсердий 8,6% против единичных [3, 4]. Последняя из перечисленных форм нарушения ритма увеличивает риск смерти в 1,8–2 раза [5, 6] у пациентов с СД 2 в сравнении с пациентами без нарушения углеводного обмена. Структура нарушения ритма у пациентов с СД 2 может быть представлена следующим образом: 90–97% суправентрикулярная экстрасистолия, 60–68% желудочковая экстрасистолия, 12–30% различные пароксизмальные тахикардии [7].

Увеличение сердечно-сосудистой смертности на фоне СД можно объяснить несколькими причинами: гипергликемией, гипогликемией, резкими перепадами гликемии в течение суток, дезорганизацией автономной нервной системы со снижением парасимпатической защиты. Кроме того, имеются специфические изменения миокарда: гипертрофии кардиомиоцитов, диффузный склероз интерстициальной ткани, появление большого количества незрелых эластических волокон, накопление гликогена, липидная инфильтрация кардиомиоцитов, микромитохондриоз, резкое расширение саркоплазматического ретикулума, гиперплазия комплекса Гольджи, локальный миоцитолиз [8]. Помимо описанных изменений условиями для возникновения аритмии служит раннее развитие атеросклероза с формированием очаговых зон фиброза, что создает основу для формирования феномена reentry [9–11]. На фоне СД происходит раннее развитие диастолической дисфункции левого желудочка (ЛЖ), что приводит к увеличению левого предсердия, повышая вероятность аритмий [12]. Кроме того, на фоне диабета в кардиомиоцитах происходит снижение белков – переносчиков GLUT-4 и GLUT-1, за счет чего снижается поступление глюкозы внутрь клетки, что приводит к развитию энергетического голода, нарушению работ АТФ-зависимых калиевых каналов, повышенной аритмогенной активности [13]. В условиях дефицита инсулина в жировой ткани повышается процесс липолиза, возникает гиперпродукция жирных кислот с активизацией перекисного окисления липидов [14]. Образовавшиеся токсические продукты оказывают повреждающее действие на сердце и повышают чувствительность кардиомиоцитов к катехоламинам, создавая метаболический субстрат для электрической нестабильности миокарда. Гиперинсулинемия, характерная для СД 2, приводит к активации симпатической нервной системы [15]. Таким образом, морфологические изменения миокарда в совокупности с биохимическими на фоне СД создают основу для увеличения вероятности развития нарушений ритма и, соответственно, кардиоваскулярной смертности.

На настоящий момент доказана связь СД с сердечно-сосудистыми осложнениями. В исследовании DECODE было выявлено, что повышение уровня гликемии более 8 ммоль/л повышает риск развития сердечно-сосудистой патологии в 2 раза. Исследование M. Coutinho (1999), в которое было включено 95 783 человека, проводимое в течение 12 лет, показало, что повышение уровня гликемии до 7,8 ммоль/л сопровождается повышением риска сердечно-сосудистых событий в 1,58 раз [16].

Для ответа на вопрос: «Может ли контроль гликемии уменьшить частоту сердечно-сосудистых событий», было проведено несколько исследований (UKDP (1978), UKPDS (1998), Service (1983), VACSDM (1995), Kumamoto (2000), Bagg (2001), IDA (2009), VADT (2009), REMBO (2008), ADVANCE (2008), ACCORD (2008)), DCCT, EDIC [17,193,18–23]. Эти исследования не смогли доказать положительного влияния интенсивного контроля на уменьшение сердечно-сосудистых осложнений. Кроме того, приведенные выше исследования выявили достоверно значимое увеличение количества гипогликемий (p<0,001) на 30% у пациентов с СД 2 [19–23].

Особенно показательными являются результаты исследования ACCORD, которое было досрочно закончено в связи с увеличением смертности в группе интенсивного контроля. Отрицательное влияние интенсивного контроля было также продемонстрировано в исследованиях NICE-SUGAR [2], ACLS и SAHS [1], Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle [AusDiab], Kosiborod и соавт. Также в ретроспективном анализе базы данных США, где оценивалась связь между уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) и смертностью, были проанализированы данные 48 000 пациентов с СД 2 за 20 лет: пациенты с уровнем HbA1c<6,7% или >9,9% имели более высокую смертность, чем пациенты со средним уровнем HbA1c [4]. В других исследованиях в противовес вышеуказанному не было получено отрицательного влияния интенсивного режима сахароснижающей терапии на сердечно-сосудистую смертность, к таким исследованиям можно отнести ADVANCE, DCCT [17], VADT [18], BARI 2D [19], DIGAMI2 [20], хотя в этих исследованиях на фоне интенсивной терапии значимо увеличивалась частота гипогликемий. Полученные данные можно объяснить разницей в интенсивности терапии: так, в исследовании ACCORD целевой уровень HbA1c (6,4%) был достигнут за 1 год, в то время как в исследовании ADVANCE – за 3 года, при этом изначально уровень гликемического контроля хуже был в исследовании ACCORD (HbA1c=8,3% в сравнении с 7,5% в исследовании ADVANCE). Длительность СД также была дольше в исследовании ACCORD (10 лет). Основной причиной увеличения смертности на фоне интенсивного режима терапии считают увеличение частоты гипогликемий. Американская диабетическая ассоциация (АДА) определила гипогликемию как любое снижение уровня глюкозы кро-

endo2y13_17-24_CMYK.indd 2 05.07.2013 12:53:21

ви, которое может принести потенциальный вред, с порогом глюкозы плазмы <3,9 ммоль/л с симптомами или без в результате активации нейроэндокринной контрегуляции, которая является защитной реакцией организма.

Влияние гипогликемии на увеличение сердечно-сосудистой смертности можно объяснить несколькими механизмами:

- изменением реологии (повышение коагуляции крови за счет активизации VIII фактора свертываемости и фактора Виллебранда, с увеличением количества эритроцитов, приводящих к повышению вязкости крови);
- повышением концентрации эндотелина, С-реактивного белка;
- активизацией симпатоадреналовой системы: в результате чего увеличиваются ЧСС, артериальное давление, развивается катехоламин-индуцированная гипокалиемия, провоцирующие развитие аритмий;
- усилением вазоконстрикции и уменьшением вазодилатации [30], что приводит к нарушению кровоснабжения миокарда, гипоксии, увеличивая риск возникновения аритмии;
- в условиях недостатка глюкозы происходит снижение продукции АТФ, усиливающее энергетический голод и гипоксию, в свою очередь приводящей к удлинению интервала QT, снижению вариабельности ритма сердца (ВРС), что может провоцировать развитие аритмии [31, 32];
- перенесенная гипогликемия снижает адаптивные возможности организма к стрессовым ситуациям.

Одновременное мониторирование ЭКГ и гликемии дало возможность определить механизмы, в результате которых гипогликемия приводит к увеличению сердечно-сосудистой смертности.

На фоне гипогликемии были выявлены изменения на ЭКГ: удлинение интервала QT, депрессия сегмента ST [37–41], снижение ВРС [42]. В свою очередь удлинение интервала и увеличение дисперсии QT приводит к развитию полиморфной желудочковой тахикардии (torsade de pointes) и увеличению риска внезапной смерти у пациентов с СД [34, 38, 44, 45]. Механизм данного явления можно объяснить тем, что при удлиненном QT происходит развитие феномена R на T с возникновением тахикардии или фибрилляции [46]. В крупномаштабном исследовании у пациентов с СД 2 длительностью 5 лет удлинение корригированного интервала QT более 460 ммс ассоциировалось с 2-кратным увеличением смертности [47]. Кроме того, результаты исследований [48–51, 53] показали, что не только удлинение QT, но и асинхронизм реполяризации желудочков, электрокардиологическим маркером которого является увеличение дисперсии интервала QT, является важным тригерным механизмом развития желудочковых и предсердных аритмий. Все это указывает на необходимость оценки дисперсии интервала QT – разницы между максимальным и минимальным интервалом QT, измеренных в разных отведениях [48]. В недавнем крупномаштабном исследовании длительностью 15 лет было показано, что увеличение QTd у пациентов с СД 2 является независимым предиктором сердечно-сосудистой смертности [54] (QTd>0,08 в 1,26 раз увеличивало риск смерти). Проаритмогенный характер увеличения дисперсии интервала QT был подтвержден и в других исследованиях [49–51].

Точный механизм изменения интервала QT на фоне гипогликемии до сих пор до конца не выяснен. Вероятно, это связано со снижением уровня калия и повышением уровня адреналина в ответ на гипогликемию. Снижение уровня калия связано с воздействием высоких доз инсулина на Na^+/K^+-АТФазу кардиомиоцитов [55]. Адреналин в свою очередь оказывает прямое действие на кардиомиоциты или путем воздействия на β-адренорецепторы, приводя к задержке инактивации кальциевых потоков и удлинению потенциала действия [56]. Нарушение реполяризации на фоне гипогликемии за счет данных механизмов было подтверждено в исследовании с экспериментальной гипогликемией, в котором было выявлено, что удлинение QTd можно предотвратить инфузией калия или β-адреноблокаторами, а удлинение QTc только β-адреноболкаторами [57].

ВРС является предиктором внезапной смерти и может использоваться для оценки риска жизнеугрожающих нарушений ритма сердца [58, 59]. Изменения ВРС на фоне гипогликемии мало изучены. Проводилось несколько исследований с небольшим числом участников, в которых была выявлена тенденция к снижению спектральных показателей ВРС, однако недостатками проведенных исследований было небольшое число обследованных пациентов, не исследовалась ВРС непосредственно в момент гипогликемии, не учитывалась ЧСС в момент гипогликемии.

Несоответствие частоты встречаемости гипогликемии и внезапной смерти указывает на необходимость поиска дополнительных усугубляющих факторов: сопутствующая терапия, генетические особенности, автономная полинейропатия. В ряде исследований было установлено, что вариации в генах NOS1AP (*rs* 1214842) и (ACE-I/D), пациенты с полиморфизмом 1675 в А-аллели рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го подтипа, ассоциируются с повышением активности ренин-ангиотензиновой системы, удлинением интервала QT, увеличением риска тяжелых гипогликемий у пациентов с СД 2 [60]. Возможно, этим объясняется снижение риска внезапной у пациентов с СД на фоне терапии иАПФ [60]. Известно, что интервал QT может удлиняться при применении терапевтических доз ряда лекарственных средств, в частности хинидина, новокаинамида, производных фенотиазина.

Хотелось бы отметить, что в настоящий момент только по косвенным критериям выявлено возможное влияние гипогликемии на сердечно-сосудистую смертность. В литературе мы нашли одно исследование, когда у молодого человека (23 года) с СД 1 без сопутствующей патологии произошла острая смерть на фоне гипогликемии (1,6 ммоль/л в течение 30 мин, зафиксировано CGMS), на аутопсии причина смерти не была установлена. Ни в одном приведенном выше исследовании не было документального подтверждения связи гипогликемии со смертью.

endo2y13_17-24_CMYK.indd 3 05.07.2013 12:53:21

Хотелось бы отметить, что на острую сердечную смерть влияет не только низкий уровень гликемии, но и гипергликемия, и большая суточная вариабельность гликемии. В 1996 г. Hanefeld и соавт. показали, что постпрандиальная гликемия (ППГ) является существенным предиктором возникновения инфаркта миокарда и сердечно-сосудистой смертности, что было подтверждено данными других исследований: метаанализ Coutinho [61], Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle [62, 63], DCCT [64, 65]. В исследовании Stop-NIDDM снижение уровня ППГ снижало риск развития сердечно-сосудистых событий. Нарушение гликемии у пациентов с СД не ограничиваются только гипергликемией, оно включает вариабельность гликемии. Проведенные исследования показали, что вариабельность гликемии является независимым фактором, повышающим смертность у пациентов с СД. В недавнем исследовании Krinsley сообщается о связи вариабельности гликемии и смертности: смертность при низкой вариабельности гликемии составляла 12,1% и повышалась до 19,9%, 27,7 и 37,8% во втором, третьем и четвертом квартилях соответственно [71]. Схожие данные были получены и в исследовании Egi и соавт. [72]. Есть несколько объяснений отрицательному влиянию колебаний гликемии: в экспериментах на животных было получено, что колебания гликемии сопровождаются более выраженной адгезией моноцитов к эндотелию по сравнению со стабильной гипергликемией [73, 74]. В 2008 г. Ceriello и соавт. выявили, что пики гликемии у пациентов с СД 2 приводят к более выраженному высвобождению 3-нитрозина-маркера оксидативного стресса [75, 76] и 8-изопростагландина F2α (маркер оксидативного стресса), чем при стабильно высоком уровне гликемии [76], что повышает риск ССЗ по сравнению с стабильной гипергликемией. Большая выраженность оксидативного стресса на фоне колебаний гликемии, возможно, объясняется снижением антиоксидатной защиты клеток, что было продемонстрировано в исследования: при культивации клеток в условиях колебаний гликемии происходило более выраженное снижение активности супероксиддисмутазы по сравнению с культивацией при стабильно высокой гликемии [77, 78]. Как показали результаты недавнего исследования на крысах, возможно, это связано с подавлением генов, участвующих в детоксикации свободных радикалов [79].

Однако у пациентов с СД 1 эта закономерность не подтвердилась. По результатам исследований (Kilpatrick и соавт., DCCT, Wentholt), хроническая гипергликемия была предиктором ССЗ у пациентов с СД 1, в то время как колебания гликемии не являлись маркером [80]. Отличие данных у пациентов с СД 1 и СД 2, возможно, связано с ингибирующим действием инсулина на активизацию оксидативного стресса. Также было выявлено, что колебания гликемии повышают уровень воспалительных цитокинов (ФНО-α, ИЛ-6) больше, чем при стабильно высоком уровне гликемии [81].

Результирующий эффект риска осложнений СД 2 изображается в виде диагональной стрелки в кубе Моннье, где три координатные оси представлены как гликемия натощак, ППГ и вариабельность гликемии (рис. 1). Данная модель демонстрирует равноправный вклад трех компонентов нарушения гликемии.

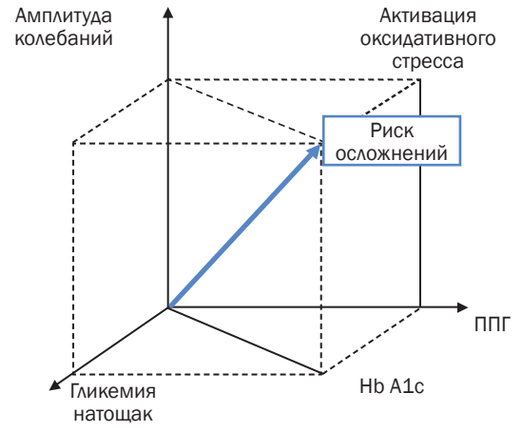


Рис. 1. Куб Моннье

Из этой модели видно, что терапевтическая стратегия должна быть направлена на снижение показателей по всем трем осям, что приведет к уменьшению объема куба и, следовательно, к уменьшению величины диагональной стрелки, которая отражает риск осложнений [82].

Помимо связи уровня гликемического контроля с сердечно-сосудистой смертностью существуют и другие предикторы. Некоторые авторы рассматривают роль диабетической автономной полинейропатии (ДАН) как отягощающего фактора. ДАН увеличивает риск внезапной сердечной смерти у пациентов с СД, что было продемонстрировано в исследованиях UK-HEART [83], ATRAMI [84] и в целом ряде других исследований [85–92]. Такое влияние можно объяснить:

- увеличением риска развития аритмии [92–95] за счет снижения протективного влияния парасимпатической системы;
- развитием безболевой ишемии за счет поражения афферентных волокон. По данным Kempler P., при холтеровском мониторировании выявляется 64,7% безболевой ишемии миокарда у пациентов с СД в сочетании с ДАН, в то время как при ее отсутствии – только в 4,1% случаев. Ambepityiaetal в 1990 г. измерил порог болевой чувствительности при стенокардии (время от начала депрессии ST более 0,1 мВ до клинической картины стенокардии) у пациентов с диабетом и без. Ощущение ангинозной боли во время физической нагрузки значительно запаздывало по сравнению с появлением ишемических изменений на ЭКГ у пациентов с диабетом в сочетании с ДАН. Таким образом, ДАН ведет к нарастанию времени, требуемого для возникновения клинического отражения депрессии сегмента ST;
- нарушением суточного профиля АД в виде его недостаточного снижения в ночные часы [77], которое является фактором риска поражения органов-мишеней и увеличением риска внезапной смерти [104, 105]. В связи с этим всем пациентам с диагностированной ДАН показано проведение суточного мониторинга АД.

Американская диабетологическая ассоциация и Американская академия неврологии рекомендуют для ранней

endo2y13_17-24_CMYK.indd 4 05.07.2013 12:53:21

диагностики ДАН проведение 3-х диагностических тестов (глубокое дыхание, проба Вальсальвы и ортостатический тест) уже на момент постановки диагноза СД 2 и через 5 лет после постановки диагноза СД 1. В дальнейшем тесты должны проводиться ежегодно [73]. Отличия между СД 1 и СД 2 связаны с различиями в течении ДАН: при СД 2 симптомы появляются значительно раньше от момента манифестации заболевания. Скорее всего, это связано с более длительными метаболическими нарушениями при СД 2. В нескольких исследованиях было выявлено нарушение ВРС у пациентов с метаболическим синдромом [74]. Ранняя диагностика ДАН позволит верифицировать пациентов с высоким риском безболевой ишемии миокарда и внезапной смерти [76].

Таким образом, в настоящий момент установлено, что гипергликемия, гипогликемия, большая суточная вариабельность гликемии и ДАН повышают риск внезапной сердечной смерти. Проведенные на сегодняшний день исследования показывают достоверное увеличение числа гипогликемий на фоне интенсивного режима терапии (на 30%) с сопутствующим увеличением массы тела, что делает обоснованным более мягкий пошаговый подход к интенсификации сахароснижающей терапии с выбором препаратов с низким риском развития гипогликемии и индивидуальным подходом к установке целевых уровней гликемического контроля.

В приведенных ниже клинических примерах мы хотели бы продемонстрировать, как синхронное глюкокардиомониторирование выявляет связь изменений гликемии и состояния сердца.

Клинические примеры

Пациент Т., 73 лет, диагноз СД 2.

ИБС: постинфарктный кардиосклероз, стенокардия напряжения 2ФК. Сахароснижающая терапия: манинил-3 (5 мг: 2 табл. перед завтраком, 2 табл. перед ужином), сиофор (500 мг 2 раза в день) (рис. 2).

На фоне физической активности у пациента в 18.00 наблюдается снижение гликемии с 8 до 2,4 ммоль/л, что сопровождалось резким снижением спектральных показателей ритма сердца (LF 61 HF до HF 9), сохраняющихся на протяжении всего периода гипогликемии (LF 157, HF 20) с возвращением к норме после восстановления уровня гликемии (LF 2057 , HF 587).

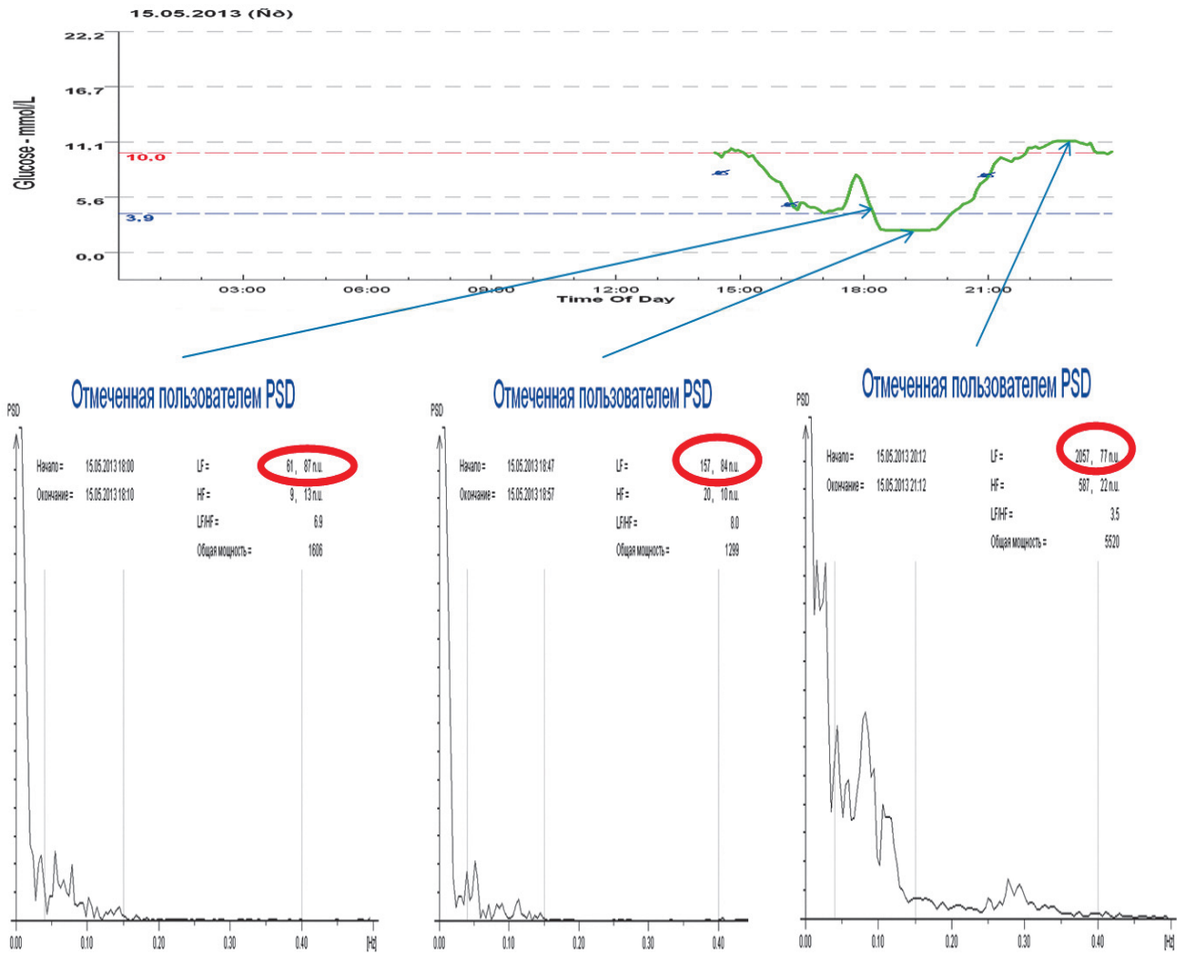


Рис. 2. Одномоментное глюкокардиомониторирование пациента Т.

endo2y13_17-24_CMYK.indd 5
05.07.2013 12:53:21

Пациентка К., диагноз СД 2. ИБС: стенокардия напряжения 2 ФК. В течение 4-х лет находилась на терапии манинил-3 (5 мг 2 раза в день), глюкофаж (850 мг 2 раза в день).

Гликемия по дневнику самоконтроля 4,5–22,7 ммоль/л. На рис. 3а и 3б представлены результаты глюкокардиомониторирования.

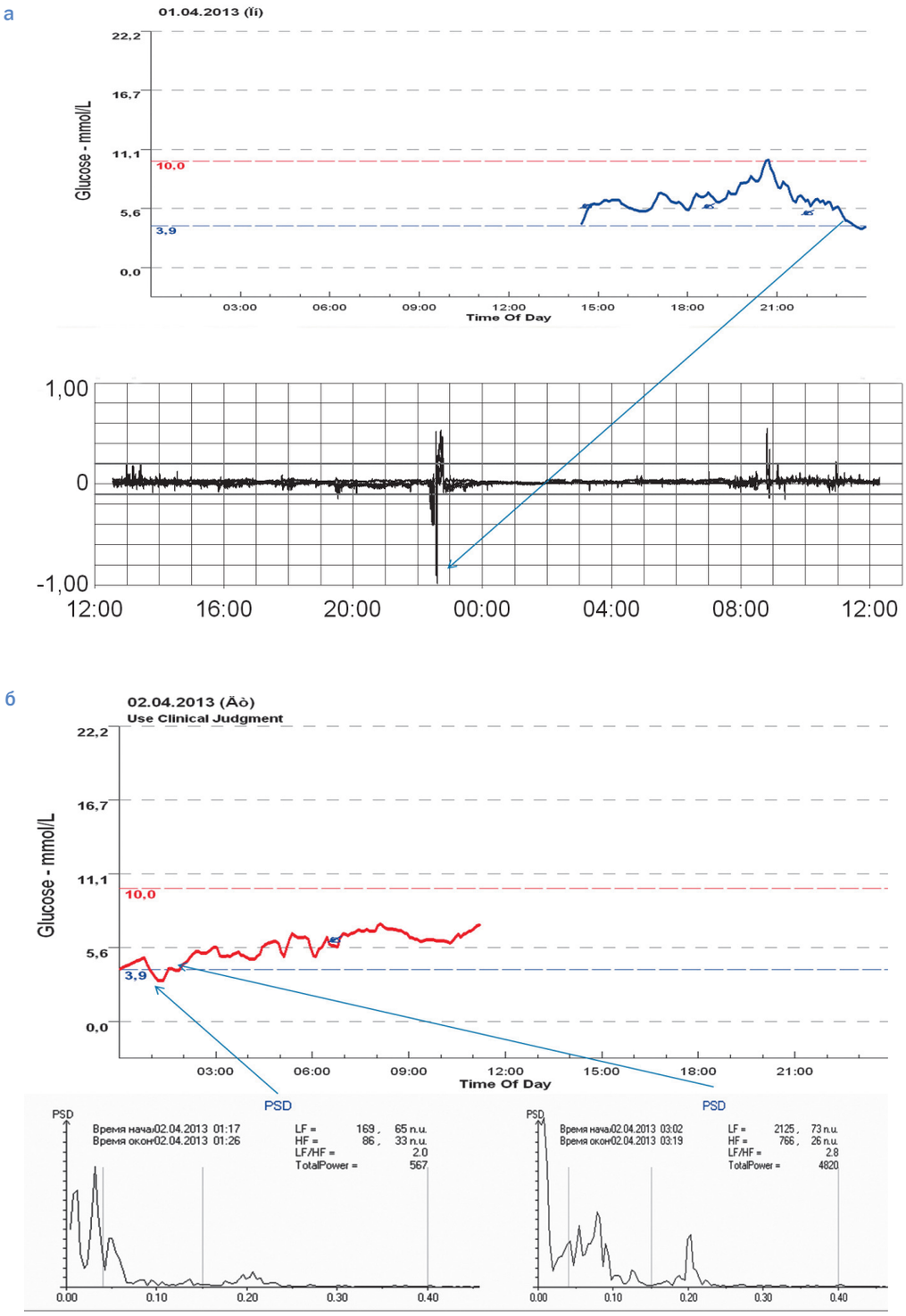


Рис. 3. Одномоментное глюкокардиомониторирование пациентки К.

На фоне снижения гликемии с 10,0 до 3,9 ммоль/л за 2 ч зафиксирован эпизод ишемии. У этой же пациентки на фоне ночной гипогликемии наблюдается снижение спектральных показателей ВРС.

После обследования была переведена на терапию Галвус Мет (50/500) 2 раза в день. Через 3 нед от начала терапии проведено повторное глюкокардиомониторирование (рис. 4).

endo2y13_17-24_CMYK.indd 6 05.07.2013 12:53:21

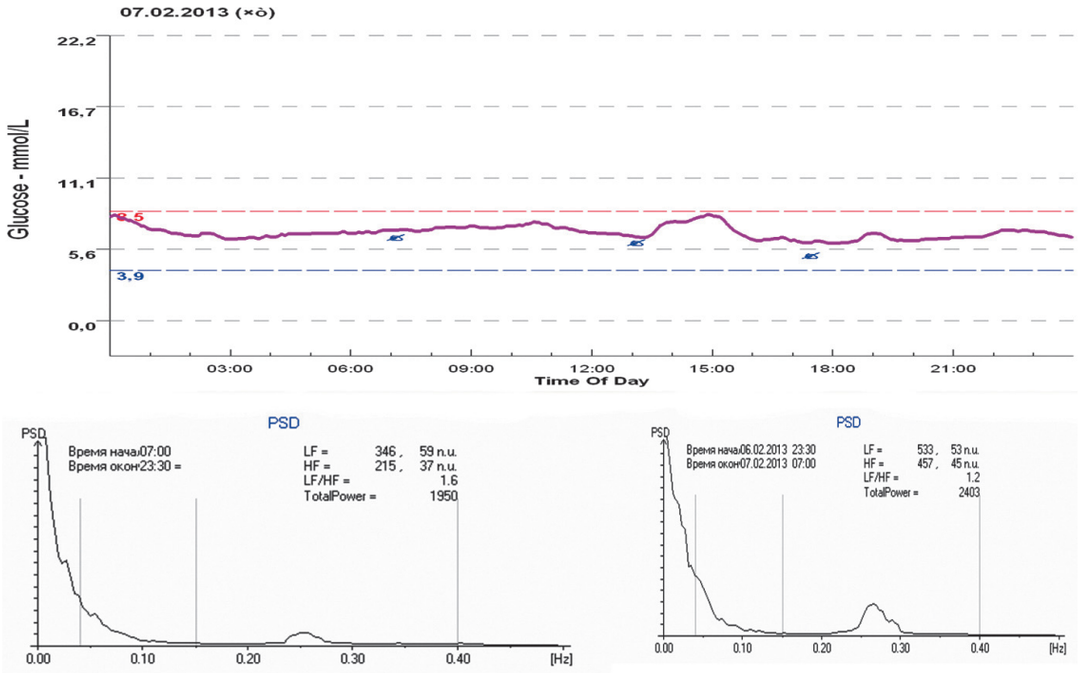


Рис. 4. Повторное глюкокардиомониторирование пациентки К.

На фоне проводимой терапии гликемия по дневнику самоконтроля – в пределах 6–9 ммоль/л, по данным мониторирования глюкозы гипогликемий не зафиксировано, вариабельность гликемии низкая – 99% показателей находятся в целевых значениях. ВРС увеличилась. Через 3 мес глюкокардиомониторирование проведено еще раз, где продемонстрирован стабильный эффект назначенной терапии Галвус Мет (рис. 5).

Полученные данные подтверждаются исследованием (Reduction of Oxidative Stress and Inflammation by Blunting Daily Acute Glucose Fluctuationsin Patients With Type 2 Diabetes, RAFFAELEMARFELLA, Diabetes Care Publish; published online June 11, 2012), в котором оценивались средняя амплитуда колебаний глюкозы (САКГ) крови на фоне приема ИДПП-4 (вилдаглиптина и ситаглиптина). После 12 нед терапии вилдаглиптином САКГ (p<0,01) была ниже, чем в группе ситаглиптина. Также терапия вилдаглиптином была связана с более выраженным снижением нитротирозина (p<0,01), ИЛ-6 (p<0,05) и ИЛ-18 (p<0,05). Эффекты снижения САКГ, связанного со снижением показателей оксидативного стреса и маркеров системного воспаления, более выражены в группе вилдаглиптина, что потенциально уменьшает риск развития осложнений СД.

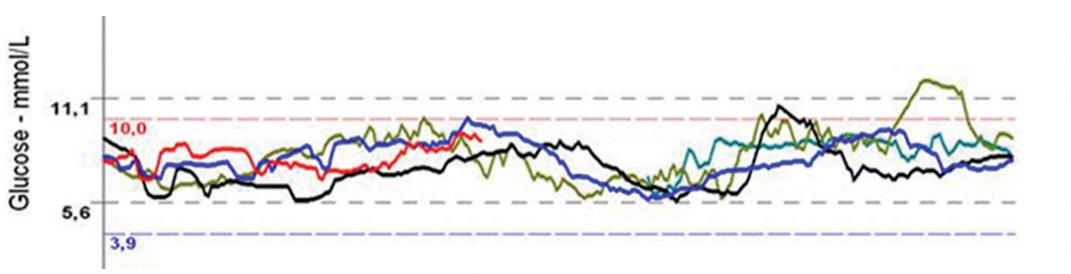


Рис. 5. Глюкокрадиомониторирование в динамике через 4 мес терапии

На данных приведенного обследования виден стабильный эффект от назначенной терапии, проявляющийся в отсутствии гипогликемий, хорошей вариабельности, стабильном гликемическом контроле с целевыми уровнями гликемии. Кроме того, на фоне данной терапии выявлено увеличение спектральных показателей ритма сердца через 3 нед и, особенно, через 4 мес терапии, что говорит о снижении риска сердечно-сосудистой смертности. Это подтверждается данными метаанализа сердечно-сосудистой безопасности вилдаглиптина, проведенными на 25 исследованиях III фазы (A. Schweizeretall, Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from alarge Phase III type 2 diabetes population // Diabetes, Obesity and Metabolism. – 2010. – № 12. P. 485–494], который доказал, что прием вилдаглиптина не связан с повышением риска возникновения сердечно-сосудистых событий по сравнению с другими режимами терапии у пациентов с СД 2, включая пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском. Помимо этого, выбранная терапия характеризуется высоким профилем эффективности и безопасности.

endo2y13_17-24_CMYK.indd 7 05.07.2013 12:53:21

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов
E-mail: endocrin@mtu-net.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al.* Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes [UKPDS 35]: prospective observational study // BMJ. – 2000. – Vol. 321. – P. 405–412.
2. Events in the cardiac arrhythmia suppression trial: baseline predictors of mortality in placebo-treated patients / Capone R.J., Pawitan N. // J. Am. Coll. Cardiol. – 1991. – Vol. 18. – P. 1434–1458.
3. Нарушение ритма и проводимости сердца у больных с гипертонической болезнью и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа / Л.В. Масляева, Т.Г. Старченко// Материалы первого всероссийского съезда аритмологов. – М., 2005. – С. 72–74.
4. Atrial fibrillation and its association with type 2 diabetes and hypertension in a Swedish community / C.J. Osgren et al. // Obes. Metab. – 2004. – Vol. 6, N 5. – P. 367–374.
5. Аритмологичкая характеристика больных с хронической сердечной недостаточностью при сохраненном синусовом ритме и подход к ее улучшению / И.В. Нестерова и др. // Вестник аритмологии. – 2003. – № 31. – С. 20–25.
6. Heart failure in patients seeking medical help in outpatients clinics. Pt I. General characteristics / S.L. Rywik et al. // Eur. J. Heart Fail. – 2000. – Vol. 2, N 4. – P. 413–421.
7. Сравнительная оценка эпизодов ишемии миокарда и нарушения ритма сердца по результатам суточного мониторирования ЭКГ у пациентов с гипертонической болезнью и сочетанием гипертонической болезни с инсулиннезависимым сахарным диабетом / А.Д. Измайлов, Е.Ю. Коломин, Р.С. Карпов // Вестник аритмологии. – 2000. – № 3. – С. 21–25.
8. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных с сахарным диабетом типа 2 / А.Л. Давыдов, Л.Ю. Баранова // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 3. – С. 33–38.
9. Внезапная коронарная смерть / Н.А. Николаев и др. // Сердце. – 2006. – Т. 5б № 5. – С. 265–267.
10. Risk factors in coronary atherosclerosis athero-inflammation // Thromb. J. – 2003. – Vol. 1, N 1. – P. 4.
11. Detection and management of lipid disorders in diabetes. American Diabetes Association // Diabetes Care. – 1993. – Vol. 16, N 5. – P. 828–834.
12. Impact of glucose intolerance and insulin resistance on cardiac structure and function: sex-related differences in Framingham Hear Study / M.K. Rutter et al. // Circulation. – 2003. – Vol. 107. – P. 448–454.
13. Мерцательная аритмия: новый лик сахарного диабета в XXI веке / А.А. Александров, М.Н. Ядрихинская, С.С. Кухаренко // Сахарный диабет. – 2011. – № 1. – С. 53–60.
14. The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease // Bratis. Lek. Listy. – 2000. – Vol. 101, N 10. – P. 541–551.
15. *Kern W., Peters A., Born J. et al.* Changes in blood pressure and plasma catecholamine levels during prolonged hyperinsulinemia // Metabolism. – 2005. – Vol. 54. – P. 391–396.
16. *Coutinho M., Genstein H.C.* The relationship between glucose and incident cardiovascular events; met regression analysis of published data from 20 studies of 95783 individuals followed for 12,4 years // Diabetes Care. – 1999. – P. 233–240.
17. UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes [UKPDS 34] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 854–865.
18. *Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al.* Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 353. – P. 2643–2653.
19. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.* Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
20. *Ohkubo Y., Kishikawa H., Araki E. et al.* Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus – a randomized prospective 6-year study // Diabetes Res. Clin. Pract. – 1995. – Vol. 28. – P. 103–117.
21. UK Prospective Diabetes Study [UKPDS] Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes [UKPDS 33] // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
22. *Bagg W.* Cardiac and endothelial function is unaffected by short-term intensive glycaemic control in patients with type-2 diabetes mellitus [abstract] // Int. Med. J. – 2001. – Vol. 31. – P. A1.
23. *Abraira C., Colwell J.A., Nuttall F.Q. et al.* Veterans Affairs Cooperative Study on glycemic control and complications in type II diabetes [VA CSDM]: results of the feasibility trial // Diabetes Care. – 1995. – Vol. 18. – P. 1113–1123.
24. NICA-SUGAR Study Investigators, Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y. et al. Intensive versus conventional glucose control in critical ill patients // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 1283–1297.
25. Low fasting plasma glucose levels as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2047-2052.
26. *Keen H.* The Diabetes Control and Complications Trial [DCCT]. Health Trends 1994; 26:41-43. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 271–286.
27. *Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.*, VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 129–139.
28. BARI2D Study Group, Frve R.L., August P., Broocs M.M., Hardison R.M., Kelsev S.F., Mac Gregor J.M., Orhard T.J., Chaitman
29. *Mellbin L.G., Malmberg K., Waldenstrom A. et al.*, DIGAMI 2 Investigators [Prognosis implications of hypoglycaemic episodes during hospitalization for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial // Heart. – 2009. – Vol. 95. – P. 721–727.
30. Investigating the dual nature of endothelin-1: ischemia or direct arrhethmogenic effect? / T. Szabo, B. Merkely // Life Sci. – 2000. – Vol. 66, N 26. – P. 2527–2541.
31. Dead in bed syndrome – a hypothesis // Diabetes Obes. Metab. – 2006. – Vol. 8. – P. 261–263. Bell
32. Influence of autonomic neuropathy on QT interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes / S.P. Lee et al. // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1535–1542.

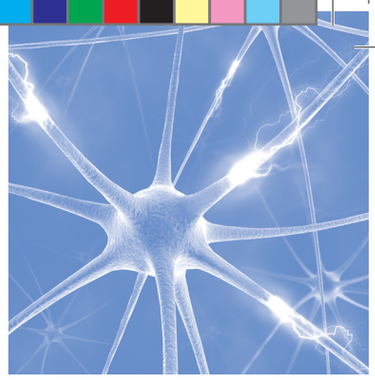
endo2y13_17-24_CMYK.indd 8 05.07.2013 12:53:21

33. Cardiac Sympathetic Disinnervation in Diabetes / M.J. Stevens, M.R. David, K.C. Allman // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 961–968.
34. Metabolic disturbances in diabetic cardiomyopathy / B. Rodrigues, M.C. Cam, J.H. McNeill // Mol. Cell. Biochem. – 1998. – Vol. 180, N 1–2. – P. 53–57.
35. Altered acecetylcholine and norepinephrine concentrations in diabetics rat hearts/ N. Akiyama, K. Okumura, Y. Watanabe // Diabetes. – 1989. – Vol. 38. – P. 231–236.
36. Increased plasma lavels of endothelin 1 and von Willebranda factor in patients with type 2 diabetes and dyslipiemia / B.G. Seligman, A. Biolo, C.A. Polanczuk // Diabetes Care. – 1997. – Vol. 23, N 9. – P. 1395–1400.
37. *Gill G.V., Woodward A., Casson I.F., Weston P.J.* Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes – the «dead in bed» syndrome revisited // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 42–45.
38. Электорокардиографические маркеры риска внезапной смерти. Влияние ишемии и реваскуляризации миокарда / А.Э Радзевич, А.С. Сметнев, В.В. Попов и др. // Кардиология. – 2001. – № 6. – С. 99–104.
39. *Puljevic D., Smalclj A., Duracovic Z.* QT dispersion, daily variations, and late potentials as risk markers for ventricular tachycardia // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18, N 6. – P. 1343–1349.
40. *Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H. et al.* Changes in cardiac repolarization during clinical episodes of nocturnal hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 12–315.
41. *Puljevic D., Smalclj A., Duracovic Z.* QT dispersion, daily variations, and late potentials as risk markers for ventricular tachycardia // Eur. Heart J. – 1997. – Vol. 18, N 6. – P. 1343–1349.
42. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction [DIGAMI study]: effects on mortality at 1 year // Am. Coll. Cardiol. – 1995. – Vol. 26. – P. 57–65.
43. *Sawicki et al., Christensen et al. Christensen P.K., Gall M.A., Major-Pedersen A., Sato A., Rossing P., Breum L., Pietersen A., Kastrup J., Parving H.H.* QTc interval length and QT dispersion as predictors of mortality in patients with non-insulin-dependent diabetes // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2000. – Vol. 60. – P. 323–332.
44. *Sawicki P.T., Kiwitt S., Bender R., Berger M.* The value of QT interval dispersion for identification of total mortality risk in non-insulin dependent diabetes mellitus // J. Intern. Med. – 1998. – Vol. 243. – P. 49–56.
45. *Davidson N.C., Darbar D., Luck J. et al.* QT interval dispersion predicts cardiac death in patients with peripheral vascular disease // Br Heart J. – 1995. – Vol. 73.
46. Interlead QT variability as measure of temporal dispersion of ventricular recovery / Day C.P. // Br. Heart J. – 1990. – Vol. 64. – P. 81–82.
47. *Okin PM, Devereux R.B., Lee E.T. et al.* Electrocardiographic repolarisation complexity and abnormality predict all-cause and cardiovascular mortality in diabetes: the strong heart study // Diabetes. – 2004. – Vol. 53, N 2. – P. 434–440.
48. *Han J., Moe G.* Nonuniform recovery of exitability in ventricular muscle // Circ. Res. – 1964. – Vol. 14. – P. 44–60.
49. Comparison of QTc interval in diabetics with and without neuropathy and healthy normal volunteers / V. Salvi, P. Hingorani, V. Mahajan et al. // Indian Heart J. – 2007. – Vol. 58. – P. 418–423.
50. Epidemiological Evidence of Altered Cardiac Autonomic Function in Subjects with Impaired Glucose Tolerance But Not Isolated Impaired Fasting Glucose / J.S. Wu, Y.C. Yang , T.S. Lin et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92. – P. 3885–3889.
51. QT interval, Cardiovascular risk factors and risk of death in diabetes / M. Veglio, A. Chinaglia, P. Cavallo-Perin // J. Endocrinol. Invest. – 2004. – Vol. 27, N 2. – P. 175–181.
52. Особенности гисто- и ультраструктурной организации миокарда и стенки сосудов у больных с сахарным диабетом типа 2 / А.Л. Давыдов, Л.Ю. Баранова // Проблемы эндокринологии. – 2005. – № 3. – С. 33–38.
53. *Giunti S., Fornengo P. et al.* Increased QT Interval Dispersion Predicts 15-Year Cardiovascular Mortality in Type 2 Diabetic Subjects. The population-based Casale Monferrato Study // Diabetes Care. – March 2012. – Vol. 35, N 3. – P. 581–583.
54. *Carrick W.A., Moore R.D., Thompson R.C.* Effect of insulin upon membrane bound [Na+ K+] – ATPase extracted from frog skeletal muscle // J. Physiol. – 1975. – Vol. 252, N 1. – P. 43–58. Golfman L., Dixon I.M., Takeda N. in rats. // Mol. Cell Biochem. – Vol. 188. – P. 91–101.
55. *Yue D.T., Herzig S., Marban E.* Beta-adrenergetic stimulation of calcium channes occurs by potentiation of high-activity gating models // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 1990. – Vol. 87, N 2. – P. 753–757.
56. *Robinson R.T., Harris N.D., Ireland R.H. et al.* Mechanisms of abnormal cardiac repolarisation during insulin-induced hypoglycemia of abnormal cardiac repolarization insulin-induced hypoglycemia // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 1469–1474.
57. *Hillebrand S., Gast K.B., de Mutsert R. et al.* Heart rate variability and first cardiovascular event in populations without known cardiovascular disease: meta-analysis and dose-response meta-regression // Europace. – 2013. – Jan. 30
58. *Lombardi F.* Chaos Theory Heart Rate Variability, and Arrhythmic Mortality // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 8–10.
59. *Kleiger R.E., Miller J.P., Bigger J.T., Moss A.J.,* The Multi-Center Post-infarction Research Group. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1987. – Vol. 59. – P. 256–252.
60. *Domanski M.J., Exner D.V., Borkowf C.B. et al.* Effect of angiotensin converting enzyme inhibition on sudden cardiac death in patients following acute myocardial infarction. A meta-analysis of randomized clinical trials // J. Am. Coll. Cardiol. – 1999. – Vol. 33. – P. 598–604.
61. *Coutinho M., Gerstein H.C., Wang Y., Yusuf S.*The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22. – P. 233–240.
62. *Barr E.L., Zimmer P.Z., Welborn T.A. et al.* Risk of cardiovascular and all-cause mortality in individuals with diabetes mellitus, impaired fasting glucose, and impaired glucose tolerance: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle Study [AusDiab] // Circulation. – 2007. – Vol. 116. – P. 151–157.
63. *Barr E.L., Boyko E.J., Zimmer P.Z. et al.* Continuous relationships between non-diabetic hyperglycaemia and both cardiovascular disease and all-cause mortality: the Australian Diabetes, Obesity, and Lifestyle [AusDiab] study // Diabetologia. – 2009. – Vol. 52. – P. 415–424.
64. Risk factors for myocardial infarction and deth in newl detected NIDDM; the Diabetes International Study, 11-year follow-up / M. Henefeld et al. // Diabetologia. – 1996. – Vol. 39, N 12. – P. 1577–1583.
65. *Service F.J., O'Brien P.C.* The relation of glycaemia to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetic Control and Complications Trial // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 1215–1220.
66. *Tominaga M., Eguchi H., ManaKa H. et al.* Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose: the Funagata Diabetes Study // Diabetes Care. – 1999. – Vol. 22. – P. 920–924.

endo2y13_25-40.indd 25 04.07.2013 18:42:21

67. The DECODE study group; European Diabetes Epidemiology Group. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. Diabetes epidemiology: collaborative analysis of diagnostic criteria in Europe // Lancet. – 1999.
68. *Nakagami T.*, DECODA Study Group. Hyperglycaemia and mortality from all causes and from cardiovascular disease in five populations of Asian origin // Diabetologia. – 2004. – Vol. 47. – P. 385–394.
69. *Holman R.R., Haffner S.M., Murray J.J. et al.*, NAVIGATOR Study Group. Effect of nateglinide on the incidence of diabetes and cardiovascular events // N. Engl. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 1463–1476. Raz I., Wilson P.W.F., Strojek K. et al. Effects of prandial versus fasting glycemia on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes: the HEART2D trial // Diabetes Care. – 2009. – Vol. 32. – P. 381–386.
70. *Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al.*, STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: the STOP-NIDDM trial // JAMA. – 2003. – Vol. 290. – P. 486–494.
71. *Krinsley J.S.* Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients // Crit. Care Med. – 2008. – Vol. 36. – P. 3008–3013.
72. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients // Anesthesilogy. – 2006. – Vol. 105. – P. 244–252. Egi M., Bellomo R., Stachowski E., French C.J., Hart G..
73. *Azuma K., Watada H., Niihashi M.* A new En face method is useful to quantitate endothekial damage in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 309. – P. 384–390.
74. *Azuma K., Kowamori R., Toyofuku Y. et al.* Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta // Arteriscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 2275–2280.
75. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients / A. Ceriello et al. // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, N 5. – P. 1349–1354.
76. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients / A. Ceriello et al. // Diabetes. – 2008. – Vol. 57, N 5. – P. 1349–1354.
77. *Ihnat M.A., Kaltreider R.C., Thorpe J.E.* Attenuated superoxide dismutase induction in retinal cells in response to intermittent high versus continuous high glucose // Am. J. Biochem. Biotech. – 2007. – Vol. 3. – P. 16–23.
78. *Ceriello A., Morocutti A., Mercuri F. et al.* Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 2170–2177.
79. *Meugnier E., Faraj M., Rome S. et al.* Acute hyperglycemia induces a global down regulation of gene expression in adipose tissue and skeletal muscle of healthy subjects // Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 992–999.
80. The effect of glucose variability on the risk of miocrovasculr complications in type 1 diabetes / E.S. Kilpatrick, A.S. Rigby, S.L. Atkin // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29, N 7. – P. 1486–1490.
81. *Esposito K., Nappo F., Marfella R. et al.* Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2067–2072. pmid:12379575
82. Glycemic Variability: The Third Component of the Dysglycemia in Diabetes. Is it important? How to Measure it? / L. Monnier et al. // J. Diabetes Sci. Technol. – 2008. - Vol. 2, N 6. – P. 1094–1100.
83. Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure : Results of the United Kingdom Heart Failure Evaluation and Assessment of Risk Trial [UK-Heart]/ J. Nolan et al. // Circulation. – 1998. – Vol. 98, N 15. – P. 1510–1516.
84. Baroreflex sensitivity and heart–rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI [Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction] Investigators / M.T. La Rovere et al. // Lancet. – 1998. – Vol. 351, N 9101. – P. 478–484.
85. Dead in bed syndrome – a hypothesis // Diabetes Obes. Metab. – 2006. – Vol. 8. – P. 261–263.
86. Influence of autonomic neuropathy on Qtc interval lengthening during hypoglycemia in type 1 diabetes / S.P. Lee et al. // Diabetes. – 2004. – Vol. 53. – P. 1535–1538.
87. Ventricular arrhythmias associated with hypoglycaemia // Anaesth. Intensive Care. – 2000. – Vol. 28, N 6. – P. 698–700.
88. Диабетическая автономная нейропатия / И.А. Бондарь, О.Ю. Шабельникова // Сахарный диабет. – 2009. – № 4. – С. 52–55.
89. Vascular risk factors and diabetic neuropathy / S. Tesfaye et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 4. – P. 341–350.
90. Heart rhythm, ventricular arrhythmias, and death in chronic heart failure / P. Ponikowski et al. // J. Card. Fail. – 1996. – Vol. 2, N 3. – P. 177–183.
91. Vascular risk factors and diabetic neuropathy / S. Tesfaye et al. // N. Engl. J. Med. – 2005. – Vol. 352, N 4. – P. 341–350. Heart rate variability and cardic failure / F. Lombardi, A. Mortara // Heart. – 1998. – Vol. 80. – P. 214–231.
92. Heart rate variability and cardiac failure / F. Lombardi, A. Mortara // Heart. – 1998. – Vol. 80. – P. 214–231.
93. The role of cardiac autonomic function in hypertension and cardiovascular disease / P. Palatini, P. Julius, S .Julius // Curr. Hypertens. Rep. – 2009. – Vol. 11, N 3. – P. 199–205.
94. Клиническое значение оценки вариабельности ритма сердца / Соколов С.Ф., Малкина Т.А. // Сердце. – 2002. – № 2. – С. 72–75.
95. Clinical and demographic determinants of heart rate variability in patients post myocardial infarction in sing from the cardiac arrhythmia suppression trial / P.K. Stien, P.P. Domitrovich, R.E. Kleiger et al. // Clin. Cardiol. – 2000. – Vol. 23. – P. 187–194.
96. QT dispersion in type 2 diabetes patients with altered diurnal blood pressure rhythm // Diabetes Obes. Metab. – 2005. – Vol. 7, N 2. – P. 136–143.
97. Суточное мониторирование артериального давления в клинической практике / Л.Г. Ратова, В.В. Дмитриев, С.Н. Топтыгина, И.Е. Чазова // Consilium Medicum. – 2001. – С. 3–14.
98. Взаимосвязь показателей суточного профиля артериального давления и вариабельности ритма сердца у больных артериальной гипертензией и инсулиннезависимым сахарным диабетом / Н.Н. Боровков, Н.В. Сидорова // Клиническая медицина. – 2002. – № 7. – С. 19–21.
99. Diabetic neuropathies:a statement by the American Diabetes Association / A.J. Boulton et al. // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 956–962.
100. Metabolic syndrome and short-term heart rate variability in young adults. The cardiovascular risk in young Finns study / T. Koskinen et al. // Diabet. Med. – 2009. – Vol. 26, N 4. – P. 354–361.
101. Cardiac autonomic neuropathy as a predictor of deterioration of the renal function in normolbuminuric, normotensive patients with type 2 diabetes mellitus / Y.K. Kim et al. // J. Korean Med. Sci. – 2009. – Vol. 24. – P. S69–S74.

endo2y13_25-40.indd 26 04.07.2013 18:42:21



Сравнительный анализ уровней адипонектина, лептина, резистина, показателей липидного обмена и инсулинорезистентности при субклиническом гипотиреозе в зависимости от наличия/отсутствия заместительной терапии левотироксином

Н.А. Петунина,
Н.Э. Альтшулер

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России

Цель настоящей работы – изучение влияния гормонов жировой ткани на механизмы развития инсулинорезистентности и показатели липидного обмена у пациентов субклиническим гипотиреозом (СГ) в возрасте до 50 лет в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), а также от наличия или отсутствия заместительной терапии левотироксином. У пациентов с СГ были выявлены нарушения липидного обмена, заключавшиеся в низком содержании холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП), а также снижение чувствительности к инсулину (повышение уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ) при нормогликемии и повышение показателей HOMA-IR). При изучении содержания гормонов жировой ткани было выявлено повышение уровня адипонектина в диапазоне референсных значений, но с достоверным отличием от группы контроля. Уровни лептина и резистина не имели достоверных отличий от показателей здоровых лиц соответствующего возраста, пола и ИМТ. Был проведен корреляционный анализ между показателями содержания гормонов жировой ткани, тиреотропин-рилизинг-гормона (ТТГ), липидного спектра, ИРИ, глюкозы и HOMA-IR. Полученные результаты были также проанализированы по двум ключевым позициям: факту проведения заместительной терапии и ИМТ. Анализ результатов в соответствии с ИМТ показал, что у пациентов с нормальной массой тела (ИМТ<24,9 кг/м^2) уровень адипонектина был выше на фоне нарушения липидного обмена, при этом у пациентов с избыточной массой тела (ИМТ>25–29,9 кг/м^2) повышались уровни ИРИ, HOMA-IR, усугублялась дислипидемия и снижалось содержание адипонектина. Заместительная терапия левотироксином дала положительный эффект в отношении нормализации показателей липидного и углеводного обмена, адипонектина и лептина. Однако при сравнении результатов, полученных в подгруппах с компенсированным и некомпенсированным СГ, значимые различия через 6 мес были выявлены лишь по уровню адипонектина и ИРИ.

Ключевые слова:
адипонектин, лептин, резистин, субклинический гипотиреоз, левотироксин

A comparative analysis of the adiponectin, leptin, resistin concentration, rates of lipids metabolism and insulin resistance in subclinical hypothyroidism depending on the presence/absence of the levothyroxin replacement therapy

Petunina N.A., Altshuler N.E.

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The aim of the present research was to study the influence of lipid tissue hormones on the mechanisms of insulin resistance development and rates of lipid metabolism in patients with subclinical hypothyroidism (ST) aged over 50 years, depending on the body mass index (BMI), as well as the presence or absence of the levothyroxin replacement therapy. In patients with ST there were revealed disturbances of lipid metabolism which were manifested by low concentration of HDL-C, as well as the reduction in insulin sensitivity (an increase in the insulin level in normoglycemia and elevation of HOMA-IR rates). The analyses of lipid tissue hormones levels in studied the groups showed an increase in adiponectin level within the reference values range, but they significantly differed from those of the controls. The values of leptin and resistin in the studied groups did not show significant difference from those of the healthy persons of the corresponding age, sex, and BMI. A correlation analysis of the values of lipid tissue hormones, TTH, lipid spectrum, insulin, glucose, and HOMA-IR was carried out. The results obtained were analyzed by two main points: the replacement therapy and BMI. The analyses of the results in accordance with BMI revealed that in patients with the normal body mass (BMI<24,9 kg/m^2) the adiponectin rate was higher against the background of the lipid metabolism disturbance. In patients with the excessive body mass (BMI>25–29,9 kg/m^2) the values of insulin and HOMA-IR increased, the disturbance of lipid metabolism aggravated, and adiponectin concentration decreased. The levothyroxin replacement therapy was effective and resulted in the normalization of the rates of lipid and carbohydrate metabolism, adiponectin, and leptin. However the comparison of the results obtained in the groups with compensated and noncompensated ST shows that after 6 months significant differences were revealed only in the levels of adiponectin, resistin, and insulin.

Key words:
adiponectin, leptin, resistin, subclinical hypothyroidism, levothyroxin

endo2y13_25-40.indd 27 04.07.2013 18:42:21

В 1994 г. был выделен первый адипоцитокин – лептин. Многочисленные исследования открыли еще целый ряд гормонов жировой ткани, в частности адипонектин и резистин. Несмотря на их многочисленные функции, эти гормоны объединяет их влияние в той или иной степени на сердечно-сосудистую систему. Исследования в этой области многочисленны, однако результаты противоречивы. Высокий уровень лептина – один из прогностических факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений [5]. Резистин напрямую включается в атерогенез, являясь молекулярным соединительным звеном между воспалительным процессом и атеросклерозом кровеносных сосудов [3]. В то же время ряд исследований не выявил зависимости между содержанием резистина в плазме крови человека и чувствительностью к инсулину, ИМТ, артериальным давлением или липидным обменом [2]. Антисклеротическое действие адипонектина включает стимуляцию пролиферации эндотелия, ингибирование пролиферации и миграции гладкомышечных клеток сосудов, подавление экспрессии в эндотелии молекул адгезии [1]. Вместе с тем некоторые исследователи получили противоположные результаты [4].

В последние годы ряд авторов изучают роль адипонектина, резистина и лептина в регуляции основного обмена у пациентов на фоне сниженной функции щитовидной железы. Результаты исследований не дают однозначного ответа об участии адипоцитокинов в патогентических процессах при гипотиреозе. Особенно этот вопрос был бы интересен в отношении субклинического гипотиреоза (СГ), так как пока нет окончательной точки зрения о механизмах развития метаболических нарушений при данной патологии. Также на сегодняшний день не существует единых показаний к проведению заместительной терапии субклинического гипотиреоза при ТТГ 4,0–10,0 мЕд/л.

Цель настоящей работы – изучить влияние гормонов жировой ткани на механизмы развития инсулинорезистентности и показатели липидного обмена у пациентов субклиническим гипотиреозом в возрасте до 50 лет в зависимости от индекса массы тела (ИМТ), а также наличия или отсутствия заместительной терапии левотироксином.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на кафедре эндокринологии ФППОВ «Первого МГМУ им. И.М. Сеченова» (зав. кафедрой – д.м.н., профессор Н.А. Петунина). Было проведено клиническое проспективное исследование «случай–контроль». Набор больных осуществлялся с 2008 по 2010 г. Под нашим наблюдением находились 44 пациента (женщины) с впервые выявленным субклиническим гипотиреозом с уровнем ТТГ-медиана 5,6 мМе/л, не страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями. Полученные результаты были проанализированы по двум ключевым позициям: факту проведения заместительной терапии и ИМТ. Пациентов распределеяли методом случайной рандомизации на 2 равные подгруппы. В одной подгруппе больным проводили заместительную терапию левотироксином натрия, в другой – заместительная терапия не назначалась. Исходная доза левотироксина натрия не превышала 1 мкг/кг, подбиралась индивидуально, под контролем ТТГ.

Известно также, что содержание гормонов жировой ткани зависит от степени выраженности ожирения. В связи с этим пациенты с СГ также были разделены по значению ИМТ, в соответствии с классификацией ВОЗ: нормальная масса тела – ИМТ<24,9 кг/м^2 и избыточная масса тела – ИМТ – 25–29,9 кг/м^2.

Помимо этого, была набрана контрольная группа без патологии щитовидной железы аналогичного возраста, пола и ИМТ в количестве 24 человек. Из контрольной группы исключались участники, имеющие повышенный уровень антител к тиреоидной пероксидазе (АТ-ТПО). У всех участников было получено информированное согласие на участие в исследовании. **Критерии включения:** возраст от 20 лет до 50 лет, СГ (ТТГ в диапазоне от 4,06 до 10,0 мМЕ/л) при референсных значениях T_4 и T_3. **Критерии невключения:** возраст младше 20 и старше 50 лет, менопауза, сахарный диабет, злокачественные новообразования, болезни крови, хронический алкоголизм, наркотическая зависимость, хроническая почечная и печеночная недостаточность, острые воспалительные заболевания, хронические воспалительные заболевания в стадии обострения, беременность, психические расстройства, заболевания сердечно-сосудистой системы. **Критерии исключения:** отказ пациента от дальнейшего участия в исследовании, наступление беременности, обострение хронических сопутствующих заболеваний. Клинический мониторинг пациентов проводили в течение 6 мес. Перед началом исследования у всех пациентов и добровольцев собирали анамнез, проводили клинический осмотр, включавший измерение массы тела, роста, уровня артериального давления и ЧСС. Для анализа брали венозную кровь после 14-часового голодания, между 8.00 и 10.00 утра, в начале исследования и через 6 мес после первого визита. Определение содержания глюкозы (норма – 3,9–4,9 ммоль/л) проводили ферментативным методом по конечной точке, ИРИ (норма – 0,7–9,0 мкМЕ/мл) определялся (InsulinELISAMonobind) методом иммуноферментного анализа (ИФА). Степень инсулинорезистентности определялась гомеостатической моделью, HOMA-IR = (гликемия натощак) – (ИРИ) / 22,5; (норма <2,77). Для оценки концентраций общего холестерина (ОХС) (норма – 2–5,21ммоль/л), триглицеридов (ТГ; норма – 0,5–1,7 ммоль/л), холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛПВП; норма – 0,91–1,56) в сыворотке крови в работе использовали набор реагентов («BioSystems», Испания). Уровень холестерина липопротеинов низкой плотности ХС-ЛПНП (норма – 0–4,0 ммоль/л) вычисляли по формуле:

ХС-ЛПНП = ОХ – ХС – ЛПВП – ТГ/2,2;

индекс атерогенности (норма – 0–3,5 ммоль/л):

ИА = (ОХ – ХС-ЛПВП)/ХС-ЛПВП).

С помощью набора ИРМА-ТТГ-СТ определяли концентрацию тиреотропин-рилизинг-гормона (ТТГ) (норма –

endo2y13_25-40.indd 28 04.07.2013 18:42:22

0,17–4,05 мМЕ/л), свободных T_3 (норма – 2,5–5,8 пмоль/л) и T_4 (норма – 11,5–23,0 пмоль/л), АН-ТПО (не более 80 МЕ/мл), методом иммунорадиометричекого анализа на анализаторе «Наркотест НТ». Для определения уровня адипонектина (норма при ИМТ<25кг/м^2 8,2–19,1 нг/мл; при ИМТ = 25–30 кг/м^2, 5,3–22,5 нг/мл, «Biovendor Human Adiponectin ELISA»), содержания лептина (норма для худощавых женщин 3,7–11,1 нг/мл, «Diagnostics Biochem Canada Inc.») по методике «Biovendor HUMAN RESISTIN ELISA» определяли концентрацию резистина (норма 4,1–12,1 нг/мл). Гормоны жировой ткани определяли на анализаторе «Model 680 Microplate Reader» иммуноферментным методом.

Статистический анализ проводили с использованием программы Biostatica (S.A. Glantz), 2006. Математический анализ полученных данных был выполнен непараметрическими статистическими критериями. Достоверность различий между двумя группами оценивали с помощью критерия Манна–Уитни, изменение признака во времени оценивали по критерию Вилксона, внутригрупповые корреляции признаков оценивали при расчете коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Данные в тексте и в таблицах представлены в виде *Me* [25; 75] (*Me* – медиана, 25 и 75 – 1-й и 3-й квартили). Критический уровень значимости при проверке нулевой гипотезы принимался ≤0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов с СГ по сравнению со здоровыми добровольцами были выявлены некоторые изменения, касающиеся показателей липидного профиля и чувствительности к инсулину (табл. 1). В частности, уровень ХС-ЛПВП был достоверно ниже, а уровень ИРИ, значения HOMA-IR, ИА были выше в группе с СГ по сравнению со здоровыми добровольцами. Различия показателей в изучаемых группах носили достоверный характер. Что касается содержания гормонов жировой ткани, то показатели лептина, адипонектина и резистина находились в пределах референсных значений в обеих группах, однако уровень адипонектина был статистически значимо выше у пациентов с СГ. Как и следовало ожидать, была выявлена положительная корреляционная зависимость между содержанием адипонектина и антиатерогенной фракцией липидов-ХС-ЛПВП (*rs*=0,44, *p*=0,003) при этом прослеживалась отрицательная корреляция с уровнем триглицеридов (*rs*= –0,36, *p*=0,017), глюкозой (*rs*= –0,32, *p*=0,036), инсулином (*rs*= –0,35, *p*=0,02), а также с такими расчетными параметрами, как HOMA-IR (*rs*= –0,37, *p*=0,013), ИМТ (*rs*= –0,46, *p*=0,002). Отрицательная взаимосвязь наблюдалась также с лептином (*rs*= –0,53, *p*=0,000).

Положительная корреляция лептина с ИМТ, подтвержденная многими исследованиями, наблюдалась и в нашей работе у пациентов с СГ (*rs*=0,52, *p*=0,000), HOMA-IR (*rs*=0,387, *p*=0,01); параллельно с этим выявлена отрицательная связь с ХС-ЛПВП (*rs*=–0,440, *p*=0,003).

Анализируя зависимость резистина от наблюдаемых параметров была отмечена положительная корреляция с ХС-ЛПНП и ИА (*rs*=0,364, *p*=0,015; *rs*=0,41, *p*=0,007 соответственно).

Учитывая, что избыточная масса тела и ожирение вносят весомый вклад в изменение изучаемых параметров, пациенты на первом визите были разделены на группы и проанализированы в зависимости от веса.

Таблица 1. Сравнительная характеристика данных лабораторных исследований у пациентов с субклиническим гипотиреозом и здоровых добровольцев

Показатель	Субклиничекий гипотиреоз	Здоровые добровольцы	Отличия (*T*, *p*)
n (ж)	44	24	–
Возраст, годы	41,5 [34; 44,2]	35,5 [26; 44,2]	690; 0,100
ИМТ, кг/м^2	27,2 [23,9; 29,8]	25,4 [21,5; 27]	702; 0,107
ТТГ, мМЕ/л	5,6 [4,9; 7,0]	2,2 [1,2; 2,8]	301; 0,000
fT_4, пмоль/л	14,3 [129; 15,9]	15,4 [14,3; 16,7]	955; 0,104
fT_3, пмоль/л	4,7 [3,9; 5,3]	4,65 [4,3; 4,9]	762; 0,399
АТ-ТПО, МЕ\мл	98,5 [43,2; 191,5]	33 [24; 66,2]	582; 0,000
ОХС, ммоль/л	4,5 [3,7; 5,5]	4,6 [3,8; 5,2]	836; 0,923
ХС-ЛПВП, ммоль/л	1,16 [0,92; 1,27]	1,37 [1,23; 1,57]	1096; 0,000
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,8 [2,1; 3,5]	2,75 [2,3; 3,1]	778; 0,525
ТГ, ммоль/л	0,9 [0,7; 1,15]	0,9 [0,6; 1,4]	798; 0,705
ИА	2,8 [2,4; 3,8]	2,3 [1,9; 2,9]	617; 0,007
ИРИ, мкМЕ/мл	8,9 [6,5; 10,2]	5,95 [4,7; 6,8]	595; 0,003
Глюкоза, ммоль/л	4,4 [4,3; 4,7]	4,3 [4,1; 4,35]	752; 0,323
HOMA-IR	1,7 [1,3; 2,2]	1,1 [0,9; 1,3]	563,5; 0,000
Лептин, нг/мл	31,7 [16,0; 48,4]	40,4 [30,2; 47,1]	908; 0,307
Адипонектин, мкг/мл	13,1 [9,9; 15,4]	9,75 [9,0; 10,3]	612; 0,006
Резистин, нг/мл	5,6 [5; 6,2]	6,0 [4,9; 6,6]	875; 0,550

endo2y13_25-40.indd 29 04.07.2013 18:42:22

Таблица 2. Характеристика обследованных пациентов с субклиническим гипотиреозом в зависимости от индекса массы тела

Показатель	СГ,ИМТ<24,9 кг/м²	СГ, ИМТ>25 кг/м²	Отличия (*T*, *p*)
n	17	27	
ТТГ	5,45 [4,8; 5,9]	6,0 [5,0; 7,0]	341,3; 0,334
ХС-ЛПВП, моль/л	1,23 [1,2; 1,5]	1,1 [0,85; 1,22]	452,0; 0,012
ТГ, ммоль/л	0,83 [0,64; 1,03]	1,23 [1,12; 1,33]	255,0; 0,007
ИА	2,7 [2,4; 2,8]	3,27 [2,4; 4,0]	272,0; 0,026
ИРИ,мкМЕ/мл	7,3 [5,9; 8,1]	10,0 [9,3; 12,0]	197,0; 0,000
HOMA-IR	1,39 [1,33; 1,55]	1,9 [1,7;2,1]	199,5; 0,000
Лептин, нг/мл	21,1 [13,8; 24,6]	39,3 [22,4; 63,6]	265,0; 0,016
Адипонектин, мкг/мл	15,2 [12,8; 16,4]	11,2 [9,8; 14,5]	429,0; 0,050

При анализе данных полученных при обследовании пациентов СГ с нормальной массой тела и здоровых добровольцев с соответствующим ИМТ, на фоне повышенного уровня адипонектина, наблюдались изменения в липидном обмене. В частности, уровень ХС-ЛПВП был статистически значимо ниже 1,23 ммоль/л [1,2; 1,46] у пациентов с СГ (*n*=17) по сравнению с контрольной группой (*n*=12) 1,5 ммоль/л [1,3; 1,8], (*T*=236, *p*=0,014), а уровень адипонектина 15,2 мкг/мл [12,8; 16,4] был выше в исследуемой группе по сравнению с контрольной группой 9,9 мкг/мл [9,9; 11,2] (*T*=110; *p*=0,002).

В то же время при сравнении данных между пациентами с избыточной массой тела и добровольцами с аналогичной массой тела, различия в уровне адипонектина не наблюдались, при этом были более выраженные изменения в липидном обмене, в том числе в снижении чувствительности к инсулину. Мы получили следующие результаты: уровень ХС-ЛПВП – 1,1 ммоль/л [0,85; 1,2] был ниже у пациентов с СГ по сравнению с контрольной группой – 1,2 ммоль/л [1,1; 1,4]; (*T*=308; *p*=0,04); концентрация ИРИ – 10,0 мкМЕ/мл [9,3; 12,1], HOMA-IR – 1,9 [1,7; 2,2], коэффициент ИА – 3,27 [2,4; 4,0] были выше в исследуемой группе, чем в контрольной: ИРИ – 6,2 мкМЕ/мл [5,9; 6,5] (*T*=135; *p*=0,001); HOMA-IR – 1,2 [1,0; 1,5] (*T*=145; *p*=0,004) и ИА – 2,5 [2,1; 2,9] (*T*=163; *p*=0,02) соответственно. Концентрации лептина, резистина в обеих подгруппах больных с СГ не отличались от соответствующих параметров в контрольной группе.

При анализе данных между подгруппами больных с СГ в зависимости от ИМТ более значимые изменения в липидном и углеводном обменах наблюдались в группе с избыточной массой тела (табл. 2).

В связи с вышеизложенными данными наши результаты свидетельствуют о том, что у пациентов с СГ на фоне нормальной массы тела еще не нарушены физиологические взаимодействия адипонектина и инсулина. В то же время при СГ на фоне избыточной массы тела и сниженной чувствительности к инсулину наблюдалось понижение уровня адипонектина относительно контрольной группы.

В дальнейшем мы провели анализ полученных данных в зависимости от наличия или отсутствия лечения СГ. На фоне заместительной терапии левотироксином отмечена положительная динамика в изучаемых показателях: повышение уровня ХС-ЛПВП и снижение уровней ХС-ЛПНП, ИРИ и лептина (табл. 3). Исходно повышенный уровень адипонектина у пациентов с СГ, который мы трактовали как, возможно, компенсаторно-приспособительный механизм, имел тенденцию к снижению на фоне антиатерогенных влияний левотироксина.

Для более детального анализа полученных результатов пациенты, достигшие медикаментозного эутиреоза, были проанализированы по значению ИМТ, так как этот фактор вносит весомый вклад в изменения наблюдаемых нами параметров. В целом повышение уровня ХС-ЛПВП наблюдалось в подгруппе как с ИМТ<24,9 кг/м², так и с ИМТ>25 кг/м². При этом изменение в уровне адипонектина наблюдалось только в подгруппе с нормальной массой тела. Статистически значимое снижение уровня лептина отмечено в группе с ИМТ>25 кг/м². Наблюдаемая зависимость в очередной раз подтверждает, что СГ влияет на липидный обмен, а увеличение ИМТ ухудшает прогноз заболевания.

При оценке внутригрупповой корреляция у данных пациентов через 6 мес на фоне заместительной терапии была отмечена положительная корреляция лептина с ОХС (*rs*=0,546, *p*=0,024), ТГ(*rs*=642, *p*=0,006) и резистином (*rs*=0,618, *p*=0,041). На фоне эутиреоза наблюдалась положительная корреляция между значением лептина и ТТГ (*rs*=0,618, *p*=0,009).

При обследовании через 6 мес 22 больных с СГ, не получивших заместительную терапию, были получены следующие результаты: у 1 пациента развился спонтанный эутиреоз, у 21 пациента сохранялся СГ (медиана ТТГ=5,5 [4,9; 5,5]), у большинства больных сохранялись субъективные жалобы (слабость, недомогание). По данным лабораторных исследований, через 6 мес мы не отметили значительных сдвигов в показателях липидного и углеводного обмена. Также в этой подгруппе пациентов не изменился уровень гормонов жировой ткани и ИМТ.

При оценке корреляции гормонов жировой ткани с исследуемыми показателями в данной подгруппе сохранялась положительная корреляция адипонектина с ХС-ЛПВП (*rs*=0,479, *p*=0,029), а лептина с ИМТ (*rs*=0,585, *p*=0,01).

Несмотря на полученную положительную динамику в показателях липидного профиля и улучшение чувствительности к инсулину на фоне терапии левотироксином,

endo2y13_25-40.indd 30 04.07.2013 18:42:22

Таблица 3. Динамика показателей липидного обмена, гормонов жировой ткани и иммунореактивного инсулина у пациентов с субклиническим гипотиреозом исходно и через 6 месна фоне лечения

Показатель	Исходно	Через 6 мес	Отличия (*W*, *p*)
ТТГ,	5,2 [4,7; 5,9]	2,1 [1,6; 2,4]	253,0; 0,000
ХС-ЛПНП, ммоль/л	2,8 [1,9; 3,2]	2,7 [2,7–4,0]	–144; 0,012
ХСЛПВП,ммоль/л	1,0 [0,9; 1,2]	1,2 [1,0; 1,3]	–226; 0,000
Лептин, нг/мл	42,4 [19,4; 48,6]	22,6 [14,9; 34,9]	125; 0,043
Адипонектин, мкг/мл	12,6 [9,9; 15,2]	9,4 [9,0; 11,2]	116; <0,048
Резистин, нг/мл	5,4 [5,0; 5,9]	5,1 [4,7; 6,2]	–14; >0,05
ИРИ, мкМЕ/мл	7,7 [3,9; 9,5]	5,9 [4,7; 8,9]	126; 0,029

при сравнении результатов в подгруппах больных. получавших и не получавших заместительную терапию через 6 мес по большинству параметров, исключая ТТГ, достоверных отличий не получено. Статистически значимые различия между пациентами, достигшими медикаментозного эутиреоза, и пациентами, не получавшими заместительную терапию, наблюдались лишь по уровню ТТГ – 2,1 [1,6; 2,4]; 5,5 [4,9; 5,5] (*T*=231,0; *p*=0,000), адипонектина – 9,4 [9,0; 11,2]; 14,1 [9,1; 19,2] (*T*=406; *p*=0,038) и ИРИ – 5,9 [4,7; 8,9]; 8,7 [7,5; 10,4] (*T*=392;*p*=0,016). Оценка изменения уровня лептина в зависимости от наличия или отсутствия терапии была не возможна, поскольку уровень лептина в подгруппе, которая не получала терапию, исходно был ниже 25,5 [13,2; 46,1], чем в подгруппе, получавшей лечение 42,4 [19,4; 48,6] (*T*=512; *p*=0,698); дополнительная причина – небольшая выборка больных.

Все полученные данные убедительно свидетельствуют в пользу проведения заместительной терапии у молодых женщин с субклиническим гипотиреозом, что имеет целью не только компенсацию симптомов гипотиреоза при их наличии, но и профилактику поражения сердечно-сосудистой системы, влияя на факторы риска ее развития. Для проведения заместительной терапии в России зарегистрированы 9 дозировок эутирокса, что позволяет оптимально подбирать дозу препарата, в том числе при минимальной потребности.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СГ уровни лептина и резистина находятся в пределах референсных значений, однако наблюдается повышение уровня адипонектина по сравнению с контрольной группой соответствующего возраста, пола и ИМТ.
2. У больных с СГ выявлено нарушение липидного обмена и чувствительности к инсулину, заключавшееся в снижении уровня ХС-ЛПВП, повышении уровня инсулина, а также значений HOMA-IR и ИА.
3. По мере нарастания ИМТ у больных с СГ усиливаются нарушения показателей липидного обмена и степень выраженности инсулинорезистентности.
4. При достижении медикаментозной компенсации СГ отмечена положительная динамика в показателях липидного профиля, в уровнях адипонектина, лептина и инсулина.

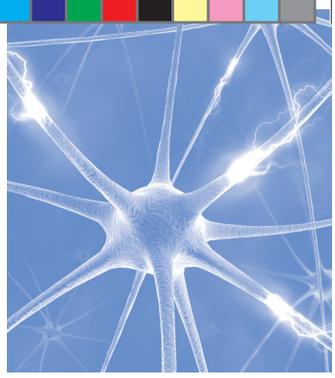
СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

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

ЛИТЕРАТУРА

1. *Смирнов А.Н.* Элементы эндокринной регуляции. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 94–100.
2. *Farvid M.S., Ng T.W., Chan D.C. et al.* Association of adiponectin and resistin with adipose tissue compartments, insulin resistance and dyslipidaemia // Diabetes Obes. Metab. – 2005. – Vol. 7, N 4. – P. 406–413.
3. *Guzik T.J., Mangalat D., Korbut R.* Adipocytokines – novel link between inflammation and vascular function? // J. Physiol. Pharmacol. – 2006 Dec. – Vol. 57, N 4. – P. 505–228.
4. *Karastergiou K., Mohamed-Ali V., Jahangiri M. et al.* Adiponectin for prediction of cardiovascular risk? // Br. J. Diabetes Vasc. Dis. – 2009. – Vol. 9. – P. 150.
5. *Wolk R., Berger P., Lennon R.J. et al.* Plasma leptin and prognosis in patients with established coronary atherosclerosis // J. Am. Coll. Cardiol. – 2004. – Vol. 44. – P. 1819–1824.

endo2y13_25-40.indd 31 04.07.2013 18:42:22



Новые подходы к лечению сахарного диабета типа 2 и его осложнений

А.М. Мкртумян,
С.В. Подачина

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

Ключевые слова:
сахарный диабет, Глюкоберри, осложнения сахарного диабета, инсулинорезистентность

Сахарный диабет (СД) – одно из самых распространенных хронических заболеваний в мире. И на сегодняшний день одной из главных проблем для пациентов остаются осложнения, развивающиеся на фоне СД и повышающие показатели инвалидизации и смертности больных. К ним относятся: диабетическая ретинопатия, диабетическая нефропатия, нейропатические поражения ног, макрососудистые осложнения (инфаркт миокарда, инсульт). На кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ было проведено многоцентровое проспективное открытое исследование по изучению эффективности назначения Глюкоберри для коррекции метаболических нарушений в составе комплексной терапии СД 2. В ходе исследования, в числе прочего, было выявлено значительное снижение риска развития всех сосудистых осложнений СД. Таким образом, новый препарат принципиально повышает эффективность лечения СД 2.

New approaches to treating diabetes mellitus type 2 and its complications

A.M. Mkrtumyan, S.V. Podachina

A.I. Evdokimov Moscow State Medical Stomatological University

Key words:
diabetes mellitus, Glukoberry, diabetes complications, insulin resistance

Diabetes is one of the most common chronic diseases in the world. And today one of the major risks facing patients with diabetes mellitus are its complications and high level of invalidization and mortality rate. We are talking about: diabetic retinopathy, diabetic nephropathy, neuropathy in feet, macrovascular complications (heart attack, stroke). In department of endocrinology and diabetologiya of MSUMD prospective multicenter unmasked study of efficiency of the glukoberry prescription for the correction of metabolic disorders in complex therapy of diabetes mellitus type 2 was designed. Considerable decrease of risk of all vascular complications development was revealed. Thus, this new medication increases effectiveness of diabetes mellitus type 2 management.

endo2y13_25-40.indd 32 04.07.2013 18:42:22

Степень распространенности сахарного диабета в мире превосходит все другие хронические заболевания. По данным статистики, сердечно-сосудистые и онкологические заболевания имеют тенденцию к сокращению, чего не скажешь о сахарном диабете. В 2000 г. сахарным диабетом типа 2 страдали приблизительно 170 млн человек в мире, а к 2030 г., по прогнозам ВОЗ, число больных составит 430 млн человек [2]. В России, по данным ЭНЦ, число больных сахарным диабетом приближается к 12 млн [1].

Несмотря на достижения в сфере лечения сахарного диабета (СД) типов 1 и 2, осложнения СД остаются главной проблемой для пациентов. Инвалидизация и смертность больных определяются именно тяжестью развивающихся осложнений. Диабетическая ретинопатия – основная причина слепоты у взрослых больных, диабетическая нефропатия – главная причина терминальной стадии почечной недостаточности, самые частые ампутации нетравматического генеза – это ампутации у больных СД с нейропатическими поражениями ног. Частота макрососудистых осложнений, таких как инфаркт миокарда и инсульт, в 5 раз выше у больных СД, и эти осложнения являются основной причиной смертности больных [3, 4].

Связь гипергликемии и диабетических осложнений четко продемонстрирована такими крупными проспективными исследованиями, как DCCT (1993) и UKPDS (1998) [18, 19]. Осложнения возникают в результате токсического воздействия гипергликемии, а для больных СД 2 еще и гиперлипидемиии с высоким уровнем триглицеридов (ТГ) и артериальной гипертонии.

Исследования последних лет позволяют по-новому взглянуть на механизмы влияния гипергликемии на ткани [5] и повлиять на выбор терапии диабетических осложнений.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ САХАРНОГО ДИАБЕТА

Гипергликемия оказывает повреждающее действие на клетки, которые не имеют рецепторов к инсулину или имеют их малое число, и глюкоза поступает в эти клетки по градиенту концентрации без препятствий (в основном эндотелиальные клетки и клетки нервной ткани) [5]. Большинство других видов клеток устойчивы к повышению уровня глюкозы в крови, так как они способны подавлять транспорт глюкозы через клеточные мембраны. В инсулиннезависимых тканях, таких как нервная ткань и эндотелий сосудов (в том числе сосудов почек и глаз), глюкоза или фруктоза могут превращаться в полигидроксильный спирт – сорбит (полиоловый путь обмена углеводов). Эта реакция контролируется ферментом альдозоредуктазой. Образовавшийся сорбит под влиянием фермента сорбитдегидрогеназы переходит во фруктозу, а фруктоза и сорбит в названных тканях являются физиологическими продуктами обмена веществ. Однако у больных СД вследствие гипергликемии и повышения уровня глюкозы в инсулиннезависимых тканях резко повышается активность полиолового пути превращения углеводов. Сорбит и фруктоза, накапливаясь в клетках в чрезмерном количестве, дают гиперосмотический эффект. В результате сорбит и фруктоза теряют способность диффундировать во внеклеточную среду, развивается отек пострадавших клеток. При высокой активности полиолового пути усиливается потребление клеткой НАДФ, который необходим для регенерации восстановленного глутатиона, важного внутриклеточного антиоксиданта. Клетки становятся более уязвимы к окислению.

Другим серьезным механизмом поражения тканей является образование конечных продуктов гликирования белков (КПГ). Метилглиоксаль, продукт метаболизма глюкозы в анаэробном пути окисления, взаимодействует с аминокислотами белковых молекул, образуя КПГ. Избыточно гликированные белковые молекулы меняют транскрипцию генов, структуру белков внутриклеточных органелл, в частности митохондрий клеток, клеточных мембран, циркулирующих белков крови, что приводит к воспалительным изменениям и сосудистой патологии [6].

Повышение активности протеинкиназы С – еще один путь повреждения тканей у больных СД. Активация протеинкиназы С приводит к повышению активности ядерного фактора-κB (NF-κB), подавляющего эндотелиальную синтетазу оксида азота, и повышению эндотелина-1 – мощного вазоконстриктора, маркера эндотелиальной дисфункции. Усиливается синтез ростовых факторов (TGF-β) и ингибитора активатора плазминогена-1 (PAI-1). Нарушается кровоток, возникает окклюзия капилляров. Усиление гексозаминового пути в результате гипергликемии приводит к повышению уровня PAI-1 и TGF-β, а также к изменению структурных белков и клеточных рецепторов [7].

Многолетние исследования позволили объяснить, что все перечисленные механизмы являются результатом повышения продукции свободнорадикального супероксидного аниона и образующихся из него активных форм кислорода (АФК) [8, 9]. Супероксидный анион снижает активность ключевого фермента в процессе окисления глюкозы – глицеральдегид-3-фосфатдегидрогеназы (GAPDH). Снижение активности GAPDH резко увеличивает уровни всех метоболитов глюкозы в гликолитическом пути окисления и вытесняет их в патологические пути метаболизма. Супероксидный анион образуется в условиях избыточного поступления продуктов метаболизма глюкозы на митохондриальные мембраны, а внутриклеточная гипергликемия увеличивает число доноров электронов в митохондриях и резко усиливает продукцию супероксидного аниона [10].

Таким образом, основным механизмом в развитии осложнений у больных СД является избыточная продукция АФК и оксидативный стресс. У пациентов с инсулинорезистентностью и высоким уровнем ТГ образование АФК обусловлено еще и окислением СЖК в митохондриях клеток эндотелия, что утяжеляет процессы повреждения клеток. У пациентов с резистентностью к инсулину без гипергликемии, именно окисление СЖК с высоким образованием АФК приводит к атеросклеротическому по-

endo2y13_25-40.indd 33 04.07.2013 18:42:22

ражению сосудов и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний [11].

Описанные механизмы влияния гипергликемии и гиперлипидемии на сосудистые осложнения убедительно свидетельствуют о необходимости коррекции гипергликемии у больных СД и дополнительного введения препаратов, снижающих уровень внутриклеточных АФК [12].

Коррекция гипергликемии – это основа лечения СД и профилактика его осложнений. Однако логично предположить, что в качестве патогенетической терапии необходимо дополнительно использовать препараты с метаболическим и антиоксидантным действием. В течение последних нескольких лет в поле зрения диабетологов оказался такой препарат – Глюкоберри (ООО «Экомир функциональные продукты», Россия) на основе экстракта зеленых плодов кофейного дерева. Препарат содержит оксикоричные кислоты, основную массу которых составляет хлорогеновая кислота.

Метаболические и антиоксидантные свойства Глюкоберри доказаны многолетними экспериментальными и клиническими исследованиями, что подтверждает многоплановое действие Глюкоберри на все звенья патогенеза СД:

1) подавляет всасывание глюкозы в кишечнике;

2) снижает образование глюкозы из гликогена;

3) способен мягко разобщать окислительное фосфорилирование в митохондриях, что приводит к повышенной утилизации продуктов гликолиза и, следовательно, глюкозы в клетках. В частности это препятствует внутриклеточному накоплению лактата при употреблении ряда сахаропонижающих средств, например метформина;

4) стимулирует мобилизацию жиров из жировой ткани и их сжигание;

5) является как прямым, так и непрямым антиоксидантом;

6) образует комплексы с металлами переменной валентности, препятствуя инициации свободнорадикальных цепей;

7) способствует восстановлению основного клеточного антиоксиданта токоферола за счет участия в redox-циклах с аскорбиновой кислотой.

8) является индуктором так называемых электрофил- или антиоксидант-отвечающих элементов генома, промоторов группы генов, ответственных за синтез детоксицирующих и антиоксидантых ферментов.

На кафедре эндокринологии и диабетологии МГМСУ было проведено исследование, целью которого стала оценка эффективности применения Глюкоберри для коррекции метаболических нарушений в составе комплексной терапии СД 2. Это сравнительное многоцентровое проспективное открытое исследование.

Задачи исследования

1. Оценить влияние препарата Глюкоберри на клинические симптомы СД.

2. Оценить влияние препарата Глюкоберри на биохимические показатели крови и показатели углеводного обмена (глюкоза натощак, постпрандиальная глюкоза, уровень HвA1c).

3. Оценить влияние препарата Глюкоберри на липидный спектр крови (ОХ, ТГ, ЛПВП, ЛПНП).

4. Оценить влияние препарата Глюкоберри на эндотелиальную дисфункцию (уровень эндотелина-1) и коррекцию гипоадипонектинемии.

Больные были разделены на 2 группы – опытную и контрольную, по 20 человек в каждой. Опытная группа получала 2 капсулы Глюкоберри в день в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии. Контрольная группа оставалась на стандартной сахароснижающей терапии, но с более частыми посещениями врача-исследователя, ведением пищевого и гликемического дневников. Результатом этой работы с контрольной группой было улучшение показателей гликемии, липидного спектра крови, было отмечено снижение массы тела, артериального давления. Пациенты опытной группы имели два визита в центр: исходно и через 3 мес после начала лечения.

Одна из задач проводимой работы – исследование уровня адипонектина в крови больных под влиянием Глюкоберри.

Гормон адипонектин вырабатывается жировой тканью и представляет собой пептид из группы адипокинов, препятствующий образованию жировых отложений на стенках кровеносных сосудов. Этот гормон играет важную роль в метаболизме глюкозы и липидов. Адипонектин регулирует энергетический гомеостаз и оказывает противовоспалительный и антиатерогенный эффекты. Его уровень снижается при ожирении в отличие от других адипокинов, которые при этом повышаются, включая лептин, резистин и TNF-α. Предполагается, что развитие СД 2 может быть связано с нарушением регуляции секреции адипонектина [13]. Показано, что снижение экспрессии адипонектина коррелирует с инсулинорезистентностью и что адипонектин связан с метаболизмом глюкозы. Введение рекомбинантного адипонектина угнетает синтез глюкозы в печени. Полагают, что адипонектин выполняет защитную функцию против гипергликемии, инсулинорезистентности и атеросклероза, по крайней мере частично оказывая антагонистический эффект на активность TNF-α. TNF-α – воспалительный адипокин, повышенный уровень которого в плазме при ожирении связан с развитием гипергликемии и инсулинорезистентности. Более того, его способность супрессировать экспрессию гена адипонектина – возможно, основная причина снижения адипонектина при ожирении [14].

Второй важной задачей исследования стало изучение влиянии Глюкоберри на уровень эндотелина в крови больных – достоверного маркера эндотелиальной дисфункции.

Статистический анализ проведен в пакете Statistica Ver 8.0 (StatSoft, USA). Обработка данных проводилась как внутри каждой группы, так и между ними. Анализ внутри групп проводили с использованием непараметрического критерия Вилкоксона для связанных совокупностей, анализ между группами – с применением критерия Манна–Уитни.

Результаты проведенного исследования представлены в таблице и на рисунках.

endo2y13_25-40.indd 34 04.07.2013 18:42:22

Сравнительная оценка основных показателей в исследуемой и контрольной группах между визитами

Показатель	Контрольная группа			Исследуемая группа		
	визит 0	визит 3	*p*	визит 0	визит 3	*p*
Вес, кг	93,80±3,35	93,13±3,32	0,064	96,56±3,98	93,47±3,59*	0,002*
ИМТ, кг/м^2	33,28±1,15	32,95±1,14	0,067	33,68±1,38	32,45±1,29*	0,002*
АДс, мм рт.ст.	151,65±3,77	133,70±2,83*	0,000*	152,95±4,70	133,60 +3,67*	0,000*
АДд, мм рт.ст.	90,10±3,02	79,40±1,32*	0,000*	91,05±3,01	79,15±1,24*	0,000*
ХС, ммоль/л	6,07±0,28	5,93±0,26	0,073	5,78±0,33	5,55±0,31	0,135
ТГ, ммоль/л	2,25±0,24	2,23±0,30	0,502	2,11±0,26	1,97±0,31	0,191
ЛПВП, ммоль/л	1,39±0,09	1,73±0,10*	0,000*	1,09 +0,04	1,45±0,06*	0,000*
ЛПНП, ммоль/л	3,63±0,26	3,34±0,25*	0,021*	3,63±0,26	3,35±0,25*	0,017*
Коэфф. атерогенности	4,59±0,25	4,10±0,30*	0,003*	4,35±0,28	3,61±0,27*	0,001*
ГлНщ, ммоль/л	9,60±0,54	7,64 +0,40*	0,001*	8,94±0,68	7,36±0,52*	0,003*
ППГ, ммоль/л	11,45 +0,67	9,09±0,31*	0,001*	10,82±0,75	8,96±0,41*	0,004*
HbA1c, %	8,75 +0,35	7,67±0,20*	0,000*	8,05±0,47	10,43±3,41	0,056
Адипонектин, мкг/мл	12,05±0,77	13,07±0,64	0,506	10,90±0,63	12,91±0,87*	0,002*
Эндотелин, пмоль/л	1,41±0,07	0,74±0,03	0,102	2,35±0,27	1,02±0,03*	0,000*

*p – уровень значимости, * – статистически значимые различия (p<0,05).*

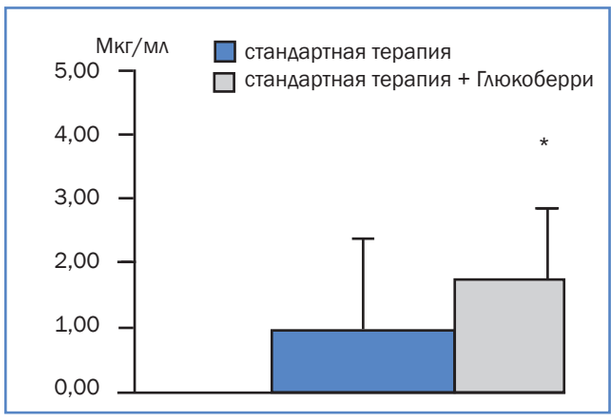


Рис. 2. Сравнение концентраций адипонектина внутри каждой группы

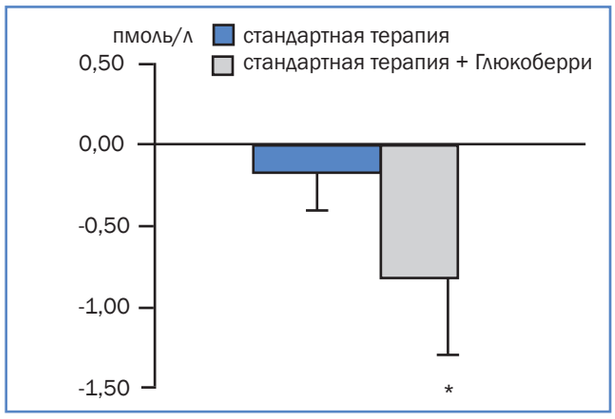


Рис. 3. Сравнение концентраций эндотелина внутри каждой группы

Согласно расчетам, имеется статистически значимое повышение уровня адипонектина в группе, принимавшей Глюкоберри, чего не наблюдается в контрольной группе.

Согласно расчетам имеется статистически значимое снижение уровня эндотелина в группе, принимавшей Глюкоберри, по сравнению с контрольной группой.

Также отмечено более выраженное влияние Глюкоберри на ИМТ и коэффициент атерогенности по сравнению с контрольной группой:

endo2y13_25-40.indd 35
04.07.2013 18:42:22

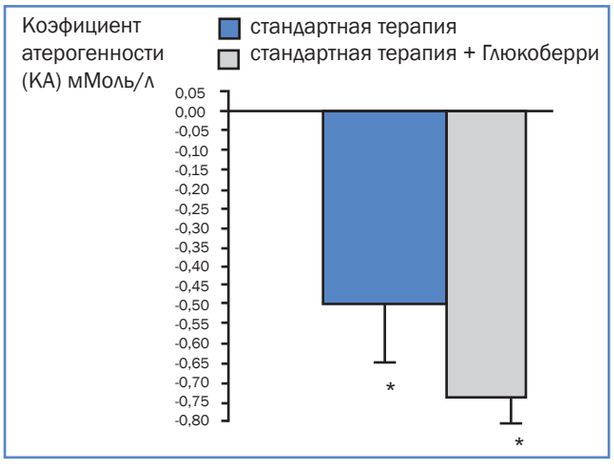


Рис. 4. Изменение коэффициента атерогенности в исследуемой и контрольной группах

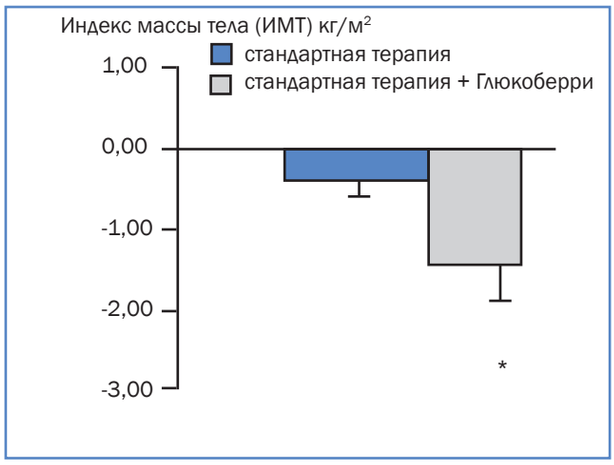


Рис. 5. Изменение индекса массы тела в исследуемой и контрольной группах

ВЫВОДЫ

Таким образом, новый препарат Глюкоберри в ходе проведенного клинического исследования показал высокую эффективность в качестве адъюванта к традиционной терапии СД 2:

- показатели: АДс и АДд, липопротеиды высокой и низкой плотности, коэффициент атерогенности, глюкоза натощак и постпрандиальная глюкоза статистически значимо улучшились в обеих группах исследования по сравнению с исходными значениями;
- исследование уровня адипонектина доказало достоверную корреляцию с такими показателями, как коэффициент атерогенности, уровни ЛПВП и ЛПНП, ИМТ, глюкозы натощак, постпрандиальной глюкозы, что объясняет действие Глюкоберри на снижение уровня инсулинорезистентности (повышение уровня адипонектина в опытной группе пациентов);
- исследование уровня эндотелина показало достоверно выраженное уменьшение эндотелиальной дисфункции (снижение уровня эндотелина в опытной группе), что доказывает факт значительного снижения риска развития всех сосудистых осложнений СД под влиянием Глюкоберри.

Таким образом, препарат Глюкоберри принципиально повышает эффективность лечения СД 2, оказывая многоплановое патогенетическое действие на все звенья патогенеза заболевания, и рекомендуется для включения в комплекс традиционного лечения для более быстрой компенсации СД и снижения риска развития его осложнений.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Мкртумян Ашот Мусаелович — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России
E-mail: endodiab.mgmsu@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И. и др.* Консенсус совета экспертов Российской ассоциации эндокринологов (РАЭ) по инициации и интенсификации сахароснижающей терапии сахарного диабета 2 типа // Сахарный диабет. – 2011. – № 4. – С. 6–17.
2. *Wild S., Roglic G., Green A. et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and progections for 2030 // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1047–1053.
3. *Wild S., Roglic G., Green A. et al.* Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and progections for 2030 // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 1047–1053.
4. *Khaled A.A., Sekaran M., Ikram S.I.* Type 2 diabetes and vascular complications: A pathophysiologic view // J. Biomed. Res. – 2010. – Vol. 21, N 2. – P. 147–155.
5. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615–1625.
6. *Thornelley P.J. Glyoxalase I.* Structure, function, and a critical role in the enzymatic defence against giycation // Biochem. Soc. Trans. – 2003. – Vol. 31. – P. 1343–1348.
7. *Yang X., Ongusaha P.P., Miles P.D. et al.* Phosphoinositide signaling lincs O-GlcNAc transferase to insulin resistance // Nature. – 2008. – Vol. 451. – P. 964–969.
8. *Du X., Edelstein D., Rossetty I. et al.* Hyperglycemia-induced mitochondrial superoxide overproduction activates the hexosamine pathway and induces plasminogen activator inhibitor-1 expression by increasing SP1 glycosylation // Proc. Natl Acad. Sci. USA. – 2000. – Vol. 97. – P. 12222–12226.

endo2y13_25-40.indd 36 04.07.2013 18:42:22

9. *Du X., Matsumura T., Edelstein D. et al.* Inhibition of GADPH activity by poly-(ADF ribose-)polymerase activates three major pathways of hyperglycemic damage in endothelial cells // J. Clin. Invest. – 2003. – Vol. 112. – P. 1049–1057.

10. *Nishikawa T., Edelstein D., Du X. et al.* Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage // Nature. – 2000. – Vol. 404. – P. 787–790.

11. *Du X., Edelstein D., Obici S. et al.* Insulin resistance reduces arterial prostacyclin synthase end eNOS activities by increasing endothelial fatty acid oxidation // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116. – P. 1071–1080.

12. *Ihnat M.A., Thorpe J.E., Ceriello A.* The «metabolic memory» the new challenge of diabetes // Diabet. Med. – 2007. – Vol. 24. – P. 582–586.

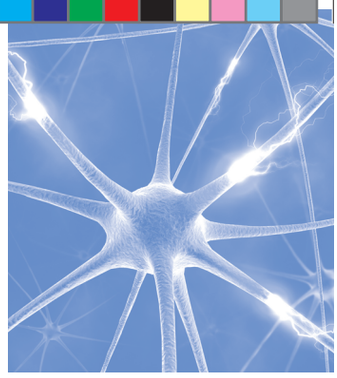
13. *Beltowski J.* Adiponectin and resistin – new hormones of white adipose tissue // Med. Sci. Monit. – 3003. – Vol. 9. – P. RA55–RA61.

14. *Ouchi N., Kihara S., Arita Y. et al.* Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – 2473–2476. 3. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation // J. Allergy Clin. Immunol. – 2005. – Vol. 115. – P. 911–919.

15. DCCT: The Diabetes Control and complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 329. – P. 977–986.

16. UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group Intensive blood-glucose control with sulphonureas or insulin and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.

endo2y13_25-40.indd 37 04.07.2013 18:42:22



Особенности адаптационных способностей и энергетического метаболизма у больных сахарным диабетом типа 2

П.П. Черныш[3], У.К. Каюмов[1], А.С. Фазылджанова[2], Ф.А. Хайдарова[3], М.С. Ахмедова[3], А.А. Гулева[3]

[1] Ташкентский институт усовершенствования врачей, Республика Узбекистан
[2] Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан
[3] Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр эндокринологии Минздрава Республики Узбекистан, Ташкент

Изучение процессов адаптации и особенностей энергетического метаболизма больных сахарным диабетом типа 2 (СД 2) может послужить основой для определения их роли в патогенезе этого заболевания и способствовать разработке новых методов лечения и профилактики.

Цель исследования – определение уровня адаптационных возможностей и состояния энергетического обмена у больных СД 2.

Обследовано 27 больных СД 2 (средний возраст – 56,9 лет) и длительностью заболевания от 1 года до 20 лет. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц, она была сопоставима с основной группой по возрасту и полу. Установлено, что у больных СД 2 имеет место снижение адаптационных способностей, в основе которого лежит нарушение энергетического обмена организма. При декомпенсации СД снижение адаптации организма более выражено. Для больных СД было характерно снижение уровня АТФ, повышение уровня АДФ в крови, а также снижение энергетического потенциала клеток. Характерными были исходный гиперметаболизм и его парадоксальное снижение после индуцированного стресса.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, основной обмен, уровень метаболизма, стресс, адаптация

Features of adaptive capacity and energy metabolism in patients with diabetes mellitus type 2

P.P. Chernysh[3], U.K. Kayumov[1], A.S. Fazyldzhanova[2], F.A. Khaydarova[3], M.S. Akhmedova[3], A.A. Guleva[3]

[1] Tashkent Institute of Improvement of Doctors, Republic of Uzbekistan
[2] Tashkent Pediatric Medical Institute, Republic of Uzbekistan
[3] Republican Medical Center of Endocrinology of Uzbekistan Republic, Tashkent

The study of the processes of adaptation and characteristics of energy metabolism in patients with diabetes mellitus type 2 can serve as a basis for determining their role in the pathogenesis of this disease and contribute to the development of new methods of treatment and prevention.

The aim of the study was to determine the level of adaptive capacity and state of the energy metabolism in patients with type 2 diabetes.

The study involved 27 patients with type 2 diabetes (mean age 56,9 years) and disease duration from 1 year to 20 years. Served as a control group of 15 healthy volunteers, similar to the main group by age and sex. Found that patients with type 2 diabetes is a reduction in adaptive abilities, which is based on violation of the energy metabolism of the body. Decompensated diabetes reduction of adaptation was more pronounced. For patients with diabetes were characterized by reduced levels of ATP, increased levels of ADP in the blood, as well as reducing the energy potential of the cells. Was characteristic of the original hypermetabolism and its paradoxical decrease after induced stress.

Key words: diabetes mellitus type 2, basal metabolism, metabolic rate, stress, adaptation

endo2y13_25-40.indd 38 04.07.2013 18:42:22

Современные взгляды на этиологию, патогенез и лечение сахарного диабета типа 2 (СД 2) в основном определяются ролью инсулинорезистентности и нарушением функции β-клеток поджелудочной железы. По-видимому, в настоящее время остаются без внимания другие аспекты патогенеза, в частности особенности энергетического метаболизма, обусловливающие весь спектр клинических проявлений этого заболевания.

Картина СД 2 была бы неполной, если бы мы ограничивались рассмотрением развития данной патологии вне связи с процессами адаптации человека к меняющимся условиям внешней и внутренней среды, а также без учета конституциональных особенностей личности больного. Изучение адаптационной способности организма, а также ее энергетического обеспечения может послужить основой как для определения их роли в патогенезе СД 2, так и стать основанием для разработки новых методов лечения и профилактики этого заболевания посредством коррекции выявленных нарушений.

Цель исследования – определение уровня адаптационных возможностей и состояния энергетического обмена у больных СД 2.

В исследовании приняли участие 27 больных СД (основная группа) в возрасте от 41 до 75 лет (средний возраст – 56,9 лет) и продолжительностью заболевания от 1 года до 20 лет. У всех пациентов заболевание находилось в стадии компенсации или субкомпенсации. В контрольную группу вошли 15 практически здоровых лиц, сопоставимые с пациентами основной группы по возрасту (средний возраст – 51,6 лет) и полу.

Всем участникам проводили комплексное исследование, включавшее антропометрию, измерение АД по методу Короткова, расчет индекса Кетле, измерение окружности талии, бедер, определение уровней основного обмена и показателей метаболизма; определение показателей иммунореактивного инсулина, кортизола, ТТГ, липидов, глюкозы, гликозилированного гемоглобина. Кроме того, анализировали психологический статус пациентов и тип их личности, а также степень стрессированности и стрессоустойчивости с помощью стандартных психологических тестов.

Состояние адаптации организма оценивали на основании антропометрических и гемодинамических данных, а также биохимических показателей крови (содержание АТФ, АДФ и лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). Рассчитывали энергетический потенциал клеток (ЭП), отражающий скорости дыхания митохондрий по соотношению: ЭП=АТФ/АДФ [2]. Уровень адаптации характеризовался исходя из значений адаптационного потенциала (АП), который рассчитывали по методу Р.М. Баевского в модификации А.П. Берсеневой и др. (1987, 1997) по следующей формуле:

АП (в баллах)=0,011×ЧСС+0,014×САД+0,008×ДАД
+ 0,014×(Возраст, годы) + 0,009×(Масса тела, кг)
– 0,009×(Рост, см) – 0,27,

где ЧСС – частота сердечных сокращений (в минуту); САД – систолическое артериальное давление (в мм рт. ст.); ДАД – диастолическое артериальное давление (в мм рт. ст.).

За удовлетворительную адаптацию принимали значения индекса АП = 2,1 и ниже, напряжение адаптации констатировалось при значениях от 2,11 до 3,2 баллов; при значениях от 3,21 до 4,3 адаптация расценивалась как неудовлетворительная и при показателях от 4,3 и выше – как срыв адаптации.

Энергетический обмен изучали в состоянии покоя и после индуцированного стресса. Исследуемым обеих групп проводили непрямую калориметрию с помощью метабографа «Turbofit 5.12 Vista FM» фирмы Vacumed (США). Провокацию стресса проводили при помощи теста Струпа. Для усиления эффекта тест проводили на фоне прослушивания музыки в стиле тяжелого рока. Определяли уровень основного обмена в ккал/сут и дыхательный коэффициент (ДК). ДК вычисляли как отношение объема выделяемого из организма углекислого газа к объему поглощаемого за то же время кислорода. Нормальному ДК соответствовали значения от 0,7 до 1,0. Рассчитывали процент окисления углеводов и жиров, а также уровень энергопродукции за время исследования в ккал/мин.

Математическую обработку результатов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В обеих группах исследуемые показывали в целом сходные уровни адаптации, но тем не менее отличия были. У подавляющего большинства исследуемых основной группы наблюдались напряжение адаптации (у 76,5%) и неудовлетворительная адаптация (у 17,6%) и только у 1 (5,9%) больного уровень адаптации оценен как удовлетворительный. В то же время в группе здоровых лиц также преобладали лица с напряжением адаптации (у 70%). Но в среднем значения АП были достоверно выше у больных с компенсированным или субкомпенсированным СД по сравнению с контрольной группой (2,917±0,34 и 2,524±0,4 балла; $p<0,05$), что свидетельствовало о снижении адаптационных возможностей больных СД. В этом аспекте представило интерес сравнить АП у больных диабетом в стадии декомпенсации (5 человек), сходных по возрасту, полу и длительности заболевания (глюкоза в крови натощак в среднем составляла 13,0 ммоль/л) с лицами основной и контрольной групп. Было установлено, что величина АП у них составила в среднем 3,3±0,5 балла, что свидетельствовало о неудовлетворительной адаптации. Это позволило заключить, что при нарастании степени нарушения углеводного обмена имело место все большее снижение адаптационных возможностей организма.

Приспособление и противодействие организма различным неблагоприятным воздействиям, включая психоэмоциональные нагрузки, поддерживаются соответствующим энергетическим обеспечением, которое играет первостепенную роль в формировании процесса адаптации. Энергетический обмен, согласно современным представлениям, является совокупностью реакций окисления, протекающих во всех живых клетках [1, 3]. Его основная функция – обеспечить организм энергией в доступной для использования форме – в виде аденозинтрифосфата (АТФ).

endo2y13_25-40.indd 39 04.07.2013 18:42:22

Трудности адаптации больных к различным стрессорам могут быть обусловлены нарушениями в энергетическом обмене организма. Для подтверждения этого мы исследовали биохимические показатели крови, характеризующие энергетический обмен (табл. 1).

Таблица 1. Биохимические показатели энергетического обмена у здоровых и больных сахарным диабетом типа 2

Показатель	Контрольная группа (*n*=15)	Основная группа (*n*=27)
АТФ, мкмоль/л	297,1±0,3	79,82±61,6**
АДФ, мкмоль/л	18,7±0,3	35,5±4,5*
ЛДГ, Ед/л	392,8±187,14	453,15±229,4
АТФ/АДФ	15,9	2,25**

*Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: * – p<0,05; **– p<0,01.*

Из данных, приведенных в табл. 1, видно, что у больных СД наблюдается значительное снижение уровней нуклеотидов по сравнению с контрольной группой. Для больных СД было характерно практически 4-кратное снижение уровня АТФ в крови. В то же время наблюдался повышенный (в 2 раза по сравнению с контрольной группой) уровень АДФ, что указывало на снижение скорости ресинтеза АТФ. Выявленный дефицит в высокоэнергетических фосфатных связях, в частности АТФ, указывает на наличие у больных СД энергодефицитного состояния.

Кроме того, у больных основной группы наблюдался низкий показатель энергетического потенциала клеток – 2,25, что свидетельствовало о преобладании процессов утилизации над процессами синтеза высокоэнергетических фосфатов и было характерно для срыва механизмов адаптации [4]. Все это свидетельствует об имеющей место энергодисфункции, приводящей к энергодефициту, лежащему в основе снижения механизмов адаптации при СД 2. Наличием энергодефицита можно объяснить и наблюдаемое относительное повышение активности фермента ЛДГ у больных СД для компенсации энергетической недостаточности путем усиления процессов гликолиза.

Не менее интересные результаты были получены при изучении основного обмена в состоянии покоя и после индуцированного психоэмоционального стресса (табл. 2).

Таблица 2. Динамика показателей основного обмена в состоянии покоя у больных сахарным диабетом до и после индуцированного стресса

Показатель	Основная группа (*n*=27)	Контрольная группа (*n*=15)
Основной обмен покоя до стресса, ккал/сут	2691±590	1752 ±447**
Основной обмен покоя после стресса, ккал/сут	2492±779	1903±285**

Обнаружено, что у больных основной группы уровень основного обмена в покое был в среднем на 53,6% выше, чем в контрольной группе ($p<0,01$). В то же время в ответ на стресс здоровые лица реагировали закономерным повышением уровня основного обмена (в среднем на 8,6%), тогда как больные основной группы демонстрировали парадоксальное его снижение (на 8%). Это может указывать на то, что помимо энергодефицита как такового у больных сахарным диабетом имеет место и его извращение.

Кроме того, при анализе парциального вклада метаболизма углеводов и жиров (табл. 3) в общий пул энергетического обмена организма установлено, что у больных диабетом преобладает жировой путь метаболизма в отличие от лиц контрольной группы. Так, в процентном отношении у больных основной группы доля углеводов в энергетическом обмене не превышала в среднем 1%, тогда как у здоровых лиц контрольной группы доля углеводов составляла в среднем 24%. Такая же картина соотношения вклада углеводов и жиров в энергетический обмен сохранялась и при психоэмоциональном стрессе, что также указывало на извращение энергетического обмена у больных диабетом в виде преобладания энергопродукции за счет преимущественного окисления жиров. Об этом свидетельствовали и показатели ДК, который у больных диабетом был достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и также указывал на преобладание окисления жирных кислот в процессе энергопродукции.

Таблица 3. Вклад углеводов и жиров в энергетическое обеспечение исследуемых обеих групп

Показатель	Основная группа (*n*=27)	Контрольная группа (*n*=15)
ДК до стресса	0,67±0,04	0,73±0,1*
ДК после стресса	0,66±0,12	0,74±0,12*
% утилизации углеводов до стресса	1	24**
% утилизации жиров до стресса	99	76**
% утилизации углеводов после стресса	2	29**
% утилизации жиров после стресса	98	71**

Таким образом, больные СД 2 имеют определенные отличия в характере энергетического метаболизма по сравнению со здоровыми лицами. Для них характерно состояние гиперметаболизма в состоянии покоя, сменяющегося гипометаболизмом на фоне стресса, значительным преобладанием доли окисления жиров как энергетических субстратов.

Все это дает основание заключить, что в основе нарушения и снижения адаптационных способностей больных СД 2 лежит расстройство энергетического обмена, которое становится все более выраженным при прогрессировании диабета или его декомпенсации.

endo2y13_25-40.indd 40 04.07.2013 18:42:22

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Каюмов Улугбек Каримович – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой внутренних болезней Ташкентского института усовершенствования врачей, Республика Узбекистан

ЛИТЕРАТУРА

1. *Брязгунов И.П.* Длительные субфебрилитеты у детей (клиника, этиология, патогенез и лечение). – 2-е изд. – М.: МИА, 2008. – 240 с.
2. *Высоцкий И.Ю.* Система адениловых нуклеотидов в динамике острого токсического поражения печени летучими компонентами эпоксидной смолы ЭД-20 // Современные проблемы токсикологии. – 2008. – № 3. – С. 24–27.
3. *Кравцова Л.А., Школьникова М.А., Калинин Л.А.* Антигипоксанты в практике детского кардиолога-аритмолога: Метод. рекомендации. – М., 2008. – 24 с.
4. *Товбушенко М.П., Дидковский Н.А., Анашкин В.В.* Способ оценки функционального состояния больных синдромом хронической усталости. – 2004. – Патент на изобретение № 2238558. (http://www.findpatent.ru/patent/223/2238558.html).

endo2y13_41-48_CMYK.indd 41 04.07.2013 18:44:10

Обновленные клинические рекомендации AACE по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (персонализированная профилактическая диабетология)

А.С. Аметов,
Л.Л. Камынина

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

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, предиабет, ожирение, профилактика, изменение образа жизни, профилактика диабета, инкретины, прандиальный контроль, Обновленные рекомендации AACE по диагностике и ведению сахарного диабета типа 2

В статье рассмотрены основные положения обновленного Алгоритма лечения сахарного диабета типа 2, опубликованного Американской ассоциацией клинических эндокринологов AACE в 2013 г. Данный алгоритм представляет персонифицированный профилактический подход к терапии пациентов с сахарным диабетом типа 2, а также лиц с высоким риском развития диабета – страдающих ожирением, предиабетом и/или сердечно-сосудистыми заболеваниями. Расширенное использование инкретинов (инкретиномиметиков и ингибиторов ДПП-4) и аналогов инсулина – новое направление в сахароснижающей терапии.

AACE comprehensive diabetes management algorithm 2013 (personalized prophylactic diabetology)

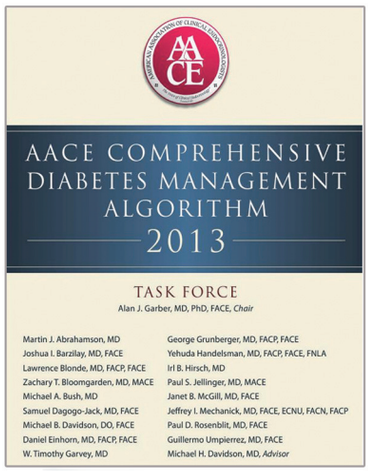
A.S. Ametov, L.L. Kamynina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Key words: Type 2 diabetes mellitus, prediabetes, obesity, prophylactics, life-style modification, incretins, prandial control, Comprehensive Diabetes Management Algorithm AACE 2013

In this paper are examined the main principles of the Comprehensive Diabetes Management Algorithm AACE released in 2013. This Algorithm is presented the personalized prophylactic approach to the management as of the patients with Type 2 Diabetes Mellitus, so the individuums with a high risk of diabetes (having obesity, prediabetes and/or cardiovascular risk factors). The enlarged use of the incretins (incretinomimetics and DPP4-inhybitors) and insulin analogs is the new in the glucose lowering therapy.

endo2y13_41-48_CMYK.indd 42 04.07.2013 18:44:10



22 Апреля 2013 г. в журнале «Endocrine Practice», издаваемом под эгидой Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологов AACE/ACE, опубликованы **Обновленные клинические рекомендации AACE по диагностике и лечению сахарного диабета типа 2 (СД 2)** [1]. Данный документ заменил два прежде действующих документа: Клинические рекомендации по диагностике и лечению предиабета (2008) и Клинические рекомендации по диагностике и лечению СД 2 (2009), которые были сфокусированы главным образом на снижении уровня гликемии. Необходимо отметить, что сфера влияния Обновленных клинических рекомендаций по ведению СД 2 не ограничивается только вынесенным в заглавие заболеванием, она значительно расширена. Впервые клинические рекомендации по терапии диабета предполагают не только изменение образа жизни, диетотерапию и фармакологическую терапию уже страдающих СД 2 пациентов, а включают алгоритм терапии состояний, являющихся патогенетической преамбулой диабета: ожирения, предиабета и сердечно-сосудистых факторов риска. Таким образом, Обновленные клинические рекомендации по ведению СД 2 AACE (2013) позиционируют приоритет профилактического подхода в управлении СД 2: первичную (профилактику возникновения СД 2), вторичную (раннюю диагностику и своевременное выявление заболевания) и третичную профилактику (предотвращение осложнений СД 2).

Рабочая группа (19 ведущих клинических экспертов-эндокринологов под руководством профессора Алана Гарбера, главы AACE) представила 7 цветных графических схем-алгоритмов, рассматривающих следующие аспекты ведения пациентов с СД 2:

1. Ориентированная на осложнения модель по ведению пациентов с избыточной массой тела/ожирением.
2. Алгоритм управления предиабетом.
3. Цели гликемического контроля.
4. Алгоритм гликемического контроля.
5. Алгоритм инициации/интенсификации инсулинотерапии.
6. Алгоритм модификации факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний.
7. Характеристика сахароснижающих препаратов.

Детали, не включенные в графы, описаны в тексте. На последней странице Документа представлены 16 основных принципов, положенных в основу Обновленных клинических рекомендаций. Декларируется первостепенная важность изменения образа жизни, персонализация целевых значений, минимизация риска развития гипогликемий, необходимость усилий, направленных на снижение массы тела.

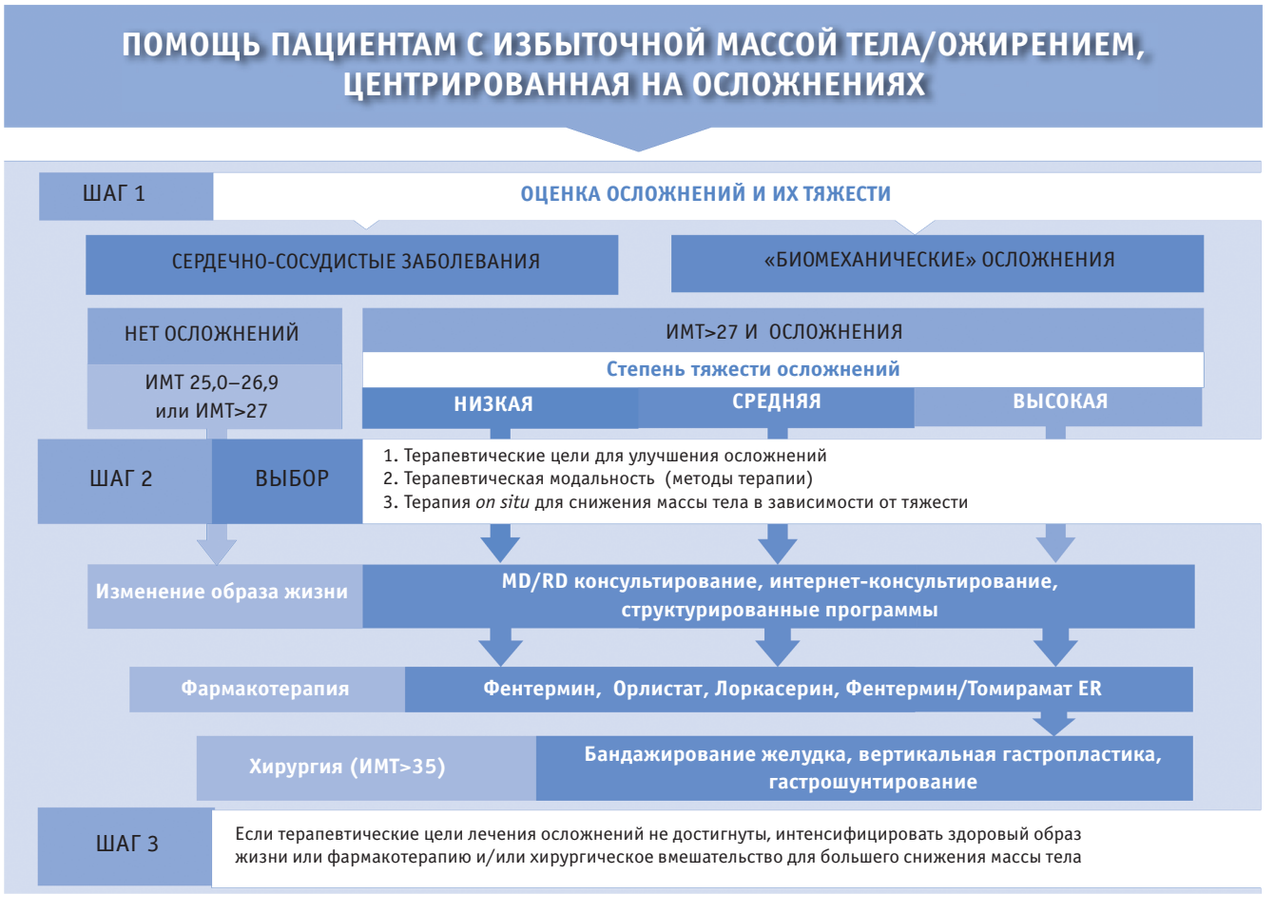
ОРИЕНТИРОВАННАЯ НА ОСЛОЖНЕНИЯ МОДЕЛЬ ПО ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ИЗБЫТОЧНОЙ МАССОЙ ТЕЛА/ ОЖИРЕНИЕМ

Управление ожирением должно стать первой преградой для развития предиабета и первой линией терапии пациента с предиабетом и диабетом.

Управление ожирением предполагает пошаговый подход. На первом этапе оценивается наличие сердечно-сосудистых и биомеханических осложнений, а также степень их тяжести. При отсутствии осложнений пациент может ограничиться изменением образа жизни: консультированием в специальных службах психологической поддержки MD-consulting, RD-consulting, помогающих пациентам с избыточной массы тела и ожирением; использованием интернет-программ; включением в структурированные программы коррекции массы тела под наблюдением мультидисциплинарной команды.

Управление ожирением (шаг 2) предполагает достижение терапевтических целей для коррекции осложнений, рассматривает методы терапии, а также предусматривает интенсификацию терапии, направленной на снижение массы тела в зависимости от степени тяжести осложнений. Если пациент имеет ИМТ>27 кг/м^2 в сочетании с осложнениями, изменение образа жизни в случае низкого и среднего риска должно быть дополнено медикаментозной терапией (фентермин, орлистат, лоркасерин, фентермин/томирамат с контролируемым высвобождением). В случае высокого риска у пациентов с ожирением 2 класса и выше предполагается использование методов бариатрической хирургии (бандажирование желудка, вертикальная гастропластика, гастрошунтирование).

endo2y13_41-48_CMYK.indd 43 04.07.2013 18:44:11



Если терапевтические цели в лечении осложнений не достигнуты, последний (третий шаг) предполагает дальнейшую интенсификацию образа жизни и фармакологических (или хирургических) способов лечения для достижения более значительного снижения массы тела.

Лекарственные средства, внесенные в Алгоритм, позволяют снизить массу тела на 6–12%, что подтверждено при проведении рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований. Вследствие этого достигается и снижение уровня гликемии, ассоциированной с ожирением, а в ряде случаев – трансформация предиабета в состояние нормогликемии. К рекомендуемым лекарственным средствам для терапии ожирения относятся симпатомиметик фентермин, специфический ингибитор желудочно-кишечных липаз орлистат, секвестрант жирных кислот лоркасерин и фентермин/томирамат с контролируемым высвобождением.

АЛГОРИТМ УПРАВЛЕНИЯ ПРЕДИАБЕТОМ

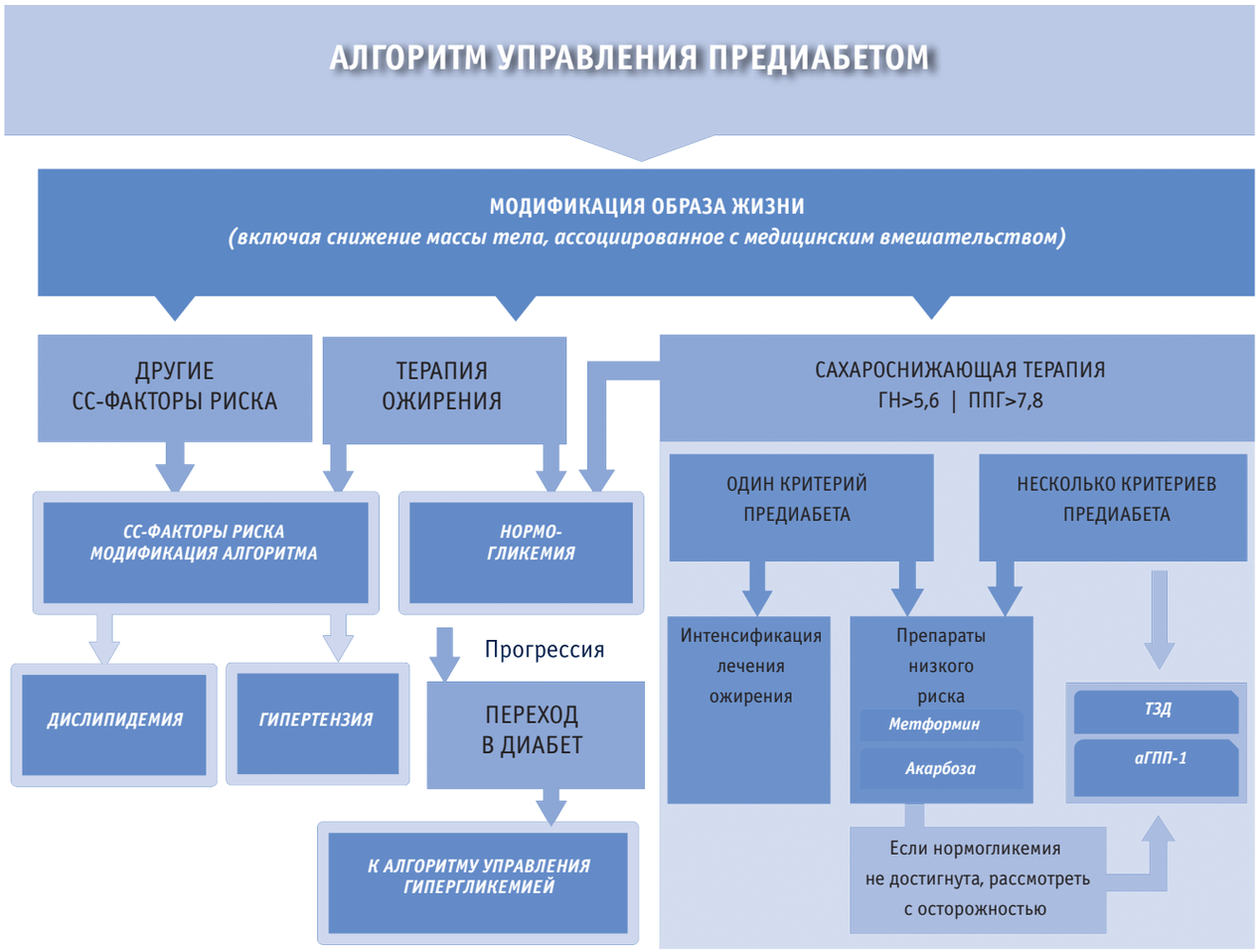
Термин «предиабет», традиционно используемый в англоязычной литературе, объединяет такие состояния, как нарушение гликемии натощак (5,5–6,9 ммоль/л), нарушенная толерантность к глюкозе (7,8–11,0 ммоль/л) и метаболический синдром, согласно критериям Третьей Национальной образовательной программы по холестерину (National Cholesterol Education Program) NCEP и ATPIII (Adult Treatment Panel) 2001 [2]. Диагноз «метаболический синдром» устанавливается при сочетании трех и более критериев, к которым относятся:

- висцеральное ожирение, отмечаемое при превышении окружности живота (талии) у мужчин >102 см, у женщин >88 см;
- гипертриглицеридемия (>1,7 ммоль/л);
- снижение холестерина ЛПВП (у мужчин <1,0 ммоль/л, у женщин<1,2 ммоль/л);
- уровень артериального давления >135/85 мм рт.ст. или прием антигипертензивных препаратов;
- уровень гликемии венозной плазмы >6,1 ммоль/л.

Управление предиабетом (и ожирением) имеет первостепенное значение, так как позволяет замедлить трансформацию ранних нарушений углеводного обмена в СД 2 (первичная профилактика СД 2), а также своевременно установить диагноз СД 2 (его вторичная профилактика), так как лица с предиабетом и ожирением длительное время, предшествующее манифестации СД 2, находятся под наблюдением врачебного персонала и получают своевременно и в полном объеме всю необходимую помощь. Выявление новых случаев СД 2 приобретает плановый характер, и необходимость в проведении эпидемиологического скрининга значительно снижается.

Первой линией терапии предиабета является изменение образа жизни, включающее терапевтические или хирургические вмешательства для снижения массы тела. Вслед за изменением образа жизни предполагается:

endo2y13_41-48_CMYK.indd 44 04.07.2013 18:44:11



- управление ожирением, позволяющее снизить как массу тела, так и уровень гликемии;
- управление другими сердечно-сосудистыми факторами;
- назначения сахароснижающей терапии (при ГН > 5,5 ммоль/л и ППГ(через 2 ч) > 7,8 ммоль/л).

Рассматривая выбор между управлением ожирением и использованием сахароснижающих препаратов, необходимо отметить, что в настоящее время отсутствуют данные о преимуществе какого-либо одного из этих способов управления предиабетом.

Рекомендуется стратификация сахароснижающей терапии в зависимости от наличия одного или нескольких факторов предиабета. У пациентов с одним критерием предиабета рассматривается интенсификация управления ожирением или прием сахароснижающих препаратов с низким риском развития нежелательных побочных явлений – метформина и акарбозы, доказательная база которых накоплена в классических РКИ STOP-NIDDM [3] и DPP (Diabetes Preventional Program) [4]. В случае недостижения целевых значений гликемии рассматривается вариант переключения на прием агонистов рецепторов к ГПП-1 или тиазолидиндионов. Возможно также их стартовое назначение. В настоящее время имеются данные об эффективности использования инкретиномиметиков в экспериментальных моделях предиабета, однако данные об их применении у пациентов с предиабетом ограничены. В случае подтверждения безопасности инкретины могут рассматриваться как эффективное направление по предотвращению прогрессирования предиабета [5]. Однако уже подтверждено (РКИ BEGAMI – Beta-cell Function in Glucose Abnormalities and Acute Myocardial Infarction), что ингибитор ДПП-4 ситаглиптин улучшает функциональную активность β-клеток поджелудочной железы даже у пациентов с острым коронарным синдромом и впервые диагностированной нарушенной толерантностью к глюкозе, достоверно значимо снижая уровень постпрандиальной гликемии [6]. Использование тиозалидиндионов в терапии предиабета требует тщательной оценки риска со стороны сердечно-сосудистой системы. Так, трансформация предиабета в диабет осуществлялась в замедленном темпе при использовании троглитазона (РКИ TRIPOD), однако дальнейшие исследования были прекращены в связи с отмеченными побочными явлениями.

ЦЕЛИ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Декларируется индивидуализация целей гликемического контроля. Для пациентов без сопутствующих заболеваний и имеющих низкий риск развития гипогликемий уровень гликированного гемоглобина HbA1c не должен превышать 6,5%.

endo2y13_41-48_CMYK.indd 45 04.07.2013 18:44:11

Вопрос об индивидуализации целей гликемического контроля у пациентов, имеющих коморбидные заболевания и высокий риск развития гипогликемий, решается индивидуально. К пациентам с риском развития гипогликемии относятся пожилые, пациенты с аритмией, сердечно-сосудистой патологией, проводящие инсулинотерапию или принимающие препараты сульфонилмочевины и глиниды. Между тем в предшествующей редакции целевой уровень HbA1c<6,5% был рекомендован для большинства пациентов с СД 2. Обновленные клинические рекомендации по ведению диабета AACE–2013 ограничиваются лаконичной фразой о том, что уровень гликированного гемоглобина HbA1c в данной группе пациентов с СД 2 может превышать 6,5%, при этом детальная стратификация целевых значений HbA1c, устанавливаемых в зависимости от возраста, риска гипогликемий, наличия коморбидных заболеваний и ожидаемой продолжительности жизни, отсутствует.

АЛГОРИТМ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ

Первый основополагающий шаг гликемического контроля – приоритет изменения образа жизни (включая медицинские вмешательства по снижению массы тела). Стратегия сахароснижающей терапии стратифицирована в зависимости от уровня HbA1c: <7,5%, >7,5% или >9,0%. Стартовый уровень HbA1c <7,5% предполагает использование монотерапии, HbA1c >7,5% – двойной комбинации, HbA1c > 9% – двойной или тройной сахароснижающей терапии в отсутствии симптомов, а при наличии симптомов предписывается инсулинотерапия (инсулин или комбинация «инсулин + другие препараты»).

В схемах Алгоритма сахароснижающие препараты расположены в иерархической последовательности. Зеленым цветом выделены препараты с доказанной безопасностью. Желтое поле свидетельствует об отсутствии требуемой доказательной базы или о небезопасном профиле препарата.

endo2y13_41-48_CMYK.indd 46
04.07.2013 18:44:11

Если же не были проведены соответствующие РКИ или не получено разрешение Управления по контролю продуктов и лекарств США (FDA) на использование лекарственных препаратов в клинической практике, клинические эксперты AACE основывались на своих взглядах и опыте.

При недостижении поставленных целей предполагается интенсификация терапии с интервалом 3 мес.

Стартовый уровень HbA1c<7,5% предполагает использование монотерапии. Препаратом первого выбора является метформин. Для стартовой монотерапии также могут быть использованы еще 6 классов сахароснижающих препаратов. Важным отличием Обновленных рекомендаций AACE–2013 стало расширенное использование инкретинов – инкретиномиметиков и ингибиторов ДПП-4. В качестве безопасного рассматривается и использование ингибиторов α-глюкозидазы.

Возможен (эти препараты выделены желтым цветом) прием ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера SLGT-2 (III фаза РКИ), тиазолидиндионов, препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) и глинидов. Необходимо отметить, что секретагоги отодвинуты на последнее место вследствие высокого риска развития гипогликемических состояний и нефизиологичного механизма действия.

Если через 3 мес монотерапии целевые значения гликемии не достигнуты, рекомендуется переход к двойной терапии. Стартовая двойная терапия назначается и при HbA1c>7,5%. Лидирующую позицию занимает комбинация «метформин + инкретин». Можно использовать базальный инсулин. Безопасным считается прием колесевелама, бромокриптина быстрого высвобождения и ингибиторов α-глюкозидазы. Лишь последнее место отведено ПСМ.

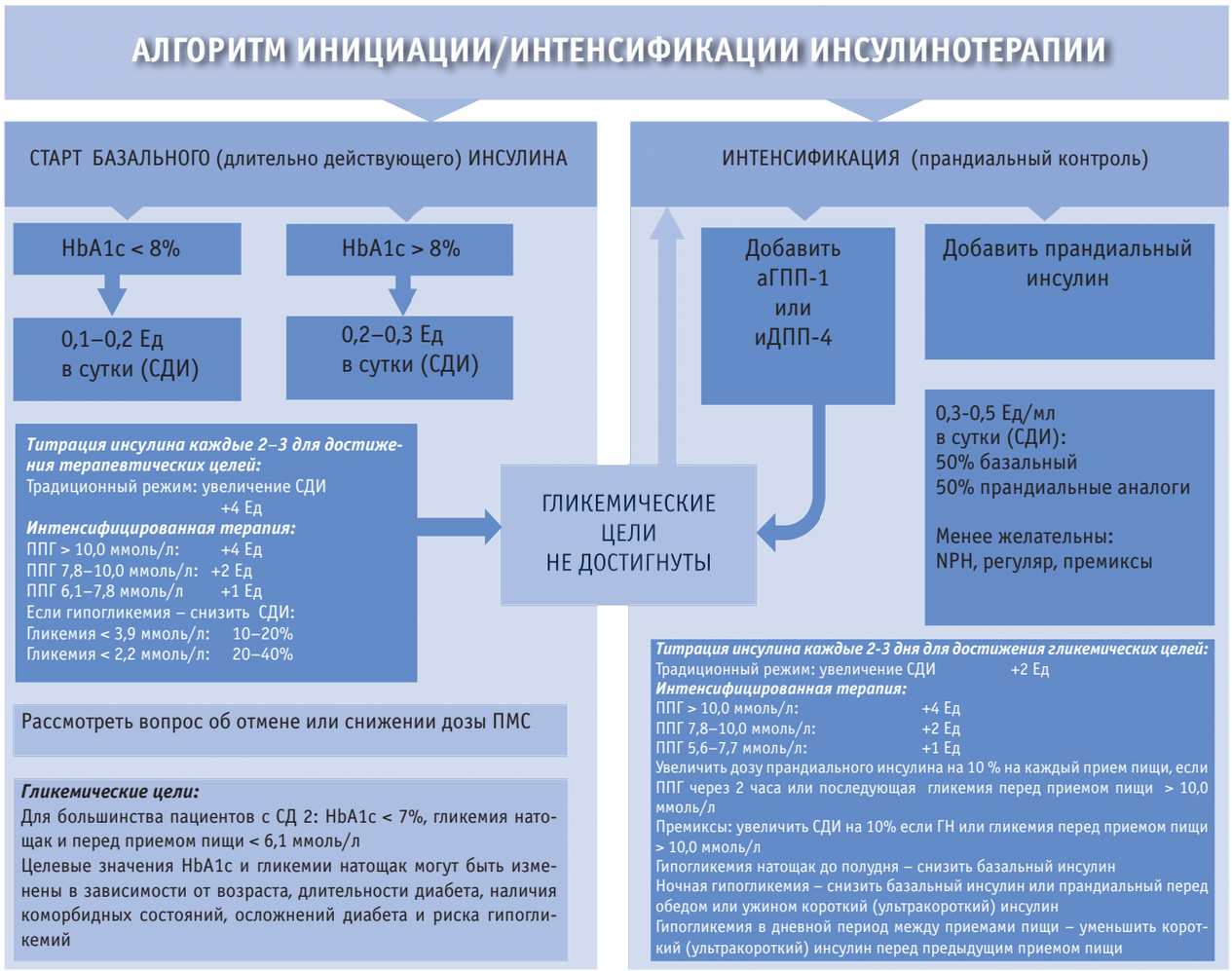
В случае недостижения целевых значений гликемии через 3 мес пациенту назначается тройная терапия. Набор сахароснижающих препаратов, находящихся в распоряжении эндокринолога, остается прежним.

Следующим этапом является назначение инсулинотерапии и ее интенсификация.

У пациентов с исходным уровнем HbA1c>9,0% в отсутствие клинических симптомов СД 2 назначается двойная (или тройная) комбинированная терапия или инсулинотерапия. Клиническая симптоматика СД 2 свидетельствует о необходимости стартового назначения инсулинотерапии.

АЛГОРИТМ ИНИЦИАЦИИ/ ИНТЕНСИФИКАЦИИ ИНСУЛИНОТЕРАПИИ

Проведение инсулинотерапии предполагает последовательное использование двух блоков:



endo2y13_41-48_CMYK.indd 47 04.07.2013 18:44:11

- оптимизация базальной инсулинотерапии;
- оптимизация прандиального контроля (с помощью инкретинов или прандиального инсулина).

Стартовое назначение базального инсулина предполагает стратификацию расчета суточной дозы в зависимости от исходного уровня гликированного гемоглобина:

- 0,1–0,2 Ед/кг при HbA1c<8% и
- 0,2–0,3 Ед/кг при HbA1c>8%.

В качестве гликемических целей для большинства пациентов с СД 2 рекомендован составной критерий:

- HbA1c<7%;
- ГН и препрандиальная гликемия <6,1 ммоль/л;
- отсутствие гипогликемий.

При проведении инсулинотерапии предполагается индивидуализация целевых значений гликемии в зависимости от:

- возраста пациента;
- длительности СД 2;
- имеющихся коморбидных состояний;
- осложнений диабета;
- риска развития гипогликемий.

В обновленной редакции впервые представлен алгоритм титрования дозы инсулина в зависимости от развития гипер- и гипогликемий.

Титрование базального инсулина проводится каждые 2–3 для в соответствии со схемой:

- традиционный режим инсулинотерапии + 2 Ед;
- режим с правом коррекции дозы инсулина по результатам самоконтроля гликемии:

ГН>10,0 ммоль/л + 4 Ед;
ГН=7,8–10,0 ммоль/л + 2 Ед;
ГН=6,1–7,8 ммоль/л + 1 Ед;

- в случае развития гипогликемии:

гликемия<3,9 ммоль/л снизить дозу на 10–20%;
гликемия<2,2 ммоль/л снизить дозу на 20–40%.

Если при использовании всех возможностей базального инсулина цель не достигнута, необходимо интенсифицировать прандиальный контроль гликемии.

Впервые в качестве первого шага гликемического контроля предложено использовать инкретины – агонисты рецептора ГПП-1 и ингибиторов ДПП-4. Иными словами, предпочтительным решением проблемы достижения хорошего гликемического контроля является использование инкретинов, так как прандиальный инсулин ассоциируется с высоким риском развития гипогликемических состояний и способствует набору массы тела.

Если целевые значения гликемии при использовании инкретинов не достигнуты, необходимо перейти к введению прандиального инсулина.

В обновленной редакции впервые представлен алгоритм титрования дозы инсулина. Суточная доза составляет 0,3–0,5 Ед/кг, при этом 50% дозы приходится на базальный аналог и 50% на ультракороткий инсулин (аналог). Подчеркивается, что менее предпочтительно использовать инсулин Регуляр, инсулин NPH и премиксы инсулина.

Впервые представлен алгоритм титрации схемы инсулина, проводимой каждые 2–3 дня до достижения целевых значений гликемии, в соответствии со схемой:

- увеличение дозы базального инсулина:
  - традиционный режим инсулинотерапии + 2 Ед;
  - режим с правом коррекции дозы инсулина по результатам самоконтроля гликемии:

ГН>10,0 ммоль/л + 4 Ед;
ГН=7,8–10,0 ммоль/л + 2 Ед;
ГН=5,6–7,7 ммоль/л + 1 Ед;

- увеличение прандиальной составляющей на 10% на каждый прием пищи, если уровень гликемии через 2 ч после приема пищи или следующим приемом пищи превышает 10,0 ммоль/л;
- при использовании премиксов суточная доза инсулина увеличивается на 10%, если ГН или препрандиальная гликемия превышает 10,0 ммоль/л;
- в случае развития гипогликемии натощак уменьшают дозу базального инсулина;
- в случае развития гипогликемий в ночное время снижают дозу базального инсулина или прандиального (короткого или ультракороткого) инсулина перед ужином;
- если гипогликемия развивается в дневное время (между приемами пищи), снизить дозу прандиального инсулина, вводимого перед предшествующим приемом пищи.

АЛГОРИТМ МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ РИСКА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Включение данного графа отражает концептуальную взаимосвязь нарушений углеводного и липидного обмена. Не случайно предложено считать сахарный диабет эквивалентом ИБС. В качестве основных сердечно-сосудистых факторов риска рассматриваются дислипидемия и артериальная гипертензия. Изменение образа жизни, направленное на снижение массы тела, – основа модификации кардиальных факторов риска.

Управление дислипидемией. Показатели липидного спектра позволяют оценить степень сердечно-сосудистого риска и перейти к приему статинов. Если уровень триглицеридов превышает 1,7 ммоль/л, терапия статинами должна быть дополнена приемом фибратов, ω-3-препаратов, ниацина. В случае непереносимости статинов требуется снизить дозу статина или кратность приема, а также решить вопрос о назначении препаратов, снижающих уровень ЛПНП и не относящихся к классу статинов. Контрольный липидный профиль требуется для оценки адекватности и переносимости терапии статинами. При необходимости проводится интенсификация терапии статинами до достижения целевых значений, стратифицируемых в зависимости от уровня риска. Средний риск имеют пациенты с СД 2 моложе 40 лет, не имеющие других сердечно-сосудистых факторов риска (артериальная гипертензия, отягощенный по сердечно-сосудистым заболеваниям семейный анамнез, низкий уровень ЛПВП, курение). Пациенты, имеющие кардиальные факторы риска или страдающие сердечно-сосудистыми заболеваниями, относятся к категории высокого риска, и им предписываются более жесткие целевые значения параметров липидного спектра.

endo2y13_41-48_CMYK.indd 48 04.07.2013 18:44:12

АЛГОРИТМ МОДИФИКАЦИИ ФАКТОРОВ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА

ДИСЛИПИДЕМИЯ

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ОБРАЗА ЖИЗНИ
(смотрите АЛГОРИТМ для УПРАВЛЕНИЯ ОЖИРЕНИЕМ)

ЛИПИДНЫЙ ПРОФИЛЬ: оценка СС-риска

СТАТИНЫ

При непереносимости

Сменить препарат статина, снизить дозу и частоту приема или использовать иную снижающую ЛПНП терапию

Если ТГ > 500 мг/дл: фибраты, ω-3-ЖК, ниацин

Повторить липидный профиль, оценить адекватность и переносимость терапии

Интенсифицировать терапию до достижения целей в зависимости от уровня риска

УРОВЕНЬ РИСКА	*СРЕДНИЙ СД без основных факторов риска и/или возраст < 40*	*ВЫСОКИЙ СД+СС-ФР (АГ, семейный анамнез, низкие ЛПВП, курение или ИБС)*
	РЕКОМЕНДУЕМЫЙ УРОВЕНЬ	РЕКОМЕНДУЕМЫЙ УРОВЕНЬ
ЛПНП (ммоль/л)	< 2,6	< 1,8
Не-ЛПВП (ммоль/л)	< 3,4	< 2,9
ТГ (ммоль/л)	< 1,7	< 1,7
ТГ / ЛПВП	< 3,5	< 3,0
Апо-В (ммоль/л)	< 2,3	< 2,1
Ремнанты (ммоль/л)	< 1200	< 1000

Если цель не достигнута: Интенсифицировать терапевтические изменения образа жизни (снижение массы тела, физическая активность, изменение диеты) и гликемический контроль; рассмотреть дополнительную фармтерапию:

Для снижения ЛПНП: Интенсифицировать статины + эзетемиб ± колесевелам ± ниацин
Для снижения не-ЛПВП, ТГ: Интенсифицировать статины ± ω3 ± фибраты ± ниацин
Для снижения Апо-В, ремнанты: Интенсифицировать статины ± эзетемиб ± колесевелам ± ниацин

Оценить адекватность и переносимость терапии (лабораторные показатели и оценка пациента)

* более интенсивная терапия может быть опасна

ГИПЕРТЕНЗИЯ

ЦЕЛИ: САД ~ 130
ДАД ~ 80 мм.рт.ст.

ИАПФ или БРА

При исходном АД > 150/100 двойная терапия

ИАПФ или БРА + *ТИАЗИД / Блокаторы Са каналов / β-блокаторы*

Через 2-3 мес цель не достигнута

Добавить β-блокатор, БКК или тиазидный диуретик

Через 2-3 мес цель не достигнута

Добавить третий препарат: β-блокатор, БКК или тиазидный диуретик

Через 2-3 мес цель не достигнута

Добавить α-блокатор, препарат центрального действия, вазодилататор, спиронолактон

Достижение целевого уровня АД необходимо

Параметр липидного спектра	Целевые значения параметров липидного спектра	
	средний риск	высокий риск
ЛПНП, ммоль/л	<2,6	<1,8
Не-ЛПВП, ммоль/л	<3,4	<2,9
ТГ, ммоль/л	<1,7	<1,7
ТГ/ЛПНП	<3,5	<3,0
Апо-В, ммоль/л	<2,3	<2,1
Ремнанты, нмоль/л	<1200	<1000

В случае недостижения целевых значений предписывается интенсифицировать образ жизни (снижение массы тела, увеличение физической активности, диетотерапия) и оптимизировать гликемический контроль. Кроме того, необходимо рассмотреть вопрос о проведении дополнительной терапии:

- для снижения уровня ЛПНП:
  интенсификация терапии статинами + (эзетимиб +/ или колесевелам +/или ниацин);
- для снижения уровня Не-ЛПВП:
  интенсификация терапии статинами +/или ω-3 +/или фибраты +/или ниацин;
- для снижения уровня Апо-В, ремнантов:
  интенсификация терапии статинами +/или эзетимиб +/или колесевелам +/или ниацин.

Рекомендации предписывают необходимость постоянной оценки адекватности и переносимости проводимой липидоснижающей терапии.

Управление артериальной гипертензией является первостепенной задачей и предусматривает достижение следующих целевых значений уровня артериального давления:

систолическое артериальное давление – 130 мм рт.ст.;
диастолическое артериальное давление – 80 мм рт.ст.

В качестве препаратов первой линии антигипертензивной терапии рассматриваются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ) и блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА). В случае недостижения целевых значений артериального давления при проведении монотерапии в продолжение 2–3 мес необходимо назначение двойной гипотензивной терапии – ИАПФ или БРА в сочетании с тиазидом, блокаторами кальциевых каналов или β-блокаторами. Недостижение целевых значений в последующие 2–3 мес свидетельствует о необходимости проведения тройной терапии, предполагающей сочетание вышеперечисленных препаратов. Дальнейший шаг – включение в комбинацию ω-блокаторов, препаратов центрального действия, нитратов, спиронолактона.

Особенностью назначения гипотензивной терапии при выявлении начального уровня артериального давления, превышающего 150/100 мм рт.ст., является стартовое назначение двойной гипотензивной терапии.

endo2y13_49-56.indd 7 04.07.2013 18:52:37

ХАРАКТЕРИСТИКА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Заключительный граф представляет таблицу, в которой суммируется безопасность применения разных классов сахароснижающих препаратов в отношении риска развития гипогликемических состояний, динамики массы тела, возможности использования при нарушении функции почек, их потенциального влияния на мочеполовую систему и вероятности развития нежелательных побочных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта, а также использования у пациентов, страдающих хронической сердечной недостаточностью и сердечно-сосудистыми заболеваниями. В заключение оценивается влияние на минеральную плотность костной ткани. Голубой цвет свидетельствует о нейтральном действии, зеленый означает «мало побочных эффектов или возможная польза», желтый предостерегает: «использовать с осторожностью», а красный предопределяет «вероятность развития побочных эффектов».

Кратко рассмотрим некоторые аспекты клинической характеристики препаратов, наиболее часто назначаемых в нашей стране: метформина, секретагогов, инкретинов и инсулина.

Метформин, препарат первой линии сахароснижающей терапии, обладающий антигиперглкемическим эффектом и, соответственно, низким риском развития гипогликемий, может способствовать снижению массы тела. Препарат не разрешен к применению при СКФ <45 мл/ч/1,78м^2 (этот же диапазон соответствует и российским алгоритмам [7]). У ряда пациентов могут развиваться нежелательные гастроинтестинальные явления. Прием препарата разрешен при хронической сердечной недостаточности, возможна польза при назначении пациентам с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Секретагоги представлены препаратами сульфонилмочевины (ПСМ) и глинидами. Использование ПСМ ассоциируется с высоким и умеренным риском развития гипогликемических состояний. Меньшим риском охарактеризовано применение глинидов. Прием препаратов характеризуется набором массы тела. У пациентов со сниженной клубочковой фильтрации возможно развитие гипогликемий на фоне приема секретагогов, также обсуждается вопрос о целесообразности их использования у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями.

Инкретины. Ингибиторы ДПП-4 – единственный класс сахароснижающих препаратов, обладающий нейтральностью в отношении развития нежелательных побочных явлений (единственный голубой столбец графа). Безопасность использования предопределяется физиологическим воздействием на β-клетки (инкретиновый эффект)

	МЕТ	иДПП-4	аГПП-1	ТЗД	иАГ	Колесевелам	Бромокриптин QR	ПСМ Глинид	Инсулин	SGLT-2	Прамлинтид
Гипогликемия	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Умер тяж** Легкие**		Нейтр	Нейтр
Масса тела	Малое снижение*	Нейтр	Снижение*	Набор ***	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Набор***	Набор***	Снижение*	Снижение*
Осложнения: Ренальные/ Мочеполовая сис-тема	Противопоказан при ХБП 3b-5***	Может понадобиться коррекция (кроме линагл)	Эксенатид противопоказан (при СКФ <20)***	Может ухудшить ретенцию жидкости ***	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Большой риск гипогликемий ***	Большой риск гипогликемий и ретенции жидкости***	Инфекции***	Нейтр
Гастроинтестинальные явления	Умерен**	Нейтр	Умерен**	Нейтр	Умерен **	Легкие**	Умерен **	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Умерен **
ЗСН	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Умерен **	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр
ССЗ	Польза*	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Безопасно*	?**	Нейтр	Нейтр	Нейтр
Костная ткань	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Умеренная потеря**	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	Нейтр	? Потеря **	Нейтр

Примечание. * - Нет побочных явлений или польза,
** - Использовать с осторожностью,
*** - Вероятны побочные явления

endo2y13_49-56.indd 8 04.07.2013 18:52:37

и α-клетки (устранение гиперглюкагонемии). Агонисты рецепторов ГПП-1, инкретиномиметики, характеризуются положительной динамикой массы тела, однако вместе с тем их введение ассоциируется с потенциальными нежелательными гастроинтестинальными явлениями. Кроме того, как отмечено в Рекомендациях, прием эксенатида противопоказан при клиренсе креатинина <30.

Инсулин. Обладает мощным сахароснижающим эффектом и доказанным при проведении РКИ снижением риска макро- и микрососудистых осложнений. Противопоказания к назначению инсулина отсутствуют, ограничений в дозе не существует. Требуется частый контроль уровня гликемии. Возможна комбинация инсулина с большинством препаратов (исключение составляют, например, тиазолидиндионы, нерациональность комбинации с которыми обусловлена развитием периферических отеков). Назначение базального инсулина может быть рекомендовано в двойной комбинации с метформином уже при старте сахароснижающей терапии (HbA1c>7,5%). При увеличении длительности СД 2 квота пациентов, использующих инсулинотерапию, неуклонно увеличивается. Оптимизация инсулинотерапии заключается в последовательном изменении сначала схемы введения базального инсулина, а затем прандиального контроля (как альтернатива использованию инкретинов). В Обновленных рекомендациях акцентируется внимание на необходимость использования инсулина с осторожностью, что обусловлено возможным развитием при его введении нежелательных явлений: гипогликемий (средней тяжести и тяжелых, требующих помощи посторонних лиц), набора массы тела, гипогликемических состояний при снижении СКФ, появлением отеков. Риск развития данных явлений значительно снижается при использовании базальных и прандиальных аналогов инсулина, а также премиксов, изготовленных на основе аналогов, что обусловлено их лучшим фармакологическим профилем и более предсказуемым действием в разные дни у одного и того же пациента или разных пациентов с СД 2.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ, ПОЛОЖЕННЫЕ В ОСНОВУ ОБНОВЛЕННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ ПО ВЕДЕНИЮ САХАРНОГО ДИАБЕТА ТИПА 2 ААСЕ (2013)

1. Оптимизация образа жизни необходима для всех пациентов с диабетом; она представляет многогранный непрерывный процесс, предполагающий командный подход. Однако подобные усилия не отменяют необходимости в фармакотерапии, которая может проводиться одновременно и корректироваться в зависимости от ответа на изменение образа жизни. Необходимость в фармакотерапии не может быть интерпретирована как несостоятельность в управлении образом жизни, но рассматривается как дополнение к нему.

2. Целевой уровень HbA1c должен быть индивидуализирован в зависимости от многочисленных факторов, таких как возраст, коморбидные состояния, длительность диабета, риск гипогликемий, мотивация пациента и его приверженность к лечению, ожидаемая продолжительности жизни и т.д. Уровень Hb1Ac<6,5% по-прежнему рассматривается как оптимальный, если может быть достигнут безопасно и экономически доступно. Однако может быть установлен и более высокий целевой уровень HbA1c, который со временем может изменяться у одного и того же индивидуума.

3. Цели гликемического контроля включают гликемию натощак и постпрандиальную гликемию, определяемые при самоконтроле гликемии.

4. Выбор терапии должен быть индивидуализированным в зависимости от характеристик пациента (как сказано выше) и самих медикаментов (см. «Характеристика сахароснижающих препаратов). Характеристики лекарственных препаратов, определяющие выбор, включают риск развития гипогликемии, риск набора массы тела, простоту использования, стоимость, безопасное использование при заболеваниях почек, сердца и печени. В Алгоритм включены утвержденные FDA классы сахароснижающих препаратов. Алгоритм предполагает стратификацию выбора в зависимости от исходного значения HbA1c.

5. Минимизация риска гипогликемии является приоритетом и затрагивает вопросы безопасности, приверженности и стоимости лечения.

6. Минимизация риска набора массы тела является приоритетом и также затрагивает вопросы безопасности, приверженности и стоимости лечения.

7. Алгоритм представляет руководство по инициации и интенсификации терапии, однако учитывает индивидуальные обстоятельства, согласно которым может быть сделан другой выбор.

8. Препараты с взаимодополняющим механизмом действия должны, как правило, использоваться в комбинации для достижения оптимального гликемического контроля.

9. Эффективность терапии до стабилизации должна оцениваться часто (например, каждые 3 мес) с использованием многочисленных критериев, включающих HbA1c, записи дневников самоконтроля (гликемия натощак и постпрандиальная гликемия), зарегистрированные и предполагаемые гипогликемии, а также мониторинг других потенциальных побочных явлений (набор массы тела, задержка жидкости, заболевания печени, почек, сердца), мониторинг коморбидных состояний, релевантные лабораторные данные, прием сопутствующих препаратов, осложнения сахарного диабета и психосоциальные факторы, оказывающие влияние на выбор терапии.

10. Безопасность и эффективность должны быть более приоритетными по сравнению со стоимостью препаратов *per se*, так как цена препарата является только малой составляющей общей стоимости лечения диабета. При определении стоимости медикаментов в рассмотрение должны быть приняты также необходимость в мониторинге, риск гипогликемии, набора массы тела и т.д.

endo2y13_49-56.indd 9 04.07.2013 18:52:37

11. Алгоритм должен быть как можно более простым, для того чтобы получить одобрение практикующих клиницистов и улучшить его полезность и простоту использования в клинической практике.

12. Алгоритм должен использоваться для обучения практикующих врачей, а также как руководство для проведения фармакотерапии.

13. Алгоритм должен наиболее точно соответствовать действующим в настоящее время стандартам практики оказания медицинской помощи, составленным экспертами-эндокринологами, которые специализируются в области управления СД 2 и имеют наиболее широкий опыт амбулаторной клинической практики.

14. Алгоритм должен быть как можно более специфичным и являться руководством для клиницистов при оценке приоритетности и рациональности выбора какого-либо частного режима.

15. Быстродействующие аналоги инсулина предпочтительны перед регулярами, так как они обладают более предсказуемым действием.

16. Длительнодействующие аналоги инсулина предпочтительны перед инсулинами NPH, так как обеспечивают плато в продолжение приблизительно 24 ч и лучшую воспроизводимость и соответствие как у разных пациентов, так и у одного и того же пациента и в соответствии с этим уменьшают риск гипогликемии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ (КРАТКИЙ КОММЕНТАРИЙ)

Основная черта современной диабетологии – персонализированный подход к пациенту. Однако персонализированная стратегия и тактика не ограничиваются только индивидуализацией целей и выбором наиболее оптимальной схемы сахароснижающей терапии. Основой для индивидуализированного рассмотрения пациента является понимание СД 2 как прогрессирующего заболевания в рамках континуума «ожирение–предиабет–диабет». Длительность периода трансформации зависит от генетической предрасположенности, оказывающей влияние на процесс секреции инсулина и инсулинорезистентность. Однако конкретный фенотип пациента и темп прогрессирования патологического процесса, реализация» генетического материала определяются образом жизни – степенью физической нагрузки, пищевыми предпочтениями, калоражем питания, распорядком дня. Нарушение любого из этих компонентов может привести к усугублению патологического процесса. Важно отметить, что «продвижение по ступеням» не является строго поступательным в одном направлении, возможна регрессия: трансформация ранних нарушений углеводного обмена в состояние нормогликемии и соответственно «ускользание» от явного СД 2.

СД 2 характеризуется высокой частотой развития сердечно-сосудистых осложнений и обусловленной ими высокой летальностью и смертностью. Между тем пациенты с ожирением без нарушения углеводного обмена, но с сопутствующими дислипидемией и артериальной гипертензией также имеют высокий риск развития фатальных и нефатальных сердечно-сосудистых событий, который закономерно возрастает при повышении индекса массы тела.

Поэтому современное управление СД 2 не ограничивается лишь достижением целевых значений гликемического контроля, а предполагает комплексный подход к одновременному устранению различных метаболических нарушений. Управление ожирением интегрировано в управление СД 2 и становится неотъемлемой его частью, так как оказывает влияние на все те же стороны метаболических нарушений, с единственным отличием в отношении углеводного обмена, заключающимся в профилактике развития его ранних нарушений.

Управление ожирением (изменение образа жизни, терапевтическое и при их неэффективности хирургическое) становится первой линией терапии предиабета и СД 2. И осознание этого медицинским сообществом нашло отражение в Обновленных клинических рекомендациях по ведению СД 2 типа AACE (2013). Кроме того, в Рекомендациях постулируется комплексный подход к пациенту, заключающийся в одновременной комплексной терапии нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых факторов риска, включая висцеральное ожирение – управление артериальной гипертензией и дислипидемией интегрировано в управление СД 2. Клинический опыт подтверждает, что у большинства пациентов нормализация углеводного обмена способствует снижению уровня артериальной гипертензии и устранению вторичной дислипидемии (диабетической липидной триады), а комплекс мер, направленных на устранение негликемических диабетологических нарушений способствует улучшению гликемического контроля. И это приводит не только к более быстрой нормализации метаболического статуса, но и позволяет избежать избыточной фармакологической полипрагмазии, улучшить комплайентность пациента и его активное отношение к управлению своим заболеванием. Кроме того, устранение негликемических факторов риска позволяет снизить сердечно-сосудистый риск, прямо не ассоциированный с СД 2. Так, например, повышение уровня диастолического давления на 6 мм рт.ст. способствует повышению сердечно-сосудистого риска на 25%, а последующая терапевтическая коррекция этих нарушений до исходного уровня снижает этот риск на 16% (рис. 1).

Важно, что Обновленные клинические рекомендации по ведению СД 2 типа AACE (2013) предполагают курацию всех случаев ожирения, что означает плановое выявление патологического процесса еще на стадии ранних нарушений углеводного обмена. В клинической практике реализуется своевременное предупреждение развития, а также своевременное выявление СД 2, его первичная и вторичная профилактика. Все это предопределяет увеличение квоты пациентов с ранними нарушениями углеводного обмена и пациентов с СД 2, не имеющих ранних и поздних осложнений данного заболевания. Соответственно должна измениться и структура сахароснижающей терапии. Так, пациент с СД 2, не имеющий метаболических осложнений, может иметь индивидуальный целевой уровень гликированного гемоглобина HbA1c<6,5%, и достижение этого уровня происходит максимально физиологично и безопасно.

endo2y13_49-56.indd 10 04.07.2013 18:52:37

Таким образом, цели гликемического контроля индивидуализированы в зависимости от наличия коморбидных заболеваний, риска развития гипогликемий и возраста пациента. Интервал, в продолжение которого оценивается эффективность и необходимость интенсификации сахароснижающей терапии, составляет 3 месяца.

Схема сахароснижающей терапии стратифицируется в зависимости от начального уровня гликированного гемоглобина. В связи с увеличением числа пациентов с близким к целевым значениям HbA1c возрастает роль пероральной сахароснижающей терапии. Препаратом первого выбора является метформин, однако уже на стадии монотерапии предусматривается использование других 6 классов препаратов и прежде всего инкретинов.

Таким образом, успешное применение сахароснижающей терапии предусматривает назначение адекватной фармакологической схемы, подобранной в соответствии с правильным образом жизни пациента и при условии максимального устранения сопутствующих факторов риска.

Изданные в первом десятилетии консенсусы и рекомендации по ведению пациентов с СД 2 предписывали назначение таблетированных сахароснижающих препаратов, круг которых был ограничен прежде всего метформином, препаратами сульфонилмочевины/глинидами, тиа-золидиндионами и ингибиторами α-глюкозидазы. Между тем в это время FDA уже были зарегистрированы препараты инкретинового ряда – инретиномиметик эксенатид (2005) и ингибитор ДПП-4 ситаглиптин (2006). Эти препараты если и были включены в гайдлайны, то с разъяснением о недостаточной изученности при долговременном применении, так как на момент выпуска консеснсусов постмаркетинговый опыт их использования не превышал 3-х лет. Рассматривая Обновленные рекомендации ААСЕ–2013, необходимо отметить, что успешный опыт использования инкретинов связан прежде всего с доказательной базой ситаглиптина и эксенатида.

Обновленные клинические рекомендации по ведению СД 2 ААСЕ (2013) в качестве наиболее перспективной двойной терапии рассматривают комбинацию «метформин + ингибитор ДПП-4». Наиболее благоприятный профиль безопасности отмечен у ингибиторов ДПП-4. В США зарегистрированы следующие ингибиторы ДПП-4: ситаглиптин (в 2006 .; 292 РКИ), саксаглиптин (в 2009 г.; 70 РКИ), линаглиптин (в 2011 г.у; 51 РКИ) и алоглиптин (в 2013 г.; 35РКИ). Учитывая хронологическую последовательность появления линейки ингибиторов ДПП-4, включение ингибиторов ДПП-4 в Обновленные рекомендации связано прежде всего с доказательной базой, накопленной при многолетнем использованием ситаглиптина.

Таким образом, особенностью данных рекомендаций является расширенное использование инкретинов – в виде монотерапии, комбинации их с метформином и другими пероральными сахароснижающими препаратами, комбинации с инсулинотерапией, а также в виде альтернативы назначению прандиального инсулина при улучшении прандиального контроля гликемии.

Важно, что использование ингибиторов ДПП-4 позволяет предотвратить набор массы тела и дальнейшую

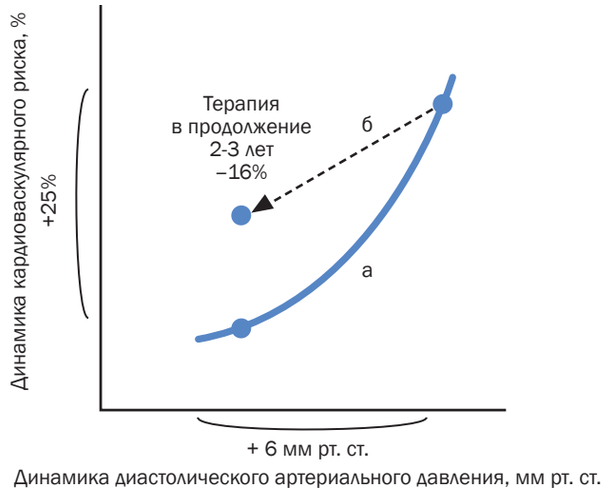


Рис. 1. Артериальное давление как фактор сердечно-сосудистый риска (а – повышение риска на, б – снижение риска на фоне терапии). Адаптировано согласно Yudkin J.S. и соавт. [8].

ятрогенную эскалацию сахароснижающей терапии, свойственных прежде всего использованию секретагогов и нефизиологически высоких доз инсулина: плохой гликемический контроль – интенсификация сахароснижающей терапии – набор массы тела и ассоциированное с ним ухудшение гликемического контроля – эскалация сахаро-снижающей терапии и ее последующие витки.

Необходимо отметить, что ингибиторам ДПП-4 свойственен максимальный физиологический профиль, обусловленный антигипергликемическим действием вследствие инкретинового эффекта и устранения гиперглюкагонемии, что устраняет проблему развития гипогликемий и связанных с ними нарушений – от банального переедания до развития аритмий и других сердечно-сосудистых событий.

Рассматривая проблему полипрагмазии при терапии коморбидного пациента с СД 2, следует отметить, что одним из возможных ее решений является использование фиксированных комбинаций наиболее часто используемых препаратов, первой из которых стал комбинированный препарат ситаглиптина и метформина ЯНУМЕТ. Актуальность подобной комбинации увеличивается в связи с расширением границ использования метформина до ХБП3b (>45 мл/ч/1,78м^2).

Необходимо отметить, что успех использования комбинации инсулина и неинсулиновых сахароснижающих препаратов обусловлен предсказуемым фармакологическим профилем инсулина. Вследствие этого Обновленные рекомендации позиционируют использование, во-первых, аналогов инсулина, а во-вторых, титрование инсулина, начиная с не вызывающих набора массы тела физиологичных доз.

Учитывая все возрастающую квоту пациентов с предиабетом и своевременно выявленным СД 2, необходимо понимать, что доля инкретиновой терапии будет неуклонно возрастать.

Важно, что при рассмотрении использования сахароснижающих препаратов декларируется приоритет безопасности над стоимостью лекарственных средств.

endo2y13_49-56.indd 11
04.07.2013 18:52:38

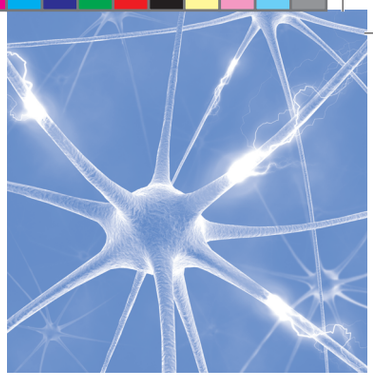
СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Аметов Александр Сергеевич – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, член Правления Российской ассоциации эндокринологов
E-mail: endocrin@mtu-net.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Garber A.J., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al.* AACE Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013 // J. Endocr. Pract. – 2013. – Vol. 19, N 2. – P. 327–336.
2. Expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood pressure in adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection and evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. – 2001. – Vol. 25. – P. 829–834.
3. *Chiasson J.L.* Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial // Endocr. Pract. – 2006. – Vol. 12, suppl. 1. – P. 25–30.
4. Diabetes Prevention Program Research Group. Effects of withdrawal from metformin on the development of diabetes in the diabetes prevention program // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26, N 4. – P. 977–980.
5. *Holst J.J., Deacon C.F.* Is there a place for incretin therapies in obesity and prediabetes? // Trends Endocrinol. Metab. – 2013. – Feb. 13. pii: S1043-2760(13)00016-7. doi: 10.1016/j.tem.2013.01.004. [Epub ahead of print]
6. *Hage C., Brismar K., Efendic S. et al.* Sitagliptin improves beta-cell function in patients with acute coronary syndromes and newly diagnosed glucose abnormalities – the BEGAMI study // J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 273, N 4. – P. 410–421.
7. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Вып. 6. – М., 2013. – 120 с.
8. *Yudkin J.S., Richter B., Gale E.A.* Intensified glucose lowering in type 2 diabetes: time for a reappraisal // Diabetologia. – 2010. – Vol. 53, N 10. – P. 2079–2085.

endo2y13_49-56.indd 12 04.07.2013 18:52:38



Стратегия ВОЗ по предотвращению ожирения. Первый День борьбы с ожирением в России

Е.А. Трошина

ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва

Ключевые слова: ожирение, избыточный вес, День борьбы с ожирением, ВОЗ

Ожирение – глобальная проблема человечества. Избыточный вес и ожирение относятся к числу пяти основных факторов риска смерти. Ежегодно, по меньшей мере, 2,8 млн взрослых умирают по причине избыточного веса или ожирения. Кроме того, 44% диабета, 23% ишемической болезни сердца и от 7 до 41% онкологических заболеваний обусловлены избыточным весом и ожирением. С 2013 г. Россия присоединилась к европейскому Дню борьбы с ожирением. Впервые данное мероприятие прошло в мае 2013 г. Акция объединила пациентов с ожирением, врачей-эндокринологов, диетологов, бариатрических хирургов, организаторов здравоохранения, СМИ и дала возможность обсудить основные проблемы, их решение и эффективные механизмы индивидуальной помощи пациентам. Кроме того, проблема ожирения обсуждалась в контексте неинфекционных заболеваний, приводящих к значительным обременениям для общества. День борьбы с ожирением в России будет проходить ежегодно, привлекать все больше партнеров, ставить острые вопросы, от решения которых зависит эффективная профилактика ожирения и квалифицированная доступная помощь пациентам.

The WHO strategy for the prevention of obesity. First Day against obesity in Russia

E.A. Troshina

Endocrinology Research Center of Ministry of Health of Russia, Moscow

Key words: obesity, overweight, Day against obesity, WHO

Obesity – a global problem, overweight and obesity are among the five major risk factors for death. Every year at least 2,8 million adults die because of overweight or obesity. Furthermore, 44% of diabetes, and 23% of coronary heart disease and from 7 to 41% of cancers are caused by overweight and obesity. In 2013, Russia joined the European Day against obesity. For the first time the event was part in May 2013. United action of obese patients, endocrinologists, dieticians, bariatric surgeons, policy-makers, the media and gave an opportunity to discuss the main problems and their solution and effective mechanisms for individual patient care. In addition, obesity is discussed in the context of diseases, leading to significant encumbrances to society. Day against obesity in Russia will be held annually, attracting more partners to put pointed questions, the solution of which depends on the effective prevention of obesity and qualified help available to patients.

endo2y13_49-56.indd 13 04.07.2013 18:52:38

Ожирение – глобальная проблема человечества. Избыточный вес и ожирение относятся к числу пяти основных факторов риска смерти. Ежегодно, по меньшей мере, 2,8 млн взрослых умирают по причине избыточного веса или ожирения. Кроме того, 44% диабета, 23% ишемической болезни сердца и от 7 до 41% онкологических заболеваний обусловлены избыточным весом и ожирением. Так называемый преддиабет напрямую связан с избыточным весом и ожирением.

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 2012 г.:

- с 1980 г. во всем мире число лиц, страдающих ожирением, удвоилось;
- в 2008 г. более 1,4 млрд взрослых людей в возрасте 20 лет и старше страдали от избыточного веса. Из этого числа свыше 200 млн мужчин и почти 300 млн женщин страдали ожирением;
- 65% населения мира проживают в странах, где избыточный вес и ожирение приводят к смерти больше людей, чем пониженная масса тела;
- в 2010 г. более 40 млн детей в возрасте до 5 лет имели избыточный вес;
- ожирение можно предотвратить.

Ожирение – причина значительной доли общего бремени болезней в Европейском регионе ВОЗ и первопричина свыше 1 млн смертей ежегодно. В России больше 60% взрослого населения имеет избыточный вес, около 26% – ожирение. Ожирение – доказанный фактор риска ишемической болезни сердца (ИБС), гипертонической болезни, инсульта, рака ободочной кишки, рака молочной железы, рака эндометрия и остеоартрита. Свыше 75% случаев диабета типа 2 ассоциируется с избыточной массой тела и ожирением.

Ожирение оказывает негативное влияние на экономическое и социальное развитие, увеличивая расходы на здравоохранение и снижая продуктивность людей и их доходы. На лечение проблем, связанных с ожирением среди взрослых, приходится до 6% всех расходов на здравоохранение в рамках Европейского региона.

В России (данные Министерства здравоохранения России на 2009 г.) заболеваемость ожирением составила 789,3 на 100 тыс. человек. По сравнению с 2006 г. этот показатель вырос на 16,1%. Морбидное (сверхожирение, осложненное ожирение) в России встречается у 2–4% взрослого населения (около 3 млн чел.).

По данным ФГБУ ЭНЦ, 11,8% подростков, проживающих в России, имеют избыточный вес, из них у 2,3% диагностировано ожирение. Иными словами, в России более 2,7 млн подростков имеют избыточный вес, из них 0,5 млн страдают ожирением! Детское ожирение является фактором, обусловливающим более высокую вероятность ожирения, преждевременной смерти и инвалидности во взрослом возрасте. Для детей в странах с низким и средним уровнем дохода существует более высокая вероятность неправильного питания в антенатальный период, в период грудного вскармливания и в младшем возрасте. В дальнейшем они потребляют более дешевые продукты с высоким содержанием жиров, сахара, соли и калорий и с низким содержанием питательных микроэлементов. Подобное питание в сочетании с невысокой физической активностью приводит к резкому росту детского ожирения.

ПРИЧИНЫ ОЖИРЕНИЯ

- Повышенное поступление пищи (жиры, углеводы) и несоответствующее этому поступлению энергетическое расходование жира (длительное преобладание раздражительного процесса в пищевом центре).
- Нормальное поступление жира, но недостаточная мобилизация запасного жира как источника энергии (нарушение использования жира, поступающего с пищей и избыточное отложение его в жировой ткани (нарушение утилизации) или снижение выхода жира из депо (дискоординация симпатической и парасимпатичесой регуляции).
- Нормальное поступление жира, нормальное расходование, но повышение образования жира из углеводов (усиление перехода углеводов в жиры (из гормональных факторов наиболее существенное значение имеет инсулин, так как его избыток реализует все основные патогенетические факторы, ведущие к развитию ожирения, а также АКТГ)).
- Переедание и низкая физическая активность – наиболее очевидные факторы риска развития ожирения. Повышенный аппетит и гиперфагия являются основными причинами избыточного отложения жира в жировой ткани.
- Нарушение пищевого поведения, связанное с факторами внешней среды, образом жизни, социальными и психологическими особенностями человека, перекармливание детей, высококалорийное питание – основа развития ожирения. Ожирение, связанное с перееданием, может стать первой ступенью в развитии патологического ожирения вследствие долговременной стимуляции гипоталамических структур, порой приводящей к необратимым изменениям. Именно здесь наиболее очевидно формирование порочного круга: «Факт, что ожирение возникает, из-за того что человек много ест, трансформируется в ситуацию, когда человек много ест, потому что у него ожирение». В итоге человек с ожирением вследствие переедания, путем строгих диетических ограничений, модификации образа жизни и т.д., снизивший массу тела, зачастую не способен ее удержать, поскольку регуляторные системы, контролирующие пищевое поведение уже переориентированы на более высокий уровень запасания питательных веществ.

Не вызывает сомнений, что оценка адекватности питания населения – важнейшая составляющая, необходимая для выявления популяционных факторов риска ожирения.

В качестве косвенного показателя неправильного питания и недостаточной физической активности используют долю населения, имеющего избыточный вес и/или страдающего ожирением (т.е. населения, у которого индекс массы тела (ИМТ) превышает соответственно значения 25 и 30).

endo2y13_49-56.indd 14 04.07.2013 18:52:38

В России в 2006 г. доля населения с избыточным весом (т.е. с ИМТ>25) составляла около 50%, причем доля женщин этой категории превышала соответствующий показатель большинства других стран. Во всем мире наблюдается рост среднего ИМТ и доли населения с избыточным весом. И Россия здесь не составляет исключения. Любопытно, что оценки по выборке из 73 стран, базировавшиеся на доступных данных (за 2000–2007 гг.) по такому, в целом достаточно инертному, показателю, как «доля населения старше 15 лет, страдающего ожирением», показали обратную связь между долей населения с лишним весом и величиной подушевого ВВП. Подтверждается то, что иногда называют неоклассической теорией ожирения, в соответствии с которой зависимость между долей взрослого населения, страдающего ожирением, и подушевым ВВП носит немонотонный характер. Иначе говоря, с ростом дохода на душу населения доля людей, имеющих лишний вес, растет до определенной степени, а потом начинает снижаться. Точка «излома параболы» наблюдается при значении ВВП, равном 29 000 долл. на человека в год. Для сравнения: в России ВВП на душу населения в 2008 г. составлял около 18 800 долл. Таким образом, если верить полученной зависимости, в обозримом будущем ожидаемый рост ВВП приведет лишь к дальнейшему росту доли людей, страдающих ожирением. Кроме того, прослеживается прямая связь между числом страдающих ожирением и долей городского населения, что подтверждает выводы многих исследователей о негативном влиянии урбанизации на здоровье людей, в первую очередь за счет сокращения объемов физической активности и неправильного питания.

СТРАТЕГИЯ ВОЗ. КАК МОЖНО СНИЗИТЬ УРОВЕНЬ ИЗБЫТОЧНОГО ВЕСА И ОЖИРЕНИЯ?

Избыточный вес и ожирение, а также связанные с ними неинфекционные заболевания в значительной мере можно предупредить. Благоприятствующие обстановка и окружение играют важнейшую роль в формировании вкусов, определяя в качестве наиболее приемлемого выбор более здоровых продуктов питания и регулярной физической активности и тем самым препятствуя ожирению.

На индивидуальном уровне каждый может:

- ограничить поступление калорий за счет общих жиров;
- увеличить потребление фруктов и овощей, а также зернобобовых, цельных зерен и орехов;
- ограничить потребление сахаров;
- заниматься регулярной физической деятельностью;
- обрести энергетическую сбалансированность и здоровый вес.

Ответственное отношение к собственному здоровью в полной мере может давать результаты только в том случае, когда люди имеют возможность вести здоровый образ жизни, поэтому на общественном уровне большое значение имеет следующее:

- поддерживать людей в соблюдении вышеизложенных рекомендаций путем постоянного проявления политической решимости, а также путем участия множества государственных и частных заинтересованных сторон;
- принять меры, чтобы регулярная физическая активность и здоровое питание были экономически доступны и легко достижимы для всех, особенно для беднейших слоев населения.

Пищевая промышленность также может во многом способствовать здоровому питанию:

- снижая содержание жира, сахара и соли в пищевых продуктах;
- предлагая потребителям возможность сделать выбор в пользу здоровых и питательных продуктов, имеющихся в продаже и доступных по цене;
- с ответственностью относясь к маркетингу;
- обеспечивая возможность сделать выбор в пользу здоровых продуктов питания и способствуя регулярной физической активности на рабочем месте.

ДЕЙСТВИЯ ВОЗ

Принятая Всемирной ассамблеей здравоохранения в 2004 г. Глобальная стратегия по питанию, физической активности и здоровью содержит описание необходимых действий в поддержку здорового питания и регулярной физической активности. Стратегия призывает все заинтересованные стороны предпринять действия на глобальном, региональном и местном уровнях, направленные на улучшение режима питания и повышение физической активности населения.

ВОЗ разработала «План действий по осуществлению глобальной стратегии по профилактике неинфекционных болезней и борьбе с ними на 2008–2013 гг.», чтобы помочь тем миллионам, которые уже страдают от этих болезней, справиться с ними и предотвратить вторичные осложнения. Этот план действий опирается на рамочную конвенцию ВОЗ по борьбе против табака и глобальную стратегия ВОЗ по питанию, физической активности и здоровью. План действий предлагает «дорожную карту» для создания и поддержания инициатив в области эпиднадзора, профилактики и лечения неинфекционных болезней, в том числе ожирения.

Практически все мировое сообщество включилось в реализацию стратегии ВОЗ. В странах Европейского региона с 2010 г. проводится День борьбы с ожирением – акция, направленная на объединение усилий людей в борьбе с избыточным весом и социальными причинами, способствующими ожирению. Девиз европейского Дня борьбы с ожирением: «От 5 до 10% потери веса для более здоровой Европы».

Доказано, что даже небольшое снижение веса (на 5–10%) позитивно влияет на здоровье, снижает риск возникновения:

- **диабета на 58%;**
- **сердечно-сосудистых заболеваний на 48%.**

endo2y13_57-64_CMYK.indd 57 05.07.2013 14:05:59

По инициативе ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России с 2013 г. Россия присоединилась к европейскому Дню борьбы с ожирением с девизом: «Худеем на здоровье!». Впервые в России 21 мая 2013 г. в рамках VI Всероссийского диабетологического конгресса проведен «День борьбы с ожирением». Акция объединила пациентов с ожирением, врачей-эндокринологов, диетологов, бариатрических хирургов, организаторов здравоохранения, СМИ, фармацевтические компании и дала возможность обсудить основные проблемы, их решение и эффективные механизмы индивидуальной помощи пациентам. В этот день обсуждались не только научные вопросы, но и состоялась встреча пациентов с ведущими специалистами, которые занимаются проблемой ожирения. Всем желающим была предоставлена возможность пройти экспресс-диагностику (показатели сахара крови, уровня холестерина, жира в организме, УЗИ щитовидной железы) и определить индивидуальный риск развития сахарного диабета и сердечно-сосудистых заболеваний. В программу интерактивной встречи были включены блиц-лекции о причинах ожирения и мерах борьбы с ним.

В мае 2013г. в России, в рамках VI Всероссийского диабетологического конгресса, по инициативе Президента РАМН академика И.И. Дедова прошел первый «День борьбы с ожирением». Во главе угла данного мероприятия – пациент с ожирением.

Организатор Дня борьбы с ожирением – ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава РФ - включил в программу лекции о причинах лишнего веса, лечении и профилактике ожирения.

Эксперты-эндокринологи, диетологи, бариатрические хирурги не только ответили на вопросы пациентов, но и провели экспресс-диагностику различных проблем, связанных с избытком веса.

endo2y13_57-64_CMYK.indd 58 05.07.2013 14:05:59

Пациенты делились своими успехами и неудачами в снижении веса. Эта заключительная часть Дня борьбы с ожирением имела особенный успех у аудитории: люди, страдающие ожирением, поняли, что победить болезнь, объединив усилия, вполне реально!

endo2y13_57-64_CMYK.indd 59
05.07.2013 14:06:00

Кроме того, проблема ожирения обсуждалась в контексте неинфекционных заболеваний, приводящих к значительным обременениям для общества. День борьбы с ожирением в России будет проходить ежегодно, привлекать все больше партнеров, ставить острые вопросы, от решения которых зависит эффективная профилактика ожирения и квалифицированная доступная помощь пациентам.

День борьбы с ожирением прошел при поддержке компаний MSD, Промомед, Берлин-Хеми, Хоффман-ЛяРош.

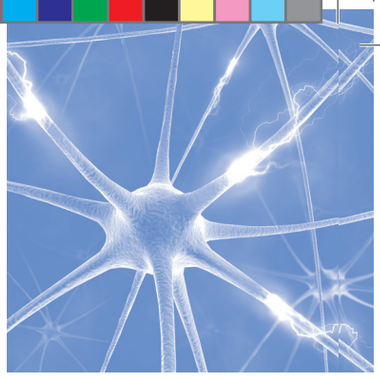
СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Трошина Екатерина Анатольевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения терапии с группой патологии метаболизма и ожирения ФГБУ «Эндокринологический научный центр» Минздрава России, Москва
E-mail: iod@endocrincentr.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Колосницына М., Ситдиков М.* Макродетерминанты здорового образа жизни // Мировая экономика и международные отношения. – 2012. – № 2. – С. 27–37.
2. *Колосницына М., Бердникова А.* Избыточный вес: сколько это стоит и что с этим делать? // Прикладная эконометрика. – 2009. – № 3. – С. 72–93.
3. *Мельниченко Г.А., Романцова Т.И.* Ожирение: эпидемиология, классификация, патогенез, клиническая симптоматика и диагностика. Ожирение: этология, патогенез, клинические аспекты / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – С. 16–42.
4. Ожирение и избыточный вес // Информационный бюллетень ВОЗ №°311, Май 2012.
5. *Christakis N., Fowler J.* The Spread of Obesity in a Large Social Network over 32 Years // N. Engl. J. Med. – 2007. – Vol. 357. – P. 370–379.
6. *Ewing R., Schmid N., Killingsworth R. et al.* Relationship between Urban Sprawl and Physical Activity, Obesity and Morbidity // Am. J. Health Promotion. – 2003. – Vol. 18, N 1. – P. 47–57.
7. *Guh D., Zhang W., Bansback N. et al.* The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis // BMC Public Health. – 2009. – Vol. 9. – P. 88.
8. *Loureiro M.L., Nayga R.* Analyzing World Health Differences in Obesity Rates: Some Policy Implications // AAEA Meeting. – Colorado, 2004 August 1–4.
9. *Rosin O.* The Economic Causes of Obesity: a Survey // J. Econ. Surveys. – 2008. – Vol. 22, N 4. – P. 617–647.
10. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. – Geneva: WHO, 1997.
11. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. – Geneva: World Health Organization, 2000.
12. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a Who consultation on obesity. – Geneva: World Health Organization, 1997. – P. 218–219.
13. WHO Technical Report 916 // Diet, Nutrition, and the Prevention of Chronic Disease. – 2003. – Vol. 1. – P. 160.
14. National Institute for Health and Clinical Excellence. Clinical guideline 43. Obesity. Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children. National Institute for Health and Clinical Excellence. – London, 2006.

endo2y13_57-64_CMYK.indd 60 05.07.2013 14:06:00



Многогранность эффектов Актовегина в лечении осложнений сахарного диабета

Т.А. Мелешкевич,
Е.И. Лучина,
М.Е. Лукашова

НУЗ Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко
ОАО «Российские железные дороги», Москва

Ключевые слова:
сахарный диабет, осложнения сахарного диабета, микроангиопатия, макроангиопатия, нейропатия, оксидативный стресс, Актовегин

В настоящее время необходимость активной терапии осложнений сахарного диабета (СД) не вызывает сомнений. Нарушение микроциркуляции и дисфункция структур нервной системы возникают на самых ранних стадиях течения СД. С учетом необратимых изменений сосудистой стенки и гибели аксонов нервной системы, стратегия профилактики и лечения диабетических неврологических осложнений заключается в максимально широком раннем применении препаратов, уменьшающих оксидантный стресс, а также улучшающих микроциркуляцию и предотвращающих гибель аксонов. Актовегин, являясь препаратом, влияющим на основные патогенетические механизмы развития заболевания, занял свое достойное место в терапии осложнений СД.

The manysidedness of effects of Aktovegin in the treatment of diabetes complications

T.A. Meleshkevich, E.I. Luchina, M.E. Lukashova

N.A. Semashko Central clinical hospital № 2 of «Russian Railways» LtD, Moscow

Key words:
diabetes mellitus, diabetes complications, microangiopathy, macroangiopathy, neuropathy, oxidative stress, Actovegin

Present time, the need for the active therapy of diabetes complications is not in doubt. Disturbance of microcirculation and dysfunction structures of the nervous system occur at the very early stages of diabetes. With consideration for the irreversible changes of a vessel wall and the death of nervous system axons, strategy for the prevention and treatment of neurological complications of diabetes is in a broad early use of drugs reduce oxidative stress, improve microcirculation and prevent the death of axons. Actovegin is the drug, which influences on the main pathogenetic mechanisms of the disease and tooks its rightful place in therapy of diabetes complications.

61

endo2y13_57-64_CMYK.indd 61 05.07.2013 14:06:00

Много слов сказано о сахарном диабете (СД), однако актуальность этой проблемы остается неизменной. Всемирная организация здравоохранения определяет СД как «эпидемию неинфекционного заболевания». По прогнозам экспертов, число больных СД в мире к 2030 г. увеличится до 366 млн человек и, к сожалению, эта цифра с каждым годом неуклонно растет. Течение СД сопровождается развитием так называемых поздних осложнений: микроангиопатий (ретинопатия, нефропатия), макроангиопатий (инфаркт миокарда, инсульт) и нейропатий (центральной, автономной, периферической), влияющих на качество жизни больных, их социальную адаптацию и часто приводящих к стойкой утрате трудоспособности. Большинство осложнений СД имеет схожий патогенез, хотя, клинически они проявляют себя по-разному. Нейропатия часто начинается с позитивной неврологической симптоматики и болевого синдрома. В свою очередь, ретинопатия течет бессимптомно, ввиду того, что задний отрезок глаза лишен болевых рецепторов. На продвинутых стадиях ретинопатии имеются выраженные пролиферативные изменения и кровоизлияния на глазном дне, тогда как при развитии нейропатического варианта синдрома диабетической стопы появляются длительно не заживающие язвенные дефекты. Известно, что 95% сетчатки занимает нервная ткань, представленная немиелинизированным нервным волокном. Не стоит забывать, что в своем строении сетчатка глаза имеет нейроваскулярную структуру, в основе которой лежит функциональная единица сетчатки, и в настоящее время все больше внимания уделяется понятию «нейроретинопатия». Становится понятно, что развитие нейропатии (центральной, автономной, периферической) и ретинопатии течет по одним и тем же законам и, как следствие, требует аналогичных принципов лечения.

В основе патогенеза диабетической полинейропатии (ДПН) лежит взаимодействие многочисленных метаболических, средовых и генетических факторов, причем главным из них является гипергликемия на фоне ассоциированных процессов.

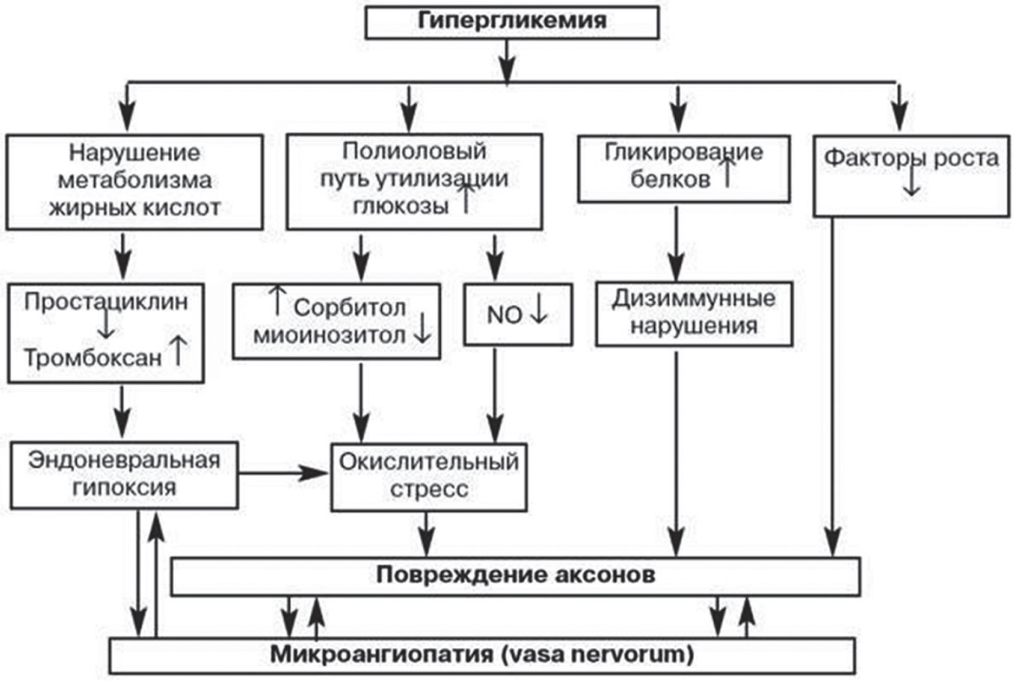
По современным представлениям, в развитии ДПН можно выделить 6 основных патогенетических концепций:

1) сосудистая гипотеза (повреждение *vasa nervorum*): диабетическая полинейропатия характеризуется эндотелиальной дисфункцией и, как следствие, микроангиопатией, при которой повышается проницаемость сосудистой стенки, появляюся отек и гипоксия нерва; кроме того, нарушается гемостаз в виде усиления агрегации и адгезии, увеличивается вязкость крови. Образуется множество артериовенозных шунтов, не играющих значимой роли в кровоснабжении нерва, но предположительно являющихся основными факторами возникновения нейропатических отеков;

2) активация полиолового шунта с недостаточностью миоинозитола, ведущего к инактивации Na^+/K^+-АТФазы и в итоге к нарушению проведения нервного импульса;

3) неферментативное гликирование белков (накопление конечных продуктов гликирования (КПГ)), что ведет к цитотоксичности;

4) оксидативный стресс (ОС), при котором увеличивается продукция высокореактивного кислорода, происходит инактивация оксида азота, способствуя вазоконстрикции, а также усиливаются окисление липидов, ишемия, гипоксия и так называемая гипергликемическая псевдогипоксия, образование вазоактивных простагландинов, приводящее к дефициту ω-6 эссенциальных жирных кислот, что вызывает нарушение структуры мембраны нерва, увеличение сосудистого тонуса и снижение эндоневрального кровоснабжения;



endo2y13_57-64_CMYK.indd 62 05.07.2013 14:06:01

5) дефицит факторов роста (нейротропина-3, инсулиноподобного фактора роста), что приводит к нарушению аксонального транспорта;

6) иммунологическая гипотеза, при которой образуются антитела к *nervus vagus* и симпатическим ганглиям.

Неоспоримо влияние нарушений внутриклеточного метаболизма и феномена оксидативного стресса в развитии полийнеропатии, в связи с чем все большее внимание уделяется препаратам, обладающим антиоксидантным действием. Наиболее известным и широко применяемым препаратом в данной группе является актовегин, представляющий высокоочищенный гемодиализат, получаемый методом ультрафильтрации из крови телят. Препарат содержит исключительно физиологические компоненты, обладающие высокой биологической активностью – органические низкомолекулярные соединения: аминокислоты, олигопептиды, нуклеозиды; промежуточные продукты углеводного и жирового обмена: олигосахариды и гликолипиды, электролиты и ряд важных микроэлементов. Структурный анализ раствора актовегина выявил в нем присутствие 4 основных микроэлементов (натрия, кальция, фосфора, магния). Магний является компонентом нейропептидных фрагментов и ферментов. При этом следует иметь в виду, что, по данным современной нейробиохимии, именно магний является каталитическим центром всех известных на сегодняшний день нейропептидов головного мозга и имеет статус нейроседативного иона.

Основой фармакологического действия актовегина является его влияние на процессы внутриклеточного метаболизма. Под влиянием этого препарата улучшаются транспорт глюкозы в клетки и поглощение кислорода в тканях. Поступление в клетку большего количества кислорода приводит к активации процессов аэробного окисления, что увеличивает энергетический потенциал клетки. Актовегин оказывает выраженное инсулиноподобное действие, при этом не удалось обнаружить фосфорилирования инсулиновых рецепторов, что дало основание предполагать наличие иного механизма, нежели механизм действия инсулина (Haring, 1979; Obermaier-Kusser, 1988). Активная фракция актовегина в осадке содержит сахар в виде олигосахаридов. Проведенные хроматографические и биологические исследования *in vivo* и *in vitro* убедительно доказали, что олигосахариды, входящие в состав актовегина, имитируют эффекты инсулина: стимуляцию липогенеза, ингибирование липолиза, торможение образования внутриклеточного цАМФ и активация транспорта глюкозы в клетку (Machiano, 1990).

Obermaer-Kusser и соавт. (1989) предположили, что стимуляция транспорта глюкозы происходит через модуляцию внутренней активности переносчика глюкозы. Благодаря наличию гликолипидов в своем составе актовегин непосредственно вызывает активизацию переносчиков глюкозы, не оказывая влияния на рецепторы инсулина в клетках. Способность фракции ИФ-олигосахаридов из актовегина имитировать эффекты инсулина на транспорт глюкозы может быть объяснена их структурным сходством с предполагаемыми гликолипид-дериватными медиаторами действия инсулина (Saltiel, 1986; Mato, 1987), поскольку химический анализ компонентов фракции выявил, помимо инозитол-фосфата и других сахаров (Kelly, 1987), маннозу и малые количества гликозамина.

Somogyi и соавт. попытались изучить эффекты актовегина на уровне кардиомиоцитов в условиях периодической экспериментальной гипоксии, достигаемой при перекрытии аортокоронарного шунта на животных. Актовегин позволял успешно предотвращать появление морфологических и биохимических нарушений. Авторы сделали вывод, что актовегин защищает миокард от тяжелых гипоксических повреждений. Эти данные были полностью подтверждены Eichler и Volker, которые оценивали *in vitro* (в культурах сердечной мышцы куриного эмбриона) при экспериментальной сердечной недостаточности, способно ли добавление актовегина ее компенсировать или поспособствовать активации и регенерации миокарда. Более того, добавление актовегина к этим культурам увеличивало промежуток времени до появления первых признаков сердечной недостаточности. Авторы сочли этот эффект следствием прямой стимуляции актовегином метаболизма клеток.

Помня о вышеописанных разнообразных эффектах, оказываемых актовегином на различные органы и системы, можно ожидать и его быстрое благоприятное воздействие на ЦНС. Действительно, некоторые наблюдения, сделанные в опытах на животных и нервной ткани, позволяют экстраполировать достигнутые на соматических клетках эффекты и на них. Что касается метаболизма клеток ЦНС, Lanner и Argyropoulos провели серию электроэнцефалографических экспериментов на кроликах с искусственно вызванной ишемией головного мозга. Они пришли к выводу, что средства, способные подобно актовегину повышать поступление и утилизацию глюкозы клетками, должны стимулировать поврежденную мозговую ткань. Результаты экспериментов отчетливо показали, что актовегин достоверно удлиняет промежуток времени, в течение которого возможно восстановление головного мозга. Это наблюдение согласуется с данными сообщения Kruger и Quadbeck, которые вводили препарат крысам в условиях гипоксии и обнаружили, что наибольший эффект достигается при его сочетании с глюкозой; по мнению авторов, этот результат связан со способностью актовегина усиливать поступление глюкозы в головной мозг. Учитывая мощную систему саморегуляции сосудистого русла в ЦНС, этот эффект актовегина тем более примечателен, что он подводит к мысли о прямом стимулирующем действии на клеточный метаболизм поврежденной нервной ткани, хотя прямого влияния на мозговой кровоток не наблюдается. Это также вытекает из ранних экспериментов Quadbeck и соавт., которые показали повышенный захват ЦНС меченной по ^{14}C глюкозы под действием актовегина. Повышенное содержание глюкозы в ткани мозга не было результатом ее недостаточной утилизации, так как при этом возрастала продукция CO_2.

Все эти результаты подчеркивают эффективность актовегина при повреждениях мозга, например при ишемии, когда необходима поддержка клеточного метаболизма;

endo2y13_57-64_CMYK.indd 63 05.07.2013 14:06:01

таким образом, актовегин помогает при постишемических расстройствах и обеспечивает выживание нейронов в критических ситуациях. Эффекты, наблюдавшиеся в опытах на различных животных, были показаны и в ряде клинических испытаний: актовегин изучали при гипоксии в рамках двойного слепого перекрестного клинического испытания. Авторы записывали потенциалы действия, вызванные зрительными стимулами, а также электроретинограммы у пробандов, получавших актовегин или плацебо в условиях гипоксии (концентрация кислорода во вдыхаемом воздухе – 10,5%), соответствующей пребыванию на высоте 5500 м выше уровня моря. Дозозависимые изменения обоих оцениваемых показателей наблюдались только после введений актовегина. В двойном слепом перекрестном контролируемом клиническом испытании эти сообщения получили дополнительное подтверждение, позволяющее использовать актовегин у пожилых больных.

Давно известно положительное влияние актовегина на диабетическую макроангиопатию, однако, к сожалению, на сегодняшний день не проведены многоцентровые плацебо-контролируемые исследования, доказывающие положительное влияние актовегина на ишемические поражения при СД. Профессор И.В. Гурьева с соавт. одними из первых инициировали проведение такого рода исследование о влиянии актовегина на нейроишемический болевой синдром нижних конечностей при СД. Было проведено пилотное рандомизированное открытое сравнительное 8-недельное исследование о влиянии актовегина на состояние ишемического синдрома нижних конечностей у больных с СД типа 2 по сравнению с сулодексидом. В исследование были включены 26 пациентов. Актовегин вводили в виде инфузий в дозе 2000 мг 1 раз в сутки с переходом на поддерживающий прием 1200 мг/сут в 3 приема в течение 6 нед (всего 8 нед лечения). В результате этого исследования было показано, что актовегин в течение 8 нед лечения достоверно увеличивает дистанцию ходьбы у пациентов с перемежающей хромотой, различий в эффективности по сравнению с сулодексидом получено не было, а по некоторым параметрам актовегин по эффективности превосходил сулодексид.

Г.С. Кротовский, А.М. Зудин, И.Г. Учкин с соавт. также оценивали влияние актовегина на критическую ишемию нижних конечностей. Всего было исследовано 58 человек: им был проведен курс 14 внутривенных вливаний актовегина с концентрацией 8 мг/мл (2000 мг/сут) по сравнению с плацебо. После курса терапии актовегином по данным дуплексного сканирования определилось статистически достоверное улучшение гемодинамики, улучшилось качество жизни пациентов по опроснику SF-36, уменьшилась выраженность симптомов критической ишемии нижних конечностей.

На базе эндокринологического отделения НУЗ ЦКБ № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД» также было проведено пилотное исследование влияния актовегина на проявления диабетической полиневропатии и диабетической макроангиопатии. Были обследованы 36 пациентов с СД типа 1 (4 человека) и СД типа 2 (32 человека) в возрасте от 27 до 72 лет с нейроишемическими поражениями нижних конечностей. Всем пациентам в начале исследования оценивали неврологический статус по шкалам ВАШ (визуально-аналоговой шкале), TSS (Total Symptom Score – общий счет симптомов невропатии), НДС (нейропатический диабетический счет), стимуляционной электромиографии (ЭМГ), допплеровскому исследованию сосудов нижних конечностей с исследованием плечелодыжечного индекса (ПЛИ), а также оценивали качество жизни пациента при помощи опросника SF-36. Кроме того, всем пациентам проводили стандартное офтальмологическое обследование глазного дна до и после лечения для оценки влияния актовегина на течение диабетической ретинопатии. В исследование включали пациентов независимо от стадии диабетической ретинопатии, с уровнем ВАШ более 5, TSS свыше 6, НДС свыше 10, ПЛИ ниже 0,9. Проводили курс лечения препаратом актовегин в дозе 1000 мг в/в № 10 с последующим пероральным приемом в течение 6 нед в дозе 1800 мг/сут в 3 приема.

Выраженность симптомов ДПН (боль, жжение, парестезии, онемение), количественно оцениваемые с помощью шкалы TSS, значительно снизилась к концу исследования – с 7,66±2,32 до 4,32±1,66 (p<0,005). Пороги вибрационной, тактильной, температурной, болевой чувствительности, определявшиеся в 5 точках на ногах с помощью неврологических инструментов, оцениваемые по шкале НДС, также достоверно снизились с 15±5 до 12±4 (p<0,05) по сравнению с первоначальным уровнем. При оценке результатов наблюдалось достоверное улучшение показателя ВАШ при применении актовегина – с 7±2 до 4±2 (p<0,005) в конце исследования.

В результате исследования было показано улучшение позитивной и негативной неврологической симптоматики, однако при повторной ЭМГ в конце исследования достоверных различий в сравнении с исходными данными не получено.

Отмечалось достоверное увеличение ПЛИ с 0,64±0,2 до 0,78±0,1 в конце исследования (p<0,005), и что особенно важно, все пациенты отмечали улучшение качества жизни согласно опроснику SF-36. Также пациенты субъективно отметили улучшение когнитивных функций, таких как память, восприятие новой информации, обучение.

Предметом особого наблюдения была диабетическая ретинопатия (ДР) до и после лечения, так как многие препараты с выраженным сосудистым эффектом, применяемые для лечения нейроишемического варианта синдрома диабетической стопы, вызывают прогрессирование диабетической ретинопатии и не могут применяться при наличии пролиферативной стадии ДР. До проведения курса лечения в 23% случаев была выявлена пролиферативная диабетическая ретинопатия. После завершения исследования ухудшения состояния глазного дна не выявлено, однако и улучшения течения диабетической ретинопатии также не обнаружено, возможно, это связано с коротким курсом лечения.

В результате исследования была подтверждена эффективность препарата актовегин в лечении не только диабетической полиневропатии, но и диабетической макроангиопатии. В процессе исследования не наблюдались побочные эффекты. В заключение хотелось бы отметить, что актовегин является одним из препаратов

endo2y13_57-64_CMYK.indd 64 05.07.2013 14:06:01

выбора у пациентов с нейроишемическим поражением нижних конечностей и пролиферативной диабетической ретинопатией. Таким образом, данное исследование показало, что применение актовегина:

- повышает качество жизни у пациентов с СД и диабетической полинейропатией в сочетании с ишемическими поражениями нижних конечностей;
- безопасно и эффективно уменьшает выраженность нейропатических симптомов;
- достоверно улучшает порог сенсорной чувствительности;
- улучшает кровоток артерий нижних конечностей;
- возможно применение на любых стадиях диабетической ретинопатии.

В настоящее время необходимость активной терапии осложнений СД не вызывает сомнений. Нарушение микроциркуляции и дисфункции структур нервной системы возникает на самых ранних стадиях течения СД. С учетом необратимых изменений сосудистой стенки и гибели аксонов нервной системы стратегия профилактики и лечения диабетических неврологических осложнений заключается в максимально широком раннем применении препаратов, уменьшающих оксидантный стресс, улучшающих микроциркуляцию и предотвращающих гибель аксонов. Актовегин, будучи препаратом, влияющим на основные патогенетические механизмы развития заболевания, занял свое достойное место в терапии осложнений СД.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Мелешкевич Татьяна Антоновна — кандидат медицинских наук, заведующая отделением эндокринологии НУЗ «Центральная клиническая больница №2 им. Н.А. Семашко» ОАО «Российские железные дороги», Москва

ЛИТЕРАТУРА

1. *Buchmayer F., Pleiner J., Elmlinger M.W. et al.* Actovegin: a biological drug for more than 5 decades. – 2011.
2. *Jansen W., Beck E.* // Die Medizinische Welt. – 1987. – Vol. 38. – P. 838.
3. *Ziegler D., Movsesyan L., Mankovsky B. et al.* Treatment of Symptomatic Polyneuropathy With Actovegin in Type 2 Diabetic Patients // Diabetes Care. – Aug. 2009. – Vol. 32. – P. 1479–1484.
4. *Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.,* the KORA Study Group. Prevalence of polyneuropathy in pre-diabetes and diabetes is associated with abdominal obesity and macroangiopathy: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 464–469.
5. Mechanisms of Disease: Diabetic Retinopathy / David A. Antonetti, Ronald Klein, Thomas W. Gardner // N. Engl. J. Med. – 29 March 2012. Massachusetts Medical Society.
6. *Eichler K., Volker R.* Cardiotonic effect of blood extracts on myocardial tissue; in Cardiotonische Wirkung von Blutextrakten auf das Herzmuskelgewebe // Arzneimittelforschung [Drug Research]. – 1971. – Vol. 21, N 6. – P. 1750–1752.
7. *Somogyi E., Sotonyi P., Nemes A.* The effects of a deproteinized blood extract on the myocardial changes developing during experimentally induced intermittent hypoxia // Arzneimittelforschung [Drug Research]. –1797. – Vol. 29. – P. 1376–1381.
8. *Строков И.А.* Клинический опыт. Результаты плацебоконтролируемого многоцентрового исследования «Актовегин по сравнению с плацебо у пациентов с диабетической полиневропатией». – 2009.
9. *Аметов А.С., Моргоева Ф.Э., Строков И.А.* Диабетическая энцефалопатия и полиневропатия: терапевтические возможности Актовегина // Русский медицинский журнал. – 2005. – № 6.
10. Возможности фармакотерапии Актовегином при диабетической полинейропатии [Электронный ресурс] / А.С. Аметов, Т.Н. Солуянова // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 8.
11. *Маркин С.П.* Неврологические проявления сахарного диабета // Неврология/ревматология. – 2011. – № 1, приложение Consilium Medicum.
12. *Оболенский В.Н.* Комплексное лечение больных с синдромом диабетической стопы // Опыт клинического применения Актовегина в эндокринологии. – М., 2005.
13. *Кротовский Г.С., Зудин А.Н., Учкин И.Г. и др.* // Медикаментозное лечение хронической ишемии нижних конечностей // РМЖ. – 2010. – № 17.
14. *Гурьева И.В., Бегма И.В., Кузина И.В. и др.* Патогенетическое лечение Актовегином нейроишемического болевого синдрома нижних конечностей при сахарном диабете // РМЖ. – 2009. – № 10.
15. *Сыч Ю.П., Зилов А.В.* Возможности применения Актовегина в лечении сахарного диабета // Проблемы эндокринологии. – 2003. – № 3. – С. 51–53.
16. Антиоксидантная терапия в лечении диабетической и алкогольной полиневропатии / О.Е. Зиновьева. Кафедра нервных болезней ММА им. М.А.Сеченова, Москва // Consilium Medicum. – 2006. – Т. 08, № 8.

endo2y13_65-72.indd 5 04.07.2013 18:57:32

Анализ результатов наблюдательной программы ВЕСНА в г. Воронеже

А.П. Волынкина[1], О.Г. Николаев[2]

[1] ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
[2] ВРОО «Воронежское общество эндокринологов и диабетологов»

На фоне ожирения медленно, но неотвратимо нарастают гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, увеличивается образование конечных продуктов гликирования и накопление прооксидантов, прогрессирует нарушение метаболизма липидов, изменяется коагуляционный гемостаз, что приводит к тяжелым последствиям зачастую с фатальным исходом [1, 2].

Несмотря на динамично развивающиеся представления об особенностях предрасполагающих и пусковых факторов, о тонких механизмах нарушения метаболизма, последствиях и прогнозах этого грозного заболевания, мы по-прежнему блуждаем в лабиринтах терапии, обеспечивающей не только эффективное, но и безопасное снижение массы тела [3, 4].

В Воронеже ежегодно регистрируется более 50 тысяч больных с эндокринной патологией. В структуре заболеваемости на долю ожирения приходится 7%, что в целом соответствует общероссийским данным.

В Воронеже Всероссийская наблюдательная неинтервенционная программа мониторинга безопасности применения препарата Редуксин (сибутрамин ± МКЦ) для снижения массы тела и сохранения достигнутого уменьшения веса при 6-месячном курсе терапии больных с алиментарным ожирением в рутинной клинической практике «ВЕСНА» проводилась в 2011–2012 гг. при поддержке Воронежского общества эндокринологов и диабетологов. В регионе в программе приняли участие 63 врача (55 эндокринологов, 6 гинекологов и 2 терапевта). В исследование было включено 1146 пациентов (86,5% женщин, 13,5% мужчин), средний возраст 42,1±11 лет. До начала программы индекс массы тела составил 36±4,6 кг/м^2. Показатель массы тела соответствовал 101±8,6 кг, окружность талии – 109 см. Из сопутствующих заболеваний у 8% пациентов был сахарный диабет типа 2, у 10% – диффузный эутиреоидный зоб, у 8% – гипотиреоз.

Начальная терапия включала назначение Редуксина в дозе 10 мг 1 раз в сутки, через месяц по итогам анализа динамики снижения массы тела доза препарата корректировалась: 78% больных была назначена терапия Редуксином в дозе 15 мг 1 раз в сутки, остальные 22% продолжали терапию в прежнем режиме.

Одна из задач наблюдательной программы – анализ особенностей пищевого поведения и частоты возникновения чувства голода, поскольку именно хроническое переедание является значимым фактором развития и прогрессирования ожирения. До вступления в программу постоянно испытывал чувство голода практически каждый четвертый участник (27%), при этом у 6% пациентов частота приема пищи составляла более 6 раз в сутки. Любопытным оказалось то, что у 8% людей прием пищи осуществлялся лишь дважды в сутки, что в целом отражает современный ритм жизни и свидетельствует об отсутствии правильного пищевого распорядка.

На фоне терапии препаратом Редуксин произошло статистически достоверное уменьшение массы тела в среднем на 18% — со 101 до 83 кг, на 18% снизился ИМТ: с 36 до 30. При этом у пациентов с различной степенью ожирения снижение веса происходило с примерно одинаковой скоростью. Больные с морбидным ожирением (ИМТ>40) после окончания программы значительно снизили вес, при этом ИМТ снизился до 33, что свидетельствует о необходимости продолжения терапии в этой группе в течение более длительного времени. На фоне лечения у всех пациентов значимо уменьшилась окружность талии: в среднем на 11% (со 109 до 96 см).

Для практических врачей чрезвычайно интересно было оценить плейотропный эффект препарата, поскольку ожирение ассоциировано с множественными метаболическими изменениями, в том числе проявляющимися нарушением липидного обмена [5, 6]. Уровень общего холестерина на старте терапии составлял в среднем 6 ммоль/л, что свидетельствует о наличии дислипидемии в исследуемой группе. По результатам терапии отмечено достоверное улучшение параметров липидного обмена: на 6% снизился уровень общего холестерина, на 16% триглицеридов, на 4% ХС ЛПНП при параллельном увеличении ХС ЛПВП на 6%.

Безусловно, пристальное внимание врачей было приковано к оценке безопасности сибутрамина с точки зрения влияния на параметры сердечно-сосудистой деятельности – уровень артериального давления и частоту сердечных сокращений. Уровень систолического АД в среднем увеличился на 2,8 мм рт.ст., диастолического – на 1,7 мм рт.ст. Отмечено увеличение частоты сердечных сокращений (на 6 уд/мин) и частоты дыхательных движений (на 0,4 дд/мин). Повышение

endo2y13_65-72.indd 6 04.07.2013 18:57:32

артериального давления на фоне терапии Редуксином было зафиксировано у каждого четвертого, а ЧСС у 42% пациентов.

В качестве побочных эффектов терапии пациенты отмечали сухость во рту (в 8% случаев), субъективное ощущение сердцебиения (в 30% случаев). Снижение аппетита произошло у 45% участников, при этом у всех пациентов отмечалась нормализация пищевого поведения: кратность прима пищи составила 3—4 раза в сутки с ограничением или полным отказом от еды за 2 ч до сна.

Приобретенный опыт участия в неинтервенционной наблюдательной программе ВЕСНА позволил убедиться специалистам Воронежа не только в эффективности Редуксина, но и в удовлетворительной переносимости, а также в умеренной выраженности побочных эффектов препарата.

Коррекция веса под контролем специалистов при условии строго соблюдения инструкции по применению препарата, показаний и противопоказаний к назначению сибутрамина позволяет обрести пациентам шанс на выздоровление, улучшить качество и продолжительность их жизни.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Волынкина Анна Петровна – кандидат медицинских наук ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, главный внештатный эндокринолог г. Воронежа

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. – М., 2012. – С. 14–39.
2. *Демидова Т.Ю.* Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа / Т.Ю. Демидова, Е.Л. Круглова // Русск. Мед. Журн. – 2009. – Т. 17, № 7. – С. 450–453.
3. Эндокринология: национальное руководство/под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко – М.: «ГЭОТАР-Медиа», 2008. – 1072 с.
4. Рациональная фармакотерапия заболеваний эндокринной системы и нарушений обмена веществ. Руководство для практических врачей /под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. – М., 2006. – Т. 12. – 1075 с.
5. Clinical Practice Recommendations / J.E. Anderson, J. Buse, M. Funnell, R. Gabbay, S. Inzucchi, J. Kadohiro, D. Lorber, M. Magee, S. Mudaliar, P. O'Connor, P. Reaven, S. Braithwaite, G. Umpierrez, S. Weinzimer, C. Wysham, G. Youssef, J. Fradkin, S. Dunbar, S. Kirkman // – Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34, N 10, Suppl. 1. – P. 1–99.
6. Joslin's diabetes mellitus. 14th ed. / Ed. by R. Kahn, G. Weir, G. King, A. Jacobson, R. Smith, A. Moses. – Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2005. – 1209 p.

endo2y13_65-72.indd 7 04.07.2013 18:57:32

7–11 сентября 2013 г.
Лейден (Нидерланды)
http://www.eta2013.org/

37-й СЪЕЗД ЕВРОПЕЙСКОЙ ТИРЕОИДОЛОГИЧЕСКОЙ АССОЦИАЦИИ (37TH EUROPEAN THYROIDAS SOCIATION MEETING 2013)

Научная программа включает проведение следующих симпозиумов:

- Особенности регуляции уровня тиреоидных гормонов в головном мозге.
- Молекулярные аспекты развития рака щитовидной железы.
- Ожирение и щитовидная железа.
- Роль деиодиназы в контроле уровня гормонов щитовидной железы.
- Гормоны щитовидной железы и особенности липидного обмена.

12–14 сентября 2013 г.
Сеул (Южная Корея)
http://www.icao2013.myhealthywaist.org/congress/index.php

4-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО АБДОМИНАЛЬНОМУ ОЖИРЕНИЮ: ПРЕОДОЛЕНИЕ РАЗОБЩЕНИЯ МЕЖДУ КАРДИОЛОГИЕЙ И ДИАБЕТОЛОГИЕЙ (4TH INTERNATIONAL CONGRESS ON ABDOMINA LOBESITY: BRIDGING THE GAP BETWEEN CARDIOLOGY AND DIABETOLOGY 2013)

Научная программа Конгресса:

- Абдоминальное ожирение: современное состояние проблемы.
- Сахарный диабет типа 2 и кардиометаболический риск.
- Регуляция обмена липидов и нарушения метаболизма.
- Молекулярные аспекты инсулинорезистентности при абдоминальном ожирении.
- Нуклеарные рецепторы и метаболизм жирных кислот в скелетных мышцах.

19–22 сентября 2013 г.
Милан (Италия)
http://www.jointmeeting2013.org/

9-е СОВМЕСТНОЕ ЗАСЕДАНИЕ ПО ДЕТСКОЙ ЭНДОКРИНОЛОГИИ (9TH JOINT MEETING OF PAEDIATRIC ENDOCRINOLOGY 2013)

В рамках мероприятиях планируется проведение следующих пленарных лекций:

- Профилактика сахарного диабета типа 1 у детей.
- Хроническое воспаление, ожирение и инсулинорезистентность.
- Длительное наблюдение за пациентами с нарушениями полового развития.
- Диетические причины развития эпидемии ожирения.
- Эндокринные расстройства и их влияние на здоровье детей.

1–2 октября 2013 г.
Лондон (Великобритания)
http://www.smi-online.co.uk/pharmaceuticals/uk/conference/diabetes

СИМПОЗИУМ «САХАРНЫЙ ДИАБЕТ: ВТОРИЧНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, СТАНДАРТЫ ЛЕЧЕНИЯ» (SYMPOSIUM «DIABETES: SECONDARY COMPLICATIONS, REGULATION AND INNOVATION 2013»)

Тематика симпозиума:

- Терапевтические цели по снижению заболеваемости сахарным диабетом типа 2: от идеи к клинической практике.
- Диабетология: пероральный инсулин и другие методы лечения диабета.
- Витамин D и диабетическая нефропатия.
- Риск сердечно-сосудистых заболеваний у больных сахарным диабетом.
- Вторичные осложнения сахарного диабета: гипогликемия.

---

27 сентября 2013 г.
Барселона (Испания)
http://www.iciem2013.com/

12-й МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС ПО ВРОЖДЕННЫМ НАРУШЕНИЯМ МЕТАБОЛИЗМА (12TH INTERNATIONAL CONGRESS OF INBORN ERRORS OF METABOLISM 2013)

В работе Конгресса планируется проведение следующих пленарных заседаний:

- Ошибки гликозилирования белка.
- Двигательные расстройства и врожденное нарушение обмена веществ.
- Новые стратегии лечения врожденных нарушений обмена веществ.
- Дефекты нейротрансмиттеров.
- Фенилкетонурия: современные направления терапии.

endo2y13_65-72.indd 8 04.07.2013 18:57:32

2–5 октября 2013 г.
Бостон (США)
http://www.cardiometabolichealth.org/

КОНГРЕСС «КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКОЕ ЗДОРОВЬЕ» (CARDIOMETABOLIC HEALTH CONGRESS 2013)

Научная программа Конгресса:

- Новые методы лечения ожирения.
- Совершенствование методов контроля уровня гликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 2.
- Снижение кардиометаболического риска.
- Лечение смешаннойдислипедемии.
- Лечение наследственной гиперхолестеринемии.

5–6 октября 2013 г.
Монтерей (США)
http://www.ucdmc.ucdavis.edu/cme/course_pages/METAB/metab_pagelink.html

СИМПОЗИУМ «СОВРЕМЕННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ НАРУШЕНИЙ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ» (SYMPOSIUM «NEW CONCEPTS AND EMERGING THERAPIES IN METABOLIC DISORDERS AND VASCULAR DISEASE 2013»)

Основные темы, планируемые к обсуждению в рамках симпозиума:

- Диагностические подходы и лечение вторичной артериальной гипертензии.
- Гендерные отличия сердечно-сосудистых заболеваний.
- Диастолическая дисфункция: новый тип сердечной недостаточности.
- Современные исследования в области диабетической нефропатии.
- Прогрессирование атеросклероза в картинках.

16–19 октября 2013 г.
Гетеборг (Швеция)
http://2013.ispad.org/2013/home

39-я ЕЖЕГОДНАЯ ВСТРЕЧА МЕЖДУНАРОДНОГО ОБЩЕСТВА ПЕДИАТРИИ И ДИАБЕТА У ПОДРОСТКОВ (ISPAD) 2013 (INTERNATIONAL SOCIETY FOR PEDIATRIC AND ADOLESCENT DIABETES 39TH ANNUAL MEETING 2013)

Основными темами предстоящей встречи будут:

- Профилактика сахарного диабета.
- Сахарный диабет типа 2.
- Диабет и беременность.
- Диабет в развивающихся странах.
- Дисфункция поджелудочной железы у новорожденных.
- Регистры диабета.
- Диабет у детей дошкольного возраста.
- Аутоиммунная реакция при диабете.
- Мозговая активность при гипер- и гипогликемии.
- Трансплантация бета-клеток.
- Инсулинотерапия.
- Искусственная поджелудочная железа.
- Диабет у подростков.
- Гендерная специфичность диабета.
- Отдаленные исходы сахарного диабета.

31 октября – 02 ноября 2013 г.
Берлин (Германия)
http://www.comtecmed.com/insulinclub/2013/Default.aspx

ИНСУЛИНОВЫЙ КЛУБ: ОТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ НАУКИ К КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ 2013 (INSULIN CLUB – FROM BASIC SCIENCE TO CLINICAL PRACTICE 2013)

В числе прочих будут обсуждены следующие вопросы:

- Сахарный диабет и островки Лангерганса.
- Профилактика сахарного диабета.
- Аналоги инсулина.
- Трансплантация поджелудочной железы/выделенных островков Лангерганса.
- Клетки, вырабатывающие инсулин, из различных органов: печень, кожа.
- Стволовые клетки.
- Заместительная терапия/инсулинотерапия.

endo2y13_65-72.indd 9 04.07.2013 18:57:32

- Необходимость в новых аналогах.
- Могут ли новые аналоги заменить помповую терапию?
- непрерывный мониторинг концентрации глюкозы в крови при диабете типа 1 и 2.
- Заместительная терапия/инсулинотерапия.
- Заместительная терапия/инкретиновая терапия.
- Инсулин/ГПП1 комбинированная терапия: может ли она заменить бета-клетки?
- Роль гипелглюкагонемии против гиперинсулинемии в метаболизме глюкозы при сахарном диабете типа 2.

5–6 ноября 2013 г.
Москва (Россия)

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

В работе конгресса примут участие ведущие специалисты в области эндокринологии, кардиологии, гепатологии, диетологии, профилактической медицины, геронтологии.

Основные направления работы конгресса:

- Современные критерии здоровья.
- Метаболический синдром: факторы риска, современный взгляд на патогенез, критерии диагностики.
- Неалкогольный стеатогепатит, его роль в возникновении нарушений метаболизма, подходы к лечению.
- Лечение ожирения и сахарный диабет типа 2 – от диеты к здоровому питанию.
- Психологические аспекты развития ожирения.
- Медикаментозные методы лечения ожирения.
- Сахарный диабет типа 2 как ускоренная модель старения.
- Лечение сахарного диабета типа 2: правильный старт и регулярный мониторинг – две составляющие успеха.
- Современные подходы в профилактике сахарного диабета типа 2.
- Роль обучения в профилактике метаболического синдрома и сахарного диабета.
- Ночное апноэ и нарушения метаболизма – прочная ассоциативная связь.
- Физическая активность: безопасность и эффективность.
- Активное долголетие: фантастика или реальность.
- Метаболическая хирургия.

6–9 ноября 2013 г.
Сеул (Южная Корея)
http://icdm2013.diabetes.or.kr/

МЕЖДУНАРОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ПО ВОПРОСАМ ДИАБЕТА И ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И 5-Й СЪЕЗД АЗИАТСКОЙ АССОЦИАЦИЕЙ ПО ИЗУЧЕНИЮ ДИАБЕТА (INTERNATIONAL CONFERENCE ON DIABETES AND METABOLISM & 5TH AASD 2013 (ICDMAASD 2013))

В числе прочих будут обсуждены следующие вопросы:

- Терапия сахарного диабета.
- Осложнения при диабете.
- Ожирение.
- Инсулинорезистентность.
- Обучение.
- Островки Лангерганса.
- Эпидемиология/генетика.

7–9 ноября 2013 г.
Лос-Анджелес (США)
http://www.wcir.org/

10-Й ВСЕМИРНЫЙ КОНГРЕСС ПО ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ, ДИАБЕТУ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫМ ЗАБОЛЕВАНИЯМ 2013 (10TH WORLD CONGRESS ON INSULIN RESISTANCE, DIABETES, AND CARDIOVASCULAR DISEASE 2013 (WCIRDC 2013))

Основные направления работы конгресса:

- Лечение ожирения, гипертензии, дислипидемии, предупреждение сердечно-сосудистых заболеваний.
- Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия: их роль в развития сердечно-сосудистых заболеваний, патологии печени, ПКЯ, застойной сердечной недостаточности и онкологии.

endo2y13_65-72.indd 10 04.07.2013 18:57:32

- Потенциальная роль рецепторов, активируемых пролифераторомпероксисом в липидном обмене, а также сосудистой патологии.
- Понимание взаимодействия между жировой тканью, костями, глюкозой и их возможной взаимосвязи с инсулинорезистентностью и диабетом.
- Роль гиперстимуляциибета-клеток в развитии ожирения и, в перспективе, диабета у подростков.
- Взаимосвязь между инсулинорезистентностью, суточными биоритмами, нарушениями сна,инкретиновыми гормонами и нарушениями обмена веществ.
- Диабет и ожирение: роль инкретинов.

2–6 декабря 2013 г.
Мельбурн (Австралия)
http://www.idf.org/worlddiabetescongress/

КОНГРЕСС МЕЖДУНАРОДНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ДИАБЕТА 2013 (IDF WORL DDIABETES CONGRESS 2013 (WDC 2013))

В рамках научной программы конгресса пройдет обсуждение следующих вопросов:

- Фундаментальные и клинические исследования.
- Особенности диабета у коренного населения.
- Жизнь с диабетом.
- Общественное здравоохранение и эпидемиология.

12–13 декабря 2013 г.
Москва
http://infomedfarmdialog.ru/events/2013/endoped/

VII НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ ЭНДОКРИНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ПЕДИАТРИИ

Организаторы:

- Правительство Москвы
- Департамент здравоохранения г. Москвы
- Информационно-выставочное агентство «ИнфоМедФарм Диалог»

Организационный комитет:
Председатель: Голухов Г.Н., руководитель Департамента здравоохранения г. Москвы
Заместители председателя: Анциферов М.Б. – главный эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы
Духарева О.В. – главный детский эндокринолог Департамента здравоохранения г. Москвы

Члены Оргкомитета:
Блохин Б.М. – главный педиатр Департамента здравоохранения г. Москвы
Румянцев А.Г. – директор Федерального научно-клинического центра детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачёва
Петряйкина Е.Е. – заместитель главного врача по медицинской части ГБУЗ «Морозовская детская городская клиническая больница»
Яковлева И.Н. – начальник Управления организации медицинской помощи детям и матерям Департамента здравоохранения г. Москвы
Баринова Н.А. – директор информационно-выставочного агентства «ИнфоМедФарм Диалог»

Основные темы для обсуждения:
1) Основные направления модернизации специализированной помощи детям с эндокринными заболеваниями в г. Москве: достижения и перспективы
2) Анализ эпидемиологических показателей эндокринных заболеваний.
3) Преемственность в работе педиатров, неонатологов, кардиологов, хирургов, андрологов и детских эндокринологов в выявлении и лечении эндокринологических нарушений.
4) Структура помощи детям с эндокринными заболеваниями в г. Москве.
5) Результаты диспансеризации детей в Москве.
6) Анализ скрининга врожденных эндокринных заболеваний и эффективность их лечения: врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников.
7) Роль детских эндокринологов в выявлении, наблюдении, лечении детей с орфанными заболеваниями: преждевременным половым развитием, гиперинсулинизмом.
8) Инновационные технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний у детей. Оптимизация диагностики и лечения эндокринных заболеваний.

endo2y13_65-72.indd 11 04.07.2013 18:57:32

9) Влияние эндокринных заболеваний на социальную адаптацию детей.

10) Сахарный диабет. Своевременное выявление, проблемы диагностики, лечения, профилактика осложнений. Компенсация и самоконтроль. Редкие формы сахарного диабета. Высокотехнологичные виды медицинской помощи: помповая инсулинотерапия и продленное мониторирование гликемии.

11) Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей. Гипопаратиреоз. Гиперпаратиреоз. Остеопороз. Редкие формы заболеваний.

12) Заболевания щитовидной железы у детей. Гипотиреоз. Йоддефицитные состояния. Тиреотоксикоз. Узловой зоб. Диагностика и тактика лечения.

13) Задержка физического развития у детей. Этиология, клинические аспекты, лечение, профилактика. Редкие формы заболеваний.

14) Патология полового развития у детей. Задержка полового развития. Оценка степени нарушения формирования наружных половых органов: роль неонатолога в выявлении патологии пола, наблюдение, тактика обследования и лечения. Заболевания органов репродуктивной системы в различные возрастные периоды с позиции практической педиатрии, гинекологии, андрологии, детской урологии, эндокринологии и психологии.

15) Ожирение у детей и подростков. Критерии метаболического синдрома. Этиология, диагностика, клинические аспекты, профилактика, перспективы лечения, генетическая предрасположенность и влияние факторов внешней среды: распространение пандемии ожирения и связанных с ним хронических заболеваний.

16) Эндокринная хирургия. Эндокринологические заболевания у детей и подростков, требующие хирургической коррекции (крипторхизм, узловой зоб, ДТЗ и др.). Современные хирургические методы обследования и лечения в детской эндокринологии.

17) Медико-социальная экспертиза при эндокринных заболеваниях у детей. Роль медико-социальной экспертизы при инвалидизирующих эндокринных нарушениях у детей и подростков в социальной адаптации и улучшении параметров компенсации заболеваний, качества жизни пациентов и их семей. Расширение сотрудничества учреждений практического здравоохранения и института медико-социальной экспертизы для улучшения качества оказания амбулаторной и стационарной специализированной эндокринологической помощи детям и подросткам.

В рамках конференции планируется проведение дискуссионных семинаров по следующим темам: «Выполнение стандартов специализированной помощи при переходе на одноканальное финансирование в системе ОМС», «Эффективность использования дозаторов инсулина – помп», «Ожирение – болезнь или образ жизни» и т.п.

endo2y13_65-72.indd 12 04.07.2013 18:57:32