ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

№ 3 (4), 2013

Главный редактор

профессор А.С. Аметов

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

endocrinologia_3_2013_panton.indd 1 18.10.2013 18:11:06

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

№ 3 (4), 2013

Тема номера

Сахарный диабет
и другие эндокринные расстройства

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, главный диабетолог Новосибирской области, 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)

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

Милованова Ольга Андреевна – доктор медицинских наук, профессор кафедры детской неврологии, начальник Управления докторантуры, аспирантуры и клинической ординатуры ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)

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

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 16.10.2013.
Тираж 5000 экземпляров.
Формат 60 x 90 $^1/_8$.
Печать офсетная. Печ. л. 14,5.

Отпечатано в типографии АО «Спауда»:
Пр. Лайсвес 60, LT-05120 Вильнюс, Литва.
www.spauda.com

Заказ №

СОДЕРЖАНИЕ

4 ОТ РЕДАКЦИИ

5 НОВОСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

ИЗ ИСТОРИИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

11 *Бантинг Ф.Г., Маклеод Дж.*
Сахарный диабет и инсулин (Речь лауреата Нобелевской премии)

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

21 *Аметов А.С., Черникова Н.А., Ермакова Е.А.*
Сердечно-сосудистая безопасность интенсификации сахароснижающей терапии

28 *Волкова Н.И., Антоненко М.И., Ганенко Л.А.*
Старые болезни в новом свете: гиперкортицизм без специфических клинических симптомов

33 *Строков И.А.*
Эффективность альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии

39 *Доскина Е.В.*
Обоснования для применения таурина при сахарном диабете и его осложнениях (российский клинический опыт)

46 *Кирилюк М.Л.*
Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу возрастного андрогенного дефицита у мужчин (клиническая лекция)

54 *Вербовой А.Ф., Косарева О.В., Шаронова Л.А.*
Оценка взаимосвязи адипокинов и параметров углеводного и жирового обменов у больных акромегалией

58 *Аметов А.С., Черникова Н.А.*
Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 2 на инсулинотерапии

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

64 *Килпатрик Э.С., Ригби А.С., Аткин С.Л., Фрир Б.М.*
Влияет ли тяжелая гипогликемия на развитие микроангиопатии при сахарном диабете типа 1: анализ базы данных исследования DCCT «Исследование по контролю диабета и его осложнений»

69 *Вербовой А.Ф., Ворожцова Е.И.*
Особенности гормонального метаболизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 и ишемической болезнью сердца

74 *Аметов А.С., Лысенко М.А.*
Роль и место фенофибрата в комплексной многофакторной терапии диабетической периферической нейропатии при сахарном диабете типа 2

80 *Луи Р.Ф., Лау М.Дж., Ли Ю.Х., Тан Ц., Кост Дж.Дж.*
Многоцентровое исследование распространенности контаминации больничных глюкометров кровью и рекомендации по контролю контаминации

87 *Бломстер Дж.И., Чоу К.К., Зунгас С., Вудворд М., Патель А., Поултер Н.Р., Марр М., Харрэп С., Чалмерс Дж., Хиллис Г.С.*
Влияние физической активности на сосудистые осложнения и смертность у пациентов с сахарным диабетом типа 2

ТЕХНОЛОГИИ ОБУЧЕНИЯ

93 *Амчеславская М.А.*
Дистанционное телеобучение на базе профессиональных систем видеоконференцсвязи

96 **Тезисы докладов научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы современной эндокринологии», прошедшей на базе кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, 8 октября 2013 г.**

111 КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

113 АНОНСЫ НАУЧНЫХ СОБЫТИЙ

CONTENT

4 EDITORIAL

5 NEWS OF ENDOCRINOLOGY

ENDOCRINOLOGY HISTORY

11 *Banting F.G., Macleod J.*
Diabetes and insulin (Nobel lecture)

REVIEWS

21 *Ametov A.S. Chernikova N.A., Ermakova E.A.*
Cardiovascular safety of antihyperglycemic therapy intensification

28 *Volkova N.I., Antonenko M.I., Ganenko L.A.*
Old diseases in modern light: hypercortisolism devoid of specific clinical symptoms

33 *Strokov I.A.*
Effectiveness of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy

39 *Doskina E.V.*
Justifications for taurine application in case of diabetes mellitus and its complications (Russian clinical experience)

46 *Kirilyuk M.L.*
Modern approaches to diagnostics, treatment and monitoring of age-related androgen deficiency in men (clinical lecture)

54 *Verbovoy A.F., Kosareva O.V., Sharonova L.A.*
Estimation of correlation between adipokines and parameters of carbohydrate and lipid metabolism in patients with acromegalia

58 *Ametov A.S., Chernikova N.A.*
Problems in glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus receiving insulin therapy

ORIGINAL RESEARCHES

64 *Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L., Frier B.M.*
Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in type 1 diabetes? An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial database

69 *Verbovoy A.F., Vorozhtsova E.I.*
Features of a hormonal metabolism in men with diabetes mellitus type 2 and coronary heart disease

74 *Ametov A.S., Lysenko M.A.*
Role and place of fenofibrate in complex multifactorial therapy of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

80 *Louie R.F., Lau M.J., Lee J.H., Tang Z., Kost G.J.*
Multicenter study of the prevalence of blood contamination on point-of-care glucose meters and recommendations for controlling contamination

87 *Blomster J.I., Chow C.K., Zoungas S., Woodward M., Patel A., Poulter N.R., Marre M., Harrap S., Chalmers J., Hillis G.S.*
The influence of physical activity on vascular complications and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus

EDUCATIONAL TECHNOLOGIES

93 *Amcheslavskaya M.A.*
Distance tele-education based on professional video conferencing systems

96 **Theses of research and practice conference of young scientists «Topical issues of modern endocrinology», passed on the basis of endocrinology and dialectology chair of Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow, October, 8, 2013**

111 CLINICAL CASES

113 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». Основная задача нашего 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 наличие у врача определенного представления о сложных и нестандартных клинических ситуациях для выбора оптимального подхода к ведению больного. В нашем издании с самого первого номера публикуются только самые современные данные, отражающие результаты исследований ведущих специалистов, а также аналитические обзоры, освещающие наиболее актуальные проблемы эндокринологии.

Этот номер посвящен актуальным вопросам совершенствования лечения сахарного диабета (интенсификация сахароснижающей терапии и проблемы гликемического контроля; сердечно-сосудистые и другие осложнения сахарного диабета; особенности гормонального метаболизма; диабетическая полиневропатия). Кроме того, в нем хорошо освещены такие патологии, как асимптоматический гиперкортицизм, возрастной андрогенный дефицит и акромегалия.

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

Главный редактор,
Аметов А.С.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 4 18.10.2013 18:11:07

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И ПЕРЕНОСИМОСТЬ ЭКСЕНАТИДА, ВВОДИМОГО 1 РАЗ В НЕДЕЛЮ, И СИТАГЛИПТИНА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ РЕЗУЛЬТАТОВ ПОПУЛЯЦИОННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Ключевые слова: ситаглиптин, метформин, ингибитор дипетптилпептидазы, гликозилированный гемоглобин, сахарный диабет типа 2, эксенатид
Источник: *Malloy J., Meloni A., Han J. et al.* // Postgrad. Med. – 2013. – Vol. 125 (3). – P. 58–67.
PMID: 23748507.

Проведенные исследования показали, что использование в терапии сахарного диабета типа 2 препаратов, воздействующих на сигнальный путь рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1), снижает частоту развития гипергликемии и в конечном итоге уменьшает массу тела. Американские ученые сравнили эффективность в отношении снижения гликемии препаратами, влияющими на рецептор ГГП-1: эксенатида, агониста ГГП-1, вводимого 1 раз в неделю (ЭРН), и ситаглиптина, ингибитора дипептидилпептидазы-4, которая оценивалась по разнице исходных значений гликозилированного гемоглобина (HbA1c) и его значений после лечения, согласно алгоритму терапии Американской ассоциации клинических эндокринологов и Американского колледжа эндокринологии.

Проведен ретроспективный анализ 2 рандомизированных контролируемых двойных слепых исследований, включавших пациентов, получавших лечение ЭРН или ситаглиптином в течение 26 нед. Показатели гликемического контроля и факторы кардиоваскулярного риска оценивались в исследуемых группах и в общей популяции.

Проанализированы данные 737 пациентов, получавших базовую терапию: изменение диеты и физической активности и/или использование метформина с подключением одного из исследуемых препаратов. Оба препарата снижали уровни глюкозы натощак и HbA1c по сравнению с исходными значениями, однако отмечено значительно более выраженное уменьшение этих показателей при использовании ЭРН по сравнению с ситаглиптином при всех стратифицированных изначальных значениях HbA1c. Значительно большее количество пациентов с ЭРН достигло целевых уровней HbA1c по сравнению с группой ситаглиптина. У больных, получавших лечение ЭРН, также отмечено более выраженное снижение массы тела и уровня холестерина по сравнению с получавшими ситаглиптин. Частота развития наиболее часто встречающихся побочных эффектов в виде тошноты и диареи была выше в группе ЭРН по сравнению с группой ситаглиптина, однако выраженность этих явлений уменьшалась по мере продолжения лечения. В обеих группах отмечено незначительное количество пациентов с легкой гипогликемией на фоне лечения.

Таким образом, значительно более выраженное улучшение уровней HbA1c и глюкозы натощак по сравнению с исходными значениями отмечалось при использовании ЭРН по сравнению с применением ситаглиптина. Кроме того, более значимое снижение веса и некоторых факторов риска развития кардиоваскулярной патологии выявлено в группе больных, получавших лечение ЭРН по сравнению с группой ситаглиптина. Оба исследуемых препарата достаточно хорошо переносились пациентами, однако у больных, леченных ситаглиптином, было отмечено более редкое появление побочных эффектов.

ПОЛОВЫЕ РАЗЛИЧИЯ В ФАКТОРАХ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА, ЛЕЧЕНИИ И РАЗВИТИИ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2: ДАННЫЕ МУЛЬТИЦЕНТРОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ RIACE В ИТАЛИИ

Ключевые слова: факторы риска, сердечно-сосудистые заболевания, осложнения, пол, различия терапии, сахарный диабет типа 2
Источник: *Penno G., Solini A., Bonora E. et al.* // J. Intern. Med. – 2013. – Vol. 274 (2). – P. 176–191.
PMID: 23565931.

Ранее были опубликованы данные о худших показателях контроля факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) по сравнению с мужчинами. Было высказано предположение, что обнаруженные изменения являются следствием половой неравнозначности в интенсивности лечения. Авторы из Италии проверили высказанную гипотезу на большой популяции больных СД 2.

Проведено обсервационное перекрестное исследование. Методом случайной выборки были отобраны пациенты с СД 2, участвовавшие в национальном мульцентровом исследовании RIACE (Renal Insufficiency And Cardiovascular Events) (n=15 773), включавшем 9 стационарных диабетологических клиник Италии в период с 2007 по 2008 г.

Оценены традиционные факторы риска развития ССЗ, наличие макро- и микрососудистых осложнений, уровни глюкозы, липидов крови и использование антигипертензивной терапии.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 5 18.10.2013 18:11:07

Несмотря на то что ССЗ чаще встречаются у мужчин, для женской популяции было показано наличие наименее благоприятного сочетания факторов риска ССЗ и худшие результаты лечения при достижении целевых значений гликемии, гликозилированного гемоглобина, холестерина липопротеидов низкой плотности, липопротеидов высокой плотности и холестерина липопротеидов низкой и очень низкой плотности, систолического артериального давления (САД) и, особенно, показателей степени ожирения, таких, как индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии (ОТ). Степень снижения триглицеридов и диастолического артериального давления (ДАД) не отличалась у представителей обоих групп. Кроме того женщины чаще, чем мужчины, получали антигипертензивные препараты и реже – терапию, направленную на снижение гликемии и уменьшение дислипидемии. Женский пол оставался независимым предиктором неудовлетворительных результатов лечения после исключения следующих факторов влияния: вид терапии, ИМТ, длительность диабета, и (за исключением влияния на САД) возраста.

У женщин с СД 2, входивших в исследование RIACE, выявлены более неблагоприятное сочетание факторов риска развития ССЗ, большая вероятность недостижения целевых показателей терапии независимо от вида лечения, по сравнению с когортой мужчин. Это свидетельствует о том, что, помимо половой принадлежности, на интенсивность терапии влияют и другие факторы.

ВЛИЯНИЕ ОКРУЖНОСТИ ТАЛИИ И ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА НА РИСК РАЗВИТИЯ КАРДИОМЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СРЕДИ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ КИТАЯ: НАЦИОНАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ДИАБЕТА И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Ключевые слова: дислипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, ожирение, сахарный диабет типа 2, артериальная гипертензия

Источник: *Hou X., Lu J., Weng J. et al.* // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (3). – P. e57319.

PMID: 23520466.

Авторы из Китая обновили данные о распространенности ожирения и оценили клиническую значимость отдельно взятых и рассмотренных совместно таких показателей, как окружность талии (ОТ) и индекс массы тела (ИМТ), в определении кардиометаболических нарушений (КМН) и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) среди взрослого китайского населения.

46 024 участника в возрасте старше 20 лет были включены в национальное выборочное репрезентативное исследование в 2007–2008 гг. Включив предельные значения, рекомендованные Китайским объединенным комитетом по разработке национальных руководств (КОКНР) и рабочей группы по изучению ожирения в Китае (РГОК), в подсчет, участников разделили на 4 группы по ОТ и 4 группы по ИМТ с шагом 0,5 SD от среднего значения и 16 перекрестно сформированных групп по ОТ и ИМТ. Среди всех обследованных 27,1% имели центральное ожирение, 31,4% – избыточную массу и 12,2% – ожирение в соответствии с критериями КОКНР и РГОК. После отсева искажающих факторов и распределения результатов с шагом 1-SD установлено, что ОТ ассоциируется с увеличением риска развития сахарного диабета типа 2 (СД 2) в 1,7 раз, а СД 2 с дислипидемией – в 2,2 раза чаще, чем ИМТ; ИМТ чаще в 2,3 раза ассоциируется с артериальной гипертензией (АГ) и в 1,7 раза чаще с АГ в сочетании с дислипидемией. В комбинированных по ИМТ и ОТ группах отмечена более выраженная связь с развитием КМН, т.е. скорректированное отношение шансов (95% ДИ) развития СД 2, АГ или дислипидемиии для комбинированных и изолированных групп с максимальными показателями ОТ и ИМТ было соответственно 2,19 (1,96–2,44) в сравнении с 1,88 (1,67–2,12) и 1,12 (0,99–1,26); 5,70 (5,24–6,19) в сравнении с 1,51 (1,39–1,65) и 1,69 (1,57–1,82); и 3,73 (3,42–4,07) в сравнении с 2,16 (1,98–2,35) и 1,33 (1,25–1,40). Риск ССЗ у лиц с низкими значениями ОТ и ИМТ с лучше определялся при сочетанном учете ОТ и ИМТ даже после устранения КМН (все $p<0,05$).

Среди взрослого населения Китая в настоящее время распространенность ожирения (в том числе центрального) и избыточной массы тела принимает характер эпидемии. Сочетанное измерение ОТ и ИМТ имеет большую диагностическую ценность в выявлении рисков ССЗ и КМН, чем определение данных показателей по отдельности.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 6 18.10.2013 18:11:07

СВЯЗАННЫЕ С ВОЗРАСТОМ ИЗМЕНЕНИЯ ОСИ ГИПОТАЛАМУС–ГИПОФИЗ–ГОНАДЫ У МУЖЧИН СРЕДНЕГО И ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА МОДИФИЦИРУЕМЫЕ ИЗМЕНЕНИЕМ ВЕСА И ОБРАЗА ЖИЗНИ: МНОГОЛЕТНИЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЕВРОПЕЙСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ ВОЗРАСТНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ МУЖСКОГО ЗДОРОВЬЯ

Образ жизни и факторы здоровья у стареющих мужчин связаны с уровнем тестостерона плазмы крови. Однако остается неясно, как связанное с возрастом изменение тестостерона может быть ослаблено модификацией образа жизни. Английские ученые исследовали длительные отношения между переменой образа жизни и здоровья и изменениями гормонов репродуктивной оси у мужчин с учетом возраста.

Проведено пролонгированное исследование 2736 социально благополучных мужчин в возрасте 40–79 лет на начало исследования, отобранных в 8 центрах в разных европейских странах. Наблюдение осуществлялось в среднем (±S.D.) 4,4±0,3 года.

Парные результаты определения тестостерона удалось получить у 2395 мужчин. Средние значения (±S.D.) годовых изменений уровня тестостерона были следующие: тестостерон – 0,1±0,95 нмоль/л свободный тестостерон (fT) – 3,83±16,8 пмоль/л; глобулин, связывающий половые гормоны (ГСПГ), – 0,56±2,5 нмоль/л и ЛГ – 0,08±0,57 ЕД/л. Снижение веса приводило к пропорциональному увеличению, а повышение веса – к пропорциональному снижению тестостерона и ГСПГ. Для уровня fT отмечена нелинейная зависимость от изменения веса: только те участники, которые набирали или теряли не менее 15% от исходного веса продемонстрировали значительные изменения (та же тенденция была выявлена и для тестостерона). Независимо от изменений веса прекращение курения приводило к большему снижению тестостерона, чем у некурящих. Количество сопутствующих заболеваний или уровень физической активности не оказывали выраженного влияния на повреждение оси гипоталамус–гипофиз–гонады.

Таким образом, масса тела и образ жизни влияют на функционирование системы гипоталамус–гипофиз–гонады с возрастом. Снижение веса ассоциируется с повышением, а увеличение веса с уменьшением концентрации тестостерона, свободного тестостерона и ГСПГ. Контроль веса – важный фактор, влияющий на уровень циркулирующего тестостерона у стареющих мужчин, и изменения оси гипоталамус–гипофиз–гонады, связанные с ожирением, обратимы при снижении веса.

Ключевые слова: гипоталамус, гипофиз, гонады, тестостерон, вес, мужчины
Источник: *Camacho E.M., Huhtaniemi I.T., O'Neill T.W. et al.* // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 68 (3). – P. 445–455.
PMID: 23425925.

АМИНОКИСЛОТЫ С РАЗВЕТВЛЕННОЙ ЦЕПЬЮ – НОВЫЕ БИОМАРКЕРЫ УХУДШЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БЛАГОПОЛУЧИЯ

Американские ученые провели исследование, чтобы выявить новые биомаркеры, не зависимые от индекса массы тела (ИМТ), изучая метаболический профиль у людей без нарушения метаболизма (БМ) и с нарушенными метаболическими процессами (НМ).

Данное исследование является частью проекта Измерения для понимания реклассификации болезней Cabarrus/Kannapolis (MURDOCK). Участники были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: с нормальной массой (ИМТ<25 кг/м^2), группа с избыточной массой тела (25 кг/м^2≤ИМТ<30 кг/м^2), группа с ожирением (ИМТ≥30 кг/м^2). Кардиометаболические нарушения были определены как: 1) повышение гликемии натощак (не менее 100 мг/дл и не более126 мг/дл); 2) артериальная гипертензия; 3) уровень триглицеридов не менее 150 мг/дл; 4) холестерин ЛПВП менее 40 мг/дл у мужчин и менее 50 мг/дл – у женщин; 5) инсулинорезистентность (рассчитанная по Homeostatic Model Assessment (HOMA-IR) индексу более 5,13). Участники группы БМ были отнесены в данную группу при наличии менее 2 кардиометаболических нарушений, а в группу НМ были включены пациенты, имеющие 2 и более кардиометаболических нарушений. С помощью масс-спектрального анализа определялся профиль выбранных 55 метаболитов. Анализ основных компонентов (АОК) применялся для уменьшения большого количества метаболитов, коррелирующих друг с другом, до небольшого числа групп некоррелирующих факторов.

Ключевые слова: метаболический профиль, ожирение, избыточная масса тела, кардиометаболические нарушения, аминокислоты, разветвленная цепь
Источник: *Batch B.C., Shah S.H., Newgard C.B. et al.* // Metabolism. – 2013. – Vol. 62 (7). – P.961–969.
PMID: 23375209.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 7 18.10.2013 18:11:07

Из 1872 участников 410 были с нормальными показателями веса, 610 – с избыточной массой тела и 852 – с ожирением. В категорию БМ были определены 67% из группы участников с нормальным весом, 80% индивидуумов с избыточной массой и 87% пациентов с ожирением. К АОК выделенным факторам, уровень которых был максимально различен в группе БМ и НМ, отнесены: фактор 4 (аминокислоты с разветвленной цепью, АРЦ; $p<0{,}0001$), фактор 8 (различные метаболиты; $p<0{,}0001$), фактор 9 (C4/Ci4, C3, C5 ацилкарнитины; $p<0{,}0001$) и фактор 10 (аминокислоты, $p<0{,}0002$). Кроме того, фактор 4, отличал участников с БМ от пациентов с НМ независимо от ИМТ.

Исследователи сделали вывод, что АРЦ и аффинные метаболиты – перспективные биомаркеры, способные помочь в понимании кардиометаболических показателей, независимо от ИМТ.

СУБЪЕКТИВНЫЕ СИМПТОМЫ МЕНОПАУЗЫ, КАЛЬЦИНОЗ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ И ТОЛЩИНА КОМПЛЕКСА ИНТИМА–МЕДИА СОННЫХ АРТЕРИЙ У ЖЕНЩИН С ДЕБЮТОМ МЕНОПАУЗЫ, ОТОБРАННЫХ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ РАННЕЙ ЭСТРОГЕНОТЕРАПИИ KRONOS (KEEPS)

Ключевые слова: субклинический, атеросклероз, менопауза, эстрадиол
Источник: *Wolff E.F., He Y., Black D.M. et al.* // Fertil. Steril. – 2013. – Vol. 99 (5). – P. 1385–1391.
PMID: 23312232.

Проведено мультицентровое рандомизированное контролируемое исследование для установления связи субъективных симптомов менопаузы с наличием признаков субклинического атеросклероза. В кросс-секционный анализ включались женщины с недавно наступившей менопаузой (n=868), отобранные для участия в исследовании ранней эстрогенотерапии Kronos Early Estrogen Prevention Study (KEEPS).

Оценивались основные менопаузальные симптомы («приливы», диспареуния, сухость влагалища, ночная потливость, сердцебиение, эмоциональная лабильность, депрессия, бессонница, раздражительность), уровень эстрогена в плазме и показатели атеросклероза. Степень выраженности атеросклероза оценивали по шкале кальциноза коронарных артерий (ККА) Агатстона (у 771 пациентки) и толщине комплекса интима–медиа сонных артерий (ТКИМ). Для оценки предикторной роли менопаузальных симптомов и уровня эстрадиола в увеличении ТСКА использовалась логистическая регрессия. Были оценены корреляционные связи между длительностью менопаузы и менопаузальных симптомов, уровнем эстрадиола, ККА и ТКИМ.

В дебюте менопаузы у женщин, отобранных для исследования KEEPS, не отмечено предикторной роли в развитии субклинического атеросклероза ни уровня эстрадиола, ни климактерических симптомов. Сердцебиение и депрессия были признаны предикторами развития ККА. Иные симптомы (бессонница, раздражительность, диспареуния, «приливы», эмоциональная лабильность и сухость влагалища) не были связаны с ККА. Женщины со значительно повышенным счетом по шкале ККА исключались из дальнейшего исследования. У женщин, подходящих по критериям включения, ни изначальные симптомы менопаузы, ни уровень эстрадиола не имели прогностической значимости для ТКИМ. Количество лет после начала менопаузы коррелировало с ТКИМ, диспареунией, сухостью влагалища и уровнем эстрадиола.

Таким образом, жалобы у женщин с недавним началом менопаузы не имеют высокой прогностической ценности по отношению к субклиническому атеросклерозу. Дальнейшее наблюдение за данной популяцией пациенток будет проводиться с целью выявления связи между изначальными или текущими симптомами и прогрессированием сердечно-сосудистой патологии.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 8 18.10.2013 18:11:07

СВЯЗЬ МЕЖДУ КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ФОРМОЙ АВТОНОМНОЙ НЕЙРОПАТИИ И ДИСФУНКЦИЕЙ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА: ИССЛЕДОВАНИЕ DCCT/EDIC STUDY (ИЗУЧЕНИЕ КОНТРОЛЯ ДИАБЕТА И ОСЛОЖНЕНИЙ/ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВМЕШАТЕЛЬСТВ И ОСЛОЖНЕНИЙ)

Американские ученые попытались установить связь между кардиальной формой автономной нейропатии (КАН) и показателями строения и функции левого желудочка (ЛЖ) у пациентов с сахарным диабетом типа 1 (СД 1), участвующих в исследовании DCCT/EDIC (Изучение контроля диабета и осложнений/эпидемиология вмешательств и осложнений). Патофизиология дисфункции левого желудочка при СД 1 остается неясной, особенно при сохраненной фракции выброса (ФВ). Каким образом КАН связана с дисфункцией ЛЖ, также до конца не выяснено.

С помощью магнитно-резонансного исследования сердца (МРИС) изучали показатели структуры и функции ЛЖ. КАН оценивалась по результатам проведения рефлекторных кардиоваскулярных тестов, таких, как дыхательный тест с подсчетом длительности RR-интервала, проба Вальсальвы и ортостатическая проба. Проведено обследование 966 участников программы DCCT/EDIC с валидными результатами МРИС и КАН (средний возраст 51 год, 52% мужчин, средняя продолжительность диабета 29 лет, средний уровень гликозилированного гемоглобина 7,9%).

Систолическая функция (ФВ, конечный систолический и конечный диастолический размеры ЛЖ, ударный объем) не отличались у 371 пациента с КАН от показателей 595 участников без КАН. При проведении многофакторного анализа, выяснилось, что участники (как с изолированным нарушением вариабельности RR-интервала, так и с сочетанием нарушения вариабельности, с изменениями коэффициента пробы Вальсальвы и при патологических значениях ортостатической пробы) имели достоверное повышение массы миокарда ЛЖ, отношения масса/объем ЛЖ и величину сердечного выброса по сравнению с лицами, имеющими нормальные показатели вегетативной регуляции сердечного ритма (p<0,0001 для всех показателей). После учета поправки на традиционные кардиоваскулярные риски у пациентов с патологическими значениями вариабельности интервала R-R были более высокие значения массы миокарда ЛЖ и сердечного выброса по сравнению с больными, имеющими нормальные показатели вариабельности интервала R-R (p<0,05).

Таким образом, в исследованной с использованием МРИС большой когорте пациентов с СД 1, КАН вызывала увеличение массы миокарда ЛЖ и концентрическое ремоделирование миокарда, независимо от возраста, пола и других факторов.

Ключевые слова: риск, кардиоваскулярный, сахарный диабет типа 1, автономная нейропатия
Источник: *Pop-Busui R., Cleary P.A., Braffett B.H. et al.* // J. Am. CollCardiol. – 2013. – Vol. 61 (4). – P. 447–454.
PMID: 23265339.

ЭФФЕКТ ОТ ПРИМЕНЕНИЯ НИЗКИХ ДОЗ АЛЕНДРОНАТА НА МИНЕРАЛЬНУЮ ПЛОТНОСТЬ КОСТЕЙ И МАРКЕРЫ КОСТНОГО РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ У ЖЕНЩИН КИТАЯ В ПОСТМЕНОПАУЗЕ С ОСТЕОПОРОЗОМ И ОСТЕОПЕНИЕЙ

Целью данного исследования была оценка эффективности низких доз алендроновой кислоты (алендроната, АЛД) на минеральную плотность костей (МПК) и показатели костного ремоделирования у китайских женщин с остеопенией и остеопорозом в постменопаузе.

Данное мультицентровое открытое клиническое исследование с 12-месячным периодом наблюдения выполнено на рандомизированной большой выборке пациентов. Общее количество участников составило 639 женщин, их средний возраст был 62,2±7,0 года, с диагностированным остеопорозом и остеопенией, находящихся в постменопаузе. Пациентки были рандомизированы на 2 группы: в 1-й – больные получали АЛД в низких дозах 70 мг 1 раз в 2 нед, во 2-й – стандартную дозу АЛД 70 мг в неделю. Помимо исследуемого препарата в терапию были включена дотация кальция в суточной дозе 600 мг и витамина D_3 в суточной дозе 125 МЕ. Всем участницам было проведено обследование, включающее определение МПК с помощью двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (Hologic and Lunar), уровня маркеров костного ремоделирования в плазме (маркер резорбции кости, карбоксителопептид коллагена 1-го типа, маркер костеобразования, щелочная фосфатаза) в начале исследования, на 3, 6 и 12 мес от старта

Ключевые слова: минеральная плотность костей, алендроновая кислота, остеопения, остеопороз, менопауза
Источник: *Li M., Zhang Z.L., Liao E.Y. et al.* // Menopause. – 2013. – Vol. 20 (1). – P. 72–80.
PMID: 22968256.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 9 18.10.2013 18:11:07

терапии. Сравнивали результаты МПК и определения маркеров костного ремоделирования в начале и в конце исследования, а также сравнение данные показатели у представительниц 2 групп.

Не выявлено достоверных различий в возрасте, продолжительности менопаузы, индекса массы тела, уровня 25-гидроксивитамина D и биохимических показателей плазмы крови в начале исследования у представительниц обеих групп. Продолжили терапию до 6 мес 558 (87,3%) участниц, а до 12 мес – 540 (84,5%) пациенток. После 12-месячного лечения МПК поясничного отдела позвоночника и бедренной кости достоверно увеличилась, а концентрация плазменных маркеров костного ремоделирования достоверно уменьшилась в обеих группах ($p<0,01$). Достоверных различий в МПК поясничного отдела позвоночника, шейки бедра и бедренной кости между пациентками, получавшими низкие дозы АЛД и высокие дозы препарата не отмечено, в группе, получавшей низкую дозу АЛД, показатели составили 5,60; 3,87 и 3,28%, а в группе стандартных доз – 5,07; 2,93 и 3,80% ($p>0,05$). Тем не менее уровни щелочной фосфатазы и карбоксителопептида коллагена 1-го типа в плазме в группе, получавшей стандартную дозу, снизились меньше, чем в группе, получавшей АЛД в низких дозах ($p<0,05$ и $p<0,01$ соответственно). Переносимость препарат в обеих группах была хорошей. Побочные эффекты не отличались у представительниц обеих групп.

Таким образом, лечение с использованием низких доз АЛД (70 мг каждые 2 нед) у женщин с остеопенией и остеопорозом в постменопаузе эффективно в отношении повышения МПК в поясничном отделе позвоночника и бедренной кости, что не отличается от результатов, достигнутых при применении стандартной дозы препарата. Низкие дозы АЛД могут выступать в качестве экономичного, эффективного и безопасного способа лечения остеопении и остеопороза у женщин.

РЕЗУЛЬТАТЫ РАБОТЫ ОБУЧАЮЩЕЙ ПРОГРАММЫ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ ЗАМЕСТИТЕЛЬНУЮ ТЕРАПИЮ ГЛЮКОКОРТИКОИДАМИ: ЭФФЕКТИВНАЯ СТРАТЕГИЯ УЛУЧШЕНИЯ САМОКОНТРОЛЯ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ АДРЕНАЛОВЫХ КРИЗОВ

Ключевые слова: глюкокортикоиды, контроль заболевания, надпочечниковая недостаточность, обучающая программа
Источник: *Repping-Wuts H.J., Stikkelbroeck N.M., Noordzij A. et al.* // Eur. J. Endocrinol. – 2013. – Vol. 169 (1). – P. 17–22.
PMID: 23636446.

Голландские ученые оценили уровень самостоятельного контроля заболевания среди пациентов, получающих заместительную терапию глюкокортикоидами по поводу первичной или вторичной надпочечниковой недостаточности, до и спустя 6 мес после участия в обучающей программе по использованию глюкокортикоидов.

Все пациенты с первичной или со вторичной надпочечниковой недостаточностью, получавшие лечение в отделении эндокринологии, были приглашены наблюдающими их эндокринологами для участия в 3-часовом занятии обучающей группы для пациентов, получающих глюкокортикоиды. Занятие включало лекцию о заболевании, коррекции дозы глюкокортикоидов при стрессе и завершалось инструктажем по введению гидрокортизона внутримышечно. В заключение все участники имели возможность попрактиковаться в выполнении внутримышечных инъекций и обсудить собственный опыт перенесенной острой надпочечниковой недостаточности или ее угрозы с другими больными и медицинскими работниками.

За 2 нед до проведения занятия и через 6 мес после встречи пациентов просили заполнить анкеты, в которых предлагалось ответить, как они будут действовать в 6 различных ситуациях (например, лихорадка или рвота). Из 405 приглашенных пациентов 246 (61%) приняли участие в программе. В начале исследования отклик на анкету составил 100% ($n=246$), в динамике – 74% ($n=183$). При повторном заполнении анкеты достоверно большее число респондентов ($p\leq0,005$) выбрали правильный сценарий поведения в различных ситуациях (например, самостоятельное введение глюкокортикоидов внутримышечно и консультация с медицинскими работниками по телефону при развитии рвоты/диареи без повышения температуры тела). Более того, частота использования инструментов самоуправления, таких, как медицинский паспорт (карта путешественника с указанием характера заболевания и лекарственных средств, используемых больным) ($p=0,007$) или SOS-медальон ($p=0,0007$), увеличилась.

Таким образом, обучающая программа по использованию глюкокортикоидов для пациентов с надпочечниковой недостаточностью улучшает самостоятельный контроль заболевания и надлежащую коррекцию дозы гормонов при стрессе.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 10 18.10.2013 18:11:07

Нобелевская премия по физиологии и медицине

Фредерик Г. Бантинг и Джон Маклеод

Речь лауреата Нобелевской премии, 15 сентября 1925 г.

Сахарный диабет и инсулин

Господа, я глубоко признателен за честь, оказанную мне, – присуждение мне и профессору Джону. Дж. Р. Маклеоду Нобелевской премии 1923 г. Я полностью осознаю ответственность, которую несу, выступая перед вами с лекцией, в которой представлены некоторые аспекты исследований, посвященных инсулину. Я попытаюсь сделать это сегодня и сожалею, что не имел возможности выполнить свое обязательство раньше.

Сахарный диабет и инсулин

С тех пор, как Меринг и Минковский обнаружили, что удаление поджелудочной железы у собак вызывает тяжелый сахарный диабет с летальным исходом, физиологи и клиницисты часто пытались получить из поджелудочной железы инкрет, которым можно было бы лечить сахарный диабет. Многие исследователи, включая самого Минковского, пробовали различные формы экстрактов поджелудочной железы. В качестве экстрагирующей жидкости использовались вода, физиологический раствор натрия хлорида, этиловый спирт и глицерин. Полученные таким образом экстракты вводились внутрь, подкожно, внутривенно, ректально, причем как в эксперименте на животных, так и больным, страдающим сахарным диабетом. Эффект был незначительный или вовсе отсутствовал, а любой благоприятный результат перечеркивался токсическими эффектами. В 1908 г. Зульцер ввел спиртовой экстракт 6 больным сахарным диабетом и получил положительный эффект, причем в одном случае тяжелый сахарный диабет удалось полностью компенсировать. Полученные им экстракты затем были опробованы Форшбахом и Минковским в клинике, но с менее выраженным эффектом, что послужило причиной прекращения дальнейших исследований этими авторами. Ренни обнаружил, что у некоторых костистых рыб островковые клетки существуют отдельно от ацинарных. Совместно с Фрейзером он опробовал экстракты основных клеток – островков поджелудочной железы на животных и на больных сахарным диабетом. Однако полученные ими результаты оказались недостаточно убедительными и клинического применения не получили. Проблема экстракции противодиабетического фактора из поджелудочной железы заинтересовала главным образом физиологов, среди которых были Скотт, Паулеско, Клайнер и Мерлин.

Пока физиологами предпринимались попытки выделить противодиабетическое начало, были получены ценные сведения об углеводном обмене. Льюис и Бенедикт, Фолин и Ву, Шаффер, Хартман и Айвар Банг разработали методы, с помощью которых можно было точно определить концентрацию сахара в небольшой пробе крови. В то же время был накоплен значительный объем знаний по основному обмену. Особое внимание было уделено относительной ценности различных пищевых продуктов и показана важная роль диетотерапии в лечении больных сахарным диабетом. Гелпа, фон-Норден, Аллен, Джослин и Вудьятт разработали системы питания для больных сахарным диабетом.

30 октября 1920 г. мое внимание привлекла статья Мозеса Барона, в котором он писал о сходстве дистрофических изменений в ацинарных клетках поджелудочной железы после перевязки панкреатического протока и изменений, которые развиваются после закупорки протока камнем. После прочтения этой статьи напрашивалась мысль, что, дождавшись дегенерации ацинарных клеток после перевязки панкреатического протока, можно из сохранившихся островковых клеток получить экстракт, на который не будут оказывать разрушительное действие трипсин и другие ферменты поджелудочной железы.

14 апреля 1921 г. я стал работать над проверкой правильности такого предположения в лаборатории физиологии университета Торонто. Профессор Маклеод представил меня доктору Чарлзу Бесту как своего коллегу. Мы начали с того, что перевязали панкреатический проток у нескольких собак. К концу 7-й недели собаки были умерщвлены хлороформом. В иссеченной поджелудочной железе этих собак были выявлены сморщивание и фиброз ткани, объем которой уменьшился до одной трети первоначального объема. Гистологическое исследование показало отсутствие здоровых ацинарных клеток. Измененная ткань была разрезана на кусочки и затем измельчена с помощью песка, после чего из нее был приготовлен экстракт с помощью физиологического раствора. Экстракт был приготовлен на собаках, у которых путем удаления поджелудочной железы была получена модель сахарного диабета. После внутривенной инъекции уровень сахара в крови у этих собак снизился до нормального или субнормаль-

endocrinologia_3_2013_panton.indd 11 18.10.2013 18:11:07

ного, а в моче он уже не определялся. Было отмечено выраженное клиническое улучшение, которое проявлялось в том, что животные стали более сильными и активными, раны у них стали заживать быстрее, а продолжительность их жизни явно увеличилась.

Положительный результат, полученный при инъекции экстракта такого рода, подтверждал предположение о том, что трипсин разрушал противодиабетический фактор и что, избавившись от трипсина, можно получить активный экстракт. Экстракт второго рода получили из поджелудочной железы собак, у которых ацинарные клетки были истощены длительными инъекциями секретина и не содержали трипсина. Несмотря на то что такой экстракт в большинстве случаев вызывал снижение уровня сахара в крови и улучшал общее состояние животных, добиться истощения поджелудочной железы удавалось не всегда, поэтому часто наблюдались токсические эффекты.

Экстракт третьего рода, использованный в этих экспериментах, готовили из поджелудочной железы плодов телят, которым было не более 4 мес. Лагесс обнаружил, что поджелудочная железа новорожденных телят содержит относительно больше островковых клеток, чем поджелудочная железа взрослых животных. Поскольку известно, что в других железах внутренней секреции активное начало появляется сразу после дифференцировки в процессе эмбрионального развития, я подумал, что трипсина, возможно, нет в поджелудочной железе, до самого рождения, когда появляется в нем необходимость. Позднее я узнал, что Ибрагиму удалось доказать отсутствие трипсина до 7–8-го месяца внутриутробного развития. Экстракты из поджелудочной железы можно приготовить в значительно более концентрированном растворе, чем первые две формы экстракта. При внутривенном введении он вызывал выраженное снижение уровня сахара в крови, исчезновение его в моче и значительное клиническое улучшение состояния животного. Существенным достоинством было то, что его можно было получить в довольно большом количестве, позволявшем изучать его химические свойства.

До этого времени в качестве экстрагирующей жидкости использовался физиологический раствор. Сейчас мы знаем, что слегка подкисленный этиловый спирт позволяет экстрагировать активное начало из поджелудочной железы, и с его помощью можно получить из цельной бычьей поджелудочной железы активный экстракт, у которого токсические свойства выражены значительно слабее.

Поскольку у всех способов получения инсулина на сегодняшний день первый этап – экстракция подкисленным этиловым спиртом, желательно усовершенствовать именно данный этап получения инсулина. Инсулин готовили экстракцией из свежей ткани поджелудочной железы с помощью слабоподкисленного этилового спирта. Концентрация этилового спирта в оригинальных экспериментах колебалась в пределах 40–60%. Спиртовой раствор поджелудочной железы фильтровали и фильтрат концентрировали путем выпаривания спирта и воды *in vacuo* в вакууме в потоке теплого воздуха. Липоидные вещества удаляли путем экстракции остатков его толуеном и эфиром. Образовавшийся продукт представлял собой оригинальный экстракт всей железы. Нам удалось показать, что активное вещество, содержащееся в этом экстракте, было практически нерастворимо в 95% этиловом спирте.

Приготовленные таким образом экстракты испытывали на собаках, у которых была удалена поджелудочная железа, и во всех случаях было достигнуто снижение уровня сахара в крови. В одном случае развилась гипогликемия и собака погибла.

Было известно, что у собак, которым удалили поджелудочную железу, нарушено накопление гликогена в печени и запасы его исчезают из печени на 3–4-й день после удаления. Мы показали, что при введении глюкозы и экстракта собакам с моделью сахарного диабета, у них откладывалось до 8–12% гликогена. Собаки с сахарным диабетом редко жили более 12–14 дней. Но при ежедневном введении экстракта из цельной поджелудочной железы удавалось продлить жизнь собак с удаленной поджелудочной железой до 10 недель. К концу этого периода собак умерщвляли хлороформом и подвергали тщательному патологоанатомическому исследованию. Островковая ткань у них отсутствовала.

Экстракты, полученные к тому времени, были уже достаточно чистыми и применялись в диабетологическом отделении общесоматической больницы Торонто при лечении 3 больных. Было отмечено значительное снижение уровня сахара в крови и исчезновение его в моче. Однако высокое содержание белка в экстракте делало нежелательным длительное его применение из-за образования стерильных абсцессов.

На этом этапе исследований в феврале 1922 г. профессор Маклеод завершил свои исследования аноксемии и сконцентрировал усилия всех сотрудников лаборатории на изучении физиологических свойств вещества, которое сейчас известно как инсулин.

Доктор Коллип применил биохимический метод очистки активного начала путем фракционированного осаждения 70–95% этиловым спиртом, что позволило ему повысить выход конечного продукта. Но, к сожалению, его способ не мог применяться для широкомасштабного производства. Доктор Бест разработал способ широкомасштабного производства этого вещества и в значительной мере способствовал выработке принципов получения и очистки. Эта работа была выполнена в лаборатории Коннот под руководством профессора Фицджералда, который почтил нас своим присутствием сегодня.

Конечный продукт, полученный с помощью ранее разработанных способов, оказался недостаточно чистым для длительного клинического применения, поэтому были предприняты усилия по получению более чистого продукта. Способ очистки с помощью бензойной кислоты, предложенный Малоуни и Финдлеем, основанный на абсорбции

endocrinologia_3_2013_panton.indd 12 18.10.2013 18:11:07

инсулина из водного раствора бензойной кислоты, успешно применен в лаборатории Коннот в течение нескольких месяцев. Профессор Шаффер из Вашингтонского университета в Сент-Луисе и его сотрудники Сомоджи и Дойзи внедрили способ очистки, известный как изоэлектрический процесс. Этот способ основывается на следующем: если водный раствор инсулина подкислить примерно до pH 5,0, выпадает осадок, содержащий сильнодействующее вещество и сравнительно мало примесей. Дадли обнаружил, что инсулин осаждается из водного раствора пикриновой кислотой, и использовал этот факт для разработки оригинального способа очистки активного вещества.

Бест и Скотт, которые занимались получением инсулина в инсулиновом отделении лаборатории Коннот, опробовали все имеющиеся тогда способы и воспользовались деталями многих из них; они внедрили ряд новых способов, имеющих определенные преимущества перед известными. Выход инсулина при получении способом Беста и Скотта, примененным в лаборатории Коннот путем предварительной экстракции разбавленной серной кислотой и последующей спиртом, составил 1800–2200 ЕД на 1 кг ткани поджелудочной железы.

Суть способа, который применяется в настоящее время, состоит в следующем. Бычью или свиную поджелудочную железу мелко измельчают в большой мясорубке; измельченную массу обрабатывают концентрированной серной кислотой из расчета 5 см^3 на 454 г ткани железы и разбавляют. Смесь перемешивают в течение 3–4 ч, добавляют 95% этиловый спирт до тех пор, пока его концентрация не снизится до 60–70%. Выполняют 2 экстрагирования, твердое вещество частично удаляют путем центрифугирования смеси, раствор очищают, пропуская через бумажный фильтр. Фильтрат практически нейтрализован NaOH. Очищенный фильтрат концентрируют *in vacuo* примерно до $^1/_{15}$ его первоначального объема. Концентрат подогревают до 50 °С, что позволяет отделить липоидные и другие вещества, которые удаляют путем фильтрации. Затем к концентрату добавляют сульфат аммония (37 г на 100 см^3) и белковые вещества, содержащие инсулин, всплывают на поверхность жидкости. Осадок снимают и растворяют в горячем подкисленном этиловом спирте. Когда осадок полностью растворяется, добавляют 10 объемов теплого этилового спирта. Раствор затем нейтрализуют NaOH, охлаждают до комнатной температуры и хранят в холодильнике при 5 °С в течение 2 дней. К концу этого срока темную надосадочную жидкость со спиртом сливают. Спирта практически не остается. Осадок высушивают *in vacuo* для удаления следовых количеств этанола, затем заливают подкисленной водой, в которой он легко растворяется. Раствор ощелачивают добавлением NaOH до pH 7,3–7,5. В такой щелочной среде выпадает темный осадок, который сразу удаляют путем центрифугирования. Этот осадок отмывают 1 или 2 раза подщелоченной водой при pH 9,0 и промывную воду добавляют к основной жидкости. Важно, чтобы этот процесс выполнялся по возможности быстро, так как инсулин разрушается в щелочной среде. pH раствора доводят до 5,0, что быстро приводит к выпадению белого осадка. Добавляют трикрезол до концентрации 0,3%, который способствует изоэлектрическому осаждению и действует как консервант. После отстаивания в течение одной недели в холодильнике надосадочную жидкость сливают, а остающуюся жидкость отделяют путем центрифугирования. Осадок растворяют в небольшом количестве подкисленной воды. Второе изоэлектрическое осаждение выполняют, приводя pH примерно к 5,0. Дают простоять осадку ночь и затем удаляют его путем центрифугирования. Осадок содержит активное вещество в относительно чистом виде; его растворяют в подкисленной воде и концентрацию ионов водорода увеличивают, доводя pH до 2,5. Вещество тщательно проверяют на активность и затем растворяют до желаемой силы 10, 20, 40 или 80 ед на см^3. Добавляют трикрезол до концентрации 0,1%. Добавляют достаточное количество натрия хлорида, чтобы сделать раствор изотоническим. Раствор инсулина пропускают через фильтр Мандлера. После фильтрации вновь проверяют активность инсулина. Необходимости в пропускании через фильтр Беркефельда практически не возникает. Проверенный инсулин разливают в стерильные стеклянные флаконы в асептических условиях, и конечный продукт тщательно тестируют испытанными методами.

Способ оценки активности раствора инсулина основывается на эффекте, который инсулин оказывает на уровень сахара в крови у нормальных животных. В качестве таких животных используют кроликов. В течение 24 ч, предшествующих тестированию, кроликов заставляют голодать. Подбирают животных с массой тела примерно 2 кг. Испытывают растворы инсулина, в которых его активность составляет 10, 20, 40 и 80 ЕД/см^3. Одна единица инсулина соответствует $^1/_3$ его количества, необходимого для снижения уровня сахара у животного с массой тела 2 кг, которое голодало в течение 24 ч, с нормального уровня (0,118%) до 0,045% в течение 5 ч. При умеренном или тяжелом сахарном диабете 1 ЕД способствует утилизации примерно 2,5 г углеводов. При легком сахарном диабете и на начальной его стадии 1 ЕД, как правило, оказывает более выраженный эффект, способствуя утилизации 3–5 г углеводов.

Улучшение качества инсулина, увеличение объема знаний о его физиологическом действии и возможность получения его в достаточном количестве дают нам теперь возможность более широкого его клинического изучения. В мае 1922 г. совместно с доктором Гилкристом была основана клиника на базе больницы для ветеранов войны, расположенной на Кристи стрит. Вслед за этим совместно с доктором Камбеллом и Флетчером была открыта общесоматическая больница в Торонто и там же детская больница (совместно с доктором Г. Бойд). Остановлюсь на деятельности этих клиник.

После сбора анамнеза переходили к полному физикальному исследованию больного. Особое внимание уделяли возможным очагам инфекции. Исследовали зубы, нёбные миндалины, околоносовые пазухи, органы грудной по-

endocrinologia_3_2013_panton.indd 13 18.10.2013 18:11:07

лости желудочно-кишечного тракта и проводили рентгеновское исследование. Особенно важно было исключить инфекцию желчных путей, запоры, хронический аппендицит. Выявленные очаги инфекции тщательно санировали, так как они снижают толерантность к глюкозе. При необходимости осматривали глазное дно, чтобы исключить диабетический ретинит или нейроретинит.

Ежедневно определяли объем суточной мочи, ее удельную плотность, реакцию, выполняли анализ на альбумины методом нагревания с азотной кислотой, на ацетон методом Ротеры и с помощью хлорида железа. Качественное и количественное определение сахара в моче осуществляли с помощью раствора Бенедикта. Помимо этих анализов, по методу Шаффера–Хартмана определяли уровень глюкозы в крови, а также рассчитывали дыхательный коэффициент с помощью мешка Дугласа и газоанализатора Холдейна.

Вначале больные оставались на той же диете, которую соблюдали до поступления в клинику, во избежание осложнений, связанных с внезапным ее изменением. На второй или третий день больных переводили на новую диету и с помощью карты Дюбуа и таблицы Оба–Дюбуа рассчитывали энергетическую ценность, соответствующую базальным метаболическим потребностям. Марш, Ньюберг и Холли показали, что для поддержания азотистого баланса больному необходимо $^2/_3$ грамма белка на 1 кг массы тела в день. Остальная часть энергии должна поступать в виде углеводов и жиров в соотношении, при котором не образуются кетоновые тела.

Больные оставались на базальной диете в течение, по крайней мере, одной недели. За этот период определяли уровень сахара в крови перед завтраком и через 3 часа после него, чтобы определить уровень натощак и влияние на него приема пищи. Количество выводимого сахара оценивали ежедневно. Разница между ним и принимаемыми с пищей углеводами позволяет примерно судить об утилизации глюкозы. Диета, кроме углеводов, включала около 58% протеинов и 10% жиров. Если больной придерживается диеты, в которой количество белка, жиров и углеводов сбалансировано, то количество экскретируемого сахара вскоре стабилизируется, если же оптимальное соотношение не подбирать в соответствии с потребностями больного, то отмечается значительное колебание количества экскретируемого сахара.

Если удается нормализовать уровень сахара в крови, энергетическую ценность пищи постепенно повышают до появления сахара в моче. Таким образом определяют толерантность к глюкозе. Если уровень сахара в крови остается нормальным на фоне диеты, содержащей на 500 ккал больше энергии, необходимой для поддержания основного обмена, то оснований для назначения инсулина недостаточно, так как эти дополнительные 500 ккал расходуются на повседневную активность. Но если это количество энергии больной не утилизирует, то все же назначают инсулин.

Сахарный диабет развивается вследствие недостаточности внутренней секреции поджелудочной железы, поэтому суть лечения состоит в том, чтобы устранить эту недостаточность. Если с помощью диеты не удается добиться прекращения экскреции глюкозы, то необходимо назначить инсулин в дозе, достаточной для поддержания нормального уровня глюкозы в крови и нормальной повседневной активности.

При тяжелом сахарном диабете инсулин назначают подкожно 3 раза в день за 30–45 мин до предполагаемого приема пищи. Это делается для того, чтобы гипогликемическая кривая, обусловленная действием инсулина, наложилась на кривую гипергликемии, возникающей после приема пищи. В редких случаях перед сном назначают дополнительно четвертую дозу инсулина, чтобы предупредить ночную гипергликемию. При менее тяжелом течении сахарного диабета ограничиваются лишь введением 2 доз инсулина (утром и вечером) или только одной утренней дозы перед завтраком.

При назначении инсулина больному, у которого суточная моча содержит сахар, дозу инсулина постепенно повышают, пока глюкоза не перестанет выделяться с мочой. Если он не принимал достаточного количества пищи, то объем питания и дозу инсулина постепенно увеличивают. Если сохраняется небольшое количество глюкозы в суточной моче, желательно уточнить в какое время суток оно выделяется. Для этого каждую порцию мочи, выделяемой в течение суток, исследуют на глюкозу в отдельности. Это дает возможность рассчитать введение инсулина по времени таким образом, чтобы предупредить экскрецию глюкозы с мочой.

При тяжелом сахарном диабете предпочтительнее значительную дозу инсулина вводить утром и снизить дозу, вводимую в течение дня. Например, можно назначить 15 ЕД инсулина утром, 10 ЕД в полдень и 10 ЕД перед сном. Если все 3 дозы уравнять, могут появиться утренняя глюкозурия и вечерняя гипоглиемия.

Одна и та же доза инсулина по силе своего действия у разных больных значительно отличается. Введение 2 см^3 инсулина одной и той же серии 5 больным с массой тела от 46 до 67 кг, вызвало снижение уровня глюкозы в крови на 0,012; 0,044; 0,128; 0,146 и 0,0180% соответственно. Однако оказалось, что у 1 больного инсулин всегда вызывает выраженное снижение уровня глюкозы в крови, в то время как у другого больного действие инсулина всегда было менее выраженным. Наш опыт показывает, что более выраженное гипогликемическое действие инсулин оказывает при относительно легком течении сахарного диабета.

У некоторых больных уровень глюкозы в крови определяли в течение 24 ч. Оказалось, что дозу инсулина можно подобрать таким образом, чтобы сохранить нормальный уровень глюкозы в крови и избежать опасной гипогликемии.

Наряду с поддержанием нормального уровня глюкозы в крови, введение инсулина вызывает исчезновение основных симптомов заболевания. У больных проходит мучительное ощущение жажды и сухость во рту и глотке

endocrinologia_3_2013_panton.indd 14 18.10.2013 18:11:07

и им уже не приходится принимать, как до лечения инсулином, большое количество жидкости, чтобы облегчить эти симптомы. Меньшее потребление жидкости уменьшает полиурию, и объем суточной мочи с 3–5 л снижается до нормального. Повышенный аппетит становится умеренным, и больные уже принимают нормальное количество пищи, углеводы которой усваиваются, и исчезает постоянное чувство голода.

Нами было показано, что введение больному слишком большой дозы инсулина, вызывает значительную реакцию и гипогликемию, проявляющуюся симптомами, которые аналогичны симптомам, наблюдавшимся в эксперименте на животных. Эта реакция развивается спустя 1,5–6 ч после введения избыточной дозы. Среднее время ее проявления равно 3–4 ч. Этот период зависит от особенностей больного, дозы инсулина и количества принятой пищи. Первыми симптомами гипогликемии бывают неконтролируемая тревога, чувство надвигающейся беды и беспокойство. Они часто сопровождаются профузным потоотделением. Появление этого симптома не зависело от метеоусловий. Он наблюдался и вне помещения на морозе, и в теплой комнате и не зависел от умственной и физической активности. Эти симптомы сопровождаются также сильным чувством голода. Причем больным хочется не какой-либо конкретной еды, а просто поесть, чтобы удовлетворить чувство голода. Иногда чувство голода бывает почти непреодолимым.

В этой фазе реакции больные отмечают появление клонических судорог и тремора в конечностях. Вначале их удается устранить. Координация при выполнении тонких движений бывает нарушена. Больные бледнеют, пульс учащается до 100–120 мин$^{-1}$, зрачки расширяются. Артериальное давление снижается на 15–20 мм рт.ст., и больной может упасть в обморок. Значительно снижается умственная и физическая работоспособность. При тяжелой реакции часто появляется афазия, и больные с трудом находят нужное слово. Снижается память на имена и фигуры.

Появление симптомов гипогликемии зависит не только от уровня снижения глюкозы в крови, но и от того, насколько быстро происходит это снижение. Уровень глюкозы в крови, при котором появляются симптомы гипогликемии, у больных с выраженной гипергликемией более высокий, чем у больных с нормальным уровнем глюкозы. При внезапном снижении уровня глюкозы в крови, соответствующего высоким значениям, продромальные симптомы могут появиться при нормальном уровне, равном 0,100–0,080%, в то время как для более тяжелых симптомов необходимо дальнейшее снижение уровня глюкозы в крови до 0,089–0,042%. Когда больной привыкает к нормальному уровню глюкозы в крови, порог реакции снижается. У одного больного, у которого ранее симптомы гипогликемии появлялись при уровне глюкозы в крови 0,096%, теперь, после лечения, не возникают гипогликемические симптомы даже при уровне глюкозы 0,076%, но когда он опускается ниже и соответствует значением в интервале 0,076–0,062%, такие симптомы опять появляются.

Прием углеводов, например, в виде апельсинового сока (120–240 г) или глюкозы, уменьшает эти симптомы в течение 15–30 мин. Если реакция тяжелая или если появляются судороги или больной впадает в кому, необходимо ввести эпинефрин или глюкозу внутривенно. Действие эпинефрина начинает проявляться через 3–10 мин, но для того чтобы симптомы не возникли вновь, больному надо дать выпить раствор глюкозы, как только состояние позволит сделать это. Больных следует обязательно предупредить о возможности появления симптомов гипогликемической реакции и о необходимости незамедлительного приема углеводов.

«Жиры лишь сгорают в пламени углеводов». У больных тяжелой формой сахарного диабета способность «сжигать» глюкозу в значительной степени нарушена, поэтому избыток жиров окисляется не полностью, что приводит к образованию кетоновых тел. Кетоновые тела, появляющиеся в крови и моче, представлены ацетоном, ацетоуксусной и бета-оксимасляной кислотой. Инсулин усиливает метаболизм углеводов, поэтому жиры полностью сгорают. Это подтверждается фактом почти полного исчезновения ацетона и глюкозы из мочи при введении адекватной дозы инсулина. Если в таких случаях прекратить введение инсулина, ацетоновые тела и глюкоза вновь появятся в моче.

Поскольку метод Ротеры очень чувствительный (он позволяет выявить ацетоуксусную кислоту в концентрации 1 ч на 30 000 ч раствора), у больных, которые употребляют пищу, богатую жирами, в моче могут обнаруживаться следовые количества кетоновых тел, несмотря на отсутствие сахара. Поэтому желательно сравнить результаты этого анализа с результатом реакции с хлоридом железа (чувствительность которой составляет лишь 1 ч в 7000 ч раствора). При выявлении кетоновых тел в моче с помощью реакции с хлоридом железа необходимо либо повысить содержание углеводов в рационе, либо снизить содержание жиров.

Если кетоновых тел образуется больше, чем выводится, то концентрация их в крови повышается, появляются чувство голода, сонливость вплоть до развития комы. Возникает необходимость инъекции инсулина. После такой инъекции усвоение углеводов вызывает полное сгорание жиров. При поступлении больных в коме определяли насколько можно быстро концентрацию глюкозы в крови и моче (для получения мочи при необходимости катетеризировали мочевой пузырь). Пока выполнялись эти анализы, содержимое толстой кишки удаляли с помощью очистительной клизмы большим объемом воды. Если уровень сахара в крови был высокий и в моче имелась значительная концентрация кетоновых тел, подкожно вводили 30–50 ЕД инсулина. Осуществляли частый контроль уровня сахара в крови из-за опасности развития гипогликемии. Для предупреждения последней внутривенно вводили 30–50 г глюкозы в виде 10% раствора. При глубокой коме вместе с глюкозой внутривенно вводили также инсулин.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 15 18.10.2013 18:11:07

Через 3–6 ч у больных восстанавливалось сознание. Начиная с этого времени жидкости и глюкозу назначали внутрь. Больные должны были принимать не менее 200 мл жидкости в час. В течение 8–10 ч концентрация кетоновых тел в крови и моче значительно снижалась. На следующий день больные принимали по одному яичному белку в 200 мл апельсинового сока каждые 4 ч. Через 2–3 дня, когда кетоновые тела в моче уже не обнаруживались, в рацион осторожно добавляли жиры, и больных постепенно переводили на их обычную диету и продолжали обычное лечение сахарного диабета. Больных, находившихся в коме, тепло укрывали и для выведения токсических веществ из кишечника вводили слабительные средства и ставили повторные очистительные клизмы. Слабительные вводили подкожно, внутривенно или ректально. Если появлялись признаки недостаточности кровообращения, прибегали к введению стимулирующих препаратов.

Описанное лечение давало замечательные результаты. Однако было замечено, что чем длительнее больной находится в коме, тем серьезнее прогноз и медленнее происходит выздоровление. У больных можно было достичь коррекции ацидоза, выхода из комы; такие осложнения сахарного диабета, как тяжелая инфекция, гангрена, пневмония или кишечная интоксикация, могли привести к смерти.

В 3 случаях была отмечена выраженная липемия. Она исчезла в течение 7–10 дней после начала лечения инсулином и диетой с ограниченным содержанием жиров. У 1 больного липемия сохранилась, несмотря на то что в моче кетоновых тел уже не было.

При тяжелом сахарном диабете у больных, у которых была значительно нарушена способность сжигать углеводы, отмечено стойкое снижение дыхательного коэффициента до 0,7–0,8. Введение глюкозы практически не влияло на это значение, но при одновременном введении глюкозы с инсулином дыхательный коэффициент значительно повышался, что свидетельствовало о метаболизации углеводов. Наиболее высокое значение дыхательного коэффициента отмечено у тех больных, которым вводили чистую глюкозу с инсулином, при введении инсулина на фоне смешанной диеты повышение было менее выраженным.

При дополнительном расширении рациона у всех больных была достигнута прибавка в массе тела. Половая функция не повышалась, но больные лучше справлялись с умственным и физическим трудом. Почти все больные возвратились к прежнему труду и, пока наблюдались нами, успешно справлялись с самостоятельной инсулинотерапией и соблюдением диеты.

Всех больных, которые недостаточно хорошо проинформированы о лечении сахарного диабета, следует госпитализировать, чтобы проинструктировать в вопросах соблюдения сбалансированной диеты, качественного определения сахара и ацетона в моче, определения толерантности к глюкозе и безопасной инсулинотерапии, когда возникают показания к ней. При легком сахарном диабете, особенно у лиц старше 50 лет, можно обойтись одной лишь диетотерапией. В тех случаях, когда ее оказывается недостаточно для коррекции уровня сахара в крови, следует назначить инсулин в дозе, которая позволит больным подобрать оптимальную диету.

Одним из наиболее частых осложнений сахарного диабета, особенно у нелеченных больных, которым за 50 лет, является гангрена. Она часто сочетается с выраженным в той или иной степени склерозом артерий нижних конечностей, что значительно нарушает процесс заживления. Последний можно стимулировать инъекциями инсулина, но если трофические нарушения носят стойкий характер, необходимо выполнить ампутацию. Ампутация показана и в том случае, когда инфекция протекает настолько тяжело, что возникает угроза жизни больного. Лечить таких больных очень трудно, так как из-за инфекции суточная секреция инсулина собственной поджелудочной железой подвержена значительным колебаниям. Но при тщательном лечении можно добиться у них улучшения общего состояния, нормализации уровня сахара в крови и исчезновения из нее кетоновых тел. Хирургическую операцию выполняют под общим обезболиванием преимущественно смесью закиси азота и кислорода. Если поддерживать постоянный уровень сахара в крови и устранить ацидоз, то операционная рана хорошо заживает при условии, что ампутация выполнена достаточно высоко, на уровне, обеспечивающем хорошее кровоснабжение тканей. В течение какого-то периода после операции больные продолжают получать инсулин. Почти во всех случаях к концу 3–4-й недели появлялись легкие симптомы гипогликемической реакции. Тогда расширяли диету или уменьшали дозу инсулина. Иногда толерантность к глюкозе восстанавливалась настолько, что можно было отменить инсулинотерапию.

Если больным сахарным диабетом необходима большая операция, например аппендэктомия, холецистэктомия и тонзиллэктомия или экстракция зуба, необходимо сначала добиться коррекции уровня сахара в крови и исчезновения ацетона в ней, если, конечно, операция не является экстренной. У больных, ранее относимых к группе высокого хирургического риска, при назначении адекватной инсулинотерапии можно устранить ацидоз, гипергликемию и глюкозурию, которые у обычных хирургических больных появляются в результате общего обезболивания. При инфекционных осложнениях (например, фурункулах и карбункулах), а также при интеркуррентных инфекционных заболеваниях (бронхит, грипп и различные лихорадки) инсулин оказывает благоприятное действие, нормализуя уровень сахара в крови и повышая эффективность метаболизма. При сочетании сахарного диабета с туберкулезом инсулинотерапия обеспечивает возможность полноценного питания, столь необходимого для лечения туберкулеза.

В течение последних 1,5 лет я не занимался клинической практикой, но не терял связи с клиникой. Я лично общался с первыми 15 больными, которые получили инсулинотерапию. Это были больные с очень тяжелым течением сахарного диабета, которым диетотерапия уже совсем не помогала. Из этих 15 больных 7 были дети в возрасте

endocrinologia_3_2013_panton.indd 16 18.10.2013 18:11:07

до 15 лет. Нам удалось создать доверительные отношения с родителями и добиться эффективного сотрудничества с ними, что позволило поддерживать длительное время баланс между диетой и дозой инсулина и нормализовать уровень сахара в крови у 6 из 7 больных. Ни один из этих детей не был повторно госпитализирован в больницу, и у всех повысилась толерантность к глюкозе, а дозу инсулина удалось снизить наполовину или на треть по сравнению с его дозой в начале лечения. Все дети прибавили в весе и росте и во многом были здоровыми нормальными детьми. Один ребенок, у которого дието- и инсулинотерапия контролировались неэффективно, поступил в клинику повторно. У него снижена толерантность к глюкозе. Из остальных 8 больных 6 были женщины и 2 мужчины в возрасте 25–35 лет. Вес женщин составил 33–36 кг. У 2 из них, несмотря на прибавку в весе до нормального или избыточного в настоящее время, нет симптомов заболевания, но и толерантность к глюкозе не повысилась, по-видимому, потому, что у нее не был нормализован уровень сахара в крови. У остальных 4 (2 женщин и 2 мужчин) доза инсулина была снижена до $^2/_3$–$^1/_5$ первоначально требуемой дозы. Одна больная была госпитализирована для выполнения ей ампутации. Она страдала сахарным диабетом в течение 6 лет, и ко времени поступления уровень сахара в крови составил 0,350%, в крови и моче были высокие уровни сахара и ацетона. Перед операцией удалось добиться с помощью инсулинотерапии нормализации сахара и исчезновения ацетона в крови. Нога была ампутирована на уровне средней трети бедра. Культя полностью зажила в течение 3 нед. Через 6 нед после операции инсулин был полностью отменен, а диета расширена. Уже прошло 3 года после операции, у нее нормальный уровень сахара в крови, она придерживается либеральной диеты и не получает инсулин.

О нескольких случаях, представляющих особый интерес, мы доложим более подробно, чтобы продемонстрировать повышение толерантности к углеводам после инсулинотерапии.

Случай 1: Мужчина 29 лет, заболел хроническим аппендицитом. В моче больного в декабре 1916 г. сахара не было. Примерно в середине марта 1917 г. у него внезапно появились полиурия, полифагия и полидипсия, он похудел на 6,3 кг за 2 нед. Он жаловался на выраженную слабость. Уровень сахара в моче составил в это время 8%. 4-го апреля больной был госпитализирован, и ему была назначена диета Аллена. На этой диете постепенно увеличилась толерантность к глюкозе, и он мог принимать 200 г углеводов. Он вернулся на службу в армии в сентябре 1917 г. и нес ее непрерывно до марта 1917 г. За это время толерантность к глюкозе снизилась, составив 150 г. После увольнения из армии в марте 1919 г. состояние больного несколько ухудшилось. В октябре 1921 г. он перенес тяжелый грипп, который усугубил снижение толерантности к глюкозе. До этого времени у больного сохранялся нормальный уровень сахара в крови, но после заболевания гриппом его толерантность к глюкозе снизилась примерно до 60 г углеводов. Больной начал быстро худеть. Вновь появились жажда, чувство голода и полиурия. Он стал терять силы, вялость и физическая слабость не давали ему работать. Глюкозурия стала постоянной, в анализах появились кетоновые тела, концентрация которых неуклонно росла. В воздухе, выдыхаемом больным, временами чувствовался запах ацетона.

11-го февраля 1922 г. больной был госпитализирован в отдел физиологии университета Торонто, где при обследовании дыхательный коэффициент оказался равным 0,74 и не изменялся при приеме 30 г чистой глюкозы. Больному подкожно ввели 5 см^3 инсулина, и спустя 2 часа дыхательный коэффициент повысился до 0,90. В моче сахар исчез, больной стал чувствовать себя физически сильнее, исчезла вялость. После этого больной больше не получал инсулина до 15-го мая, когда качество препарата было улучшено. С этого дня больной стал постоянно получать инсулин.

В течение первых 6 мес инсулинотерапии не удавалось нормализовать уровень сахара в крови, несмотря на то что ежедневно вводили 120 ЕД инсулина. Однако больной прибавил в массе тела, и его состояние улучшилось. Примерно в январе 1923 г. с улучшением качества инсулина был достигнут нормальный уровень сахара в крови, лишь 1 или 2 раза в анализах он оказался повышенным. В течение первых 9 мес не потребовалось снижения дозы инсулина, но в дальнейшем примерно 1 раз в 2 мес у больного стала появляться гипогликемическая реакция, что потребовало снижения дозы инсулина. Лишь однажды в июне 1924 г., когда ему была выполнена аппендэктомия по поводу аппендицита с умеренно выраженной клинической симптоматикой, дозу инсулина повысили для поддержания нормального уровня сахара в крови. В настоящее время ему требуется только 20 ЕД инсулина в сутки, что составляет $^1/_6$ первоначальной дозы. Диета оставалась практически неизменной в течение всего периода наблюдения. Все симптомы, связанные с сахарным диабетом, давно исчезли, он прибавил в весе 11 кг и, если не считать ограничений в диете и необходимости делать инъекции инсулина, он ведет обычный образ жизни.

Этот случай – яркий пример того, что лишь при длительном поддержании нормального уровня сахара в крови можно добиться повышения толерантности к глюкозе и возможности снижения дозы инсулина.

Случай 2. Девушка 15 лет осенью 1918 г. стала жаловаться на мучительную жажду и полиурию, а также слабость. Зимой у нее появились боли в ногах и спине и бессонница. В марте 1919 г. эти симптомы усилились. Повысился аппетит, появился зуд. Масса тела за этот период снизилась с 34 кг до 28 кг. В анализах была выявлена глюкозурия. Больную стал лечить доктор Ф.М. Аллен, которому мы очень признательны за передачу нам подробной истории болезни за период с апреля 1919 г. по август 1922 г. В течение этого периода больная находилась на диете, которая позволила устранить глюкозурию. Но, несмотря на тщательное соблюдение режима, состояние больной постепенно ухудшалось.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 17 18.10.2013 18:09:23

Когда я 16 августа 1922 г. приступил к ее лечению, больная была истощена, при обследовании выявлены сухость кожи, небольшой отек в области лодыжек, истончение и ломкость волос, выступающий живот и выраженная слабость. Больная весила 20 кг. При исследовании дыхательной, сердечно-сосудистой, пищеварительной и нервной системы какие-либо особенности не выявлены. В это время диета больной состояла из 50 г белка, 71 г жира, 20 г углеводов (919 ккал). Была сразу же начата инсулинотерапия. На этом раннем этапе единица инсулина еще не была четко определена, поэтому трудно точно судить, какую дозу она получала. Диета была постепенно расширена и к концу 2-й недели больная уже получала 63 г белка, 208 г жиров, 97 г. углеводов (2512 ккал). На этой диете больная оставалась до 1 января 1923 г. Инсулин вводили за 15–30 мин до завтрака и ужина. Количество инсулина было достаточно, чтобы не появлялась глюкозурия. Исследовали каждую порцию мочи и, если обнаруживали следы глюкозы, слегка повышали дозу инсулина. При появлении гипогликемии больной давали стакан апельсинового сока или карамельку. В период между 16 августа и 1 января сахар в моче отсутствовал, за исключением 10 случаев выявления следовых количеств глюкозы и еще 2 случаев, когда содержание глюкозы в суточной моче превысило 2 г. Ацетон в моче отсутствовал.

На фоне лечения больная стала быстро набирать силы и вскоре уже могла выполнять интенсивную физическую нагрузку. Ее вес за первые 6 мес увеличился с 20 до 47 кг. Диета включала такие пищевые продукты, как злаки, хлеб, картофель, рис, кукурузу, тапиоку, кукурузный крахмал и даже мед.

В настоящее время (июнь 1925 г.) состояние больной хорошее, как никогда. Сама она считает, что «лучше еще никогда себя не чувствовала». Она выросла на 10 см и весит примерно 61 кг. Ее нынешняя диета весьма приблизительно (больная уже не отмеривает строго пищевые продукты) включает 125 г углеводов, 50 г белка и 50 г жиров. Эта диета практически такая же, какой она была в декабре 1922 г. Доза инсулину, необходимая для устранения глюкозурии, снижена на $^1/_3$.

Доктор Г. Бойд, которая сейчас заведует диабетологическим отделением детской больницы в Торонто, описала несколько случаев инсулинотерапии детей, больных сахарным диабетом. Она определяла потребность в инсулине на 10 г углеводов в ряде случаев, и оказалось, что если эффективно снизить уровень сахара в крови до нормального и устранить глюкозурию, то можно во всех случаях добиться повышения толерантности к глюкозе. Приведем лишь несколько примеров. Случай 1: в марте 1923 г. потребность в инсулине составила 6,9 ЕД на 10 г углеводов, в январе 1924 г. – лишь 2,6 ЕД. Случай 2: в январе 1925 г. потребность в инсулине составила 7,8 ЕД на 10 г, в июне 1925 г. – только 2,8 ЕД. Случай 3: потребность в инсулине на 10 г углеводов в апреле 1922 г. составила 10 г, в январе 1925 г. – лишь 3,7 ЕД.

При анализе своего материала доктора Бойд обнаружила, что у всех больных временами появлялась гипергликемия и даже глюкозурия, но если это носило преходящий характер и случалось нечасто, то обычно удавалось повысить толерантность к глюкозе. Даже относительно непродолжительный период функционального покоя, предоставляемый поджелудочной железе с помощью сбалансированной диеты и инсулинотерапии, приводит к повышению толерантности к глюкозе. Два ранних случая, наблюдавшихся нами (Фанни З. и Элси Н.) – единственное исключение из этого правила. Фанни, судя по всему, чувствует себя неплохо и уровень сахара в крови у нее составляет 0,3–0,4%. Ее 4 раза доставляли в коме. В период пребывания в больнице ее состояние улучшалось, но она отказывалась лечиться дальше и настаивала на выписке. Толерантность к глюкозе у нее за все время наблюдения снижалась. Элси поддерживает связь с нами, но наблюдается другим врачом. Он допускает появление ночной глюкозурии. Элси чувствует себя в прекрасной физической форме, но ей приходится вводить больше инсулина, чем раньше.

Доктор Бойд обнаружила также, что в тех случаях, когда можно принимать достаточное количество пищи без инсулина, несмотря на компенсацию сахарного диабета, не удается добиться столь разительного повышения толерантности к глюкозе.

Наиболее убедительные доказательства возможности регенерации поджелудочной железы на фоне инсулинотерапии предоставили доктор Бойд и доктор Робинсон. Далее приводим случай, описанный ими.

Описание случая. Б.Н., мальчик 9 лет, принадлежащий к белой расе. Семейный анамнез. Отец и дядя по материнской линии страдают сахарным диабетом. Сахарный диабет диагностирован в возрасте 2 лет. Ему прописали диету Аллена, которой он строго придерживался. Долгое время он чувствовал себя неплохо, если не считать обострявшейся временами хронической дизентерии, которая снижала его толерантность к глюкозе. Мальчик отставал в физическом развитии, масса тела была снижена. Общее состояние его год от года продолжало ухудшаться, пока он не стал хроническим инвалидом. В течение года, предшествовавшего госпитализации, часто наблюдались эпизоды ацидоза, пока ему не назначили инсулинотерапию. Мальчик поступил в больницу для детей-инвалидов в Торонто в конце декабря 1922 г. К этому времени это был истощенный карлик, сонливый и несчастный. Он весил чуть больше 13,5 кг, а длина тела была равна 97,5 см. Толерантность к глюкозе снизилась, и он не мог принимать более 15 г углеводов. Была немедленно начата инсулинотерапия, которая дала возможность расширить его диету почти до диеты детей его возраста. Инсулин вводили в дозе, достаточной для поддержания нормального уровня сахара в крови и устранения глюкозурии. Мальчик был выписан с подобранной диетой и рекомендацией продолжать инсулинотерапию. Отмечено неуклонное улучшение общего состояния и функции поджелудочной железы. Толерантность к углеводам за год возросла в 3 раза,

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 18 18.10.2013 18:09:23

о чем можно было судить по тому, что он получал те же 30 ЕД инсулина, что и год назад; иными словами, без инсулина он усваивал теперь 54 г углеводов (год назад – 15 г). Из хронического инвалида, каковым он был в 1922 г., он в 1923 г. превратился в отчаянного озорника. Он погиб от перелома черепа, когда катался на санках. Он прожил 3 ч после получения травмы. Вскрытие было выполнено сразу после смерти, и поджелудочная железа взята на исследование в течение 30 мин.

После знакомства с данным случаем можно подумать, что у мальчика наступила тяжелая дистрофия поджелудочной железы. Однако на вскрытии признаки дистрофии были незначительными, но зато было явно видно, что поджелудочная железа регенерировала, причем регенерация затронула как ацинарную ткань, так и островки. Признаки регенерации были более выражены на периферии поджелудочной железы и в мелких ее дольках. Выявлена активная пролиферация ацинарных клеток, которые группировались в тяжи и кластеры, образуя мелкие дольки в некоторых участках, которые были тесно связаны с новообразованными функционирующими протоками. Число островков значительно возросло, особенно в периферической части поджелудочной железы, где их количество в поле зрения было в 4 раза больше, чем в центральной части железы. Это крупные клетки, но при окраске препарата обычными красителями их легко не заметить. Тем не менее их можно идентифицировать методом окраски по Бауи на специфическую зернистость. Окрашивание по Бауи показало также, что почти все эти клетки были бета-клетками, которые, по-видимому, обусловили повышение толерантности к глюкозе. С другой стороны, островки в центральной части поджелудочной железы содержали повышенное количество клеток с признаками активной трофики, но тесно сгруппированных. При окраске специальными красителями выявлено нормальное соотношение альфа- и бета-клеток. Гистологические препараты были исследованы также Бенсли, Алленом и другими специалистами, и мнения всех их совпало с мнением докторов Бойд и Робинсона.

Доктор Ф. Аллен и Н. Морристаун после 3-летнего применения инсулина пришли к такому мнению: «Повышение толерантности к глюкозе в некоторых случаях было более выраженным, чем может быть достигнуто без инсулина. Это наблюдение заслуживает доверия только в том случае, когда ранее достигнут эффективный контроль уровня сахара в крови с помощью диеты. С другой стороны, значительное повышение толерантности к глюкозе ограничивается небольшим числом случаев и не является длительным. Иными словами, улучшение всегда прерывает лечение. Снижения толерантности к глюкозе со временем не произойдет, если контролировать уровень сахара». Эти выводы совпадают с мнением самых консервативных из выдающихся клиницистов США, проводящих широкомасштабные исследования в области лечения сахарного диабета.

Доктор Э. Джослин, у которого в Бостоне (штат Массачусетс) самая крупная в мире диабетологическая клиника, также показал, что «больной сахарным диабетом, которому удается снизить дозу инсулина, – это больной, который строго соблюдает диету и следит за тем, чтобы не было значительной прибавки в весе».

Джослин и его коллеги тщательно проанализировали увеличение массы и длины тела у 32 больных диабетом детей в возрасте до 15 лет и пришли к таким выводам. 1) Прибавка в весе ребенка, больного сахарным диабетом, который получает инсулинотерапию, примерно такая же, как у практически здоровых детей, но у больных сахарным диабетом вес ниже возрастной нормы, хотя и соответствует длине тела. 2) Увеличение длины тела ребенка, больного сахарным диабетом, на фоне инсулинотерапии в большинстве случаев меньше, чем у здоровых сверстников, хотя и бывает иногда нормальным. Таким образом, наблюдались отличия в темпе роста от показателей в контрольной группе, причем параметры веса не влияли на эти показатели (не важно, был ли ребенок худым или упитанным).

Из 130 детей, леченных инсулином, 120 живы, в то время как из 164 детей, которые не получали инсулинотерапию, 152 умерли. Из 120 детей, которые в настоящее время живы, у 40% дозу инсулина не увеличивали или даже снижали. Доктор Джослин считает, что если бы остальные 60% детей, которым пришлось увеличить дозу инсулина, лечились аналогичным образом, то у них также можно было бы добиться снижения дозы. Все 16 детей в возрасте до 10 лет, которые получали инсулин под наблюдением доктора Джослина в течение в среднем 2 лет, живы, и в настоящее время продолжительность их жизни более чем в 3 раза превышает продолжительность жизни больных диабетом детей того же возраста, которых доктор Джослин лечил до 1915 г.

Независимо от тяжести сахарного диабета показано, что тщательная коррекция диеты и подбор дозы инсулина позволяет добиться у больных нормализации инсулина в крови и устранения глюкозурии. Поскольку это возможно, то необходимо стремиться к этому, так как многочисленные данные говорят о том, что если снизить нагрузку на поджелудочную железу, нормализовав уровень сахара в крови, островковые клетки поджелудочной железы могут регенерировать. О повышении толерантности к глюкозе говорит возможность снижения дозы вводимого инсулина. Действительно, в некоторых случаях среднетяжелой и тяжелой формы сахарного диабета толерантность к глюкозе существенно возросла, так что оказалось возможным прекратить инсулинотерапию.

Сахарный диабет можно рассматривать в принципе как нарушение обмена веществ: первичного – углеводного и вторичного – белкового и жирового. Факт зависимости метаболизма углеводов от достаточной выработки инсулина неоспорим. Следовательно, лечение сахарного диабета должно состоять в инъекциях инсулина, призванных компенсировать недостаточную выработку его поджелудочной железой.

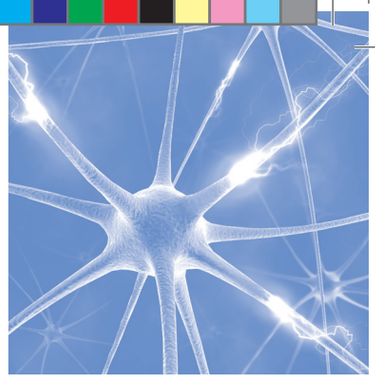
endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 19 18.10.2013 18:09:23

Инсулин, вводимый больным сахарным диабетом, способствует сгоранию углеводов, о чем свидетельствует повышение дыхательного коэффициента после введения глюкозы и инсулина. Он переводит глюкозу в гликоген, который откладывается в печени для дальнейшего потребления. Сгорание углеводов способствует полному окислению жиров и исчезновению ацидоза. После нормализации уровня сахара в крови у больных проходит чувство жажды и поэтому снижается потребление жидкости и нормализуется диурез. Поскольку расширение диеты способствует улучшению питания клеток, то исчезает постоянное мучительное чувство голода и нормализуется аппетит. При повышенной энергетической ценности рациона больные быстро набирают силы и вес. Облегчение симптомов сахарного диабета, повышение жизненных сил и энергии в результате расширения диеты приводит к преображению больного, пессимизм и меланхолия сменяются оптимизмом и бодростью.

Инсулин не излечивает сахарный диабет, он лишь лечит его. Он способствует сгоранию углеводов в количестве, достаточном для добавления в диету белков и жиров, необходимых в качестве источников энергии, расходуемых в процессе жизнедеятельности[1].

[1] Из: Нобелевские речи. Физиология и медицина 1922–1941.– Elsevier Publishing Company, Amsterdam, 1965.
Copyright V' The Nobel Foundation, 1923.
Frederick G. Banting – Nobel Lecture: Diabetes and Insulin». Nobelprize.org. Nobel Media AB 2013.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 20 18.10.2013 18:09:23



Сердечно-сосудистая безопасность интенсификации сахароснижающей терапии

А.С. Аметов,
Н.А. Черникова,
Е.А.Ермакова

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

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 2, сердечно-сосудистые патологии, микроангиопатии, макроангиопатии, гипергликемия, гипогликемия, препараты сульфонилмочевины

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) – хроническое, прогрессирующее заболевание, которое может привести к развитию сосудистых осложнений, что в свою очередь может существенно повысить показатели сердечно-сосудистой летальности. При этом одни исследований доказывают важность гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений, а другие говорят об увеличении смертности в группе интенсивного контроля. Таким образом, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с СД 2 нужно использовать препараты, имеющие достаточную доказательную базу.

Cardiovascular safety of antihyperglycemic therapy intensification

A.S. Ametov, N.A. Chernikova, E.A. Ermakova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Key words:
type 2 diabetes mellitus, cardiovascular complications, microangiopathy, macroangiopathy, hyperglycaemia, hypoglycemia, sulfonylurea medications

Type 2 diabetes mellitus is a chronic, advanced disease that can lead to development of vascular events that in turn can significantly increase risk of cardiovascular mortality. However some researches prove importance of glycemic control for decreasing the risk of diabetic vascular events progressing, and others argue to mortality increasing in Intensive glycemic control group. Thus, for decreasing the risk ofcardiovascular complications in group of type 2 diabetes mellitus it is necessary to use the medications that have sufficient evidential base.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 21 18.10.2013 18:09:23

Сахарный диабет типа 2 (СД 2) – это хроническое, прогрессирующее заболевание, которое приводит к развитию специфических сосудистых осложнений микро- и макроангиопатии, увеличивающих сердечно-сосудистую летальность в 4–5 раз больше, чем в общей популяции. Крупные рандомизированные исследования доказали важность гликемического контроля в снижении риска прогрессирования диабетических сосудистых осложнений. Так, Европейское проспективное исследование EPIC-Norfolk выявило прямую связь между гипергликемией и риском сердечно-сосудистых заболеваний (повышение HbA1c на 1% увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний в 1,31 раза, $p<0{,}001$), схожие данные были получены в исследованиях ARIC и UKPDS [1], в которых снижение HbA1c на 1% ассоциировалось со снижением риска инфаркта миокарда на 14%, инсульта – на 12%. В исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation) [1] у части пациентов с отрицательной динамикой гликемического контроля превышение уровня HbA1c на 1 % от 6,5% ассоциировалось с 40 % увеличением риска мирососудистых

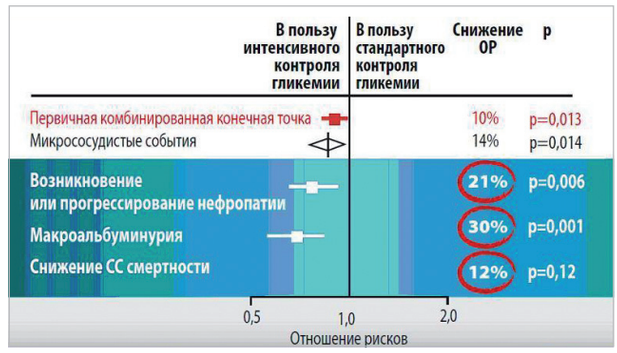


Рис. 1. Результаты исследования ADVANCE

осложнений, а при превышении на 1 % от 7% на 38% усиливался риск макрососудистых осложнений ($p<0{,}0001$) [2]. В то же время было продемонстрировано, что уменьшение уровня HbA1c на 1% приводило к снижению риска микро- и макрососудистых событий на 26% [7] и 22% [8,9] соответственно, к снижению сердечно-сосудистой смертности на 25%, общей смертности на 22%. В данном исследовании в группе интенсивного контроля не было

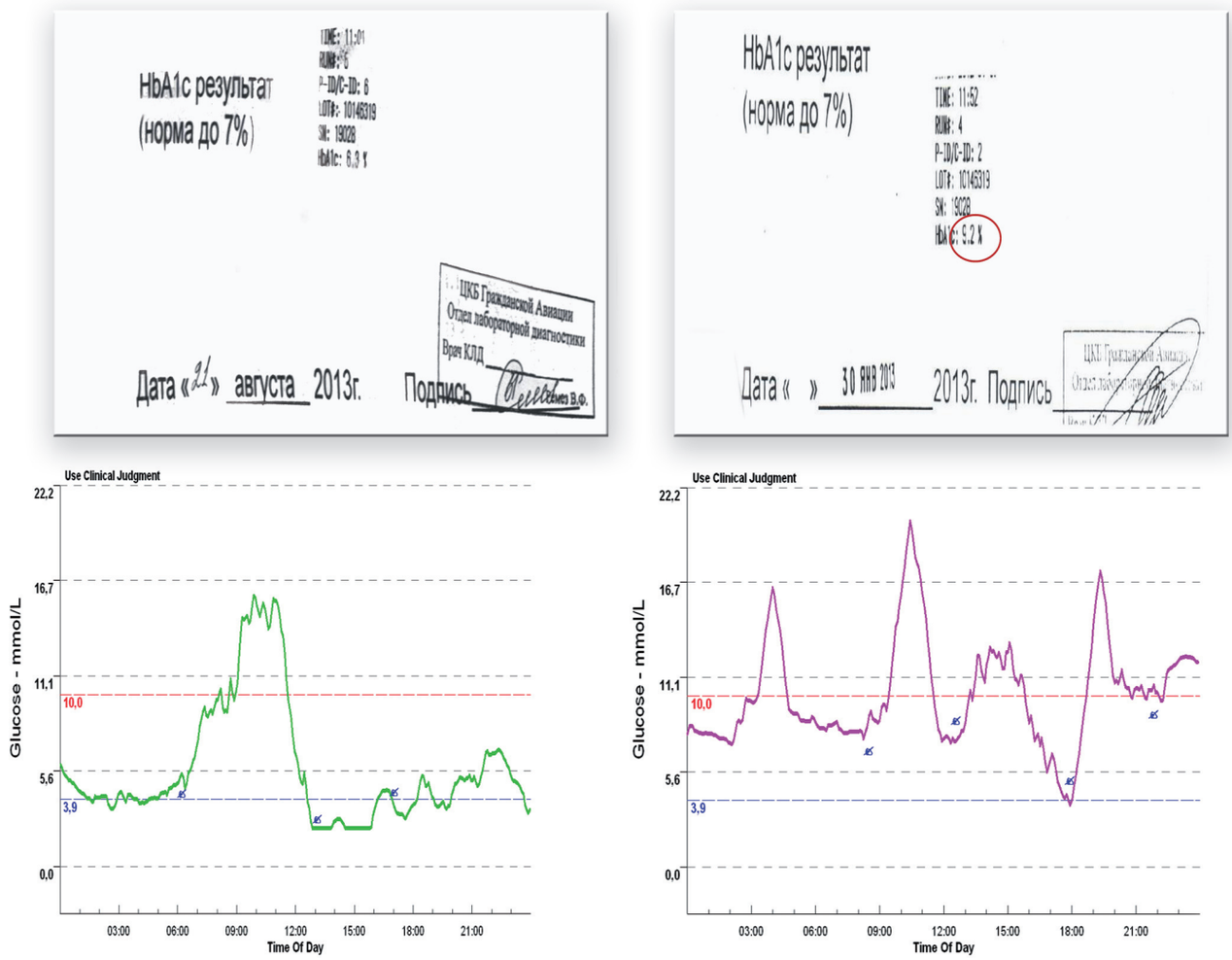


Рис. 2. Данные суточного мониторирования гликемии у двух пациентов.
Примечание: уровень гликированного гемоглобина у первого пациента –6,3%, у второго – 9%; выявлен неудовлетворительный углеводный обмен.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 22 18.10.2013 18:09:23

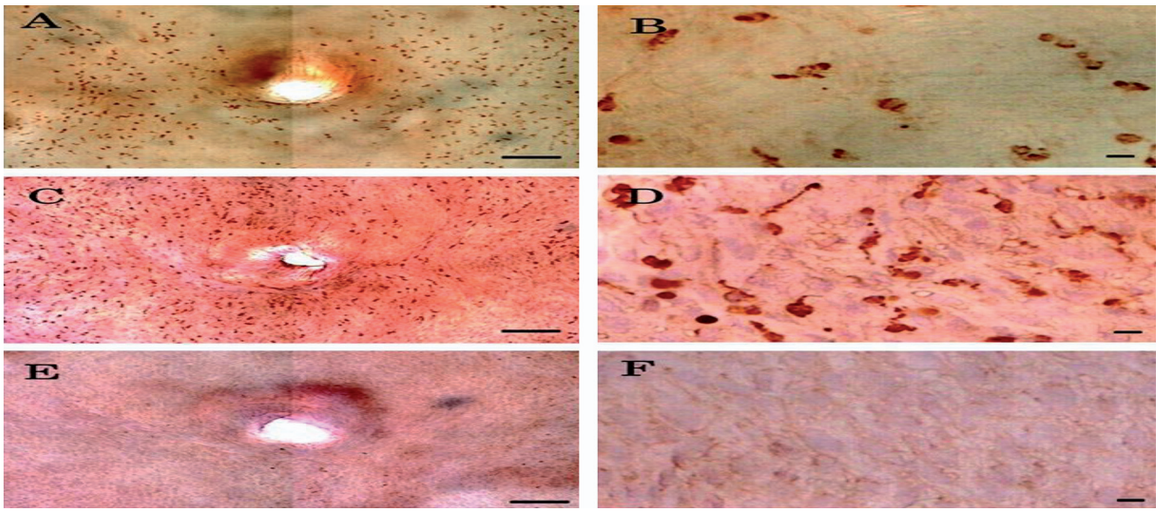


Рис. 3. Адгезия моноцитов к эндотелию сосудов: иммуногистохимическое окрашивание
Примечание: *A, B – группа стабильно высокой гликемии. C, D – группа колебаний гликемии. E, F – нормальный уровень гликемии (по данным K. Azuma)*

увеличения массы тела, что , косвенно, свидетельствует об отсутствии гипогликемий. Следовательно, интенсивная стратегия лечения имеет определяющее значение для снижения риска развития сосудистых осложнений (рис.1). С другой стороны, настораживают 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 [3], ACLS и SAHS [2], Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle (AusDiab), исследовании Kosiborod и соавт. Также в ретроспективном анализе базы данных США, где оценивалась связь между уровнем HbA1c и смертностью, были использованы данные 48 тыс. пациентов с СД 2 за 20 лет: пациенты, имеющие уровень HbA1c <6,7% или >9,9%, имели более высокую смертность, чем пациенты со средним уровнем гликированного гемоглобина [4]. Основной причиной увеличения смертности на фоне интенсивной терапии в настоящее время считают увеличение частоты гипогликемии. Правда, на сегодняшний день точных подтверждений этому нет. Нельзя исключить, что увеличение дозы препаратов на фоне интенсивного режима терапии увеличивало риск побочных эффектов. Кроме того, гипогликемия может служить суррогатным маркером тяжести сахарного диабета: к тяжелым гипогликемиям более предрасположены пациенты с длительным стажем диабета, выраженными осложнениями. Кроме того, в опубликованных работах не проводилась стратификация пациентов по возрасту: пациенты старшей возрастной группы (старше 75 лет) более предрасположены к тяжелым гипогликемии – это связано с наличием сопутствующих патологий, возрастным снижением уровня контринсулярных гормонов (глюкогона, СТГ), снижением почечной функции и активности печеночных ферментов, что может изменять метаболизм препаратов (сульфонилмочевмины и инсулина), снижением β-адренергической функции. Кроме этого, не оценивалась чувствительность пациентов к гипогликемиям. Известно, что час-тые гипогликемии могут приводить к автономной недостаточности в ответ на гипогликемию, что увеличивает риск тяжелой гипогликемии, а соответственно и смерти. Кроме того, сахароснижающая эффективность в основном оценивается по HbA1c, который не всегда точно отражает компенсацию углеводного обмена (рис. 2).

В свою очередь значительная вариабельность гликемии может иметь серьезные отрицательные последствия в связи с более выраженным оксидативным стрессом в условиях колебаний гликемии: в исследовании на культуре эндотелиальных клеток при культивации в условиях нестабильной гликемии отмечалось значимо более выраженное повышение маркеров оксидативного стресса (протинкиназы С, нитрозина, 8-гидроксидеоксигинозина), чем при культивации в условиях стабильно высокого уровня гликемии. Эти данные были подтверждены и в исследованиях у пациентов с СД 2 [22]. Возможный механизм активации оксидативного стресса в условиях нестабильной гликемии – это снижение антиоксидантной защиты. Так в исследовании культуры клеток перецитов человека при культивации в условиях колебаний гликемии было выявлено более выраженное снижение активности супероксиддисмутазы, чем в клетках, находящихся в стабильно высокой концентрации глюкозы [23]. Эксперименты на животных выявили, что колебания гликемии [24] приводили к значительному усилению адгезии моноцитов к эндотелию в сравнении с постоянной гликемией [25] (рис. 3).

Вышеуказанными процессами можно объяснить более выраженный атеросклеротический процесс на фоне колебаний гликемии, что продемонстрировано в клиническом примере 1.

Клинический пример 1. *Пациентка С.* СД 2 диагностирован в 2010 г. Был назначен глюкофаж,

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 23 18.10.2013 18:09:23

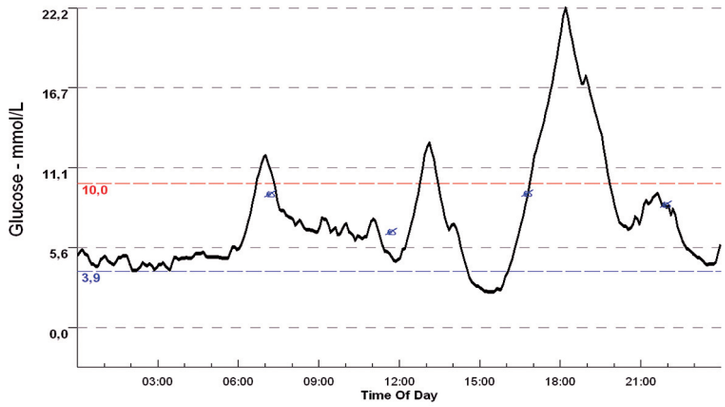


Рис. 4. Данные мониторирования гликемии до коррекции терапии

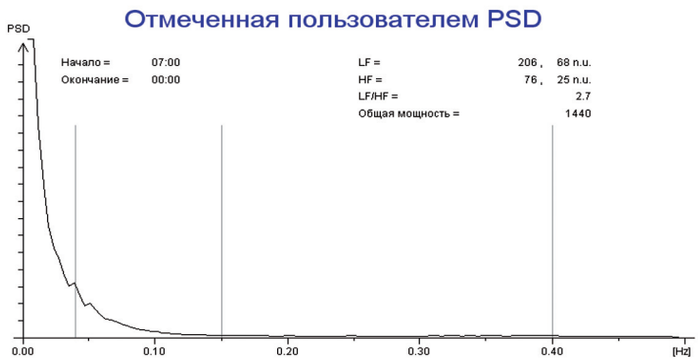


Рис. 5. ХМ-ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма до коррекции терапии

в дозе 1000 мг/сут. В 2012 г. в связи с неудовлетворительными показателями гликемии по дневнику самоконтроля к терапии добавлен Манинил в дозе 10,5 мг/сут, после чего гликемия по дневнику самоконтроля стала на уровне 8–12 ммоль/л. С 2011 г. клиническая картина стенокардии напряжения, в связи с чем обратилась в Центр Интервенционной кардиологии, где ей была выполнена коронарография. Заключение: стеноз 75% ПНА, критический стеноз АТК. Выполнено стентирование ПНА 20.02.2012. Ухудшение состояния с ноября 2012 г., когда возобновилась картина критической ишемии, в связи с чем была назначена терапия нитратами (кардикет 40 мг) – без эффекта. В декабре 2012 г. проводилось ХМ-ЭКГ, при которой были зарегистрированы 2 эпизода безболевой депрессии ST до 1,4 мм. Выполнена стресс ЭХО-КГ с ВЭМ – проба положительная. В связи с этим в марте 2013 г. выполнено повторное стентирование коронарных артерий. С 2010 г. постоянно принимает статины, на фоне чего достигнуты целевые цифры холестерина (общий холестерин – 4,7 ммоль/л, ХЛПВП – 1,54 ммоль/л, ЛПНП – 1,5 ммоль/л). На фоне проводимой сахароснижающей терапии уровень HbA1c в течение 2 лет снизился от 6,3 до 7,1 ммоль/л.

Как видно из результатов обследования, у пациентки на фоне достижения компенсации липидного и углеводного обмена (что оценивалось по уровню гликированного гемоглобина) продолжала прогрессировать ИБС. Пациентке было проведено непрерывное глюкокардиомониторирование (рис. 4, 5).

Учитывая данные мониторирования гликемии, пациентке была рекомендована коррекция сахароснижающей терапии: был назначен гликлазид 90 мг в сочетании с 1500 мг метформина. Через 3 мес терапии мониторирование было проведено повторно (рис. 6, 7).

На рис. 6 и 7 показано, что на фоне коррекции терапии отмечается увеличение спектральных показателей ритма сердца. Данный пример показывает, что только достижения целевого показателя гликированного гемоглобина у такой категории больных не достаточно, поскольку сохранялась нестабильность суточной гликемии, в связи с чем могла прогрессировать ИБС. Достижение компенсации углеводного обмена, по данным непрерывного мониторирования гликемии, улучшило сердечно-сосудистый прогноз у данной пациентки.

Таким образом, возможная причина неудач интенсивной терапии в некоторых исследованиях – это скрытая дисгликемия на фоне целевого уровня гликированного гемоглобина. Страх гипогликемии заставляет врачей и пациентов поддерживать уровень гликемии выше рекомендуемых целевых значений (37% пациентов не достигают компенсации углеводного обмена из-за боязни развития гипогликемии), что неминуемо увеличивает риск развития осложнений.

Препараты сульфонилмочевины

Препараты сульфонилмочевины являются краеугольным камнем в терапии сахарного диабета в течение 50 лет. Однако, не все ПСП одинаковы в отношении

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 24 18.10.2013 18:09:24

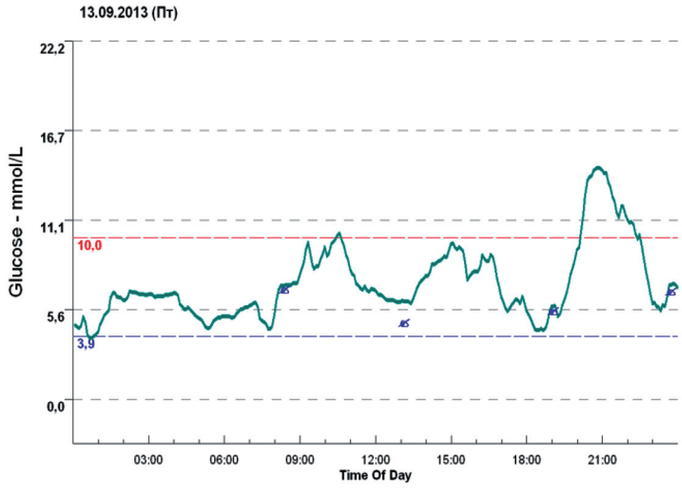


Рис. 6. Данные мониторирования гликемии после коррекции терапии

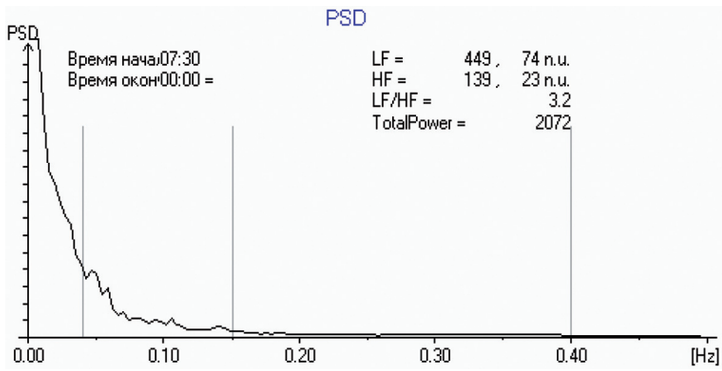


Рис. 7. Вариабельность сердечного ритма после коррекции терапии

сердечно-сосудистой безопастности, что можно объяснить селективностью препаратов по отношению к β-клетке. Известно, что в кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках представлены SUR 2A и SUR 2B рецепторы. Во время ишемии за счет открытия Катф зависимых каналов происходит расслабление гладкомышечной мускулатуры, а, следовательно, дилатация сосудов, что уменьшает ишемическое повреждение. На фоне неселективных препаратов сульфонилмочевины происходит закрытие этих каналов, что приводит к нарушению реперфузии миокарда во время ишемии. Гликлазид (Диабетон МВ) связывается только с рецепторами на β-клетке и интактен по отношению к кардиомиоциту и гладкомышечным клеткам сосудов. Это обусловлено особенностями его химической структуры. Молекула Диабетона МВ имеет уникальное строение. Наличие в ней кольцевой структуры – аминоазобициклооктановой группы делает Диабетон МВ единственным производным сульфонилмочевины, обладающим антиоксидантными свойствами. В недавнем исследовании с использованием метода электронно-спинового резонанса была подтверждена его эффективность в нейтрализации гидроксильных и супероксидных радикалов. Этим объясняется способность гликлазида снижать апоптоз β-клеток , что было оценено по увеличение экспрессии гена PDX-1, который участвует в дифференцировки β-клеток и маркера пролиферации Ki67 [26], это объясняет более позднее начало инсулинотерапии на фоне терапии Диабетоном МВ. Влияние Диабетона МВ на риск развития и прогрессирования сосудистых осложнений СД было наглядно продемонстрировано в исследовании ADVANCE[1], результаты которого описаны выше.

Положительное влияние гликлазида на сосудистые осложнения можно объяснить несколькими механизмами.

1. Антиоксидантные свойства гликлазида [10, 11]. Так, в исследованиях на животных моделях и у людей было продемонстрировано, что терапия гликлазидом снижает уровень малонового альдегида (маркера перекисного окисления липидов). В свою очередь снижение оксидативного стресса приводит к снижению накопления окисленных ЛПНП, которые являются субстратом прогрессирования атеросклероза [12, 13]. На фоне терапии гликлазидом снижаются экспрессии LOX-1 (рецепторы к окисленным ЛПНП) и матричных металлопротеиаз, экспрессия которых повышена при сахарном диабете (увеличение их количества приводит к снижению экспрессии NO-синтазы [14], а следовательно, нарушается эндотелий-зависимая вазодилатация). Также в исследованиях *in vitro* было доказано снижение активации протеинкиназы С, митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), NF-kB (ядерный фактор каппа-би), которые усиливают пролифирацию эндотелиальных клеток [15, 16].

2. Положительное влияние гликлазида на липидный профиль: снижает уровни ЛПНП и триглицеридов на 14% через 13 нед.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 25 18.10.2013 18:09:24

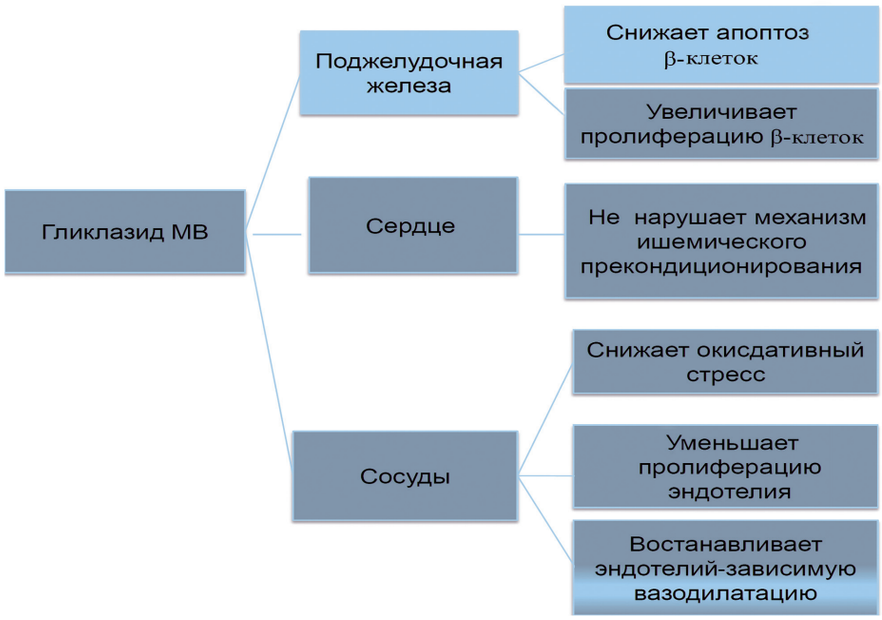


Рис. 8. Плейотропное действие гликлазида

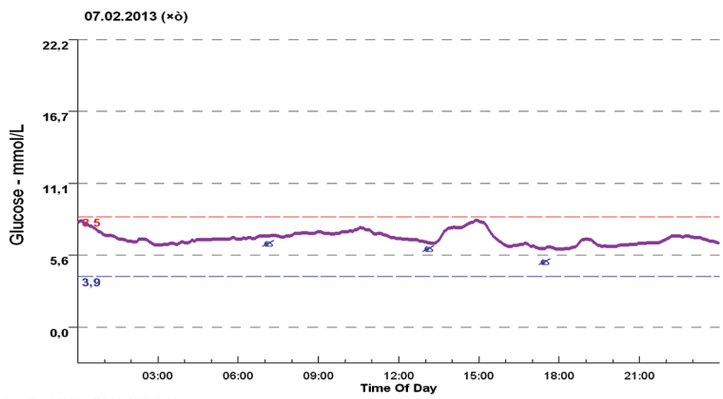


Рис. 9. Суточное мониторирование гликемии

3. На фоне терапии гликлазидом достоверно увеличивается уровень адипонектина (с 6,4±3,3 до 7,6±4,4 мкг/мл, *p*<0,05) [26], который замедляет пролиферацию гладкомышечных клеток [17], тормозит трансформацию макрофагов в пенистые клетки.

4. Снижением ИЛ-6 (с 2,5±1,8 до 1,8±1.2 пг/ml, p< 0,05) и ФНО-α (не достигло статистичекой достоверности) можно объяснить уменьшение уровня молекул адгезии ICAM-1: (с 623,12±61,17 нг/ml до 370,14± 49,92 нг/ml) [18]. Основной функцией ICAM-1 является обеспечение адгезии нейтрофилов, моноцитов и лимфоцитов к активированному сосудистому эндотелию с последующей их экстравазацией и миграцией в очаг воспаления.

Итак, для снижения риска сердечно-сосудистых осложнений, у пациентов с СД 2 необходимо использовать препараты, имеющие достаточную доказательную базу. Хочется отметить, что во многих крупномасштабных исследованиях, посвященных лечению СД 2, проведенных на сегодняшний день, принимали участие пациенты, получающие препараты сульфонилмочевины, и не было выявлено увеличения смертности на фоне терапии препаратами сульфонилмочевины, в том числе после инфаркта миокарда [19–21]. Более того, гликлазид имеет достаточно большую доказательную базу по плеотропному действию в отношении сердечно-сосудистых осложнений сахарного диабета, эффективности сахароснижающего действия, нейтральности в отношении массы тела (рис. 8).

Клинический пример 2. *Пациентка М.* с диагнозом СД 2. Сахарный диабет в течение 3 лет, первые 2 года – на диетотерапии, затем переведена на метформин в суточной дозе 2000 мг/сут, в связи с неудовлетворительной компенсацией СД год назад к терапии добавлен Диабетон МВ 60 мг/сут. HbA1c – 6,1%. Из графика, представленного на рис. 8, видно, что на фоне удовлетворительной компенсации углеводного обмена, у пациентки регистрируется стабильная вариабельность гликемии без выраженных эпизодов гипо- и постпрандиальной гипергликемии.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 26 18.10.2013 18:09:24

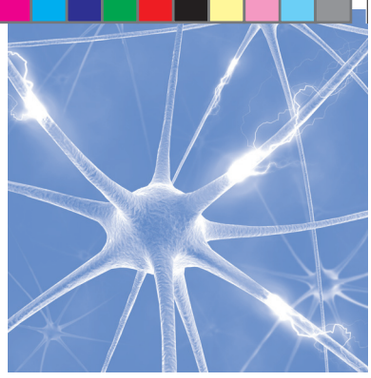
СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

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: endocrine@mtu-net.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Does glycemic control offer similar benefits among patients with diabetes in different regions of the world? Results from the ADVANCE trial / Woodward M., Patel A., Zoungas S. et al. // Diabetes Care. – 2011 Dec. – Vol. 34(12). – P. 2491–2495.
2. Low fasting plasma glucose levels as a predictor of cardiovascular disease and all-cause mortality // Circulation. – 2000. – Vol. 101. – P. 2047–2052.
3. 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.
4. *Currie C.J., Peters J.R., Tynan A. et al.* Survival as a function of HBA(1c) in people with type 2 diabetes : a retrospective cohort study // Lancet. – 2010. – Vol. 357. – P. 481–489.
5. *O'Brien R.C., Luo M., Balazs N., Mercuri J.* In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide // J. Diabetes Complications. – 2000. – Vol. 14(4). – P. 201–206.
6. *Sliwinska A., Blasiak J., Kasznicki J., Drzewski J.* In vitro effect of gliclazide on DNA damage and repair in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) // Chemico-Biological Interactions. – 2008. – Vol. 173(3). – P. 159–165.
7. Effect of gliclazide modified release on adiponectin, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha plasma levels in individuals with type 2 diabetes mellitus // Drzewoski J., Zurawska-Klis M. // Curr. Med. Res. Opin. – 2006 Oct. – Vol. 22(10). – P. 1921.
8. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients / Papanas N., Tziakas D., Chalikias G. et al. // Diabetes Metab. – 2006 Sep. – Vol. 32(4). – P. 344, 671–674.
9. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.*, ADVANCE Collaborative Group 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
10. *Satoh J., Takahashi K., Takizawa Y. et al.* Secondary sulfonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2005. – Vol. 70. – P. 291–297. doi: 10.1016/j.diabres.2005.04.00
11. *Saravanan G., Ponmurugan P.* Beneficial effect of S-allylcysteine (SAC) on blood glucose and pancreatic antioxidant system in streptozotocin diabetic rats // Plant Foods Hum. Nutr. – 2010. – Vol. 65(4). – P. 374–378.
12. European Journal of Pharmacology. – 2011. – Vol. 659(2–3). – P. 296–301. Keaney J.F.Jr., Guo Y., Cunningham D. et al. Vascular incorporation of alpha-tocopherol prevents endothelial dysfunction due to oxidized LDL by inhibiting protein kinase C stimulation // J. Clin. Invest. – 1996. – Vol. 98. – P. 386–394.
13. *Mehta A., Yang B., Khan S. et al.* Oxidized low-density lipoproteins facilitate leukocyte adhesion to aortic intima without affecting endothelium-dependent relaxation: role of P-selectin // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 1995. – Vol. 15. – P. 2076.
14. *Del Guerra S., Grupillo M., Masini M. et al.* Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2007. – Vol. 23(3). – P. 234–238.
15. *Chen L.L., Yu F., Zeng T.S. et al.* Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes.
16. *Scognamiglio R., Negut C., De Kreutzenberg S.V. et al.* Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients // Circulation. – 2005. – Vol. 112. – P. 179–184.
17. *Chandran M., Phillips SA., Ciaraldi T.* Adiponectin: more than just another fat cell hormone? // Diabetes Care. – 2003. – P. 2442–2450.
18. Gliclazide treatment lowers serum ICAM-1 levels in poorly controlled type 2 diabetic patients / Papanas N., Tziakas D., Chalikias G. et al. // Diabetes Metab. – 2006 Sep. – Vol. 32(4). – P. 344, 671–674.
19. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.*, ADVANCE Collaborative Group 2008. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
20. *Lee S.P., Harris N.D., Robinson R.T. et al.* Effect of atenolol on QTc interval lengthening during hypoglycaemia in type 1 diabetes // Diabetologia. – 2005. – Vol. 48. – P. 1269–1272.
21. *Brady P.A., Al-Suwaidi J., Kopecky S.L., Terzic A.* Sulfonylureas and mortality in diabetic patients after myocardial infarction // Circulation. – 1998. – Vol. 97. – P. 709–710.
22. *Ihnat M.A., Kaltreider R.C., Thorpe J.E. et al.* 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. Ceriello A.,
23. *Morocutti A., Mercuri F. et al.* Defective intracellular antioxidant enzyme production in type 1 diabetic patients with nephropathy // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 2170–2177pmid:11118022
24. *Azuma K., Watada H., Niihashi M. et al.* A new En face method is useful to quantitate endothelial damage in vivo // Biochem. Biophys. Res. Commun. – 2003. – Vol. 309. – P. 384–390pmid:12951061
25. *Azuma K., Kawamori R., Toyofuku Y. et al.* Repetitive fluctuations in blood glucose enhance monocyte adhesion to the endothelium of rat thoracic aorta // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2006. – Vol. 26. – P. 2275–2280pmid:16888238

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 27 18.10.2013 18:09:24



АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Старые болезни в новом свете: гиперкортицизм без специфических клинических симптомов

Н.И. Волкова[1, 2], М.И. Антоненко[1], Л.А. Ганенко[2]

[1] ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону
[2] Ростовский городской эндокринологический центр, МБУЗ «Городская больница № 4» г. Ростова-на-Дону

В статье рассмотрены актуальные для врачей-интернистов сведения о синдроме гиперкортицизма (синдроме Кушинга). Представлены современные данные о появлении новыхформ синдрома гиперкортицизама, все большей встречаемости клинически стертых форм данного заболевания и превалировании распространенности таких форм в специфических популяциях пациентов (больные сахарным диабетом типа 2, ожирением, остеопорозом, гипертензией и т.д.) по сравнению с общей популяцией.

Ключевые слова: гиперкортицизм, сахарный диабет, скрининг

Old diseases in modern light: hypercortisolism devoid of specific clinical symptoms

N.I. Volkova[1, 2], M.I. Antonenko[1], L.A. Ganenko[2]

[1] Rostov State Medical University, Rostov-na-Donu
[2] Rostov City Endocrinological Center, City Hospital N 4, Rostov-na-Donu

In this review there are discussed modern concepts concerning Cushing Syndrome/ syndrome of hypercortisolism, which is actual for internists. There are mentioned data on emergence of "new" forms of Cushnig syndrome, the increasing occurrence of clinically erased forms of this disease and the higher prevalence of such forms among specific patient populations (patients with type 2 diabetes, obesity, osteoporosis, hypertension, etc.) in comparison with the general population.

Key words: hypercortisolism, diabetes mellitus, screening

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 28 18.10.2013 18:09:24

Распространенность клинически стертых форм заболеваний на сегодняшний момент значительно превышает распространенность их клинически выраженных форм [19]. И многие сформулированные ранее представления о заболевании не согласовываются с вновь полученными данными. Это в свою очередь заставляет пересмотреть наши взгляды на диагностику уже известных заболеваний.

Одним из самых ярких эндокринологических заболеваний, безусловно, является синдром Кушинга. Представляет большой интерес проследить описанную тенденцию на примере эндогенного гиперкортицизма.

ЧТО МЫ ЗНАЛИ О СИНДРОМЕ КУШИНГА РАНЬШЕ

Синдром Кушинга (СК) – это комплекс симптомов и признаков, возникающих в результате длительного воздействия неадекватно высоких концентраций свободных глюкокортикоидов [19]. Чаще всего причиной СК является экзогенный прием препаратов глюкокортикоидов. В свою очередь эндогенный СК является менее распространенной нозологией, в основе которой лежит гиперпродукция кортикостероидов надпочечниками. Частота новых случаев болезни Кушинга (БК) составляет 2–4 на 1 млн населения в год. На каждые 5 случаев БК приходится 1 случай кортикостеромы [19].

Клинический синдром гиперкортицизма включает многочисленные симптомы и признаки, что обусловлено наличием рецепторов к глюкокортикоидам в различных органах-мишенях [12]. Симптомы можно разделить на неспецифические и специфические. В основе последних лежит именно длительный гиперкортицизм. К ним относят фиолетовые стрии более 1 см в ширину, слабость проксимальных мышц конечностей, плетора лица, нетравматичное образование кровоподтеков и остеопороз у молодых пациентов и т.д. Данные симптомы являются хорошими отличительными признаками, и наличие их у пациента является показанием к проведению скрининга на гиперкортицизм.

Таким образом, СК – редкое заболевание, показанием к скринингу которого служат специфические признаки гиперкортицизма.

ЧТО НАМ ИЗВЕСТНО О СИНДРОМЕ КУШИНГА В НАСТОЯЩЕЕ ВРЕМЯ

Современные данные ставят под сомнение наши прошлые представления о СК, на которые стоит взглянуть с критических позиций.

Итак, *позиция* 1: СК – это редкое заболевание.

Несмотря на то что впервые эндогенный синдром Кушинга был описан 100 лет назад Harvey William Cushing [10], на сегодняшний день доступно не так много данных, касаемых его эпидемиологии.

Во-первых, повсеместно тиражируемые цифры распространенности и частоты встречаемости СК были получены из 2 основных исследований, выполненных в Европе более 15 лет назад. Первое популяционное исследование было проведено в Испании в 1975–1992 гг. Средняя заболеваемость СК составила 2,4 случая на миллион жителей в год, распространенность – 39,1 случай на 1 млн населения [5]. Второе крупное популяционное исследование было проведено в Дании с 1985 по 1995 г. Заболеваемость синдрома Кушинга составила 2,3 случая на 1 млн населения в год [5].

Во-вторых, общим ограничением в упоминаемых исследованиях являлось то, что оценивалась не популяция в целом. Более того, анализировались пациенты, госпитализированные в специализированные центры по поводу атипичных или тяжелых форм заболеваний, которые потенциально могли являться проявлением СК. Следует отметить, что СК отличается широкой вариабельностью клинической картины – от ярко выраженного изменения внешности до практически бессимптомного длительного течения. Таким образом, пациенты с невыраженной клиникой не оценивались.

В-третьих, интересен тот факт, что, согласно исследованиям, с каждым годом заболеваемость СК возрастала. Данная закономерность (т.е. 3-кратное увеличение числа впервые диагностированных пациентов с болезнью Кушинга после 1987 г.) была зарегистрирована в мультицентровом итальянском исследовании, проведенном с 1975 по 1995 г. [5]. Однозначно объяснить эту закономерность невозможно. Вероятно, это было связано с общим ростом числа эндокринологических заболеваний. Но с той же степенью вероятности можно предположить, что улучшилась осведомленность врачей о заболевании, совершенствовались диагностические методики, следовательно, улучшилась и выявляемость болезни Кушинга.

Учитывая все вышеперечисленное, говорить об истинной распространенности СК на настоящий момент сложно.

Позиция 2: СК – это достаточно легкая клиническая диагностика за счет присутствия специфических клинических признаков гиперкортицизма.

С одной стороны, клинически развернутый СК имеет специфический *habitus* и хорошо распознаваем. Однако, как показали исследования последних лет, у большинства пациентов с гиперкортицизмом специфические симптомы могут быть либо слабо выражены, либо вообще отсутствовать [4]. Так, в исследовании B. Gatta и соавт. [4], «Роль супрессивного теста с дексаметазоном в сочетании со стимуляцией кортикорилизинг-гормоном в дифференциальной диагностике слабовыраженного синдрома Кушинга и псевдогиперкортицизма» у половины пациентов с СК специфические симптомы гиперкортицизма не наблюдались. Вероятнее всего, отсутствие характерной яркой клинической картины было связано с тем, что гиперсекреция кортизола была умеренной, о чем свидетельствовали значения свободного кортизола в суточной моче [4]. С другой стороны, в клинической картине гиперкортицизма имеет место широкий спектр симптомов СК, встречаемых и без СК. К последним можно отнести ожирение, сахарный диабет типа 2 (СД 2) и гипертензию. Тем не менее, имеется ряд опубликованных данных о слу-

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 29 18.10.2013 18:09:24

чаях СК, которые были клинически представлены только гипертензией и/или СД [12]. Таким образом, отсутствие специфических клинических признаков СК не исключает наличие гиперкортицизма.

НОВЫЕ ЗНАНИЯ – НОВЫЕ ПОКАЗАНИЯ

Новые теоретические знания в области физиологических эффектов глюкокортикоидов позволяют выделить специфические популяции пациентов, где потенциально может быть полезен скрининг на гиперкортицизм в отсутствие специфических симптомов последнего. А уже имеющиеся результаты клинических исследований лишь подтверждают этот факт.

Популяция пациентов с сахарным диабетом типа 2

Как известно, кортизол играет ключевую роль в метаболизме углеводов, белков и жиров. Соответственно, хронический гиперкортицизм может приводить к развитию инсулиновой резистентности, абдоминального ожирения, нарушениям углеводного обмена, дислипидемии, гипертензии [19]. В пользу этого свидетельствует тот факт, что нарушенная толерантность к глюкозе, СД 2 встречаются более чем у 60% пациентов с СК [18]. Таким образом, СД 2 и синдром инсулиновой резистентности могут свидетельствовать о наличии СК.

Так, в 2003 г. B. Catargi и соавт.[3], было проведено проспективное исследование 200 пациентов с ожирением и СД 2, госпитализированных в связи с плохой компенсацией углеводного обмена (HbA1C >8%). Согласно тщательному объективному осмотру, ни у одного пациента не было специфических признаков гиперкортицизма. На 1-м этапе исследования выполнялся супрессивный тест с 1 мг дексаметазона. Целью 2-го этапа было подтверждение гиперсекреции кортизола посредством определения уровня АКТГ, циркадности секреции кортизола, свободного кортизола в суточной моче, ночного кортизола, супрессивного теста с 4 мг дексаметазона. Пациентам, у которых хотя бы один результат теста не соответствовал норме,, выполнялись визуализирующие методы исследования. Итого, частота встречаемости СК без специфических признаков в этом исследовании составила 5,5 %. В 2005 г. I. Chiodini и соавт. [7] провели исследование среди 294 госпитализированных пациентов с СД 2 старше 30 лет. Данное исследование включало контрольную группу пациентов без диабета, сопоставимых по возрасту, индексу массы тела (ИМТ), госпитализированных в тот же период. Распространенность клинически скрытого СК у пациентов с диабетом составила 9,4% и была в 4,8 выше по сравнению с контрольной группой. Аналогично, G. Leibowitz и соавт. [14] провели скрининг клинически скрытого СК среди 90 пациентов с плохо компенсированным СД 2 (HbA1C >8%) и избыточной массой тела. Распространенность клинически скрытого СК, согласно результатам данного исследования, составила 3,3%. В другом исследовании скрининг СК проводился у 100 пациентов с впервые диагностированным СД 2. Критерием включения не служило наличие ожирения или плохая компенсация диабета. Распространенность клинически скрытого СК составила 1,0%. В то же время есть исследования с отрицательным результатом [15].

Популяция пациентов с ожирением

Прибавка в весе является одним из самых ранних симптомов гиперкортицизма с характерными распределением жировой ткани в область живота, лица, шеи [19]. Стоит отметить, что такой же тип отложения жировой ткани часто наблюдается и при синдроме инсулиновой резистентности.

Исследования, изучавшие распространенность клинически скрытого СК у пациентов с ожирением, показали противоречивые результаты. Так, ретроспективное исследование R. Ness-Abramof и соавт. [16] включало 86 пациентов, обратившихся по поводу ожирения, ассоциированного с гипертензией или СД. В качестве первого скринингового теста был проведен супрессивный тест с 1 мг дексаметазона. После полного обследования, распространенность клинически скрытого СК составила 3,5%. Более высокая распространенность клинически скрытого СК, равная 8,7%, была получена в проспективном исследовании 150 пациентов с ожирением без специфических симптомов гиперкортицизма, проведенном в Турции [21]. В противоположность вышеуказанным результатам, не было выявлено ни одного случая клинически скрытого СК в проспективном крупномасштабном перекрестном исследовании 369 пациентов с ИМТ >25 кг/м^2, участвующих в программе по снижению веса в США [2]. Стоит отметить, что в указанных исследованиях использовались совершенно разные алгоритмы диагностики СК.

Популяция пациентов с артериальной гипертензией

Гипертензия является частым симптомом гиперкортицизма и наблюдается приблизительно у $^2/_3$ взрослых больных с СК [1].

2 исследования были направлены на выявление распространенности различных причин симптоматических гипертензий в Японии [17] и США [1] (1020 и 4429 пациентов соответственно). Распространенность клинически скрытого СК среди пациентов с гипертензией составила 0,5% в США и 2,0% – в Японии. Несмотря на то что причиной обращения было именно наличие гипертензии, а не подозрение на СК, крайне мало информации было предоставлено в отношении клинической картины пациентов. Полученная малая распространенность клинически скрытого СК в данной когорте пациентов может быть объяснена тем фактом, что использовались тесты с низкой чувствительностью (кортизол плазмы крови в 08.00 и в 15.00 часов).

Популяция пациентов с остеопорозом

Глюкокортикоиды ингибируют абсорбцию кальция из кишечника, реабсорбцию кальция из почечнных канальцев и непосредственно модулируют функцию остеобластов и остеокластов. К тому же гиперкортицизм опосредованно нарушает метаболизм кальция посредством подавления секреции гормона роста и индукции гонад-

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 30 18.10.2013 18:09:24

ной дисфункции [19]. Соответственно, остеопороз – это также частый признак СК.

На сегодняшний день только 1 проспективное исследование, выполненное I. Chiodini и соавт. [8] в Италии, оценило распространенность клинически скрытого СК у пациентов с остеопорозом. В качестве первого скринингового теста был выбран супрессивный тест с 1 мг дексаметазона. Обследовали 219 амбулаторных пациентов с остеопорозом без специфических клинических признаков гиперкортицизма. Клинически скрытый СК был обнаружен у 10,8% [95% доверительный интервал (ДИ) 3,23–18,31] пациентов с асимптоматичными переломами позвоночника и низкой минеральной плотностью кости.

Популяция пациентов с синдромом поликистозных яичников

Известно, что гиперкортицизм может индуцировать развитие вторичного синдрома поликистозных яичников (СПЯ) [19]. СПЯ – гетерогенный клинический синдром, характеризующийся гиперандрогенией и овуляторной дисфункцией [19]. СПЯ наблюдается у 10% женщин репродуктивного возраста. Данный синдром ассоциирован с ожирением, инсулиновой резистентностью и СД 2. Поэтому наличие СПЯ может быть тоже проявлением СК.

На сегодняшний день опубликованы единичные клинические случаи СК, манифестирующего с СПЯ [11]. И лишь 1 исследование было посвящено определению распространенности СК у пациенток, основной жалобой которых являлся гирсутизм [13]. Среди 340 женщин, включенных в исследование, только у 1 женщины был идентифицирован СК. При этом скрининг на наличие гиперкортицизма был выполнен только тем женщинам, у которых подозревался СК. Таким образом, распространенность клинически скрытого СК в этой популяции неизвестна.

ОТ ТЕХНОЛОГИИ К КЛИНИКЕ

Еще одной из предпосылок изучения СК без специфических симптомов гиперкортицизма стало широкое внедрение визуализирующих методов исследования в повседневную клиническую практику врача. Следствием чего стало повышение частоты обнаружения так называемых инциденталом надпочечников – образований, случайно найденных при исследовании, которое изначально проводилось не по причине нарушения функции надпочечников или подозрении на него [9].

Первые сообщения о клинических случаях, которые описывали образования надпочечников, функционирующие по данным сцинтиграфии, но не сопровождающиеся клиническим гиперкортицизмом, появились в 1974 г. [6]. В 1981 г. благодаря статье B. Charbonnel и соавт. «Does the corticoadrenal adenoma with "preCushing's syndrome" exist?» [6], был сформулирован один из концептов СК без специфических симптомов и признаков, который актуален до сих пор. Авторы описали пациента, у которого была случайно обнаружена опухоль надпочечника. Какие-либо клинические симптомы и признаки СК отсутствовали. На сцинтиграфии с йодхолестеролом был хороший захват препарата аденомой, в свою очередь второй надпочечник не визуализировался. Гормональное обследование показало следующее: уровни базального кортизола и 17-ОН были в пределах нормы, суточный ритм секреции кортизола был практически нормальный. Однако уровни кортизола плазмы после введения 1 мг дексаметазона и АКТГ на введение метирапона и индуцированную инсулином гипогликемию были ненормальными. Спустя 8 мес после удаления аденомы все лабораторные показатели пришли в норму, а на сцинтиграфии стал визуализироваться второй надпочечник. Все это свидетельствовало в пользу того, что опухоль автономно продуцировала кортизол, уровень которого был недостаточным, чтобы вызвать клинический гиперкортицизм, но достаточным, чтобы частично подавить АКТГ и, следовательно, работу контрлатерального надпочечника. Случай был интересен еще вот и тем, что пациент согласился на операцию спустя 5 лет после обнаружения опухоли. Однако за это время размер опухоли не изменился, и не появилось никаких симптомов гиперкортицизма. Авторы предположили, что существует преклинический СК, встречающийся при аденомах надпочечников. Аналогом описанного состояния, по их мнению, могла выступать претоксическая аденома щитовидной железы.

С тех пор были проведены многочисленные исследования, которые показали, что распространенность инциденталом надпочечников составляет 4–7% среди взрослого населения, при этом СК без специфических симптомов гиперкортицизма встречается от 5 до 30% в данной популяции [20]. Представляет интерес тот факт, что, по данным аутопсий, аденомы надпочечников наблюдаются в 2–5 раз чаще в популяции пациентов с диабетом и ожирением [20].

БОЛЬШЕ ВОПРОСОВ – БОЛЬШЕ ПЕРСПЕКТИВ

Несмотря на то что наши знания о синдроме Кушинга расширились, на самом деле они дали почву для новых вопросов.

1. Эпидемиологический аспект: какова распространенность СК на современном этапе, оправдан ли скрининг в специфических популяциях и какие типы исследований наиболее подходящи?

2. Клинический аспект: можем ли мы экстраполировать имеющиеся данные о негативных метаболических эффектах клинически явного гиперкортицизма на его субклинические или преклинические формы?

3. Диагностический аспект: валидны ли имеющиеся лабораторные методы с установленными пороговыми значениями для диагностики гиперкортицизма без специфических симптомов?

4. Терапевтический аспект: будет ли выгода от хирургического лечения пациентов с субклиническими формами гиперкортицизма и в каких случаях необходима выжидательная тактика?

Все эти вопросы требуют широкого обсуждения между врачами различных специальностей.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 31 18.10.2013 18:09:24

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Волкова Наталья Ивановна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3, и.о. проректора по научной работе ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, директор Ростовского городского эндокринологического центра МБУЗ «Городская больница № 4»
E-mail: n_i_volkova@mail.ru

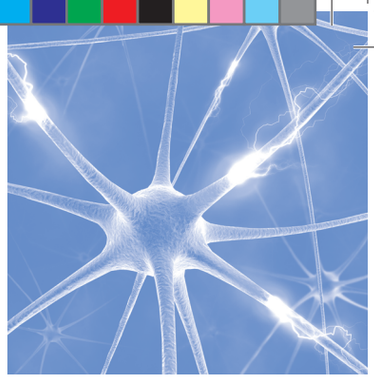
Антоненко Мария Игоревна – ассистент кафедры внутренних болезней с основами общей физиотерапии № 3 ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России (автор, ответственный за переписку)
E-mail: maria.i.antonenko@gmail.com

Ганенко Лилия Александровна – врач-эндокринолог, Ростовский городской эндокринологический центр, МБУЗ «Городская больница № 4»
E-mail: ganenko.lilia@yandex.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Anderson G.H.Jr., Blakeman N., Streeten D.H.* The effect of age on prevalence of secondary forms of hypertension in 4,429 consecutively referred patients // J. Hypertens. – 1994. – Vol. 12. – P. 609–615.
2. *Baid S.K. et al.* Specificity of screening tests for Cushing's syndrome in an overweight and obese population // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2009. – Vol. 94. – P. 3857–3864.
3. *Catargi B. et al.* Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88. – P. 5808–5813.
4. *Gatta B. et al.* Reevaluation of the combined dexamethasone suppression-corticotropin-releasing hormone test for differentiation of mild Cushing's disease from pseudo-Cushing's syndrome // J. Clin.
5. *Cavagnini F., Pecori Giraldi F.* Epidemiology and follow-up of Cushing's disease // Ann. Endocrinol. – 2011. – Vol. 62. – P. 168–172.
6. *Charbonnel B. et al.* Does the Corticoadrenal adenoma with 'Precushing's Syndrome' Exist? // J. Nucl. Med. – 1981. – Vol. 22(12). – P. 1059–1061.
7. *Chiodini I. et al.* Association of subclinical hypercortisolism with type 2 diabetes mellitus: a case–control study in hospitalized patients // Eur. J. Endocrinol. – 2005. – Vol. 153. – P. 837–844.
8. *Chiodini I. et al.* Subclinical hypercortisolism among outpatients referred for osteoporosis // Ann. Intern. Med. – 2007. – Vol. 147. – P. 541–548.
9. *Chiodini I.* Diagnosis and Treatment of Subclinical Hypercortisolism // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2011. – Vol. 96(5). – P. 1223–1123.
10. *Cushing's H.* The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism) // Obes. Res. – 1994. – Vol. 2. – P. 486–508.
11. *Fegan P.G. et al.* Cushing's syndrome in women with polycystic ovaries and hyperandrogenism // Nat. Clin. Pract. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 3. – P. 778–783.
12. *Findling J.W., Raff H.* Screening and diagnosis of Cushing's syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 34. – P. 385–402.
13. *Glintborg D. et al.* Prevalence of endocrine diseases and abnormal glucose tolerance tests in 340 Caucasian premenopausal women with hirsutism as the referral diagnosis // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 82. – P. 1570–1579.
14. *Leibowitz G. et al.* Preclinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients // Clin. Endocrinol. (Oxf.). – 1996. – Vol. 44. – P. 717–722.
15. *Mullan K. et al.* Is there value in routine screening for Cushing's syndrome in patients with diabetes? // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 2262–2265.
16. *Ness-Abramof R. et al.* Overnight dexamethasone suppression test: a reliable screen for Cushing's syndrome in the obese // Obes. Res. – 2002. – Vol. 10. – P. 1217–1221.
17. *Omura M., Saito J., Yamaguchi K. et al.* Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan // Hypertens. Res. – 2004. – Vol. 27. – P. 193–202.
18. *Pivonello R., Faggiano A., Lombardi G., Colao A.* The metabolic syndrome and cardiovascular risk in Cushing's syndrome // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2005. – Vol. 34. – P. 327–339.
19. *Shlomo Melmed et al.* Williams textbook of endocrinology. – 12th ed. – Philadelphia, PA, 2012.
20. *Terzolo M., Pia A., Reimondo G.* Subclinical Cushing's syndrome: definition and management // Clin. Endocrinol. – 2012. – Vol. 76. – P. 12–18.
21. *Tiryakioglu O. et al.* Screening for Cushing's syndrome in obese patients // Clinics (Sao Paulo). – 2010. – Vol. 65. – P. 9–13.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 32 18.10.2013 18:09:24



Эффективность альфа-липоевой кислоты при диабетической полиневропатии

И.А. Строков

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

Полученные к настоящему времени данные свидетельствуют в пользу эффективности внутривенного введения и приема таблетированной формы альфа-липоевой кислоты больным с дистальной симметричной сенсорно-моторной полиневропатией. Она действует на патогенетические механизмы ее формирования, улучшая состояние больных.

Ключевые слова: альфа-липоевая кислота, диабетическая полиневропатия, сахарный диабет

Effectiveness of alpha-lipoic acid in diabetic polyneuropathy

I.A. Strokov

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University

The data obtained so far testify to the effectiveness of intravenous induction and tableted administration of alpha-lipoic acid by patients with distal symmetric mixed sensory motor neuropathy. It affects on pathogenetic mechanisms of alpha-lipoic acid synthesis and improves patient's condition.

Key words: alpha-lipoic acid, diabetic polyneuropathy, diabetes mellitus

endocrinologia_3_2013_panton.indd 33 18.10.2013 18:11:48

Число больных сахарным диабетом (СД) быстро увеличивается во всех странах мира и, по прогнозам экспертов, к 2030 г. превысит 550 млн. Поражение периферических нервов является самым частым осложнением СД. Более 50% популяции больных СД имеют дистальную симметричную сенсорно-моторную полиневропатию (ДПН), которая приводит к развитию болевого синдрома, нарушениям чувствительности, формированию язв стопы, снижению трудоспособности, ухудшению качества жизни и увеличению смертности [3, 5, 6, 9, 10]. ДПН определяется как клинически явная или субклиническая доказуемая невропатия, которая развивается при наличии СД в отсутствии других причин для развития периферической невропатии. Последние слова об исключении других причин формирования полиневропатии у больных СД важны, так как известно, что по крайней мере 10% больных СД имеют недиабетическую полиневропатию. Такие случаи часто являются причиной диагностических ошибок. К факторам риска развития ДПН относятся плохой контроль гликемии, 1 тип и длительность СД, избыточный вес, определенную роль играют артериальная гипертензия, возраст, курение, дислипидемия, низкие уровни инсулина и С-пептида [10, 28, 33].

Хороший контроль гликемии у больных СД может уменьшить риск развития сосудистых нарушений и вероятность развития ДПН, хотя он не в состоянии полностью исключить ее возникновение или привести к серьезному регрессу симптоматики [34–36]. В обзоре, основанном на анализе результатов исследований имеющихся в Кохрановской базе данных по изучению влияния усиления контроля СД на ДПН, сделан вывод, что больные с СД 1 и СД 2 по-разному отвечают на хороший контроль гликемии [16]. При СД 1 (1228 больных) хороший контроль гликемии достоверно уменьшал риск развития ДПН, в то время как у больных СД 2 (6669 больных) не отмечено достоверного изменения вероятности развития ДПН. Авторы особо подчеркивают, что усиление контроля гликемии чревато развитием гипогликемических состояний и при назначении интенсивной терапии инсулином необходимо взвешивать отношение риск/польза. Исследование ACCORD показало возможность увеличения смертности при использовании у больных СД 2 интенсивной терапии инсулином при отсутствии существенного влияния на риск развития микрососудистых нарушений и полиневропатии [21]. Хороший контроль СД приоритетен для профилактики развития ДПН, однако ее лечение должно быть основано и на использовании препаратов, действующих на патогенетические механизмы формирования патологии нервных клеток.

Развитие клеточной патологии при СД связано с оксидативным стрессом, обусловленным развитием при гипергликемии метаболических и сосудистых нарушений. Согласно современным представлениям, в формировании патологического процесса в эндотелии, сосудистой стенке и нервных волокнах ведущую роль играет блокада утилизации глюкозы с накоплением промежуточных продуктов ее обмена, в частности глюкозо-6-фосфата и глицеральдегид-3-фосфата. Причина блокады обмена глюкозы – активизация специальных полимераз (PARP), возникающая в ответ на разрушение митохондриальной ДНК одним из наиболее активных свободных радикалов – супероксидом. Оксидативный стресс, причиной развития которого при СД является образование большого числа свободных радикалов на фоне слабости собственной антиоксидантной системы (антиоксидантных ферментов), ответственен за нарушение обмена глюкозы [4, 14, 15]. В определенной мере эту теорию доказывают факты, подтверждающие зависимость сроков развития ДПН у больных диабетом от полиморфизма определенных генов. Найдена ассоциация сроков развития ДПН с полиморфизмом генов митохондриальной и эндотелиальной супероксиддисмутазы и гена PARP, что хорошо согласуется с представлением о ведущей роли митохондриального супероксида в формировании поздних осложнений СД [2, 24, 30].

Патогенетическая терапия ДПН определяется современными представлениями о механизмах формирования поздних осложнений СД, подчеркивающих взаимосвязь метаболических и сосудистых факторов, что неоднократно рассматривалась в литературе [5, 17]. Детальный анализ многочисленных исследований, посвященных использованию различных методов фармакологического лечения ДПН, показывает, что наиболее доказана эффективность антиоксидантной терапии [37, 38]. Антиоксиданты – препараты, способные уменьшать оксидативный стресс, наиболее широко используются для лечения ДПН во всем мире. Среди разнообразных препаратов, обладающих антиоксидантным эффектом, наиболее изученной с подтвержденным в экспериментальных и клинических исследованиях действием является альфа-липоевая (тиоктовая) кислота (АЛК). Возможность АЛК уменьшать позитивную и негативную невропатическую симптоматику при ДПН многократно подтверждена в контролируемых исследованиях [40, 42]. В 2010 г. были опубликованы результаты совещания Торонтской группы экспертов по ДПН. В эту группу входят наиболее известные во всем мире ученые и врачи, которые занимаются изучением ДПН. Сделано заключение, что АЛК – единственное патогенетическое средство лечения ДПН с доказанной в 9 рандомизированных контролируемых исследованиях эффективностью с уровнем доказательности – класс А [43].

АЛК – естественный коэнзим митохондриального мультиэнзимного комплекса, катализирующего окислительное декарбоксилирование альфа-кетокислот, таких как пируват и альфа-кетоглюторат. АЛК является мощным липофильным антиоксидантом, что определяет возможность ее терапевтического использования [25]. АЛК представляет рацемическую смесь R(+) и S(–) изомеров, плохо растворяющихся в воде и хорошо в липофильных растворителях. Вводимая в организм АЛК восстанавливается (в основном из R(+)-изоформы) до дигидролипоевой кислоты, которая обеспечивает основные терапевтические эффекты. Экспериментальные исследования показали, что восстановленная АЛК уменьшает содержание свободных радикалов, в том числе супероксида,

endocrinologia_3_2013_panton.indd 34 18.10.2013 18:11:49

уменьшает активность перекисного окисления липидов, увеличивает активность супероксиддисмутазы и каталазы, улучшает эндоневральный кровоток и скорость распространения возбуждения (СРВ) в седалищном нерве, снижает выраженность апоптоза в шванновских клетках, увеличивает утилизацию глюкозы в кардиомиоцитах, ингибирует развитие катаракты, предотвращает поражение гломерулярного аппарата почек [22, 23, 26, 29, 32]. В клинических исследованиях с применением АЛК у больных СД отмечены улучшение состояния системы микроциркуляции, уменьшение перекисного окисления липидов, нормализация содержания оксида азота и стресс-белков, улучшение эндотелий-зависимых реакций сосудистой стенки, уменьшение активации фактора транскрипции NF-κB, улучшение фильтрационной функции почек и утилизации глюкозы [8, 13, 18, 20].

Клиническая фармакокинетика АЛК детально изучена у здоровых добровольцев и больных СД [19]. Фармакокинетические характеристики АЛК при внутривенном введении не отличались у здоровых людей и больных СД, имела место линейная зависимость между концентрацией АЛК в плазме и дозой вводимого внутривенно препарата от 200 до 1200 мг. При приеме таблеток у здоровых людей линейная зависимость концентрации АЛК в плазме от дозы препарата находилась в границах 50–600 мг. При использовании таблетированной формы АЛК быстро абсорбируется и достигает максимальной концентрации через 40–90 мин, причем концентрация АЛК в плазме может иметь двойной пик. Биодоступность АЛК при приеме в виде таблеток варьирует, по данным разных авторов, от 27 до 55%, и АЛК быстро элиминирует из плазмы. Из плазмы АЛК поступает в ткани, в том числе в периферические нервы, где аккумулируется, особенно после многократных приемов препарата. Только небольшое количество АЛК неизмененной выводится почками, а в основном она выводится с мочой в виде различных метаболитов.

Клиническое применение АЛК для лечения ДПН началось в 1950-е гг., а первым исследованием эффективности внутривенного введения АЛК, выполненным с соблюдением требований доказательной медицины (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое), можно считать проведенное в Германии Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy (ALADIN) [42]. В этом исследовании у 328 амбулаторных пациентов СД типа 2 проведена оценка эффективности и безопасности внутривенного введения АЛК. Больные были разделены на 4 группы: 3 группы получали инфузии АЛК в дозе 100, 600 или 1200 мг и одна группа получала плацебо (14 инфузий в течение 3 нед). Основным критерием оценки ДПН служила шкала TSS (Total Symptom Score), которая позволяла оценить интенсивность и частоту в течение последних 24 ч основных позитивных невропатических симптомов, таких как стреляющая боль, жжение, онемение и парестезии [7]. В качестве дополнительных критериев использовали опросник Hamburg Pain Adjective List (HPAL) для оценки болевого синдрома и результаты осмотра больного врачом с подсчетом Neuropathy Disability Score (NDS) для оценки негативной невропатической симптоматики (рефлексы, чувствительность различных модальностей). Счет по шкале TSS при использовании АЛК в дозах 600 и 1200 мг АЛК достоверно снижался через 3 нед по сравнению с группой, получавшей 100 мг препарата или плацебо ($p<0,002$). Показатель по опроснику HPAL достоверно снижался через 3 нед при введении 600 и 1200 мг по сравнению с плацебо ($p<0,01$). NDS значительно, но не достоверно уменьшался только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК, по сравнению с плацебо. Исследование ALADIN позволило сделать несколько важных заключений. Признаны адекватными критерии оценки ДПН в исследовании, которые затем использовались в дальнейших работах, особенно это относится к шкале TSS. Доказана дозозависимая эффективность АЛК, причем доза 600 мг признана оптимальной, так как доза 1200 мг не увеличивала эффективность лечения и сопровождалась большим числом гастроинтестинальных побочных эффектов. Наконец впервые в контролируемом исследовании показаны достоверная эффективность и безопасность лечения ДПН внутривенным введением АЛК.

В проведенном в Германии исследовании ALADIN III у двух амбулаторных групп больных СД 2 (167 и 174 пациентов соответственно) на первой стадии применялось внутривенное введение 600 мг АЛК или плацебо в течение 3 нед [41]. Однако различие между группой больных, получавших АЛК, и группой плацебо было существенно менее значительным ($p=0,033$). Возможно, это связано с большим количеством медицинских центров, принимавших участие в исследовании (70 центров), что сопровождалось техническими ошибками при подсчете баллов по шкале TSS. Значительно большая эффективность плацебо в этом исследовании по сравнению с ALADIN подтверждает такую возможность. В исследовании для анализа динамики силы мышц, рефлексов и порогов чувствительности использована шкала Neuropathy Impairment Score (NIS), более подробная, чем шкала NDS. Баллы по шкале NIS снижались через 3 нед лечения внутривенным введением АЛК более значительно, чем в группе, получавшей плацебо ($p=0,02$). Исследование ALADIN III подтвердило уменьшение позитивной невропатической симптоматики и показало возможность уменьшения неврологического дефицита у больных СД 2 с ДПН.

Рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование SYDNEY проводилось в России с той же целью, что и исследование ALADIN, но имело целый ряд особенностей дизайна [1, 12]. Обследовали с тестированием шкал TSS (ежедневно) и NIS (до и после лечения), 120 больных СД типов 1 и 2 с симптомной ДПН, которые были разделены на две группы. Пациенты 1-й группы получали внутривенно АЛК в дозе 600 мг, 2-й – внутривенно плацебо (0,04 мг рибофлавина) в течение 3 нед. Особенности исследования: 1) госпитализация больных на месяц, что обеспечивало постоянный контроль гликемии, соблюдение диеты, стандартные физические нагрузки и, таким образом, хороший контроль СД; 2) высокий исходный уровень баллов по шкале TSS (не менее 7,5 баллов), тогда как в предыдущих исследованиях исходный уровень был от 5 баллов, что обеспечивало го-

endocrinologia_3_2013_panton.indd 35 18.10.2013 18:11:49

раздо больший возможный диапазон изменений шкалы TSS; 3) предварительное обучение эндокринологов и неврологов, принимавших участие в исследовании, что обеспечило стандартную оценку шкал TSS и NIS в процессе лечения, причем тестирование в одно и то же время дня в ходе всего исследования проводил один врач-невролог; 4) в течение 1-й недели пациенты обеих групп получали плацебо (период отмывки); за этот период счет баллов по шкале TSS не должен был снижаться более чем на 3 балла или достигать величины, меньшей 5 баллов, что позволило исключить плацебо-респондеров. Из дополнительных показателей оценивали ЭМГ-характеристики, пороги вибрационной, болевой и температурной чувствительности и вариабельность сердечного ритма при глубоком дыхании с использованием аппарата CASE IV в начале и по окончании исследования. Среднее значение баллов по шкале TSS уменьшилось на 5,72±1,53 в группе, получавшей АЛК, и лишь на 1,82±1,92 в группе плацебо (p<0,001). Достоверное различие между группами по среднему количество баллов шкалы TSS появилось только на 4-й неделе лечения. Анализ динамики баллов по каждому отдельному симптому (боль, жжение, онемение, парестезии) в процессе лечения показал достоверное уменьшение выраженности всех симптомов на 4-й неделе в группе, получавшей АЛК, по сравнению с плацебо-группой (p<0,001). Счет баллов по шкале NISLL уменьшился на 2,70±3,37 баллов в группе, получавшей АЛК, и только на 1,20±4,14 в группе плацебо (p<0,05). Из ЭМГ-показателей отмечено достоверное улучшение (уменьшение) только дистальной латенции при стимуляции *n. suralis* (p<0,05). Не выявлено статистически достоверных изменений порогов вибрационной, болевой и температурной чувствительности, а также вариабельности сердечного ритма. Изучение эффективности амбулаторного 3-недельного внутривенного введения АЛК больным СД (n=241) в сравнении с внутривенным введением плацебо (n=236) с тестированием шкал TSS и NIS в 33 диабетологических центрах США, Канады и Европы выполнено в исследовании Neurological Assessment of Thioctic Acid II (NATHAN II Study) и подтвердило высокую эффективность АЛК при ДПН [38, 40].

Стандартный метод и сроки введения АЛК в 4 исследованиях (ALADIN, ALADIN III, SYDNEY, NATHAN II) позволили провести метаанализ полученных в них результатов, сравнив данные 716 больных ДПН, получавших АЛК, и 542 больных, получавших плацебо [40]. Выявлен достоверно лучший эффект АЛК на баллы по шкале TSS в сравнении с плацебо (p<0,05). Снижение баллов по шкале TSS более чем на 50% было у 52,7% больных, получавших АЛК, и у 36,9% пациентов в группе плацебо (p<0,05). Среди отдельных симптомов шкалы TSS в наибольшей степени уменьшалось жжение. Метаанализ динамики шкалы NIS проводили только для 3 исследований, так как в исследовании ALADIN шкалу NIS не использовали. Не получено достоверного отличия в отношении баллов по шкале NIS при использовании АЛК и плацебо. В отношении отдельных симптомов, включенных в шкалу NIS, достоверная разница была получена в отношении болевой и тактильной чувствительности и ахилловых рефлексов. Различий в побочных эффектах лечения между группами не было. Результаты метаанализа свидетельствуют, что при ДПН внутривенное введение АЛК в течение 3 нед (14 инфузий) безопасно и приводит к значительному улучшению в отношении позитивной невропатической симптоматики и неврологического дефицита.

Важен вопрос о длительности действия стандартного курса 14–15 инфузий АЛК на позитивную невропатическую симптоматику. В исследовании, проведенном в России, показано, что после окончания 3-недельного внутривенного введения АЛК в течение первого месяца наблюдается дальнейшее улучшение состояния, причем эффект лечения существенно уменьшается только через 6 мес [31].

В Oral Pilot (ORPIL) Study изучали эффективность приема в течение 3 нед таблеток АЛК, назначаемых 3 раза в день (суммарная дневная доза 1800 мг) в группе из 12 больных СД 2 с ДПН по сравнению с эффектом плацебо в аналогичной группе из 12 пациентов [38, 41]. При назначении максимальной дозы 1800 мг исходили из того, что уровень АЛК в плазме при приеме 1800 мг соответствовал уровню АЛК в плазме при внутривенном введении 600 мг препарата. Баллы по шкале TSS в достоверно большей степени уменьшались в группе АЛК (p=0,021). Баллы по опроснику HPAL изменялись в обеих группах без достоверных различий. Счет по шкале NDS достоверно уменьшался в группе АЛК по сравнению с группой плацебо (p=0,025). Различий в частоте побочных эффектов между группами не отмечалось. Основным недостатком работы можно считать небольшое число обследованных больных, что затрудняет статистическую обработку. Основной вывод исследования – уменьшение симптомов ДПН можно получить не только при начальном введении АЛК внутривенно, но и при лечении ДПН сразу назначением АЛК в таблетках в дозе 1800 мг.

Целесообразность длительного приема таблеток АЛК с целью лечения и замедления прогрессирования ДПН изучалась в исследовании ALADIN II [41]. Таблетки АЛК получали в течение 2 лет 2 группы больных СД 1 и СД 2: 1-я группа (n=18) получала АЛК в дозе 600 мг 2 раза в день, 2-я (n=27) – в дозе 600 мг 1 раз в день. 3-я группа (n=20) получала плацебо. Исследование показало увеличение СРВ по чувствительному нерву (*n. suralis*) по сравнению с плацебо для обеих групп, получавших АЛК. Потенциал действия n. suralis достоверно увеличился только в группе больных, получавших 600 мг АЛК (p<0,05), а СРВ по двигательному *n. tibialis* достоверно возросло по сравнению с плацебо только в группе больных, получавших 1200 мг АЛК. Не отмечено различий между группами через 2 года по баллам шкалы NDS.

В мультицентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании SYDNEY II принимал участие 181 пациент из России и Израиля, которые получали АЛК 1 раз в день 600 (45 больных), 1200 (47 больных) и 1800 мг (46 больных) или плацебо (43 больных) в течение 5 нед после получения в течение одной недели плацебо (оценивали стабильность баллов по шкале TSS) [39]. Проведен анализ динамики по шка-

endocrinologia_3_2013_panton.indd 36 18.10.2013 18:11:49

лам TSS, NSC и NIS. Общая сумма баллов по шкале TSS уменьшилось в 1-й группе на 4,9 балла (51%), на 4,5 баллов (48%) во 2-й группе и 4,7 баллов (52%) в 3-й группе. В группе плацебо отмечено снижение суммы баллов на 2,9 балла (32%), что достоверно меньше (p<0,05) по отношению ко всем группам лечения. Полученные данные свидетельствуют, что улучшение при приеме таблеток АЛК не дозозависимое, и доза 600 мг АЛК в день оптимальна с точки зрения соотношения риск/улучшение. Следует обратить внимание на то, что в исследовании ORPIL АЛК в суммарной дозе 1800 мг назначалась в виде 3-кратного приема (по 600 мг), а в исследовании SYDNEY II препарат назначали в виде однократного приема, таким образом, достижение и поддержание концентрации АЛК в плазме и тканях в этих исследованиях могли быть различными.

Длительность клинического эффекта курса лечения таблетированной формы АЛК не изучена. В исследовании, выполненном в России, но не в рамках доказательной медицины, показано, что эффект после проведения курса лечения таблетками АЛК сохраняется в течение 3 мес [11].

В исследовании ISLAND (Irbesartan and Lipoic Acid in Endotelial Dysfunction) прием таблеток АЛК в дозе 300 мг в качестве монотерапии у больных с метаболическим синдромом в течение 4 нед приводил к увеличению эндотелий-зависимой вазодилатации брахиальной артерии, что сопровождалась уменьшением содержания в плазме интерлейкина-6 и активатора плазминогена-1. Таким образом, показано действие АЛК на эндотелиальную дисфункцию, реализующееся через влияние на противовоспалительные и антитромботические механизмы [27].

Побочные эффекты АЛК обычно не являются тяжелыми, их частота дозозависима. При внутривенном введении АЛК в исследовании ALADIN I побочные эффекты (головная боль, тошнота, рвота) чаще отмечались при дозировке 1200 мг (32,6%), а не при дозировке 600 мг (19,8%) и введении плацебо (20,7%). В исследовании SYDNEY II побочные явления (тошнота, диарея и головокружение), наиболее часто тошнота, отмечены при дозе АЛК 600 мг в 13% случаев, при дозе 1200 мг – в 21% случаев и при дозе 1800 мг – в 48%. Возможно столь высокая частота побочных эффектов при дозе 1800 мг АЛК объясняется однократным приемом препарата. Описано несколько случаев развития у больных СД на фоне приема АЛК аутоиммунного инсулинового синдрома, который характеризовался частыми гипогликемиями при наличии аутоантител к инсулину.

Лечение АЛК начинают с внутривенного введения в разовой дозе 600 мг в течение 14–15 дней. Учитывая возможности введения препарата в стационаре или амбулаторно (нерабочие дни у медицинского персонала) инфузии АЛК обычно проводят в течение 5 дней подряд, затем следуют 2 дня перерыва, и такие циклы повторяются трижды. Использовать большую дозу при внутривенном введении нецелесообразно, так как эффективность доз 600 и 1200 мг оказалась аналогичной. Вместе с тем использование более коротких курсов внутривенного введения АЛК (до 10 инфузий) не позволит в подавляющем большинстве случаев добиться существенного улучшения состояния больных. При инфузиях АЛК не следует забывать о необходимости затемнения емкости с раствором, так как АЛК легко окисляется на свету и теряет свою эффективность. Для этого обычно флакон с раствором АЛК обертывают фольгой. Некоторые фирмы выпускают АЛК в виде уже готового для введения раствора во флаконах из темного стекла.

Полученные к настоящему времени экспериментальные и клинические данные об эффективности внутривенного введения и приема таблетированной формы АЛК позволяют считать, что АЛК действует на патогенетические механизмы формирования ДПН, а клиническое улучшение состояния больных с ДПН при лечении АЛК доказано.

В России в аптечной сети имеется большое препаратов АЛК, выпускаемых зарубежными и отечественными фирмами (Тиогамма, Берлитион, Тиоктацид, Эспа-липон, Тиолепта, Окталипен). Для использования в амбулаторных и больничных условиях удобен препарат Тиогамма, так как он выпускается в готовой для проведения инфузий форме в затемненном флаконе. Принципиальной разницы в эффективности таблетированных форм АЛК, выпускаемых различными фирмами, нет, во всяком случае в литературе нет исследований, проведенных в рамках доказательной медицины, которые опровергали бы это заключение.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Строков Игорь Алексеевич – кандидат медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М.Сеченова» Минздрава России
E-mail: strigoral@mail.ru

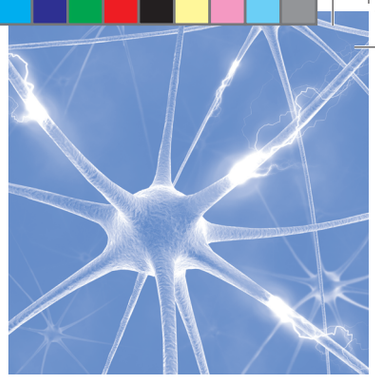
ЛИТЕРАТУРА

1. *Аметов А.С., Строков И.А., Баринов А.Н.* и др. Альфа-липоевая кислота в лечении симптомной диабетической полиневропатии: symptomatic diabetic neuropathy (SYDNEY) trial. // Фарматека. – 2004. – Т. 88(11). – С. 69–73.
2. *Зотова Е.В., Чистяков Д.А., Савостьянов К.В. и др.* Изучение ассоциации полиморфных маркеров Ala(-9) Val гена SOD2 и Arg213Gly гена SOD3 с диабетической полинейропатией у больных сахарным диабетом типа 1 // Молекул. биол. – 2003. – № 3. – С. 345–348.
3. *Котов С.В., Калинин А.П., Рудакова И.Г.* Диабетическая нейропатия. – М. МИА, 2011. – 438 с.
4. *Лаврова И.Н.* Роль сосудистых и метаболических нарушений в развитии диабетической полиневропатии. Клинико-генетическое исследование: Автореф. дис. … канд. мед. наук. – М., 2005.
5. *Прихожан В.М.* Поражение нервной системы при сахарном диабете. – М.: Медицина, 1981. – 220 с.
6. *Строков И.А., Аметов А.С., Козлова Н.А.* и др. Клиника диабетической невропатии // Рус. мед. журн. – 1998. – № 12. – С. 797–801.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 37 18.10.2013 18:11:49

7. *Строков И.А., Баринов А.Н., Новосадова М.В. и др.* Клинические методы оценки тяжести диабетической полиневропатии // Неврол. журн. – 2000. – № 5. – С. 14–19.
8. *Строков И.А., Манухина Е.Б., Бахтина Л.Ю. и др.* Состояние эндогенных протекторных систем у больных инсулинзависимым сахарным диабетом с полинейропатией: эффект антиоксидантной терапии // Бюл. экспер. биол. – 2000. – Т. 130(10). – С. 437–441.
9. *Строков И.А.* Диабетическая невропатия // Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения / Аметов А.С. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – С. 506–529.
10. *Строков И.А., Мельниченко Г.А., Альбекова Ж.С. и др.* Распространенность и факторы риска развития диабетической полиневропатии у стационарных больных сахарным диабетом 1-го типа // Нервно-мышечные болезни. – 2012. – № 1. – С. 25–31.
11. *Строков И.А., Фокина А.С., Солоха О.А.* Тиолепта® уменьшает позитивную невропатическую симптоматику при диабетической полиневропатии – исследование «Этика» // Медицинский совет. – 2012. – № 4. – С. 60–65.
12. *Ametov A.S., Barinov A., Dyck P.J. et al.* The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with α-lipoic acid // Diabetes Care. – 2003. – Vol. 26(3). – P. 770–776/
13. *Borcea V., Nourooz-Zadeh J., Wolff S.P. et al.* Alpha-lipoic acid decreases oxidative stress in patients with diabetes mellitus // Free Radic. Biol. Med. – 1999. – Vol. 22. – P. 1495–1500.
14. *Brownlee M.* Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications // Nature. – 2001. – Vol. 414. – P. 813–820.
15. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615–1625.
16. *Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L. et al.* Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2012. – Jun 13.6.CD007543.
17. *Cameron N.F., Cotter M.A.* Metabolic and vascular factors in the pathogenesis of diabetic neuropathy // Diabetes. – 1997. – Vol. 46(sup. 2). – P. S31–S37.
18. *Haak E.S., Usadel K.H., Kohleisen M. et al.* The effect of α-lipoic acid on the neurovascular reflex arc in patients with diabetic neuropathy assessed by capillary microscopy // Microvasc. Res. – 1999. – Vol. 58. – P. 28–34.
19. *Hermann R., Niebch G.* Human pharmacokinetics of α-lipoic acid // Lipoic Acid in Health and Disease / Eds J. Fuchs, L. Packer, G. Zimmer. – N.Y.: Marcel Dekker, 1997. – P. 337–360.
20. *Hofmann M.A., Bierhaus A., Zumbach M.S et al.* Insufficient glycemic control increases nuclear factor-B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type I diabetes // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21. – P. 1310–1316.
21. *Ismail-Beigi F., Craven T., Banerji M.A. et al.* Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomized trial // Lancet. – 2010. – Vol. 376(9739). – P. 419–430.
22. *Melhem M.F., Craven P.A., Liachenko J. et al.* Alpha-lipoic acid attenuates hyperglycemia and prevents glomerular mesangial matrix expansion in diabetes // J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – Vol. 13. – P. 108–116.
23. *Nagamatsu M., Nickander K.K., Schmelzer J.D. et al.* Lipoic acid improves nerve blood flow, reduces oxidative stress and improves distal nerve conduction in experimental diabetic neuropathy // Diabetes Care. – 1995. – Vol. 18. – P. 1160–1167.
24. *Nikitin A.G., Chudakova D.A., Strokov I.A. et al.* Leu54Phe and Val762Ala polymorphisms in the poly(ADP-ribose)polymerase-1 gene are associated with diabetic polyneuropathy in Russian type 1 diabetic patients // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2008. – Vol. 79(3). – P. 446–452.
25. *Packer L., Witt E.H., Tritschler H.* Alfa-lipoic acid as a biological antioxidant // Free Radic. Biol. Med. – 1995. – Vol. 19. – P. 227–250.
26. *Ramrath S., Tritchler H.J., Eckel J.* Stimulation of cardiac glucose transport by thioctic acid and insulin // Horm. Metab. Res. – 1999. – Vol. 31. – P. 632–635.
27. *Sola S., Mir M.Q., Cheema F.A. et al.* Irbesartan and lipoic acid improve endothelial function and reduce markers of inflammation in the metabolic syndrome: results of the Irbesartan and Lipoic Acid in Endothelial Dysfunction (ISLAND) study // Circulation. – 2005. – Vol. 111. – P. 343–348.
28. *Shaw J.E., Zimmer P.Z., Greis F.A. et al.* Epidemiology of diabetic neuropathy // Textbook of Diabetic Neuropathy. – N.Y.: Thieme, 2002. – P. 64–82.
29. *Stevens M.J., Obrosova I., Cao X. et al.* Effect of DL-alpha-lipoic acid on peripheral nerve conduction, blood flow, energy metabolism and oxidative stress in experimental diabetic neuropathy // Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P. 1006–1015.
30. *Strokov I.A., Bursa T.R., Drepa O.I. et al.* Predisposing genetic factors for diabetic polyneuropathy in patients with type 1 diabetes: a population-based case-control study // Acta Diabetol. – 2003. – Vol. 40. – P. 375–379.
31. *Strokov I.A., Novosadova M.V., Lavrova I.N. et al.* The prolonged clinical effect of tioctic acid in symptomatic distal diabetic polyneuropathy // Abstr. of the 14th Annual Scientific Meeting of the DFSG and NEURODIAB. – Regensburg, Germany, September 2–5. 2004. – P. 195.
32. *Sun L.Q., Chen Y.Y., Wang X. et al.* The protective effect of alpha lipoic acid on Schwann cells exposed to constant or intermittent high glucose // Biochem. Pharmacol. – 2012. – Vol. 84(7). – P. 961–973.
33. *Tesfaye S., Selvarajan D.* Advances in the epidemiology, pathogenesis and management of diabetic peripheral neuropathy // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2012. – Vol. 28(suppl. 1). – P. 8–14.
34. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122. – P. 561–568.
35. The Diabetes Control and Complication 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.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compare with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes // Lancet. – 1998. – Vol. 352. – P. 837–853.
37. *Ziegler D.* Thioctic acid for patients with symptomatic diabetic polyneuropathy // Treat. Endocrinol. – 2004. – Vol. 3. – P. 1–17.
38. *Ziegler D.* Current concepts in the management of diabetic polyneuropathy // Curr. Diabetes Rev. – 2011. – Vol. 7(3). – P. 208–220.
39. *Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al.* Oral treatment with α-lipoic acid improves symptomatic diabetic polyneuropathy. The SYDNEY 2 trial // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 2365–2370.
40. *Ziegler D., Nowak H., Kempler P. et al.* Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with antioxidant α-lipoic acid: a meta-analysis // Diabet. Med. – 2004. – Vol. 21. – P. 114–121.
41. *Ziegler D., Reljanovic M., Mehnert H. et al.* α-Lipoic acid in the treatment of diabetic polyneuropathy in Germany: Current evidence from clinical trials // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 1999. – Vol. 107. – P. 421–430.
42. *Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al.* Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the antioxidant α-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study) // Diabetologia. – 1995. – Vol. 38. – P. 1425–1433.
43. *Tesfaye S., Boulton A.J.M., Dyck P.J. et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments // Diabetes Care. – 2010. – 33(10). – P. 2285–2293.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 38 18.10.2013 18:11:49



АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Обоснования для применения таурина при сахарном диабете и его осложнениях (российский клинический опыт)

Е.В. Доскина

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

Сахарный диабет (СД) по своей распространенности и осложнениям приобретает угрожающие масштабы. Постоянно появляются или усовершенствуются методы лечения больных – лекарственные препараты и методы контроль гликемии.

Биологическая функция таурина, открытого в начале XIX столетия, долгое время оставалась неясной. Вторая половина прошлого века ознаменовалась бурным расцветом интереса к таурину как к основному осморегулятору, обладающему антиоксидантными и ангиопротекторными свойствами при ишемии, радиационном поражении и некоторых других патологиях, связанных с окислительным стрессом. Плазменный и тканевой уровни таурина могут меняться при различных патофизиологических состояниях. Концентрация таурина в плазме крови и тромбоцитах у больных СД 2 снижена почти в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. Таурин можно применять при нарушениях углеводного обмена, инсулинорезистентности, метаболическом синдроме и СД типов 1 и 2, а также при осложнениях.

Ключевые слова: сахарный диабет, таурин, декомпенсация, глюкоза, HbA1c, инсулинорезистентность

Justifications for taurine application in case of diabetes mellitus and its complications (Russian clinical experience)

E.V. Doskina

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Diabetes mellitus (DM) according to its prevalence and complications becomes rampant. Constantly appear or improved methods of treatment of patients – medicines and methods of control of blood glucose. The biological function of taurine, opened in the beginning of the XIX century, has long been unclear. The second half of the last century was marked by rapid flowering of interest to Taurin as the main osmoregulatore possessing antioxidant and angioprotection properties during ischemia, radiation defeat and some other pathologies, associated with oxidative stress. Plasma and tissue levels of taurine may vary under different physiological conditions. Concentration of taurine in plasma and platelets in patients with DM type 2 was reduced by almost 1,5 times in comparison with healthy people. Taurine can be used in disorders of carbohydrate metabolism, insulin resistance, metabolic syndrome and diabetes as 2 and type 2, and in cases of complications.

Key words: diabetes mellitus, taurine, decompensation, glucose, HbA1c, insulin resistance

endocrinologia_3_2013_panton.indd 39 18.10.2013 18:11:49

Сахарный диабет (СД) по своей распространенности и осложнениям приобретает угрожающие масштабы. Согласно Российскому регистру СД, в последние годы отмечается неуклонный прогрессивный рост заболеваемости [1]. По данным исследований, проведенных в России, численность больных диабетом приближается к 8 млн человек, что составляет 5,5% от всего населения [2]. Сахарный диабет типа 2 (СД 2) является серьезной медико-социальной проблемой, что признано не только российским, но и мировым медицинским сообществом [3].

Анализ 10-летнего исследования DCCT (Контроль диабета и его осложнений) показал, что даже незначительное снижение (всего на 1%) гликированного гемоглобина уменьшает риск развития микрососудистых осложнений (ретинопатии, нефропатии). Кроме того, результаты данного исследования продемонстрировали, что жесткий контроль гликемии наряду с нормализацией показателей артериального давления и липидограммы значительно снижает риск развития ишемической болезни сердца, цереброваскулярных заболеваний и периферической ангиопатии у больных СД 2. Безусловно, достижение нормогликемии является главной целью в стратегии лечения диабета. Однако, несмотря на современные возможности, большая часть пациентов (в силу различных причин) не достигает целевых значений гликемии. Постоянно появляются или усовершенствуются методы лечения больных – лекарственные препараты и методы контроля гликемии.

В настоящее время в комбинированные схемы лечения СД 2 патогенетически обосновано включать таурин. Таурин обладает свойствами осморегулятора, антиоксиданта и ангиопротектора при ишемии, радиационном поражении и некоторых других патологиях связанных с окислительным стрессом [4, 5].

Гипогликемический эффект таурина впервые был показан в 1935 г. D. Ackerman и H.A. Heisen [6]. В конце 1970-х гг. отечественные исследователи Г.А. Докшина и соавт. [7] доказали, что таурин повышает поглощение глюкозы в лейкоцитах и накопление гликогена в печени и диафрагме крыс. J. Maturo и E.C. Kulakowsky [8] также описали инсулиноподобный эффект таурина. W.G. Lampson и соавт. обнаружили, что таурин потенцирует эффекты инсулина, оказывая подобное ему влияние, на активность фосфорилазы и гликогенсинтазы [9]. Однако эти результаты были получены в экспериментальных исследованиях с использованием достаточно высоких доз таурина – от 200 до 500 мг/кг. Многочисленные исследования показывают, что содержание таурина в тканях у больных СД значительно снижено. Это может быть связано с накоплением сорбитола в тканях при активации полиолового пути окисления глюкозы в условиях гипергликемии. С одной стороны, это приводит к снижению синтеза таурина в клетках, а с другой – к снижению активности глутатионредуктазы и, следовательно, к уменьшению восстановления окисленного глутатиона, что приводит к окислительному стрессу клетки.

Наиболее подробное изучение влияния таурина на различные показатели углеводного обмена у пациентов с СД и/или метаболическим синдромом проводилось в России. В течение нескольких лет изучались эффекты таурина (Дибикора) в ведущих клиниках и медицинских центрах России. Были получены отчеты о результатах лечения более 1000 человек (табл. 1). Обследовали пациентов с СД и/или метаболическим синдромом различной степени компенсации и стажем диабета.

Помимо исследования влияния таурина на показатели углеводного обмена в ряде исследований изучались влияние на эректильную функцию у мужчин с метабо-

Таблица 1. Исследования, посвященные изучению влияния таурина (Дибикора) в России

Автор	Год	Длительность наблюдения	Объект исследования пациенты с	Количество пациентов	Дополнительные характеристики
Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Алина А.Р. [10] (Новосибирск)	2009	14 нед	СД 2 (длительность диабета 4,4±2,8 года)	20 (6 мужчин и 14 женщин)	Дибикор назначали как дополнение к основной сахароснижающей терапии
Адамчик А.С., Крючкова И.В. [11] (Краснодар)	2009	12 мес	Метаболическим синдромом	65 человек мужчин 21,7%, женщин 78,3%	Всем пациентам с первого дня лечения были даны рекомендации по диете и дозированной физической активности. В контрольной группе лечение проведено эналаприлом и индапамидом, а в основной группе к данной терапии был добавлен Дибикор
Занозина О.В. [12] (Нижний Новгород)	2010	2 мес	СД	20	Дибикор назначали в дополнение к основной сахароснижающей терапии
Крючкова И.В., Адамчик А.С. [13] (Краснодар)	2009	12 мес	Метаболическим синдромом	78 человек, из них 19 мужчин, 59 женщин	Всем пациентам с первого дня лечения были даны рекомендации по диете и физической нагрузке. В контрольной группе лечение проводили эналаприлом и индапамидом, а в основной к терапии добавлен Дибикор

endocrinologia_3_2013_panton.indd 40 18.10.2013 18:11:49

Таблица 1. Продолжение

Автор	Год	Длительность наблюдения	Объект исследования пациенты с	Количество пациентов	Дополнительные характеристики
Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. [14] (Москва)	2008	3 мес	СД 2	45	Пациенты были разделены на 3 группы: в 1-й группе к диетотерапии либо получаемой сахароснижающей терапии (препараты сульфонилмочевины) был добавлен Дибикор в дозе 500 мг 2 раза в сутки; во 2-й группе добавлен метформин (BAGO, Аргентина) в дозе 1500 мг/сут; в 3-й группе к получаемой терапии была добавлена комбинация Дибикор 500 мг 2 раза в сутки и метформин 1500 мг/сут
Рогова Н.В., Бочарников А.А. [15] (Волгоград)	2008	14 дней	СД	16	
Кудинов В.И., Золотарева Н.В., Шульга Ю.В. [16] (Ростов-на-Дону)	2007	3 мес	СД 2	20	Пациенты разделены на группы: в 1-й группе получали Дибикор в дозе 500 мг 2 раза в день и 2-я – контрольная
Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В. [17] (Екатеринбург)	2011	3 мес	СД 2 (стаж диабета 5,3±0,5 года)	40	Пациенты разделены на 2 группы; принимали метформин в дозе 850–2500 мг/сут в комбинации с препаратами сульфонилмочевины, в 1-ю группу добавлен Дибикор
Мановицкая А.В. [18] (Москва)	2011	6 мес	Впервые выявленным СД 2	32 (16 мужчин и 16 женщин)	Пациенты разделены на 2 группы к пероральной сахароснижающей терапии в одной из групп добавлен Дибикор
Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. [19] (Москва)	2010	6 мес	СД 2 (стаж диабета 8,4±2,1 года)	39 (25 женщин и 14 мужчин)	Пациенты разделены на группы: в 1-й и во 2-й группах к терапии Сиофором 1000 мг 2 раза добавлен Лантус из расчета 0,4 ед/кг 1 раз в сутки и в 1 применялся Дибикор в дозе 1,0 г/сут (0,5 г 2 раза) в день
Адамчик А.С., Крючкова И.В., Рубан Г.М., Благодырева Ю.А. [20] (Краснодар)	2010	12 мес	Хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом	78 (19 мужчин и 59 женщин)	Пациенты контрольной группы получали эналаприл в дозе 10–20 мг/сут и индапамид 2,5 мг/сут, основной группе был добавлен таурин в дозе 1000 мг/сут
Перцева Т.А., Перцева Н.О., Мищенко Н.А., Братусь Е.В. [21] (Днепропетровск)	2011	3 мес	СД 1 и СД 2	30 пациентов 15 СД 1 и 15 СД 2	Всем пациентам назначен Дибикор
Аметов А.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. [22] (Москва)	2007	1–6 мес	СД 1 и СД 2	119	Дибикор назначался как в качестве монотерапии при впервые выявленном СД 2, так и в комбинации с пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином
Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. [23] (Москва)	2007	3 мес	СД 2	29	
Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. [24] (Санкт-Петербург)	2010	3 мес	СД 2 и метаболическим синдром	40	Дибикор включен в комплексную терапию пациентов

endocrinologia_3_2013_panton.indd 41 18.10.2013 18:11:49

Таблица 1. Окончание

Автор	Год	Длительность наблюдения	Объект исследования пациенты с	Количество пациентов	Дополнительные характеристики
Кириченко Д.А. [25] (Ростов-на-Дону)	2007	3 мес	СД и диабетической автономной нейропатией	89	Таурин применялся в комплексной терапии кардиоваскулярной и гастро-интерстициальной форм диабетической автономной нейропатии у пациентов с СД 2
Доскина Е.В., Кочергина И.И., Аметов А.С. [26] (Москва)	2012	3 мес	Метаболическим синдром	23 мужчины	Таурин применялся при лечении мужчин с эректильной дисфункцией и метаболическим синдромом
Доскина Е.В., Аметов А.С. [27] (Москва)	2009	3 мес	Женщины менопаузального возраста с метаболическим синдромом	45	
Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А [28] (Омск)	2011	4 мес	СД 2 и диастолической дисфункцией левого желудочка	195	

лическим синдромом, антропометрические показатели и др. Длительность наблюдений составляла от 14 дней до 12 мес.

В табл. 2 суммированы данные показателей углеводного обмена, полученные при анализе исследований.

Таким образом, отмечается положительная динамика показателей углеводного обмена как при выраженных, так и при пограничных изменениях (характерных для начальных стадий метаболического синдрома). Отмечается снижение не только гликемии натощак, но и постпрандиальной, а также уменьшается выраженность инсулинорезистентности (оцениваемой по индексу HOMA).

Изменения в других показателях – липидограмме, антропометрических данных и др. суммированы в табл. 3–5.

Во всех исследованиях продемонстрировано положительное влияние на основные показатели липидного обмена. Важно отметить, что наблюдается снижение не только в показателях холестерина, но и триглицеридов, а также наблюдается увеличение значений липопротеидов высокой плотности и, что важно, положительная динамика отмечается и при высоких значениях, и при пограничных.

Таким образом, при применении Дибикора отмечена выраженная положительная динамика не только в виде снижения индекса массы тела, но и в виде выраженности

Таблица 2. Динамика показателей углеводного обмена

Исследование	Гликемия натощак, ммоль/л		Постпрандиаль-ная гликемия, ммоль/л		HbA1c, %		Индекс HOMA	
	начало	конец	начало	конец	начало	конец	начало	конец
	наблюдения							
10	7,2	6,3	7,9	6,9	7,8	7,05	–	–
11	6,2	5,7	8,05	7,45	–	–	4,54	3,69
13	5,73	5,4	8,41	7,83	–	–	4,21	4,15
14	7,55	6,68	–	–	8,55	8,23	–	–
16	9,86	6,82	12,2	7,92	10,26	7,48	–	–
17	8,2	6,4	11,0	8,4	–	–	–	–
18	8,2	6,4	11,0	8,4	–	–	–	–
19	10,4	7,4	12,7	8,7	9,8	7,6	5,94	3,2
21	14,8	12,18	–	–	9,04	8,24	–	–
22	7,8	6,8	9,87	7,93	8,24	7,32	–	–
23	9,57	7,8	–	–	8,16	7,73	–	–
24	8,9	7,2	–	–	–	–	–	–
26	9,4	6,0	–	–	8,7	6,4	–	–
28	6,81	6,46	8,68	8,21	6,88	6,68	–	–

endocrinologia_3_2013_panton.indd 42 18.10.2013 18:11:49

снижения абдоминального ожирения, проявляющиеся в уменьшении объема талии. Важно отметить, что большая часть пациентов на момент начала наблюдения имела избыточную массу тела или ожирение.

В исследованиях Адамчика и Крючковой приводятся данные о положительном влиянии дибикора на суточные ритмы систолического и диастолического артериального давления. Нечаева и соавт. в плацебо-контролируемых исследованиях достоверно показали лечебный эффект Дибикора у больных СД и диастолической дисфункцией левого желудочка: синдром был снят у 63% пациентов.

Плазменный и тканевой уровни таурина может меняться при различных патофизиологических состояниях. Концентрация таурина в плазме крови и тромбоцитах у больных СД типа снижена почти в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми [29]. Гипергликемия ускоряет неферментативное гликозилирование белков и приводит к накоплению конечных продуктов гликозилирования. Поскольку таурин по сравнению с другими аминокислотами обладает высокой реактивностью по отношению к альдегидам [30], он может препятствовать образованию конечных продуктов гликозилирования. Дефицит таурина вызывает кардиопатию, этот факт в настоящее время принят научным миром и не вызывает сомнений. Известно также, что при сердечной недостаточности уровень в кардиомиоцитах повышен. Биологическое повышение уровня таурина пока не совсем ясно, но в обсуждениях принимается этот факт как защита миокарда.

В заключение можно сказать, что накоплен огромный клинико-экспериментальный опыт и знания о роли, значении и эффектах таурина. Таким образом, Таурин – Дибикор целесообразно применять при нарушениях углеводного обмена, инсулинорезистентности, метаболическом синдроме и СД как 1, так и 2 типа, а также при осложнениях, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы.

Таблица 3. Динамика основных показателей липидного обмена

Исследование	Общий холестерин		Триглицериды		ЛПВП		Индекс атерогенности	
	начало	конец	начало	конец	начало	конец	начало	конец
	наблюдения							
10	5,38	5,23	2,16	1,91	1,13	1,2	–	–
14	6,15	5,81	2,3	2,09	1,36	1,39	3,04	2,95
16	6,89	5,63	2,97	1,48	1,09	1,24	–	–
17	6,0	5,7	2,5	2,2	–	–	–	–
18	6,8	5,9	2,87	2,1	1,11	1,24	–	–
21	4,63	4	–	–	–	–	–	–
22	5,9	5,48	2,19	2,04	1,25	1,35	–	–
23	6,27	6,12	2,39	2,17	1,16	1,20	–	–
24	5,6	5,0	2,67	2,26	1,2	1,3	–	–
26	8,6	5,9	2,53	2,01	1,28	1,4	–	–
28	6,89	4,5	2,44	1,44	1	1,28	–	–

Таблица 4. Динамика антропометрических показателей

Исследование	ОТ		ОБ		ИМТ		АД	
	начало	конец	начало	конец	начало	конец	начало	конец
	наблюдения							
10	–	–	–	–	–	–	138/87,3	133/84
11	110,5	107,5	120,5	117,5	32,04	30,52	–	–
13	106,33	104,75	126,4	123,7	35,9	32,9	–	–
16	–	–	–	–	34,5	30,7	172/...	138/...
18	141	119	–	–	48	41	–	–
22	–	–	–	–	–	–	153/...	136,7
24	97,9	96,2	103,3	102,6	33,3	32,6	143/85	134/83

Примечания: *ОТ – объем талии, ОБ – объем бедер, ИМТ – индекс Кетле или индекс массы тела.*

endocrinologia_3_2013_panton.indd 43 18.10.2013 18:11:49

Таблица 5. Дополнительные области изучения и их результаты

Исследование	Дополнительные области изучения и их результаты
10	Микроальбуминурия с 0,082 снизилась до 0,054 г/сут.
11	Снижение уровня средних значений САД и ДАД в течение суток и индекса времени САД и ДАД более выражено на фоне комбинированной терапии эналаприлом и индапамидом с включением Дибикора. Применение Дибикора в составе комбинированной терапии эналаприлом с индапамидом более значительно улучшает суточный профиль АД. Введение в комбинированную терапию эналаприлом и индапамидом препарата Дибикор при лечении больных АГ и МС способствует снижению риска развития СД и сердечно-сосудистых осложнений.
12	До и после курса лечения оценивали выраженность ОС: интенсивность свободнорадикального окисления (Imax CPO) и общую антиоксидантную активность (ОАА). Оценивали молекулярные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ), окислительную модификацию белков (ОМБ), активность антиоксидантных ферментов (АОФ): СОД и каталазы (КАТ), содержание метаболитов оксида азота (нитратов и нитритов). Интенсивность (Imax – максимальная интенсивность свечения, свидетельствующая о свободнорадикальной активности) и ОАА определены методом индуцированной хемилюминесценции. Imax измерена в mV, ОАА – в относительных единицах (отн. ед.). Молекулярные продукты ПОЛ плазмы крови – диеновые конъюгаты (ДК), триеновые конъюгаты (ТК), малоновый диальдегид (МДА) – определены по методу Folch (1957). При использовании Дибикора статистически значимо ограничивается интенсивность свободнорадикального окисления. В результате применения Дибикора статистически достоверно ограничивается окислительная модификация белков, корректируя окислительный стресс на самых ранних этапах. Ограничение пероксидации липидов и окислительной модификации белков способствует коррекции эндотелиальной дисфункции, о чем свидетельствует тенденция к увеличению содержания метаболитов оксида азота у пациентов, лечившихся Дибикором. Препарат Дибикор статистически значимо корректирует свободнорадикальное окисление и может быть использован в лечении больных СД в самом начале заболевания. С учетом положительной тенденции к коррекции эндотелиальной дисфункции применение препарата должно быть длительным.
15	Проведенное исследование показало, что Дибикор обладает выраженной дезагрегационной активностью. Была установлена линейная зависимость между концентрацией Дибикора и выраженностью его дезагрегационного эффекта.
17	Терапия, включившая Дибикор, способствовала также купированию имевшего место синдрома цитолиза гепатоцитов вследствие жирового гепатоза, что проявилось в снижении (с 55 и 135 до 26 и 84 МЕ/л) или полной нормализации исходно повышенных активностей аспарагиновой и аланиновой трансаминаз в плазме крови. Также отмечено снижение концентрации мочевой кислоты с 270 до 240.
20	У пациентов на фоне комбинированной терапии с применением таурина выявлено более значительное уменьшение функционального класса ХСН и повышение толерантности к физической нагрузке, по сравнению с пациентами, не получавшими данный вид терапии, а также улучшение процессов релаксации миокарда левого желудочка, что дает авторам основание предполагать, что своевременное выявление и коррекция соответствующих нарушений у пациентов с метаболическим синдромом будет способствовать более эффективной терапии диастолической формы ХСН.
21	Всем пациентам обеих групп проводилась количественная оценка микроальбумина в утренней порции мочи. Наличие микроальбуминурии (20–200 мкг/мл) было выявлено у 4 (26,7%) пациентов с СД 2 и составило в среднем 132,28± 94,2 мкг/мл. Через 3 мес уровень микроальбумина в моче у 3 пациентов снизился до нормальных величин, у 1 пациента уменьшился в 2,5 раза и составил по группе 44,72 ± 30,1 мкг/мл, что свидетельствует о положительном влиянии Дибикора на еще один фактор кардиоваскулярной смертности. Достоверность не определялась из-за малой численности группы. В остальных случаях были выявлены допустимые значения альбумина в моче: существенной динамики показателя у пациентов СД 1 и СД 2 не было.
24	У пациентов, получавших терапию препаратом Дибикор, выявлено статистически значимое (p=0,00004) снижение уровня мочевой кислоты.
25	На фоне терапии уменьшился объем желчного пузыря натощак, возросла его сократимость и, таким образом, снизилась частота ДЖВП по гипокинетическому типу. После 3-месячного курса терапии улучшение самочувствия и уменьшение количества и выраженности жалоб отметили 55% больных, получавших таурин в качестве монотерапии, и, соответственно, 66,7% и 64% больных, получавших его в сочетании с тиогаммой или мильгаммой. Лучше всего на лечение реагировали липотимия и легкие желудочно-кишечные расстройства. Более тяжелые симптомы (тахикардия покоя, диарея), связанные с серьезным повреждением нервных волокон, не исчезли, но уменьшилась их выраженность по шкале NSC. Улучшение показателей кардиоваскулярных тестов произошло у 51,7% больных.
26	Результаты: отмечено снижение уровня ГП на 11% в 1-й группе и на 5,2% во 2-й группе, индекса HOMA - на 15% и 11% соответственно, уровня инсулина – на 7,5% и 6,2% соответственно. Гипогликемических состояний не выявлено. Статистически достоверного уменьшения уровня гликемии натощак ни в одной группе не зафиксировано. Отмечено снижение ИМТ в 1-й группе на 18% и в 2-й группе на 12%. В 1-й группе 16,6% пациентов достигло нормальной массы тела. В 2-й группе отмечено большее количество «срывов и погрешностей в питании». В спермограмме: ОС в 1-й группе увеличилось на 21% и достигло 21 млг, в 2-й группе увеличилось на 13% и в среднем достигло 18 млн; в то же время КПС в 1-й группе увеличилось на 12% и достигло 29%, в 2-й группе – увеличилось на 7,6% и составило 18%. Отмечена тенденция к уменьшению числа малоподвижных и неподвижных сперматозоидов. Уровень тестостерона нормализовался у 42% пациентов 1-й группе и у 27% 2-й группе. Выводы: добавление таурина (Дибикора) к базовой терапии метаболического синдрома и эректильной дисфункции является эффективным и безопасным методом коррекции углеводного обмена, антропометрических показателей, уровня тестостерона и показателей спермограммы.
27	Уже через 4 нед терапии в 1-й группе было отмечено уменьше-ние среднесуточной амплитуды гликемических колебаний по данным самоконтроля. Произошло также снижение индекса HOMA: на 21%. При ЭКГ-исследовании не отмечено статистически достоверных изменений. При ЭхоКГ выявлено незначительное увеличение фракции выброса – 2,6%; у пациенток с артериальной гипертензией в 1-й группе отмечено уменьшение гипертрофированной массы миокарда левого желудочка на 3,2%, в то время как у женщин 2-й группы статистически достоверных изменений не выявлено. При оценке качества жизни по шкале SF36 «восприятие общего состояния здоровья» улучшилось у 74,6% пациенток; «физическое функционирование» – у 67,4%; «психическое здоровье» – у 87,2%. У 42,2% женщин выявлены вегетативные проявления патологического климактерия – «приливы», чувство жара. Частота проявлений снизилась на 54,0%. Побочных явлений ни у одной из пациенток 1-й группы не выявлено.
28	В группе пациентов с СД типа 2 и ДД левого желудочка предпочтительно курсовое (16 нед) применение препарата Дибикор с целью позитивного влияния на клинический статус, показатели углеводного и липидного обменов, уровень АД, диастолическую функцию сердца.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 44 18.10.2013 18:11:49

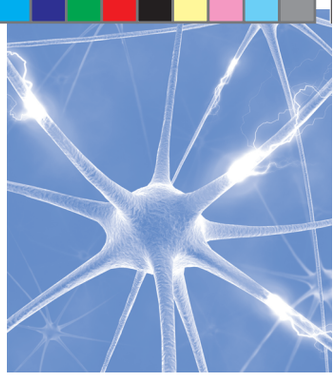
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Доскина Елена Валерьевна – кандидат медицинских наук, врач высшей квалификационной категории, доцент кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: Elena-doskina@rambler.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Сунцов Ю.И., Дедов И.И., Кудрякова С.В.* Государственный регистр сахарного диабета: эпидемиологическая характеристика инсулиннезависимого сахарного диабета // Сахарный диабет. – 2002. – № 1. – С. 41–43.
2. *Мкртумян А.М.* Управление сахарным диабетом: самоконтроль гликемии как важная составляющая терапии // Consilium Medicum. – 2013. – Т. 15(4). – С. 60–62.
3. *Аметов А.С.* Сахарный диабет 2 типа. Проблемы и решения. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
4. *Malone J.I., Lowitt S., Cook W.R.* Non-osmotic diabetic cataracts // Pediatr. Res. – 1990. – Vol. 27. – P. 293–296.
5. *Pasantes-Morales H., Cruz C.* Taurine and hypotaurine inhibit light-induced lipid peroxidation and protect rod outer segment structure // Brain Res. – 1985. – Vol. 330. – P. 154–157.
6. *Ackermann D., Hemsen H.A.* // J. Physiol. Chem. – 1935. – Vol. 235. – P. 115–121.
7. *Докшина Г.А., Силаева Т.Ю., Ярцев Е.И.* Некоторые инсулиноподобные эффекты таурина // Вопр. мед. химии. – 1976. – № 22. – С. 503–507.
8. *Maturo J., Kulakowsky E.C.* Insulin-like activity of taurine // The Biology of Taurine: Methods and Mechanisms / Eds R.J. Huxtable, F. Franconi, A. Giotti. – N.Y.: Plenum Press, 1987. – P. 217–226.
9. *Lampson W.G., Kramer J.H., Schaffer S.W.* Potentiation of the actions of insulin by taurine // Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1983. – Vol. 61. – P. 457–463.
10. *Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Алина А.Р.* Антиоксидант Дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа // Пробл. эндокринол. – 2009. – Т. 55(2). – С. 41–45.
11. *Адамчик, И.В. Крючкова А.С.* Возможности коррекции нарушений углеводного обмена и суточного профиля артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Фарматека. – 2009. – № 15. – С. 81–85.
12. *Занозина О.В.* Возможности коррекции окислительного стресса у сахарным диабетом с помощью Дибикора // Фарматека. – 2010. – № 16. – С. 51–54.
13. *Крючкова И.В., Адамчик А.С.* Возможности коррекции углеводного обмена при метаболическом синдроме // Рос. кардиол. журн. – 2009. – Т. 76(2). – С. 38–42.
14. *Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В.* Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия в эндокринологии. – 2008. – № 2. – С. 34–39.
15. *Рогова Н.В., Бочарников А.А.* Зависимость выраженности дезагрегационных эффектов Дибикора от его плазменных концентраций у больных сахарным диабетом типа 2 // Вестн. ВолГМУ. – 2008. – Т. 25(1). – С. 45–47.
16. *Кудинов В.И., Золотарева Н.В., Шульга Ю.В.* Изучение клинической эффективности Дибикора при сахарном диабете II типа // Фармация Главный врач. – 2007. – Т. 9(1). – С. 17–18.
17. *Северина Т.И., Попкова Е.Н., Трельская Н.Ю., Емельянов В.В.* Клиническая и метаболическая эффективность препарата Дибикор у больных сахарным диабетом 2 типа // Фарматека. – 2011. – № 5. – С. 126–129.
18. *Мановицкая А.В.* Клинические эффекты применения таурина у больных с метаболическим синдромом // Вопр. питания. – 2011. – Т. 80(3). – С. 57–61
19. *Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С.* Лантус и Дибикор в лечении сахарного диабета 2-го типа // Ремедиум. – сент. 2010. – С. 30–31.
20. *Адамчик А.С., Крючкова И.В., Рубан Г.М., Благодырева Ю.А.* Новые возможности медикаментозного лечения диастолической формы хронической сердечной недостаточности // Рос. кардиол. журн. – 2010. – Т. 84(4). – С. 127–129.
21. *Перцева Т.А., Перцева Н.О., Мищенко Н.А., Братусь Е.В.* Новые возможности метаболической терапии пациентов с сахарным диабетом 1 и 2 типа // КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА. – 2011. – Т. XVI/2. – С. 1–7.
22. *Аметов А.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П.* Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // Пробл. эндокринол. – 2007. – Т. 53(4).
23. *Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш.* Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. – 2007. – № 1. – С. 1–3.
24. *Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В.* Применение Дибикора у больных сахарным диабетом 2 типа и метаболическим синдромом // Рус. мед. журн. Эндокринология. – 2010. – Т. 18(28). – С. 1–4.
25. *Кириченко Д.А.* Применение препарата Таурин в комплексной терапии кардиоваскулярной и гастроинтерстициальной форм диабетической автономной нейропатии при сахарном диабете 2 типа // Сибир. мед. журн. – 2007. – № 6. – С. 15–17.
26. *Доскина Е.В., Кочергина И.И., Аметов А.С.* Роль таурина в лечении пациентов с метаболическим синдромом и эректильной дисфункцией: Сборник материалов XX Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – 2013. – С. 59.
27. *Доскина Е.В., Аметов А.С.* Современные возможности комплексной терапии женщин менопаузального возраста с метаболическим синдромом // Доктор. Ру. – 2009. – № 6/50. – С. 10–12.
28. *Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А.* Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // Леч. врач. – 2011. – дек. – № 11.
29. *Kim K.S., Oh da H., Kim J.Y. et al.* Taurine ameliorates hyperglycemia and dyslipidemia by reducing insulin resistance and leptin level in Otsuka Long-Evans Tokushima fatty (OLETF) rats with long-term diabetes // Exp. Mol. Med. – 2012 Nov. 30. – Vol. 44(11). – P. 665–673.
30. *Takashi Ito, Stephen W. Schaffer, Junichi Azuma.* The potential usefulness of taurine on diabetes mellitus and its complications // Amino Acids. – 2012 May. – Vol. 42(5). – P. 1529–1539.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 45 18.10.2013 18:11:49



Современные подходы к диагностике, лечению и мониторингу возрастного андрогенного дефицита у мужчин (клиническая лекция)

М.Л. Кирилюк

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев

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.

Modern approaches to diagnostics, treatment and monitoring of age-related androgen deficiency in men (clinical lecture)

M.L. Kirilyuk

Ukrainian scientific and practice center of endocrine surgery, transplantation endocrine bodies and fabrics, Kiev

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.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 46 18.10.2013 18:11:49

ОПРЕДЕЛЕНИЕ

Генетически предопределенный процесс старения включает цепь последовательных необратимых изменений внутренних органов и систем, снижающих их активный морфофункциональный потенциал (биологический возраст), приводящих к возникновению возраст-зависимых заболеваний (катаракта, болезнь Альцгеймера, гиперплазия предстательной железы и др.). Важное место среди возрастных реакций тканевых структур принадлежит инволюции половой системы, затрагивающей герминативную и сексуальную функции.

Потенциальная естественная способность мужчины в любом возрасте к реализации копулятивной функции и возможность участия в воспроизведении вида являются теми постоянными контраргументами о существовании климакса у мужчин в том понимании, в каком его интерпретируют по отношению к женщинам.

Поэтому вместо термина «климакс» у мужчин принят термин «возрастной гипогонадизма» (late-onset hypogonadism, LOH), также называемый возраст-ассоциированным синдромом дефицита тестостерона (ageassociated testosterone deficiency syndrome, TDS), под которым следует понимать клинический и биохимический синдром, ассоциированный со зрелым возрастом и характеризующийся соответствующими симптомами в сочетании с дефицитом уровня тестостерона в крови (ниже нижней границы нормы для здоровых взрослых мужчин). Данное состояние может приводить к существенному ухудшению качества жизни и негативно влиять на функции множественных органных систем. Существует и другое, предложенное нами понятие «инволютивный синдром», включающий симптомы частичного возрастного дефицита андрогенов, пароксизмальные нейровегетативные кризы, аффективные расстройства, а также симптомокомплекс обструкции нижних мочевых путей (СОНМП), именуемый как LUTS (lower urinary tract symptoms).

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

Демографические исследования четко демонстрируют растущий процент населения пожилого возраста. Данные перекрестных долгосрочных исследований показывают, что уровень тестостерона прогресивно снижается с возрастом; при этом у значимого процента мужчин старше 60 лет уровень тестостерона находится ниже нижней границы нормы для взрослых мужчин (20–30-летнего возраста).

Частота клинически выраженного возрастного андрогенного дефицита у мужчин старше 30 лет варьирует от 7 до 30% и зависит от половой конституции и наличия сопутствующих заболеваний. В здоровой популяции мужчин средний уровень общего тестостерона существенно не меняется до возраста 50–55 лет (индивидуальные отличия варьируют от 30 до 70 лет), а затем снижается со скоростью примерно 1% в год. По данным известного популяционного проспективного Массачусетского исследования старения мужчин (Massachusetts Male Aging Study, MMAS), снижение секреции свободного тестостерона происходит у каждого мужчины на 2,8% в год, общего тестостерона – на 1,6% в год, а повышение секреции СССГ – на 1,3% в год.

ПАТОГЕНЕЗ

С патогенетической точки зрения при возрастном гипогонадизме:

- уменьшается количество клеток Лейдига;
- снижается реактивность семенников к стимулирующему действию гонадотропинов (за счет снижения плотности рецепторов лютропина и интенсивности спермогенеза);
- уменьшается активность/количество ферментов метаболического пути синтеза тестостерона;
- возникает инверсия механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарно-тестикулярной системе [за счет изменения чувствительности к тестостерону ядер медиобазального гипоталамуса и, возможно, других ядер и структур лимбико-ретикулярного комплекса, содержащих рецепторы к андрогенам (миндалевидный комплекс, *septum verum*)];
- увеличиваются концентрации в большей степени фоллитропина и в значительно меньшей лютропина в крови, однако они не достигают ожидаемых высоких цифр из-за сохранения тормозящего влияния эстрадиола на выработку гонадолиберинов;
- увеличивается концентрация эстрадиола в крови и соотношение эстрадиол/тестостерон (из-за ароматизации тестостерона в эстрадиол);
- повышается концентрация секс-стероид-связывающего глобулина в крови (СССГ) (в норме тестостерон ингибирует продукцию СССГ печенью, который связывает тестостерон и ограничивает его доступ к тканям-мишеням за счет уменьшения удельного веса свободного тестостерона);
- имеет место отрицательный азотистый баланс (из-за снижения анаболического эффекта тестостерона).

Факторы риска развития гипогонадизма у пожилых мужчин включают:

- хронические заболевания (сахарный диабет, хроническая обструктивная болезнь легких, воспалительные заболевания суставов, почек, а также ВИЧ-ассоциированные заболевания);
- ожирение, метаболический синдром, заболевания печени;
- гемохроматоз;
- синдром гиперпролактинемии, гипотиреоз, тиротоксикоз;
- обструкция мочевого пузыря;
- периферические сосудистые заболевания;
- приемом лекарственных препаратов (дигоксин, неселективные β-адреноблокаторы, спиронолактон, тиазидные диуретики, фибраты, антидепрессанты, транквилизаторы, кетоконозол, флуконазол, цимети-

endocrinologia_3_2013_panton.indd 47 18.10.2013 18:11:49

дин, ранитидин, глюкокортикоиды, бронходилататоры, эстрогены, антиандрогены, метоклопрамид, противоопухолевые лекарства).

КЛИНИЧЕСКИЙ ДИАГНОЗ

В настоящее время для установления диагноза возрастного гипогонадизма, требующего лечения, необходимо наличие признаков и симптомов, предполагающих дефицит тестостерона.

Наиболее частым симптомом возрастного гипогонадизма является снижение либидо. Другие проявления гипогонадизма включают:

- эректильную дисфункцию;
- снижение мышечной массы и силы;
- увеличение количества висцеральной жировой ткани;
- снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз;
- снижение энергичности и подавленное настроение.

Ни один из этих симптомов не является специфичным для андрогендефицитного состояния, но он может вызвать предположение о дефиците тестостерона. Наличие одного или нескольких таких симптомов должно быть подтверждено низким уровнем тестостерона в крови.

Другими признаками возрастного андрогенодефицита являются:

- тусклый взгляд, сухие глаза;
- мелкие морщины вокруг глаз, рта, на щеках;
- вид сухой шелушащейся оранжевой кожи, снижение тургора кожи;
- урежение роста волос на голове;
- скудный рост усов и бороды;
- сухие тонкие выпадающие волосы;
- редкое подмышечное оволосение;
- утончение волос на лобке;
- гипотрофия мышц.
- гинекомастия;
- отвислый живот;
- LUTS, преждевременное семяизвержение;
- снижение физической выносливости, быстрая утомляемость, расстройство сна;
- слабая концентрация ума: нерешительность, сверхэмоциональность, тревожность, склонность к депрессиям, беспокойство, низкая толерантность к шуму.

Постепенное ослабление с возрастом нейрогуморальной составляющей копулятивного цикла влечет за собой перестройку его психической составляющей, что лежит в основе генеза депрессий, неадекватной самооценки сексуальных возможностей, семейной сексуальной дисгармонии, поэтому сохранение половой жизни прежде всего способствует более полному психологическому благополучию и гармонизации межличностных и семейных отношений.

Существующие опросники, такие, как Aging Male Symptom Score и Androgen Deficiency in Aging Men, в настоящее время не рекомендованы для диагностики гипогонадизма в связи с их низкой специфичностью, они представляют больше научный интерес.

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА

У пациентов с подозрением на гипогонадизм необходимо провести тщательное физикальное и биохимическое обследование. Транзиторное снижение уровня тестостерона на фоне острых заболеваний должно быть исключено тщательным клиническим обследованием и повторным измерением уровня гормонов. Гипогонадизм (первичный или вторичный) может возникать в любом возрасте, включая пожилой. Факторы риска развития гипогонадизма у пожилых мужчин, представленные выше, должны быть выявлены, а также должно быть назначено соответствующее лечение.

Наиболее широко используемым методом для установления гипогонадизма является измерение тестостерона в крови. Кровь для определения уровня общего тестостерона должна быть получена между 7 и 11 часами утра. Общепринятой нижней границы нормы не существует. Несмотря на то что нормативные показатели уровня тестостерона плазмы окончательно не определены, значения общего тестостерона более 12 нмоль/л (346 нг/дл) и/или свободного тестостерона более 250 пмоль/л (72 пг/мл) считаются нормальными. При этом есть общее мнение, что при уровне общего тестостерона выше 12 нмоль/л (350 нг/дл) заместительная терапия тестостероном не требуется.

Аналогично, на основании данных, полученных при обследовании молодых мужчин, существует общее мнение, что терапия тестостероном будет иметь положительный эффект при уровне общего тестостерона ниже 8 нмоль/л (230 нг/дл). Если уровень общего тестостерона находится между 8 и 12 нмоль/л, может быть полезным повторное ***измерение уровня общего тестостерона и СССГ с определением расчетного свободного тестостерона*** (или свободного тестостерона методом равновесного диализа).

Измерение уровня ЛГ (лютеинизирующего гормона) крови помогает в дифференциальной диагностике между первичным и вторичным гипогонадизмом; также показано определение уровня пролактина в случае, когда уровень тестостерона ниже 5,2 нмоль/л (150 нг/дл) или при подозрении на вторичный гипогонадизм.

Поскольку существуют различия между диагностическими методиками, настоятельно рекомендуется использовать надежные лаборатории и быть осведомленными о значениях нормы тестостерона в данной лаборатории.

Используемые в настоящее время иммунометрические методы определения уровня тестостерона позволяют разграничить наличие гипогонадизма и норму. Тем не менее, масс-спектрометрические методики являются более точными, и их признание в мире в качестве метода выбора для измерения уровня тестостерона растет.

Измерение ***свободного или биодоступного тестостерона*** должно проводиться в том случае, ког-

endocrinologia_3_2013_panton.indd 48 18.10.2013 18:11:49

да уровень общего тестостерона не позволяет диагностировать гипогонадизм, особенно у мужчин с ожирением. Общепринятых значений нижней границы нормы свободного тестостерона не существует. Однако уровень свободного тестостерона ниже 2,55 пмоль/л (65 пг/мл) может быть основанием для назначения терапии тестостероном. Пороговые значения для биодоступного тестостерона зависят от используемого метода и не являются широко доступными.

Метод равновесного диализа является «золотым стандартом» для измерения уровня свободного тестостерона. Определение уровня свободного тестостерона широкодоступными методами, основанными на аналоговом иммуноанализе, не дает точных значений уровня свободного тестостерона, поэтому данную методику использовать не рекомендуется. Альтернативой может служить измерение уровня СССГ одновременно с определением уровня общего тестостерона, что позволяет затем рассчитать уровень свободного тестостерона по номограмме A. Vermeulen и соавт. (1999) или по формуле, представленной на сайте ISSAM (The International Society for the Study of the Aging Male. http://www.issam.ch/freetesto.htm). Уровень свободного тестостерона, определенный расчетным методом, хорошо коррелирует с уровнем свободного тестостерона, определенного методом равновесного диализа. В настоящее время разрабатывается стандартизация методов определения тестостерона и его точных референтных значений методами жидкостной хроматографии и масс-спектрометрии.

В практической работе можно использовать также ***индекс свободного тестостерона*** или андрогенный индекс (Free androgen index, FAI), расчитанный математическим путем как отношение концентрации общего тестостерона (нмоль/л) к концентрации СССГ (нмоль/л), в процентах, коррелирущего с содержанием биологически доступного свободного тестостерона (ориентировочная норма 24–104% для мужчин в возрасте до 50 лет и 21,6–77,1% для мужчин старше 50 лет).

Показано, что определение уровня свободного тестостерона в слюне может служить адекватной альтернативой другим методам измерения свободного тестостерона, но не может быть рекомендовано в настоящее время в связи с отсутствием стандартизации данной методики, а также с тем, что в большинстве лабораторий недоступны данные о нормальных значениях данного показателя.

С возрастом происходят и другие изменения в эндокринной системе [эстрадиол, гормон роста, дегидроэпиандростерон (ДГЭА)]. Определение уровней эстрадиола, тиреоидных гормонов, кортизола, ДГЭА, дегидроэпиандростерон-сульфата (ДГЭА-S), мелатонина, гормона роста и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) не показано, за исключением случаев, когда подозревается изменение уровня данных показателей на основании наличия соответствующих симптомов или заболеваний.

Инструментальная диагностика необходима только для дифференциальной диагностики гипогонадизма либо верификации основного заболевания, она включает УЗИ мошонки и органов малого таза, МРТ гипоталамо-гипофизарной системы, КТ внутренних органов. Для диагностики степени остеопороза и висцерального ожирения применяется денситометрия в виде двуэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (dual-energy X-ray absorbtiometry – DXA), количественная компьютерная томография с 3D-измерением минеральной плотности костей.

ЛЕЧЕНИЕ

Мужчины с эректильной дисфункцией и/или сниженным либидо и лабораторно подтвержденным дефицитом тестостерона являются кандидатами для назначения заместительной терапии тестостероном. Возраст не является противопоказанием для начала терапии тестостероном. У пожилых мужчин особо важное значение имеет индивидуальная оценка сопутствующих заболеваний (как возможных причин симптомов), а также потенциальных рисков и пользы заместительной терапии.

Препараты тестостерона, которые используются для андрогензаместительной терапии

Способ введения	Химическое название	Дозировка
Инъекционный	Тестостерона пропионат	100–150 мг 1 раз в нед, в/м
	Тестостерона ципионат	200–400 мг каждые 3–4 нед, в/м
	Тестостерона энантат	200–400 мг каждые 2–4 нед, в/м
	Смесь эфиров тестостерона	250 мг каждые 2–3 нед, в/м
	Тестостерона ундеканоат	1000 мг каждые 3 мес, в/м
	Тестостерона буциклат	по 600–1000 мг 1 раз в 3 мес, в/м
Подкожный	Импланты тестостерона	1200 мг
Пероральный	Тестостерона ундеканоат	200–400 мг ежедневно
	Буккальные таблетки	30 мг 3 раза в день
Трасдермальные	Тестостерон-гель	25–50 мг ежедневно
	Пластыри	2,5–7,5 мг или 10–15 мг в сутки в зависимости от формы выпуска
	Тестостерон-крем	10–15 мг ежедневно

endocrinologia_3_2013_panton.indd 49 18.10.2013 18:11:50

Для заместительной терапии должны использоваться препараты натурального тестостерона. Доступные в настоящее время внутримышечные, подкожные, трансдермальные, пероральные и буккальные препараты тестостерона безопасны и эффективны (см. таблицу). Выбор препарата должен быть результатом совместного решения врача и информированного пациента.

При инициации терапии у пациентов с возрастным гипогонадизмом использование короткодействующих препаратов более предпочтительно, нежели использование препаратов тестостерона пролонгированного действия из-за возможных побочнях эффектов.

Широкое применение в современной клинической практике получили препараты тестостерона для внутримышечного введения. В большинстве случаев они достигают максимальной концентрации в плазме крови в течение 72 ч после введения. В течение последующих 10–21 дней уровень тестостерона прогрессивно снижается. Наиболее часто применяют масляные растворы тестостерона энантата и ципионата, которые вводят в дозах от 200 до 400 мг каждые 2–4 нед. Определенным недостатком подобных препаратов является значительное колебание уровня тестостерона крови при их применении. При этом в первые дни после введения уровень тестостерона часто значительно превышает, а в последние уступает физиологическим значениям. С целью преодоления этих недостатков, а также для достижения более удобного режима назначения был создан тестостерона ундеканоат для внутримышечного введения. Данный препарат имеет уникальные фармакокинетические характеристики – при его применении стабильный уровень тестостерона в пределах физиологических значений достигается в течение 3 дней после введения и сохраняется около 12 нед. В связи с этим интервал между его внутримышечными инъекциями (10–14 нед или 4 раза в год) почти в 5 раз превышает таковой для тестостерона энантата или ципионата (2–3 нед или 17–26 инъекций в год).

Среди препаратов тестостерона для накожного применения выделяют пластыри и гели. Первые пластыри, содержащие тестостерон, были предложены в начале 90-х гг. XX в. и предназначались для аппликации на кожу мошонки. Помимо неудобств, связанных с фиксацией, применение подобных пластырей сопровождается повышенными уровнями дигидротестостерона крови, что объясняется восстановлением вводимого тестостерона 5α-редуктазой, содержащейся в коже мошонки. Этого недостатка лишены пластыри для применения вне мошонки, однако они у $^1/_3$ пациентов вызывают раздражение кожи, а у 12% пациентов развивается аллергический дерматит. Тестостерон-содержащие гели реже вызывают раздражение кожи и позволяют добиться адекватных уровней гормона в крови. Соотношение метаболитов тестостерона (дигидротестостерона и эстрадиола) при применении любых трансдермальных препаратов, хоть и в разной степени, смещено в сторону дигидротестостерона из-за наличия в коже 5α-редуктазы.

Продолжается разработка препаратов тестостерона, имплантируемых подкожно в форме гранул и микрокапсул. Характеризуясь значительной длительностью действия (до 6 мес), эти препараты также имеют существенные недостатки, основным из них является необходимость проведения хирургических вмешательств при установке и удалении. Отрицательными свойствам буккальных капсул тестостерона являются раздражение слизистой рта и нарушение вкусовых ощущений.

При наличии клинической картины дефицита тестостерона в сочетании с пограничными значениями его уровня может быть обоснованным короткое (например, 3 мес) пробное лечение тестостероном.

17-α-алкилированные препараты андрогенов (такие как 17-α-метилтестостерон) в настоящее время не используются в связи с их потенциальной гепатотоксичностью; они не должны более назначаться.

Не существует достаточных доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать заместительную терапию дигидротестостероном (местеролон) у пожилых мужчин. Предпосылкой к назначению местеролона является гиперэстрогения, обусловленная повышением ароматазной активности в жировой ткани. Химически модифицированный аналог дигидротестостерона местеролон не подвергается ароматизации в эстрогены и мог бы быть препаратом выбора при ожирении и сопутствующей гиперэстрогении, однако по сравнению с тестостероном и его модифицированными аналогами он не обладает полным спектром биологических эффектов и достаточной эффективностью. Другие предшественники андрогенов (ДГЭА, ДГЭА-S, андростендиол и андростендион) также не рекомендованы к использованию.

Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) стимулирует продукцию тестостерона клетками Лейдига в меньшей степени у пожилых мужчин по сравнению с молодыми мужчинами. В связи с ограниченностью информации, касающейся терапевтических и побочных эффектов ХГЧ у пожилых мужчин и его высокой стоимостью, данный вид терапии не может быть рекомендован для лечения возрастного гипогонадизма, за исключением тех случаев, когда необходимо сохранение/восстановление фертильности.

Было показано, что антиэстрогены (тамоксифен, фулвестрант, торемифен) и ингибиторы ароматазы (анастрозол, экземестан, летразол) увеличивают уровень эндогенного тестостерона. При этом не существует соответствующих доказательств в пользу того, чтобы рекомендовать их использование. Селективные модуляторы андрогенового рецептора (андарин) находятся в настоящее время на стадии разработки, но пока они недоступны для применения в клинической практике. Многие из этих соединений не подвергаются ароматизации, и риски их длительного применения неизвестны.

В настоящее время отсутствуют адекватные данные о том, каким должен быть оптимальный целевой уровень тестостерона на фоне лечения в плане параметров эффективности и безопасности. Считается, что таковым должен быть средне низконормальный уровень тестостерона, согласно установленным нормам для молодых мужчин. Следует избегать длительных супрафизиологиче-

endocrinologia_3_2013_panton.indd 50 18.10.2013 18:11:50

ских уровней тестостерона. Не существует доказательств и в пользу необходимости имитации физиологического циркадного ритма секреции тестостерона.

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ, ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ И МОНИТОРИНГ АНДРОГЕНЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

Терапия тестостероном абсолютно противопоказана мужчинам с раком простаты или раком грудной железы.

Терапия тестостероном относительно противопоказана мужчинам с высоким риском развития рака простаты. Неизвестно, является ли локализованный рак простаты с низкой степенью злокачественности (оценка по шкале Глисона <7) относительным или абсолютным противопоказанием к лечению.

У мужчин со значительным эритроцитозом (гематокрит >52%), некомпенсированным обструктивным апноэ во сне или декомпенсированной тяжелой сердечной недостаточностью не следует начинать терапию тестостероном прежде, чем данные нарушения будут компенсированы.

На фоне терапии тестостероном может развиваться эритроцитоз, в особенности у пожилых мужчин, получающих лечение инъекционными препаратами тестостерона. Показано также, что у мужчин с ожирением чаще развиваются побочные эффекты терапии. Рекомендуется периодический контроль гематологических показателей до лечения, спустя 3–4 и 12 мес терапии в первый год лечения, затем ежегодно. Хотя в настоящее время не установлен целевой порог гематокрита, изменение дозы и/или периодическая флеботомия[1] необходимы поддержания гематокрита ниже 52–55%.

Тяжелые симптомы обструкции нижних мочевых путей (СОНМП, LUTS), подтвержденные высоким (>21) значением IPSS (International Prostate Symptom Score, Шкала симптомов оценки заболеваний простаты), представляют собой относительное противопоказание к терапии тестостероном (хотя нет убедительных данных в пользу того, что терапия тестостероном вызывает обострение СОНМП или острую задержку мочи). После того как СОНМП успешно ликвидированы, данное противопоказание не является более таковым.

Синтез ингибиторов ФДЭ-5 (силденафила, варденафила, тадалафила) и их внедрение в клиническую практику для восстановления эрекции в некоторой степени ограничил область применения андрогенов, однако полностью не заменил их. Существуют доказательства терапевтического синергизма комбинированного применения терапии тестостероном и ингибиторов ФДЭ-5 (силденафил в дозе 50 мг или 100 мг, варденафил в дозе 10 или 20 мг, тадалафил в дозе 20 мг внутрь 1 раз в сутки) у мужчин с гипогонадизмом или низконормальным уровнем тестостерона и эректильной дисфункцией. Эти наблюдения носят предварительный характер и требуют подтверждения дополнительными исследованиями. Однако комбинированное лечение рекомендуется у пациентов с возрастным гипогонадизмом и эректильной дисфункцией, не отвечающих на монотерапию одним из этих методов.

Критериями успешности лечения являются:

- Нормализация самочувствия. Появление чувства расслабленности. Уменьшение эпизодов вялости.
- Улучшение структуры сна.
- Частичное устранение половой слабости.
- Увеличение мышечной массы.
- Исчезновение утомляемости и депрессии, повышение работоспособности и самооценки. Ослабление страхов и грусти.
- Нормализация азотистого баланса.
- Нормализация гемоглобина и гематокрита у больных с анемией.

Оценка исходов лечения и принятие решения о продолжении заместительной терапии. Целью проведения терапии тестостероном является уменьшение симптомов дефицита тестостерона. В случае полного отсутствия положительного эффекта в течение соответствующего периода времени (3–6 мес достаточно для улучшения либидо и сексуальной функции, увеличения мышечной силы и уменьшения жировой массы; больший интервал требуется для повышения минеральной плотности костной ткани) терапию следует прекратить. В этом случае необходимо провести дальнейшее обследование для выявления других причин, влияющих на эффект лечения. Отсутствие адекватного ответа на лечение тестостероном требует повторной оценки возможных механизмов, ответственных за развитие эректильной дисфункции.

Строение тела. У мужчин с гипогонадным уровнем тестостерона назначение тестостерона улучшает строение тела (снижает жировую массу, увеличивает мышечную массу). Согласно имеющимся на сегодняшний день данным, ко вторичным положительным эффектам данных изменений строения тела относится влияние на силу и функцию мышц, метаболическую и сердечно-сосудистую дисфункцию, которые, однако, требует дальнейшего подтверждения в более крупных исследованиях.

Костная плотность и уровень переломов. Остеопения, остеопороз и переломы чаще встречаются у мужчин с гипогонадизмом как у молодых, так и у пожилых. Терапия тестостероном у мужчин с гипогонадизмом способствует увеличению костной плотности. Данные по переломам пока еще недоступны, в связи с чем положительный эффект терапии тестостероном в данном аспекте требует дальнейших исследований. Определение костной плотности с 2-годичным интервалом (денситометрия) рекомендуется у всех мужчин с гипогонадизмом, а измерение уровня тестостерона следует проводить всем мужчинам с остеопенией.

Тестостерон и ожирение, метаболический синдром (МС), сахарный диабет (СД) типа 2. Многие из компонентов метаболического синдрома (ожирение, ги-

[1] Флеботомия (кровопускание) – удаление части крови из вен на руках; для лечения обычно достаточно брать 250–500 мл на 1 процедуру 1 раз в 2–3 мес).

endocrinologia_3_2013_panton.indd 51 18.10.2013 18:11:50

пертония, дислипидемия, нарушение регуляции обмена глюкозы и инсулинорезистентность) также присутствуют у мужчин с возрастным гипогонадизмом. Множественные эпидемиологические исследования установили тесную связь ожирения и низкого уровня тестостерона у здоровых мужчин. 20–64% мужчин с ожирением имеют низкий уровень общего или свободного тестостерона, а МС и СД 2 также ассоциированы с низким уровнем тестостерона. Так, в исследовании TELECOM у 1292 мужчин была обнаружена четкая отрицательная корреляционная связь между уровнями тестостерона и инсулина, сохранявшаяся и после внесения поправок на вес, возраст, наличие ожирения, уровень гликемии, потребление алкоголя и курения. Аналогичные результаты получены в проспективном исследовании MMAS. Наличие связи между риском СД 2, инсулинорезистентностью и снижением уровня андрогенной насыщенности подтверждено и в исследовании MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial). В исследовании CALDIA (CALedonia DIAbetes Mellitus) также показано, что у мужчин СД 2 ассоциирован с более низким уровнем тестостерона; этот уровень имел отрицательную связь с индексом массы тела и концентрацией инсулина натощак, поэтому уровень тестостерона следует определять у мужчин с СД 2 с симптомами дефицита тестостерона.

Эффекты назначения тестостерона в отношении контроля гликемии у мужчин с диабетом гораздо менее конкретизированы. Пока преждевременно рекомендовать терапию тестостероном при МС или СД 2 в отсутствие лабораторно и клинически подтвержденного гипогонадизма. У мужчин с гипогонадизмом и диабетом и/или МС терапия тестостероном может обладать другими, пока недоказанными положительными эффектами на их метаболический статус.

Рак простаты и доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ). В настоящее время не существует убедительных доказательств в пользу того, что терапия тестостероном увеличивает риск развития рака простаты или ДГПЖ. Также отсутствуют доказательства того, что терапия тестостероном может привести к конверсии субклинического рака простаты в клинически манифестный рак. Однако существуют недвусмысленные доказательства того, что терапия тестостероном может стимулировать рост и обострение симптомов у мужчин с локализованным и метастатическим раком простаты. В настоящее время недоступны адекватные мощные соответствующе организованные исследования по заболеваниям простаты, которые могли бы установить, существует ли какой-либо дополнительный риск заместительной терапии тестостероном, поэтому мужчины с гипогонадизмом старше 45 лет должны быть проинформированы о потенциальных рисках и пользе заместительной терапии тестостероном перед началом лечения. Кроме того, необходим тщательный мониторинг безопасности предстательной железы в течение периода лечения.

Перед началом терапии тестостероном должен быть оценен риск развития рака простаты с помощью, как минимум, пальцевого ректального исследования (ПРИ) и определения простатспецифического антигена (ПСА). Обследование перед началом лечения может быть расширено оценкой других факторов риска, таких, как возраст, семейный анамнез и этническая принадлежность/раса. Если пациент и врач полагают, что риск достаточно высок, необходимо дальнейшее обследование. Однако УЗИ или биопсия простаты не рекомендованы в качестве рутинных обследований.

После начала терапии тестостероном пациенты должны проходить мониторинг заболеваний простаты через 3–6 и 12 мес и, как минимум, ежегодно впоследствии. При достаточно высоком риске наличия рака простаты (подозрительные результаты ПРИ; повышение ПСА в сочетании с вышеперечисленными факторами риска) показана биопсия простаты под контролем (трансректального ультразвукового исследования ТРУЗИ).

Мужчины, успешно пролеченные по поводу рака простаты и страдающие подтвержденными лабораторно симптомами гипогонадизма, являются потенциальными кандидатами для заместительной терапии тестостероном в том случае, если в течение соответствующего времени не наблюдается никаких клинических или лабораторных признаков рецидива рака. Риск и польза такого лечения должны быть четко обсуждены и поняты пациентом, а последующее наблюдение должно быть особо тщательным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диагноз возрастного гипогонадизма устанавливается на основании присутствия клинических симптомов и стойкого низкого уровня тестостерона в крови. В последнее десятилетие были получены доказательства положительного влияния андрогенотерапии на множественные органы-мишени, а ряд краткосрочных исследований показали положительные эффекты терапии тестостероном у пожилых мужчин, идентичные таковым у молодых мужчин. Долгосрочные данные об эффектах терапии тестостероном у пожилых мужчин ограничены преимущественно влиянием на строение тела и костную массу. Польза и риск терапии тестостероном должны быть четко обсуждены с пациентом; перед началом терапии необходимо произвести обследование простаты и выявить другие факторы риска, которые могут иметь значение перед началом терапии тестостероном. Необходима оценка ответа на терапию тестостероном. При отсутствии улучшения необходимо прекратить лечение, и пациент должен быть обследован для выявления других возможных причин данной клинической картины.

Ответы на ключевые вопросы, касающиеся эффектов тестостерона на сообщаемые пациентами клинические проявления, а также в отношении функциональных положительных эффектов в плане задержки процесса развития ментальной или физической несостоятельности и улучшения качества жизни к настоящему времени недоступны. Предметом обсуждения является необходимость получения специфических данных в отношении факторов риска применения тестостерона – влияния на простату и сердечно-сосудистую систему.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 52 18.10.2013 18:11:50

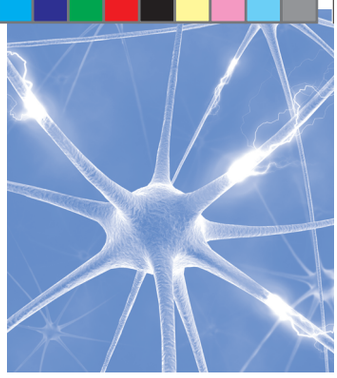
СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Кирилюк Михаил Лазаревич – доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, профессор, заведующий отделом клинической эндокринологии Украинского научно-практического центра эндокринной хирургии, трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины, Киев
E-mail: kmlazar@ukr.net

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И., Калинченко С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая медицина, 2006. – 240 с.
2. Избранные лекции по клинической андрологии / Под. ред. Е.В. Лучицкого, В.А. Бондаренко. – Киев; Харьков: Нова Софт, 2010. – 144 с.
3. *Кирилюк М.Л.* Инволютивный синдром в клинической андрологии // Здоровье мужчины. – 2003. – № 3(6). – С. 42–43.
4. Рекомендации ISA, ISSAM, EAU, EAA и ASA: диагностика, лечение и мониторирование возрастного гипогонадизма у мужчин. Обзор // Ожирение и метаболизм. – 2010. – № 2. – С. 56–63.
5. *Bhasin S., Cunningham G.R., Hayes F.J. et al.* Testosterone therapy in men with androgen deficiency syndromes: an endocrine society clinical practice guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 2536–2559.
6. *Defay R., Papoz L., Barny S. et al.* Hormonal status and NIDDM in the European and Melanesian populations of New Caledonia: a case-control study. The CALedonia DIAbetes Mellitus (CALDIA) Study Group // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. – 1998. – Sep. 22(9). – P. 927–934.
7. *Dhatariya K., Nagi D., Jones T.H.* ABCD position statement on the management of hypogonadal males with type 2 diabetes // Pract. Diabetes Int. – 2010. – Vol. 27. – P. 408–412.
8. *Fernandez-Balsells M.M., Murad H.M., Lane M. et al.* Adverese effects of testosterone therapy in adult men: a systematic review and meta-analysis // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 95. – P. 2560–2575.
9. *Huhtaniemi I., Forti G.* Male late-onset hypogonadism: pathogenesis, diagnosis and treatment // Nature Reviews. Urology. – June 2011. – Vol. 8. – P. 335–344.
10. *Raynaud J.P.* Testosterone deficiency syndrome: treatment and cancer risk // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. – 2009. – Vol. 114. – P. 6–105.
11. *Simon D., Charles M.-A., Nahoul K.* Association between Plasma Total Testosterone and Cardiovascular Risk Factors in Healthy Adult Men: The Telecom Study // JCEM. – 1997. – Vol. 82(2). – P. 682–685.
12. *Stamler J., Neaton J.D.* The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT)—Importance Then and Now // JAMA. – 2008. – Vol. 300(11). – P. 1343–1345.
13. *Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O. et al.* Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study // Diabetes Care. – April 2000. – Vol. 23. – P. 490–494.
14. *Wang C., Nieschlag E., Swerdloff R. et al.* Investigation, treatment and monitoring of late-onset hypogonadism in males: ISA, ISSAM, EAU, EAA and ASA recommendations // Eur. J. Endocrinol. – 2008. – Vol. 159. – P. 507–514.
15. *Wu F.C.W., Tajar A., Beynon J.M. et al.* Identification of Late-onset hypogonadism in middle-aged and elderly men // N. Eng. J. Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 123–135.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 53 18.10.2013 18:11:50



Оценка взаимосвязи адипокинов и параметров углеводного и жирового обменов у больных акромегалией

А.Ф. Вербовой,
О.В. Косарева,
Л.А. Шаронова

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Акромегалия – тяжелое нейроэндокринное заболевание, обусловленное хронической гиперпродукцией соматотропного гормона. При данной патологии наблюдается нарушение различных видов метаболизма. Жировая ткань вырабатывает большое количество адипокинов, которые могут влиять на чувствительность к инсулину. Целью настоящего исследования является оценка взаимосвязи адипокинов с показателями углеводного и жирового обмена у пациентов с акромегалией в зависимости от активности заболевания.

Ключевые слова: акромегалия, адипокины, обмен жиров, обмен углеводов

Estimation of correlation between adipokines and parameters of carbohydrate and lipid metabolism in patients with acromegalia

A.F. Verbovoy, O.V. Kosareva, L.A. Sharonova

Samara State Medical University

Akromegaliya is a serious neuroendocrine desease caused by chronic hyperproduction of somatotropic hormone. At this pathology abnormality of different metabolic types is observed. Adipose tissue release a large number of adipokines that can influence on insulin sensitivity. The Aim of This Study is to estimate the relationship between adipokines and indicators of carbohydrate and lipid metabolism in patients with akromegaliya according to disease activity.

Key words: acromegalia, adipokines, lipid metabolism, carbohydrate metabolism

endocrinologia_3_2013_panton.indd 54 18.10.2013 18:11:50

Акромегалия является тяжелым нейроэндокринным заболеванием, обусловленным хронической гиперпродукцией соматотропного гормона (СТГ). Акромегалию характеризует нарушение различных видов метаболизма, среди которых нарушение липидного и углеводного обменов являются наиболее клинически значимыми [1]. Инсулинорезистентность и избыточная масса тела сопровождают нарушения углеводного обмена при акромегалии [2, 3]. Сама жировая ткань в настоящее время рассматривается как эндокринный орган, вырабатывающий большое количество гормонально-активных веществ – адипокинов, которые могут влиять на чувствительность к инсулину и играть роль в развитии нарушений углеводного обмена [4]. В то же время роль этих адипокинов в нарушении метаболизма у больных с акромегалией остается недостаточно изученной.

Цель исследования – оценить взаимосвязь адипокинов с показателями углеводного и жирового обмена у пациентов с акромегалией в зависимости от активности заболевания.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Был обследован 61 пациент с акромегалией – 19 мужчин и 42 женщины, средний возраст – 57,9±2,1 лет. Из них в активной стадии заболевания было 34 пациента, длительность акромегалии – 5,31±0,93 года. В ремиссии заболевания было 27 пациентов, длительность акромегалии – 14,1±3,8 года. В контрольную группу вошли 25 человек, средний возраст – 51,32±2,03 года. Об активности акромегалии судили по уровням соматотропного гормона и инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Всем обследуемым проводилось исследование антропометрических показателей, о наличии ожирения судили по показателю индекса массы тела (ИМТ) = вес (кг)/рост ($м^2$). С помощью полуавтоматического анализатора «Screen master plus», Hospitex (Швейцария) определялись следующие биохимические показатели крови: общий холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеидов высокой плотности (ХЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ХЛПНП), рассчитывался коэффициент атерогенности [(ХС-ЛПВП)/ЛПВП]. Состояние углеводного обмена оценивалось по уровню гликемии в плазме венозной крови натощак глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Кроме того, исследовался уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) методом иммуноферментного анализа на аппарате «Axsym» (Abbot, Германия). По показателю HOMA-IR (ИРИ-гликемия натощак/22,5) оценивалась инсулинорезистентность. Уровни лептина и адипонектина определялись на микропланшетном ридере «Expert plus», Asys (Австрия). Результаты исследования были обработаны с применением различных методов параметрической и непараметрической статистики. Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 11,5 (SPSS Inc., США). Рассчитывались среднее арифметическое значение (*M*), средняя ошибка среднего арифметического (±*m*). Статистически значимыми считали различия между группами $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке антропометрических показателей было выявлено, что 28 пациентов с акромегалией имели ИМТ менее 30, а у 33 больных ИМТ превышал 30. При сравнении с группой контроля (26,28±0,62), обследованные с акромегалией имели значимо более высокий показатель ИМТ. В стадии ремиссии он составил 29,71±0,84 ($p_{0-1}<0,005$), что соответствовало избыточной массе тела, а в активной стадии акромегалии – 32,36±0,94 ($p_{0-2}<0,001$) – I степени ожирения. Статистически значимо ИМТ у больных с акромегалией в активной стадии и в ремиссии не различались ($p_{1-2}=0,051$).

Как видно из табл. 1, уровни общего холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой и низкой плотности, коэффициента атерогенности у всех пациентов независимо от стадии болезни не отличались от контрольных значений ($p>0,05$).

Были выявлены прямые корреляции между уровнем общего холестерина и уровнями ТГ ($r=0,859$, $p<0,001$), ЛПНП ($r=0,946$, $p<0,001$) и коэффициентом атерогенности ($r=0,961$, $p<0,001$), а также отрицательная корреляция между уровнем общего холестерина и ХЛПВП ($r=-0,779$, $p<0,001$).

Таблица 1. Показатели липидного профиля у пациентов с акромегалией в зависимости от активности заболевания

Параметр	Контроль	Акромегалия	
		ремиссия	активная стадия
	0	1	2
Общий холестерин, мг/дл	209,56±3,97	226,48±9,13 $p>0,05$	220,65±5,93 $p>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
ТГ, мг/дл	139,48±7,98	135,07±10,27 $p>0,05$	132,0±7,51 $p>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
ХЛПВП, мг/дл	42,16±0,31	40,56±0,84 $p>0,05$	40,82±0,55 $p>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
ХЛПНП, мг/дл	141,23±3,9	158,24±8,15 $p>0,05$	153,42±5,12 $p>0,05$ $p_{1-2}>0,05$
Коэффициент атерогенности	3,99±0,12	4,79±0,41 $p>0,05$	4,5±0,23 $p>0,05$ $p_{1-2}>0,05$

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: p – различия с контролем; p_{1-2} – различия между группами больных в ремиссии и активной стадии акромегалии.

Нами была проведена оценка показателей углеводного обмена у больных с акромегалией в зависимости от стадии активности заболевания.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 55 18.10.2013 18:11:50

Таблица 2. Показатели углеводного обмена у больных с акромегалией в зависимости от активности заболевания

Параметр	Контроль 0	Акромегалия	
		ремиссия 1	активная стадия 2
Гликемия, ммоль/л	4,42±0,1	5,11±0,16 p<0,001	5,59±0,23 p<0,001 p_{1-2}>0,05
Инсулин, мкЕд/мл	8,04±0,33	9,03±0,95 p>0,05	19,14±2,68 p<0,001 p_{1-2}<0,001
HOMA-IR	1,58±0,08	2,1±0,32 p>0,05	4,73±0,71 p<0,001 p_{1-2}<0,001

Таблица 3. Уровни адипонектина и лептина у мужчин с акромегалией в зависимости от активности заболевания

Параметр	Контроль 0	Акромегалия	
		ремиссия 1	активная стадия 2
Адипонектин, мкг/мл	10,98±0,13	10,83±1,18 p>0,05	12,3±0,9 p<0,05 p_{1-2}>0,05
Лептин, нг/мл	4,91±0,61	6,13±1,11 p>0,05	9,46±2,4 p<0,05 p_{1-2}>0,05

Таблица 4. Уровни адипонектина и лептина у женщин с акромегалией в зависимости от активности заболевания

Параметр	Контроль 0	Акромегалия	
		ремиссия 1	активная стадия 2
Адипонектин, мкг/мл	11,58±0,52	11,09±0,67 p>0,05	11,4±0,55 p>0,05 p_{1-2}>0,05
Лептин, нг/мл	10,82±0,95	17,55±2,83 p<0,05	24,09±4,12 p<0,005 p_{1-2}>0,05

Было выявлено (табл. 2), что все больные имели показатели гликемии, соответствующие нормальным значениям. Как у пациентов в ремиссии (5,11±0,16 ммоль/л, p_{0-1}<0,001), так и в активной стадии акромегалии (5,59±0,23 ммоль/л, p_{0-2}<0,001) гликемия была достоверно выше, чем у пациентов в контроле (4,42±0,1 ммоль/л).

У пациентов в активной стадии акромегалии было выявлено достоверное повышение инсулинорезистентности (HOMA-IR 4,73±0,71), как по сравнению с контролем (HOMA-IR 1,58±0,08, p_{0-2}<0,001), так и с пациентами в стадии ремиссии (HOMA-IR 2,1±0,32, p_{1-2}<0,001).

Обследованные с акромегалией имели и более высокий уровень инсулина в крови по сравнению с контролем (8,04±0,33 мкЕд/мл), однако достоверное превышение было выявлено только у больных в активной стадии – 19,14±2,68 мкЕд/мл (p_{0-2}<0,001). Пациенты в активной стадии имели значимо более высокий уровень инсулина по сравнению с пациентами в ремиссии (9,03±0,95 мкЕд/мл, p_{1-2}<0,001).

Были выявлены прямые корреляции между уровнем инсулина и уровнями ИФР-1 (r=0,603, p<0,001), СТГ (r=0,365, p<0,01) и ТГ (r=0,264, p<0,05). Полученные данные позволяют предположить, что гиперинсулинемия и инсулинорезистентность обусловлены активностью акромегалии у данных пациентов [5].

Для оценки уровней адипонектина и лептина мы проанализировали полученные данные отдельно у мужчин и женщин.

Уровень адипонектина (табл. 3) у всех мужчин, независимо от стадии активности акромегалии, соответствовал диапазону нормальных значений, однако у больных в активной стадии (12,3±0,9 мкг/мл, p_{0-2}<0,05) он был достоверно выше, чем в контроле (10,98±0,13 мкг/мл). Концентрация лептина по сравнению с контролем (4,91 ±0,61 нг/мл) у всех мужчин была выше, но значимо она изменялась только у больных в активной стадии (9,46 ±2,4 нг/мл, p_{0-2}<0,05).

Содержание адипонектина (табл. 4), вне зависимости от активности заболевания, у женщин с акромегалией достоверно не отличалось от контрольных величин (p>0,05). Было установлено достоверное повышение концентрации лептина по сравнению с контролем у пациенток, как в ремиссию, так и в активную стадию акромегалии.

Была выявлена прямая корреляция адипонектина с ЛПВП (r=0,327, p<0,005) и отрицательные корреляции с уровнем холестерина (r=–0,421, p<0,001), ТГ (r=–0,361, p<0,002), ЛПНП (r=–0,384, p<0,001), коэффициентом атерогенности (r=–0,408, p<0,001). Видимо, нормальный уровень адипонектина, который обладает антиатерогенным и противовоспалительным эффектом, объясняет отсутствие выраженных атерогенных изменений липидного спектра у всех больных с акромегалией независимо от стадии активности.

У всех обследованных пациентов обнаружены прямые корреляции лептина с ИМТ (r=0,481, p<0,001), показателем HOMA-IR (r=0,494, p<0,001), уровнем инсулина (r=0,451, p<0,001), ИФР-1 (r=0,255, p<0,05) и длительностью акромегалии (r=0,399, p<0,01). Вероятно, лептин играет определенную роль в развитии инсулинорезистентности при акромегалии.

ВЫВОДЫ

- Выраженность инсулинорезистентности и компенсаторной гиперинсулинемии у больных с акромегалией определяются активностью заболевания.
- Концентрация адипонектина у больных акромегалией, независимо от стадии заболевания, остается в диапазоне нормальных значений.
- Повышение уровня лептина наблюдалось у всех больных с акромегалией и зависело от активности заболевания; у женщин с активной стадией акромегалии повышение концентрации лептина было наиболее значительным.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 56 18.10.2013 18:11:50

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор, врач-эндокринолог, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России
E-mail: info@samsmu.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Марова Е.И., Белова Ю.Ю., Деев А.Д., Молитвословова Н.Н.* Состояние углеводного и липидного обмена при акромегалии. // Ожирение и метаболизм. – 2005. – № 2. – С. 19–25.
2. *Rose D., Clemmons D.* Growth hormone receptor antagonist improves insulin resistance in acromegaly // Growth Horm. IGF Res. – 2002. – Vol. 12, N 6. – P. 418–424.
3. *Kreze A., Kreze-Spirova E., Mikulecky M.* Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly // Braz. J. Med. Biol. Res. – 2001. – Vol. 34, N 11. – P. 1429–1433.
4. *Шварц В.* Жировая ткань как эндокринный орган // Пробл. эндокринол. – 2009. – Т. 55, № 1. – С. 38–44.
5. *Аметов А.С.* Избранные лекции по эндокринологии. – М.: Медицинское информационное агентство, 2009. – 496 с.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 57 18.10.2013 17:55:32

Проблемы гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом типа 2 на инсулинотерапии

А.С. Аметов,
Н.А. Черникова

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

Ключевые слова:
техника инъекций, сахарный диабет типа 2, гликемический контроль, инсулинотерапия

Техника введения лекарственного препарата пациентам с сахарным диабетом типа 2 оказывает большое влияние на его терапевтические свойства. Огромное количество скрытых ошибок и проблем у пациентов, получающих инсулин, заключаются именно в отсутствии знаний и навыков правильной техники инъекций.

Problems in glycemic control among patients with type 2 diabetes mellitus receiving insulin therapy

A.S. Ametov, N.A. Chernikova

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Key words:
injection techniques, type 2 diabetes mellitus, glycemic control, insulin therapy

Injection techniques for patients with type 2 diabetes mellitus pack a punch on therapeutic properties of medicament. The huge number of cover one's mistakes and problems observed in group of patients receiving insulin, was because of lack of knowledge and skills for correct injection techniques.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 58 18.10.2013 17:55:32

На страницах нашего журнала мы приводим результаты исследования, выполненного в 2011–2013 гг. по оценке состояния техники инъекций у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2). Не секрет, что техника введения лекарственного препарата может оказывать большое влияние на его терапевтические свойства. Первая группа экспертов, занимающихся изучением методик инъекции инсулина, была организована в июне 1997 г. в Страсбурге, Франция. Уже 13 лет ведутся исследовательские работы по изучению ключевых факторов, влияющих и определяющих правильную технику введения препарата. На основании накопленного материала на третьем съезде, прошедшем в Афинах (Греция) в сентябре 2009 г. были пересмотрены и подготовлены новые оптимальные международные рекомендации по выполнению инъекций инсулина, которые легли в основу создания в 2011 г. Российских национальных рекомендаций по технике инъекций. Актуальность создания и внедрения в практику данных рекомендаций не вызывает сомнений. Опубликованные результаты международного исследования TITAN по России свидетельствуют о следующей ситуации с техникой инъекций в нашей стране:

- 30,9% пациентов боятся инъекций инсулина при инициации;
- 88% пациентов используют длинные иглы;
- 19% инъекций в область живота и 29% инъекций в область бедра выполняются без формирования кожной складки;
- 55% пациентов отпускают складку раньше, чем вытаскивают иглу;
- 28% пациентов не получали от врача информацию о глубине введения иглы под кожу;
- 40% пациентов не получали от врача информацию о возможности индивидуального выбора длины иглы
- 22% пациентов не знают, что инъекции можно выполнять под углом 45°.

В связи с вышеизложенным было проведено собственное исследование, дизайн которого представлен на рис. 1.

В исследование было включено 30 пациентов с СД 2 со средним возрастом 65,7±8,74 лет и длительностью заболевания 9,72±6,14 лет. При включении в исследование всем пациентам были проведены исходное обследование и оценка проводимой сахароснижающей и сопутствующей терапии. Так, комбинированную терапию базальным инсулином и пероральными сахароснижающими препаратами (ПССП) получали 41% пациентов, 59% находились на базис-болюсной инсулинотерапии. Из сопутствующей терапии только 45% получали гипотензивную терапию, 10% – гиполипидемическую и 3% – фибринолитическую терапию. Исходный уровень HbA1c составлял 9±1,98%, дозы инсулина у пациентов на комбинированной терапии варьировали в диапазоне 0,2 МЕ на килограмм веса, а в группе пациентов на базис-болюсной инсулинотерапии – 0,65 МЕ на килограмм веса соответственно. Все пациенты были проанкетированы для выявления когнитивных нарушений, а также для оценки техники инъекций инсулина и причин гипогликемий. Были получены данные о том, что когнитивные нарушения выявлялись у пациентов со стажем СД более 7 лет. Никто из больных не помнил занятия в Школе диабета по технике инъекций. На рис. 2 представлены исходные данные оценки техники инъекций у пациентов с СД 2.

Из рис. 2 следует, что 88% включенных в исследование пациентов использовали длинные инсулиновые иглы 8–12,7 мм, что очень опасно и может приводить к внутримышечным инъекциям и необъяснимым гипогликемиям при введении инсулина в бедро или предплечье (табл. 1). При анализе приводимого международного исследования авторы подсчитали, что риск внутримышечного введения инсулина при использовании более длинных игл распределяется следующим образом:

4 мм vs. 5 мм в 5 раз;
4 мм vs. 6 мм в 14 раз;
4 мм vs. 8 мм в 38 раз;
4 мм vs. 12,7 мм в 109 раз.

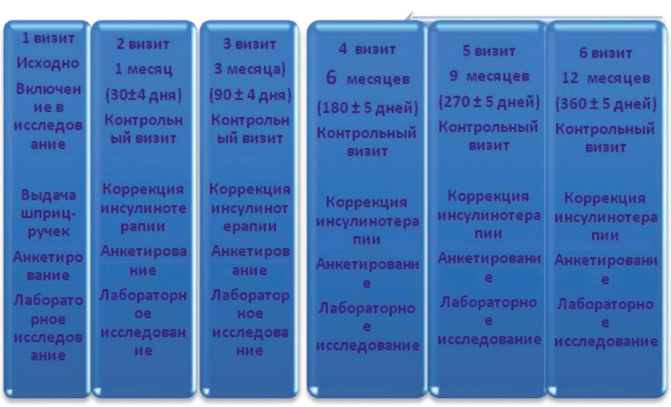


Рис. 1. Дизайн исследования по оценке состояния техники инъекций у пациентов с СД 2 (2011–2013 гг.)

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 59
18.10.2013 17:55:32

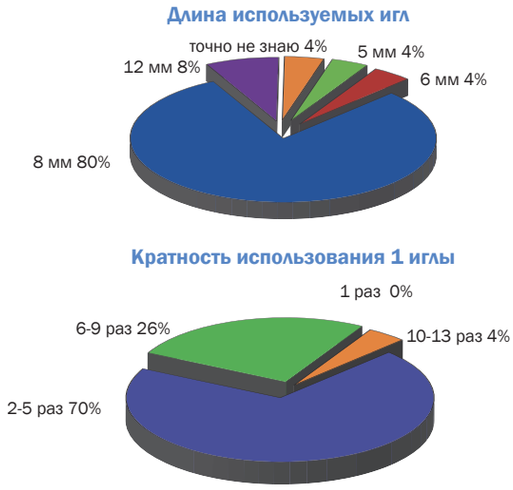


Рис. 2. Длина и кратность использования инсулиновых игл

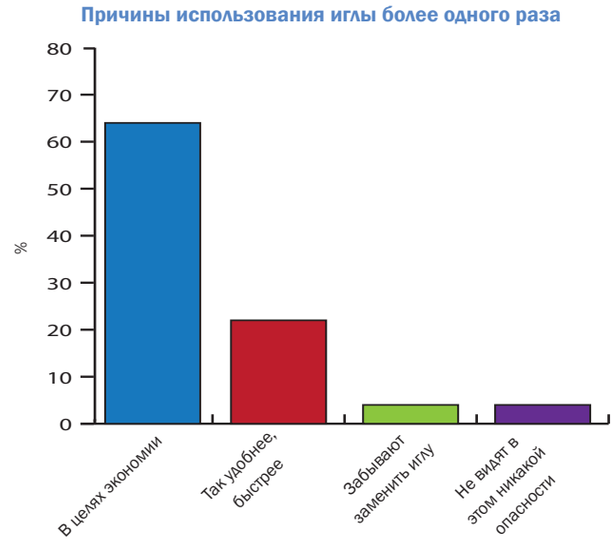


Таблица 1.

Угол 90° без кожной складки Расчетная глубина инъекции с 1208 измерений – все места инъекций			
Длина иглы	В/К	ПЖК	В/М
4 мм	0	1203	5
5 мм	0	1186	22
6 мм	0	1139	69
8 мм	0	1023	185
12,7 м	0	665	543

Отдельного внимания заслуживают данные, полученные при исходном обследовании в отношении липодистрофий. Большинство включенных в исследование пациентов никогда не слышали о том, что у них имеются липодистрофии. Однако при осмотре мест введения инсулина липодистрофии были выявлены у 42% пациентов. На рис. 3 представлены данные анкетирования пациентов о том, выполняют ли они инъекции в измененные участки кожи.

Из данных, представленных на рис. 4, видно, что почти половина пациентов с липодистрофией продолжает выполнять инъекции в измененные участки кожи.

В данной статье представлены результаты обследования включенных в исследование больных через 12 мес наблюдения. Все пациенты были обучены в нашей Школе диабета по структурированной программе для СД 2. После включения в исследование пациенты были переведены на инсулины производства ОАО «Фармстандарт», Россия: Биосулин® Р и Биосулин® Н с выдачей им новых шприц-ручек БиоматикПен.

На визите включения и последующих контрольных визитах дополнительно обсуждали темы, посвященные технике инъекций: как и куда нужно выполнять инъекции, в какое время и под каким углом это следует делать, какие инсулиновые иглы безопасны.

За 12-месячное наблюдение увеличилась доля пациентов, получающих сопутствующую терапию, направленную на достижение многофакторного контроля СД 2. Гипотензивная терапия была инициирована у 88% пациентов, у 83% – гиполипидемическая и у 8% – фибринолитическая. Уровень HbA1c снизился до 7,2%, претерпели изменение и дозы инсулина. Так, через 12 мес наблюдения доза базального инсулина у пациентов на комбинированной терапии составила 0,45 МЕ на килограмм веса, а доза базис-болюсной терапии – 0,8 МЕ на килограмм веса соответственно. Хочется обратить особое внимание на то, что годовая прибавка веса на фоне титрации доз инсулина составила 2,1±0,45 кг (рис. 4).

Кроме того, к 12-му месяцу наблюдения нами были проанализированы цели многофакторного контроля СД 2 у включенных в исследование пациентов по достижению целевых значений HbA1c, АД, ЛПНП (рис. 5).

Из рис. 5 следует, что только 3% наших пациентов достигли установленных целей многофакторного контроля, необходимых для успешной терапии СД 2. Конечно, полученные данные хочется сравнить с подобными результатами в мире. В таблице 2 представлены результаты подобных наблюдений в Европе, Латинской Америке и в мире.

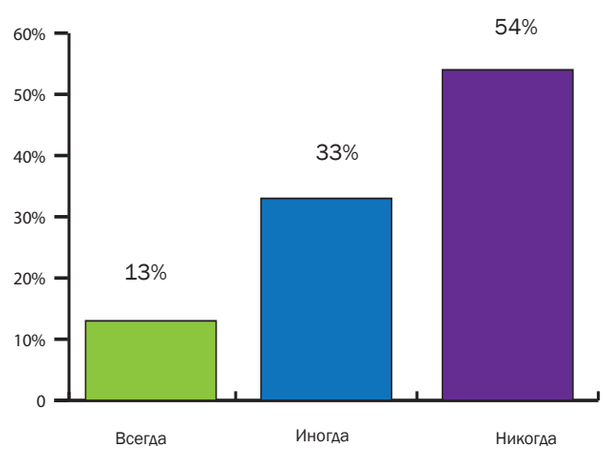


Рис. 3. Выполнение инъекций в измененные участки кожи

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 60
18.10.2013 17:55:33

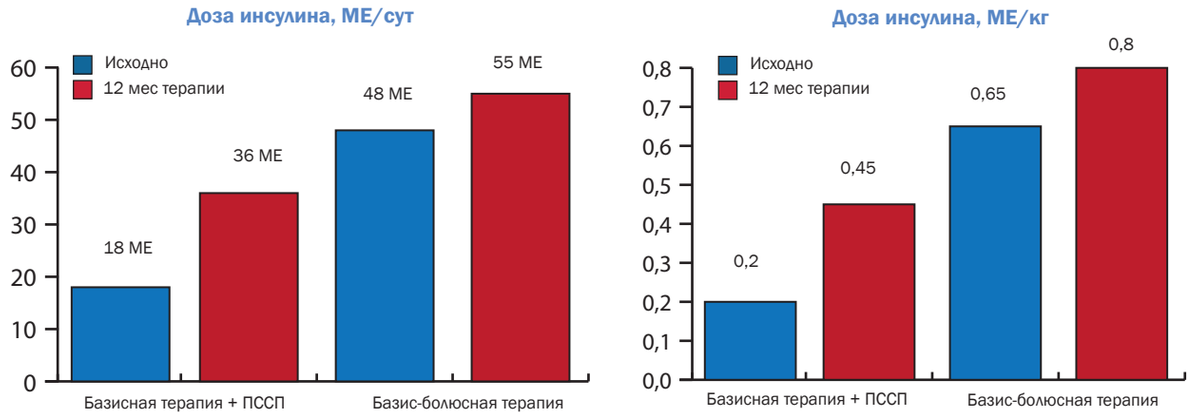


Рис. 4. Исследование «Изучение взаимосвязи средств ведения и техники инъекций у пациентов с СД 2». Прививка в весе за 12 мес наблюдения составила 2,1±0,45 кг

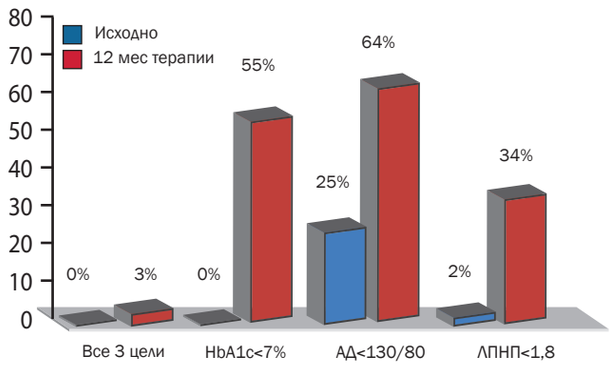


Рис. 5. Исследование «Изучение взаимосвязи средств ведения и техники инъекций у пациентов с СД 2» Соответствие целям многофакторного контроля СД 2

Таблица 2. IDMPS - СД 2. Соответствие целям многофакторного контроля в мире [J. Chan et al. // Diabetes Care. - 2009. - Vol. 32 (N 2). - P. 227-233.]

	Пациенты, %			
	Азия	Восточная Европа	Латинская Америка	Все регионы
HbA1c < 7%	37,3	36,0	36,0	**36,4**
Артериальное давление <130/80 мм.рт.ст	21,8	12,0	22,1	**19,2**
Холестерин ЛПНП < 2,5 ммоль\л	37,0	25,5	31,6	**33,2**
Все три цели лечения	4,7	1,3	3,8	**3,6**

В табл. 2 показано, что результаты достижения 3-х точек многофакторного контроля схожи с полученными нами данными, в целом по миру они получены у 3,6% пациентов, а в Восточной Европе – всего лишь у 1,3%.

Огромную роль в успешном управлении СД 2 у пациентов, получающих инсулин, играет техника инъекций. За 12 мес наблюдения и обучения (рис. 6) почти в 2 раза снизился процент пациентов, использующих длинные иглы.

Короткие иглы длиной 4–5 мм имеют ряд преимуществ перед иглами средней длины (6–8 мм) и длинными иглами (10–12,7 мм), так как техника выполнения инъекций более проста и не требует формирования кожной складки, инъекции выполняются под углом 90° к поверхности кожи. При выполнении инъекций иглами средней длины (6–8 мм) необходимо формировать кожную складку. Инъекции длинными иглами 10–12,7 мм имеют максимальный риск внутримышечного введения инсулина по сравнению с иглами меньшей длины, поэтому инъекции выполняются в кожную складку под углом 45°. Короткие иглы меньше травмируют подкожно-жировую клетчатку, что в дальнейшем снижает риск развития липогипертрофий в местах инъекций.

Длительное наблюдение в течение 12 мес позволило более детально обозначить основные ошибки, приводящие к развитию гипогликемических состояний (рис. 7). К основным можно отнести неправильный подсчет углеводов, неверное дозирование инсулина, несоблюдение временного интервала между приемом пищи и инъекцией. Наибольшее количество ошибок совершали пациенты с когнитивными нарушениями. Это позволяет сделать вывод, что данная категория больных нуждается в специальных облегченных программах обучения с готовыми фиксированными рекомендациями по питанию и дозированию инсулина с последующей возможностью регулярного наблюдения у специалистов.

После обучения изменилась и доля пациентов, выполняющих инъекции в зоны липодистрофий: так, к концу наблюдения уже 75% пациентов не вводили инсулин в измененные участки кожи.

Сегодня накоплено множество интересных фактов о том, как инъекции в измененные участки кожи (в область липодистрофий) могут влиять на контроль СД. На рис. 8 приведен пример суточного мониторирования пациента, вводившего инсулин сначала в область липодистрофии (рис. 8а), а затем – в здоровую зону (рис. 8б).

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 61
18.10.2013 17:55:33

Длина используемой инсулиновой иглы

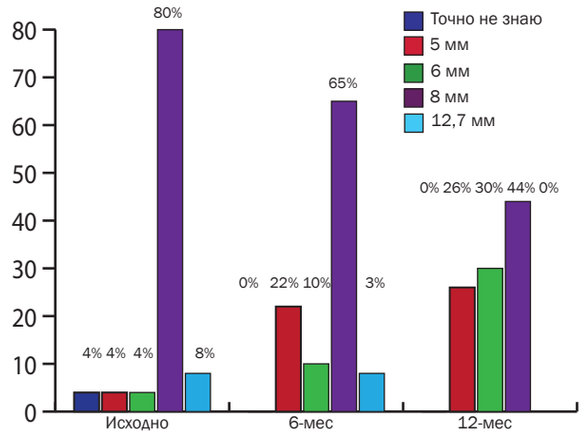


Рис. 6. Изучение взаимосвязи средств введения и техники инъекций у пациентов с СД 2

Основные причины, приводящие к гипогликемиям за 12 мес наблюдения

Рис. 7. Основные причины, приводящие к гипогликемиям за 12 месяцев наблюдения

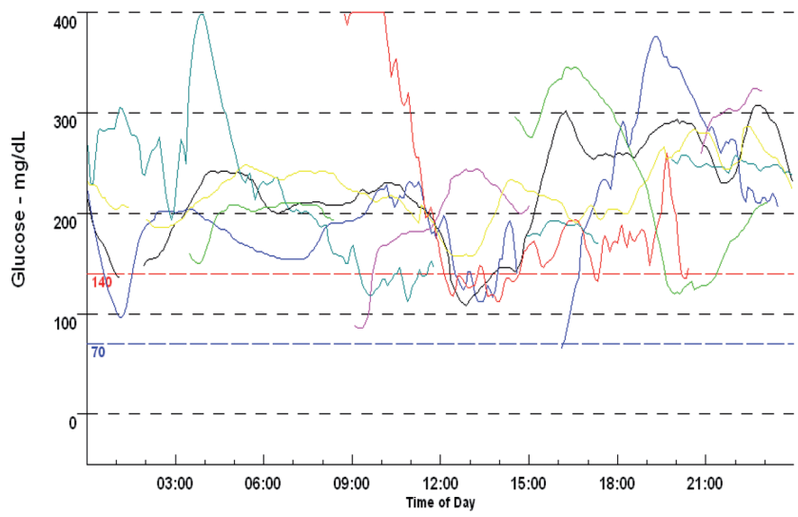


Рис. 8а. Введение инсулина в зону липодистрофии

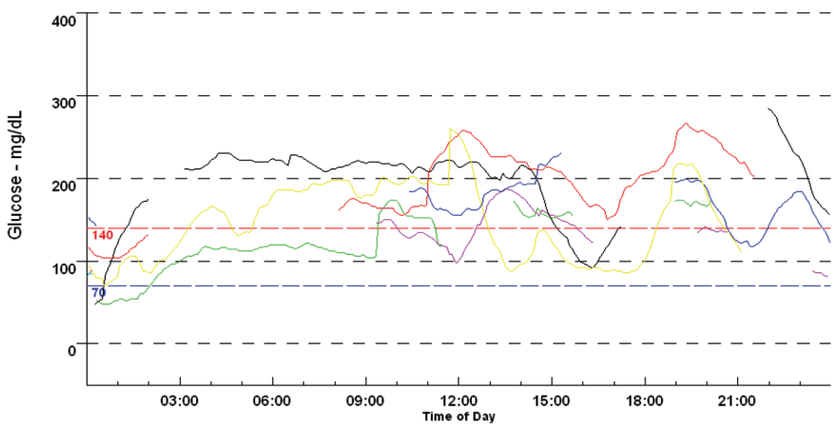


Рис. 8б. Введение инсулина в здоровую анатомическую зону

Таким образом, на основании накопленных данных и собственного опыта можно сделать вывод о том, что вид инъекционного препарата очень важен для достижения успешного управления СД, но не менее важна техника инъекции. Огромное количество скрытых ошибок и проблем у пациентов с СД 2, получающих инсулин, заключаются в отсутствии знаний и навыков правильной техники инъекций.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 62 18.10.2013 17:55:33

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: endocrine@mtu-net.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Strauss K., De Gols H., Hannet I. et al.* A pan-European epidemiologic study of insulin injection technique in patients with diabetes // Pract. Diabetes Int. – 2002. – Vol. 19. – P. 71–76.
2. *Martinez L., Consoli S.M., Monnier L. et al.* Studying the Hurdles of Insulin Prescription (SHIP): development, scoring and initial validation of a new self-administered questionnaire // Health Qual. Life Outcomes. – 2007. – Vol. 5. – P. 53.
3. *Cefalu W.T., Mathieu C., Davidson J. et al.,* OPTIMIZE Coalition. Patients' perceptions of subcutaneous insulin in the OPTIMIZE study: a multicenter follow-up study // Diabetes Technol. Ther. – 2008. – Vol. 10. – P. 25–38.
4. *Davidson M.* No need for the needle (at first) // Diabetes Care. – 2008. – Vol. 31. – P. 2070–2071.
5. *Reach G.* Patient non-adherence and healthcare-provider inertia are clinical myopia // Diabetes Metab. – 2008. – Vol. 34. – P. 382–385.
6. *Genev N.M., Flack J.R., Hoskins P.L. et al.* Diabetes education; whose priorities are met? // Diabet. Med. – 1992. – Vol. 9. – P. 475–479.
7. *Klonoff D.C.* The pen is mightier than the needle (and syringe) // Diabetes Technol. Ther. – 2001. – Vol. 3. – P. 631–633.
8. *Heinemann L., Hompesch M., Kapitza C. et al.* Intra-dermal insulin lispro application with a new microneedle delivery system led to a substantially more rapid insulin absorption than subcutaneous injection // Diabetologia. – 2006. – Vol. 49. – P. 755, abstract 1014.
9. *DiMatteo R.M., DiNicola D.D.* Achieving patient compliance // The Psychology of Medical Practitioner's Role. – Oxford: Pergamon Press, 1982.
10. *Joy S.V.* Clinical pearls and strategies to optimize patient outcomes // Diabetes Educ. – 2008. – Vol. 34. – P. 54S–59S.
11. *Seyoum B., Abdulkadir J.* Systematic inspection of insulin injection sites for local complications related to incorrect injection technique // Trop. Doct. – 1996. – Vol. 26. – P. 159–161.
12. *Gibney M.A., Arce C.H., Byron K.J., Hirsch L.J.* Skin and subcutaneous adipose layer thickness in adults with diabetes at sites used for insulin injections: implications for needle length recommendations // Curr. Med. Res. Opin. – 2010. – Vol. 26. – P. 1519–1530.
13. *Frid A., Hirsch L., Gaspar R. et al.* New injection recommendations for patients with diabetes. – 2010.
14. *Майоров А.Ю., Мельникова О.Г.* Национальные рекомендации для медицинских работников по технике инъекций при лечении сахарного диабета. – М., 2011.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 63 18.10.2013 17:55:33

Влияет ли тяжелая гипогликемия на развитие микроангиопатии при сахарном диабете типа 1: анализ базы данных исследования DCCT «Исследование по контролю диабета и его осложнений»

Э.С. Килпатрик[1], А.С. Ригби[2], С.Л. Аткин[3], Б.М. Фрир[4]

[1] Отделение клинической биохимии Халлской королевской больницы, Великобритания
[2] Академическое отделение кардиологии Халлского университета, Великобритания
[3] Диабетологическое отделение Медицинской школы Халла и Йорка, Великобритания
[4] Диабетологическое отделение Эдинбургской королевской больницы Эдинбург, Великобритания

Цель. Тяжелая гипогликемия может усугублять микро- и макроангиопатические проявления сахарного диабета. Данные, полученные в исследовании DCCT «Исследование по контролю диабета и его осложнений», подвергнуты повторному анализу, чтобы выяснить, влияет ли частота возникновения тяжелой гипогликемии на возникновение и прогрессирование ретинопатии или нефропатии у пациентов сахарным диабетом типа 1.

Методы. Для оценки риска появления (или прогрессирования) диабетической ретинопатии и нефропатии проведено исследование связи исходного уровня HbA1c и среднего его уровня на протяжении исследования с частотой эпизодов тяжелой гипогликемии 2-ступенчатым методом линейного множественного регрессионного анализа.

Результаты. Средний уровень HbA1c в процессе наблюдения и/или его исходный уровень в начале исследования оказались независимыми предикторами ретинопатии и нефропатии как при интенсивном, так и при традиционном лечении пациентов (p<0,001).

Однако количество гипогликемических эпизодов не повлияло на ценность HbA1c как предиктора ретинопатии [отношение шансов (доверительный интервал (ДИ) 95%) 0,99 (0,96–1,01), p=0,51 для пациентов, которым проводилось интенсивное лечение, и ДИ 95% 0,94 (0,89–1,00), p=0,05 для пациентов, которым проводилось традиционное лечение] и нефропатии [ДИ 95% 0,98 (0,95–1,01), p=0,48 и 1,03 (0,98–1,10), p=0,17 соответственно].

Заключение. По частоте эпизодов тяжелой гипогликемии невозможно предсказывать риск возникновения ретинопатии или нефропатии в обеих сравнивавшихся в исследовании DCCT группах пациентов независимо от уровня HbA1c.

Ключевые слова: гликированный гемоглобин, гипогликемия, нефропатия, ретинопатия, сахарный диабет типа 1

Does severe hypoglycaemia influence microvascular complications in type 1 diabetes? An analysis of the Diabetes Control and Complications Trial database

E.S. Kilpatrick[1], A.S. Rigby[2], S.L. Atkin[3] и B.M. Frier[4]

[1] Department of Clinical Biochemistry, Hull Royal Infirmary, UK
[2] Academic Department of Cardiology, University of Hull, UK
[3] Department of Diabetes, Hull York Medical School, Hull, UK
[4] Department of Diabetes, Royal Infirmary of Edinburgh, Edinburgh, UK

Aims. Severe hypoglycaemia may have a role in aggravating micro- and macrovascular disease in diabetes. Data from the Diabetes Control and Complication Trial have been reanalysed to ascertain whether the frequency of severe hypoglycaemia exerted an influence on the development and progression of retinopathy or nephropathy in people with Type 1 diabetes.

Methods. Using binary longitudinal multiple logistic regression, HbA1c at study baseline, mean HbA1c throughout the study and the number of severe hypoglycaemic episodes during the trial were compared to examine the risk of development – progression of retinopathy and nephropathy.

Results. Average HbA1c during the study and – or HbA1c at baseline were independently predictive of retinopathy and nephropathy both in the intensively and the conventionally treated patients (all P J 0.001). However, the number of hypoglycaemic episodes did not add to HbA1c in predicting retinopathy [odds ratio (95% CI) 0,99 (0,96–1,01), p=0,51 in intensively treated patients, 0,94 (0,89–1,00), p=0,05, conventional] or nephropathy [odds ratio (95% CI) 0,98 (0,95–1,01), p=0,48 intensive, 1,03 (0,98–1,10), p=0,17 conventional].

Conclusions. The frequency of exposure to severe hypoglycaemia did not predict a different risk of developing retinopathy or nephropathy in either treatment group of the Diabetes Control and Complications Trial at any given HbA1c.

Key words: glycated haemoglobin, hypoglycaemia, nephropathy, retinopathy, type 1 diabetes

Diabet. Med. – 2012. – Vol. 29. – P. 1195–1198.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 64 18.10.2013 17:55:33

ВВЕДЕНИЕ

Основным препятствием на пути достижения оптимального уровня глюкозы в крови у пациентов сахарным диабетом (СД) является опасность развития гипогликемии. Как показали Исследование по контролю диабета и его осложнений (DCCT – Diabetes Control and Complications Trial) у пациентов с сахарным диабетом типа 1 (СД 1) и Британское проспективное исследование сахарного диабета (UKPDS – UK Prospective Diabetes Study) у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) между повышением уровня глюкозы в крови и риском развития или прогрессирования диабетической ретинопатии, нефропатии и невропатии существует экспоненциальная зависимость [1–4]. Согласно данным этих исследований, трудность лечения пациентов с СД состоит в том, чтобы поддержать уровень глюкозы в крови, близкий к нормальному, и избежать при этом развития гипогликемии [5].

Нейрогликопенический эффект гипогликемии хорошо известен и его последствия у пациентов СД 1 варьируются от физиологических колебаний в качестве жизни, влиянии на способность вождения автомобиля и работоспособность до существенного нарушения физического состояния [6] и даже случаев смерти [7]. Относительно недавно в рамках исследований ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes – Исследование по контролю риска развития сердечно-сосудистых заболеваний при СД 2) и ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation – Изучение снижения артериального давления при помощи фиксированных комбинаций малых доз периндоприла с эндопамидом и интенсивного контроля содержания глюкозы в крови при помощи гликлазида медленного высвобождения для предотвращения сосудистых заболеваний у лиц группы высокого риска, страдающих СД 2) была предпринята попытка выяснения механизмов развития микроангиопатии и связанных с ней осложнений, обусловленных гипогликемией у пациентов с СД 2 [10, 11]. Кроме того, интерес исследования ADVANCE связан с выявленным повышением в 1,8 раза риска появления или усугубления диабетической нефропатии или ретинопатии на фоне гипогликемии [12]. Это говорит о том, что тяжелая гипогликемия может ускорить развитие как макро-, так и микроангиопатии у пациентов с СД 2.

Высказано предположение о механизмах взаимосвязи тяжелой гипогликемии и прогрессированием макро- и микроангиопатии [13]. Полагают, что в патогенезе развития микроангиопатии повышенное образование свободных радикалов играет роль связующего звена [14]. Гипогликемия способствует повышению содержания циркулирующих в крови маркеров воспаления [15–17] и образованию активных форм кислорода во время коротких эпизодов рикошетного повышения концентрации глюкозы в крови, возникающей после ее устранения [18].

По сравнению с СД 2 при СД 1 столь явной связи между гипогликемией и поражением сосудов нет, хотя недавно появились сообщения о прямой зависимости между частотой эпизодов тяжелой гипогликемии и тяжестью проявлений макроангиопатии [19]. Настоящее исследование выполнено с целью выяснить, имеется ли связь между гипогликемией и микроангиопатией при СД 1, оно выполнено на основании повторного анализа результатов обследования 1441 пациента, которые приняли участие в исследовании DCCT.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Данные

Нами были использованы имеющиеся в открытом доступе данные, полученные в исследовании DCCT, хранящиеся в Национальном институте лечения сахарного диабета и заболеваний почек (NIDDK). Эти данные были собраны в результате 9-летнего наблюдения 1441 больного СД 1. Они содержат информацию о результатах интенсивного и обычного лечения нарушений содержания глюкозы в крови и о частоте осложнений СД, связанных с микроангиопатией [1]. При рандомизации пациенты были распределены на 2 группы. У лиц, которым проводилась первичная профилактика (n=726), признаки ретинопатии при фотографическом исследовании глазного дна отсутст-вовали, а количество альбумина, выведенного за сутки с мочой, составило <40 мг (скорость экскреции – 28 мкг/мин). У тех, кому проводилась вторичная профилактика (n=715), отмечены минимальные проявления ретинопатии, а содержание альбумина в моче составило <200 мг/сут (скорость экскреции – 140 мкг/мин).Пациенты были рандомизированы на 2 группы: для проведения им интенсивного (n=711) или стандартного (n=730) лечения.

Критерии гипогликемии и микроангиопатии

Эпизод тяжелой гипогликемии определяли как снижение содержания глюкозы в крови <2,78 ммоль/л (<50 мг/дл), при котором больной нуждался в посторонней помощи и который быстро удавалось купировать внутривенным введением глюкозы, глюкагона или приемом внутрь углеводов [20]. Обычно в течение года, по меньшей мере, 1 эпизод тяжелой гипогликемии был отмечен примерно у 27% пациентов в группе, получившей интенсивное лечение, и у 10% пациентов, получивших стандартное лечение. Под стойкой ретинопатией и ее прогрессированием понимали изменение относительно исходных данных на 3 балла или более по 25-балльной шкале [примененной в исследовании EDRTS (Early Diabetic Retinopathy Treatment Study)] при любых 2 последовательных обследованиях, проведенных специалистами в рамках исследования DCCT [1]. При 9-летнем наблюдении стойкая ретинопатия развилась у 242 пациентов, из них 67 было проведено интенсивное лечение. Нефропатию определяли как альбуминурию на уровне <40 мг в суточной моче (28 мкг/мин) при любом исследовании, выполненном в течение года.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 65 18.10.2013 18:12:35

Статистическая обработка данных

Влияние эпизодов тяжелой гипогликемии и других условий (ковариатов) на развитие микроангиопатии оценивали с помощью обобщенного оценочного уравнения с логит-регрессией [21, 22]. Метод оценки с помощью обобщенного уравнения логистической регрессии [23], включенный в пакет статистической обработки «Stata» [24], позволяет выявить корреляцию между результатами повторных измерений у одного и того же больного. Ковариатами, включенными в расчеты, были возраст в годах, пол, длительность заболевания до включения в DCCT в месяцах, исходный уровень HbA1c, средний уровень HbA1c в течение периода исследования, исходное систолическое артериальное давление, рандомизация на группу, получившую интенсивное и стандартное лечение, и тип профилактики (первичная или вторичная). Размер, направление и статистическую значимость взаимосвязей оценивали, определяя степень вероятности при 95% доверительном интервале. Степень вероятности соответствует относительному риску развития [25]. Для непрерывных измерений степень вероятности рассчитывали на единицу увеличения, например, изменение уровня HbA1c на 11 ммоль/моль (1%). Для качественных переменных одну из категорий принимали за референтную, равную 1,0. Номинальный уровень статистической значимости устанавливали на 5% (двусторонний критерий). Большее количество эпизодов тяжелой гипогликемии было ассоциировано с повышенным риском микроангиопатии. Поскольку один эпизод и более гипогликемии (по сравнению с отсутствием таковых) в ранее проведенном исследовании был ассоциирован с повышенным риском микроангиопатии [12], мы изучили влияние этого фактора у пациентов, включенных в DCCT.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 приведены исходные данные пациентов, у которых за время проведения исследования имели место эпизоды тяжелой гипогликемии, и пациентов, у которых таких эпизодов не было. У половины пациентов было насчитано 3788 эпизодов тяжелой гипогликемии (*n*=720). Медиана количества эпизодов составила 3 (межквартильный размах 1–6).

В табл. 2 показано влияние уровня HbA1c и количества эпизодов тяжелой гипогликемии на риск развития и прогрессирования ретинопатии и нефропатии у пациентов, получивших интенсивное и стандартное лечение, и в обеих группах вместе.

Последующий анализ с учетом только наличия или отсутствия эпизодов тяжелой гипогликемии (независимо от количества этих эпизодов) в период наблюдения в рамках исследования дали такой же результат (табл. 3).

За исключением случаев гипогликемии у пациентов, получавших стандартное лечение, анализ не выявил достаточных оснований для подтверждения роли эпизодов

Таблица 1. Исходные данные пациентов с тяжелой гипогликемией и без нее в ходе исследования

Признаки	Эпизоды гипогликемии			
	Не было (*n*=721)		≥1 (*n*=720)	
Возраст, лет	28	(23,33)	27	(21,32)
Длительность заболевания, мес	43	(23,99)	56	(30,117)
Исходный HbA1c, ммоль/моль	73	(62,85)	69	(60,84)
Систолическое АД, мм рт.ст.	114	(108,122)	116	(108,123)
Диастолическое АД (мм рт.ст.)	72	(68,72)	80	(74,84)
Пол, % мужчин	382	(53%)	379	(53%)
Интенсивное лечение	249	(35%)	462	(64%)
Стандартное лечение	472	(65%)	258	(35%)

Примечание. Переменные признаки усреднены (между 25-м и 75-м центилем); неизменяемые показатели даны в процентах.

Таблица 2. Зависимость между количеством эпизодов тяжелой гипогликемии и риском микроангиопатических осложнений

Осложнение	Группа, получившая интенсивное лечение		Группа, получившая стандартное лечение		Суммарные данные	
	ОШ (ДИ 95%)	*p*	ОШ (ДИ 95%)	*p*	ОШ (ДИ 95%)	*p*
Ретинопатия						
Исходный HbA1c	1,27 (1,13–1,43)	<0,001	1,37 (1,25–1,50)	<0,001	1,44 (1,30–1,59)	<0,001
Средний HbA1c	1,47 (1,22–1,78)	<0,001	1,20 (1,07–1,35)	0,007	1,51 (1,31–1,74)	<0,001
Число эпизодов гипогликемии	0,99 (0,96–1,01)	0,51	0,94 (0,89–1,00)	0,05	0,97 (0,94–1,00)	0,06
Нефропатия						
Исходный HbA1c	1,11 (0,96–1,30)	0,19	1,23 (1,07–1,42)	0,003	1,21 (1,04–1,40)	0,011
Средний HbA1c	1,46 (1,16–1,84)	0,001	1,33 (1,11–1,58)	0,001	1,58 (1,28–1,96)	<0,001
Число эпизодов гипогликемии	0,98 (0,95–1,01)	0,48	1,03 (0,98–1,10)	0,17	0,99 (0,95–1,03)	0,81

Примечание. Здесь и в табл. 3: ковариатами, включенными в расчет, были: возраст (лет); пол; длительность заболевания до включения в DCCT (мес); изменение исходного HbA1c на 11 ммоль/моль (1%); средний уровень HbA1c в течение исследования; исходное систолическое артериальное давление (мм рт.ст.); тип лечения (интенсивное или стандартное); тип профилактики (первичная или вторичная).

endocrinologia_3_2013_panton.indd 66 18.10.2013 18:12:35

Таблица 3. Зависимость между наличием эпизодов тяжелой гипогликемии и риском микроангиопатических осложнений

Осложнение	Группа, получившая интенсивное лечение		Группа, получившая стандартное лечение		Суммарные данные	
	ОШ (ДИ 95%)	*p*	ОШ (ДИ 95%)	*p*	ОШ (ДИ 95%)	*p*
Ретинопатия						
Исходный HbA1c	1,25 (1,11–1,42)	<0,001	1,37 (1,24–1,50)	<0,001	1,32 (1,23–1,43)	<0,001
Средний HbA1c	1,50 (1,24–1,82)	<0,001	1,19 (1,04–1,35)	0,007	1,30 (1,17–1,44)	<0,001
Число эпизодов гипогликемии ≥1	1,26 (0,86–1,86)	0,23	0,65 (0,49–0,86)	0,003	0,84 (0,67–1,05)	0,13
Нефропатия						
Исходный HbA1c	1,10 (0,94–1,29)	0,19	1,23 (1,07–1,41)	0,002	1,18 (1,06–1,30)	0,001
Средний HbA1c	1,48 (1,17–1,87)	0,001	1,27 (1,06–1,53)	0,009	1,36 (1,18–1,57)	<0,001
Число эпизодов гипогликемии ≥1	0,98 (0,61–1,59)	0,46	0,86 (0,67–1,04)	0,47	0,92 (0,68–1,24)	0,61

тяжелой гипогликемии в развитии микроангиопатии или зависящей от дозы сахароснижающего препарата связи между количеством эпизодов тяжелой гипогликемии и риска развития микроангиопатий.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты анализа, проведенного на основании материалов исследования DCCT после стандартизации их по исходным показателям и среднему уровню HbA1c у каждого пациента за период наблюдения в рамках протокола, не подтвердили зависимости между наличием эпизодов тяжелой гипогликемии, а также частотой ее возникновения и развитием или прогрессированием диабетической ретинопатии и нефропатии у пациентов с СД 1. Отсутствие зависимости было косвенно подтверждено 2 ранее проведенными исследованиями данных, полученных в DCCT. В первом случае [26] повышенная вариабельность содержания глюкозы в крови оказалась независимым предиктором развития эпизодов тяжелой гипогликемии, но в другом [27] не была подтверждена связь между повышенными колебаниями содержания глюкозы и развитием микроангиопатических осложнений.

Однако отсутствие такой зависимости само по себе еще не позволяет полностью опровергнуть возможную зависимость между гипогликемией и прогрессированием микроангиопатии. Могло оказаться, что частота эпизодов тяжелой гипогликемии у пациентов, наблюдавшихся в исследовании DCCT, была недостаточной для того, чтобы можно было выявить связь с микроангиопатией в течение срока проведения исследования. К сожалению, в дальнейшем данные об эпизодах тяжелой гипогликемии не регистрировались с необходимой тщательностью при продолжении наблюдения за пациентами в рамках исследования EDIC (Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications), что не позволяет провести анализ за более длительный период [28]. Отрицательные результаты вряд ли обусловлены только недостаточной статистической мощностью исследования, так как, судя по нашим данным, даже при неблагоприятном сценарии – при отношении шансов для развития ретинопатии 0,84 (см. табл. 3), вероятность ложноотрицательного результата составляет меньше 35%.

Когда в исследовании ADVANCE было выявлено увеличение в 1,8 раза частоты развития или прогрессирования нефропатии или ретинопатии, статистически достоверно не удалось установить, имеется ли причинная связь между тяжелой гипогликемией и осложнениями СД, или выявленная склонность к эпизодам тяжелой гипогликемии означает только повышенный риск неблагоприятного исхода у больного [12]. В последнем случае ученые склонны полагать, что связь между тяжелой гипогликемией и микроангиопатией можно объяснить скорее наличием факторов риска: старший возраст и более длительное течение СД. Проведенный нами анализ свидетельствует в пользу такого мнения, так как, по нашим данным, у пациентов с СД 1 значительно более молодого возраста (в среднем 27 лет против 66) и меньшей длительностью заболевания (4 года против 8 лет), наблюдавшихся в исследовании DCCT, такая связь не была обнаружена.

В заключение отметим, что данные, полученные в исследовании DCCT, не подтвердили негативного влияния эпизодов гипогликемии на развитие микроангиопатии у пациентов с СД 1.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Нет конфликта интересов.

БЛАГОДАРНОСТИ

Исследование по контролю диабета и его осложнений (DCCT – Diabetes Control and Complications Trial) и его продолжение – исследование «Эпидемиология сахарного диабета и его осложнений» (EDIC – Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) были проведены группой ученых при поддержке грантов, выделенных Национальным институтом здравоохранения, с которым группа заключила контракты в соответствии с Генеральной программой Национального клинического научного центра NCCR. Мы выражаем благодарность ученым, проводившим исследования DCCT и EDIC, за публикацию своих результатов, что позволило независимым исследователям проводить их анализ и внести тем самым свой вклад в дело лечения больных СД 1.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 67 18.10.2013 18:12:35

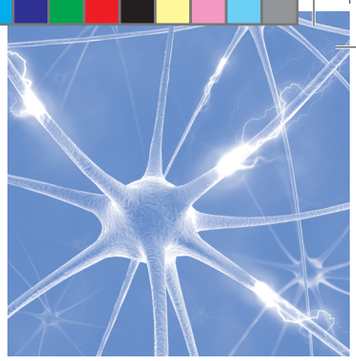
СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Килпатрик Эрик С. – профессор отделения клинической биохимии, Королевский госпиталь, Великобритания
E-mail: eric.kilpatrick@hey.nhs.uk

ЛИТЕРАТУРА

1. 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.
2. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial // Diabetes. – 1995. – Vol. 44. – P. 968–983.
3. 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.
4. *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 // Br Med J. – 2000. – Vol. 321. – P. 405–412.
5. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The absence of a glycemic threshold for the development of long-term complications: the perspective of the Diabetes Control and Complications Trial // Diabetes. – 1996. – Vol. 45. – P. 1289–1298.
6. *Frier B.M.* The incidence and impact of hypoglycemia in type 1 and type 2 diabetes // Diabetes Monitor. – 2009. – Vol. 21. – P. 210–218.
7. *Laing S.P., Swerdlow A.J., Slater S.D. et al.* The British Diabetic Association Cohort Study, II: cause-specific mortality in patients with insulin-treated diabetes mellitus // Diabet Med. – 1999. – Vol. 16. – P. 466–471.
8. *Jacobson A.M., Ryan C.M., Cleary P.A. et al.* Biomedical risk factors for decreased cognitive functioning in type 1 diabetes: an 18-year follow-up of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) cohort // Diabetologia. – 2010. – Vol. 54. – P. 1–11.
9. *Ryan C.M., Williams T.M., Finegold D.N. et al.* Cognitive dysfunction in adults with type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus of long duration: effects of recurrent hypoglycaemia and other chronic complications // Diabetologia. – 1993. – Vol. – 36. – P. 329–334.
10. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2545–2559.
11. The ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N Engl J Med. – 2008. – Vol. 358. – P. 2560–2572.
12. *Zoungas S., Patel A., Chalmers J. et al.* Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death // N Engl J Med. – 2010. – Vol. 363. – P. 1410–1418.
13. *Wright R.J., Frier B.M.* Vascular disease and diabetes: is hypoglycaemia an aggravating factor? // Diabetes Metabol Res Rev. – 2008. – Vol. 24. – P. 353–363.
14. *Brownlee M.* The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism // Diabetes. – 2005. – Vol. 54. – P. 1615–1625.
15. *Wright R.J., Newby D.E., Stirling D. et al.* Effects of acute insulin-induced hypoglycemia on indices of inflammation. Putative mechanism for aggravating vascular disease in diabetes // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1591–1597.
16. *Gogitidze J.N., Hedrington M.S., Briscoe V.J. et al.* Effects of acute hypoglycemia on inflammatory and pro-atherothrombotic biomarkers in individuals with type 1 diabetes and healthy individuals // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1529– 1535.
17. *Dandona P., Chaudhuri A., Dhindsa S.* Proinflammatory and pro-thrombotic effects of hypoglycemia // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 33. – P. 1686– 1687.
18. *Ceriello A., Esposito K., Piconi L. et al.* Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients // Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 1349–1354.
19. *Gimenez M., Gilabert R., Monteagudo J. et al.* Repeated episodes of hypoglycemia as a potential aggravating factor for preclinical atherosclerosis in subjects with type 1 diabetes // Diabetes Care. – 2011. – Vol. 34. – P. 198–203.
20. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Hypoglycemia in the Diabetes Control and Complications Trial // Diabetes. – 1997. – Vol. 46. – P. 271–286.
21. *Liang K., Zeger S.* Longitudinal data analysis using generalized linear models // Biometrika. – 1986. – Vol. 73. – P. 13–22.
22. *Diggle P.J., Heagerty P., Liang K-Y. et al.* Analysis of Longitudinal Data. Oxford: Oxford University Press, 2002.
23. *Horton N., Lipsitz S.* Review of software to fit generalized estimating equation regression models // Am Stat. – 1999. – Vol. 53. – P. 160–169.
24. StataCorp. L Stata Statistical Software, release 10. College Station, TX: Stata Corporation, 2007.
25. *Rigby A.S.* Statistical methods in epidemiology. III. The odds ratio as an approximation to the relative risk // Disabil Rehabil. – 1999. – Vol. 21. – P. 145–151.
26. *Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Goode K. et al.* Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes // Diabetologia. – 2007. – Vol. 50. – P. 2553– 2561.
27. *Kilpatrick E.S., Rigby A.S., Atkin S.L.* The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes // Diabetes Care. – 2006. – Vol. 29. – P. 1486–1490.
28. The Diabetes Control and Complications Trial Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT EDIC) Study Research Group. Long-term effect of diabetes and its treatment on cognitive function // N Engl J Med. – 2007. – Vol. 356. – P. 1842–1852.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 68 18.10.2013 18:12:35



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности гормонального метаболизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 и ишемической болезнью сердца

А.Ф. Вербовой,
Е.И. Ворожцова

ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ключевые слова: возрастной андрогенный дефицит, инсулинорезистентность, тестостерон, сахарный диабет типа 2, ишемическая болезнь сердца, ожирение, адипонектин, лептин, резистин

Обследован 81 мужчина в возрасте от 40 до 65 лет с ишемической болезнью сердца, сахарным диабетом типа 2 и их сочетанием. Выявлена выраженная гипотестостеронемия у больных всех групп и ее влияние на формирование инсулинорезистентности, атерогенной дислипидемии. У всех обследованных мужчин обнаружена выраженная инсулинорезистентность, которая сопровождается компенсаторной гиперинсулинемией, атерогенной дислипидемией. Во всех группах установлена гиперлептинемия, гиперрезистинемия и гипоадипонектинемия.

Features of a hormonal metabolism in men with diabetes mellitus type 2 and coronary heart disease

A.F. Verbovoy, E.I. Vorozhtsova **Samara State Medical University**

Key words: androgen deficiency in the aging male, insulin resistance, testicular hormone, type 2 diabetes mellitus, ischemic heart disease, obesity, adiponectin, leptin, resistin

81 men ranged in age from 40 to 81with ischemic heart disease, type 2 diabetes mellitus and both were examined. Significant hypotestosteronemia was revealed and it was fixed its influence at insulin resistance and atherogenic dislipidemy formation. The survey has found that all men had significant insulin resistance accompanied by compensatory hyperinsulinemia and atherogenic dyslipidemia. In all groups hyperleptinemia, hperresistinemia and hyperadiponectinemia was established.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 69 18.10.2013 18:12:35

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет типа 2 (СД 2) является одной из наиболее важных проблем здравоохранения. Основной причиной высокой инвалидизации и смертности этих больных является поражение сердечно-сосудистой системы. С возрастом у мужчин растет заболеваемость ишемической болезнью сердца (ИБС), развиваются функциональные изменения всей эндокринной системы, поэтому в большинстве случаев развитие СД 2 происходит одновременно со снижением секреции тестостерона [1]. Кроме того, в последнее время активно изучается взаимосвязь инсулинорезистентности, адипокинов и гормонально-метаболических показателей. Однако данные исследований по этому вопросу имеют неоднозначные результаты.

Цель исследования – оценить роль дефицита тестостерона в развитии инсулинорезистентности и его взаимосвязь с адипокинами у мужчин с СД 2 и ИБС.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследован 81 мужчина в возрасте от 40 до 65 лет. Все обследованные были разделены на 3 группы. 1-ю группу составили 26 пациентов с СД 2, средний возраст которых 51,88±1,69 года. Во 2-ю группу вошли 27 больных СД 2 и ИБС, средний возраст – 56,56±1,11 года. 3-ю группу составили 28 пациентов с ИБС, средний возраст которых – 57,32±0,81 года. Контрольная группа состояла из 15 практически здоровых мужчин, средний возраст которых был 20,73 ±0,33 года.

Диагноз «сахарный диабет типа 2» ставился на основании критериев ВОЗ (2009) [2]. Диагноз «ишемическая болезнь сердца» был поставлен кардиологом на основании рекомендаций ВНОК (2009) [3]. Все больные СД на момент исследования находились на сахароснижающей таблетированной терапии.

В I подгруппу вошли 43 пациента с уровнем общего тестостерона менее 12 нмоль/л, свободного – менее 255 пмоль/л; во II подгруппу – 38 мужчин с концентрацией общего тестостерона более 12 нмоль/л, свободного – более 255 пмоль/л. Возраст обследованных в обеих подгруппах был одинаковым.

У всех обследованных определялись антропометрические показатели: рост, масса, окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), с дальнейшим расчетом индекса массы тела (ИМТ) и соотношения ОТ/ОБ.

Всем пациентам производился забор крови из локтевой вены утром натощак. Определение гликемии в плазме венозной крови проводилось глюкозооксидазным методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Уровень иммунореактивного инсулина (ИРИ) исследовался методом иммуноферментного анализа на аппарате «AxSYM» (Abbot, США). Инсулинорезистентность оценивалась по показателю HOMA-IR (ИРИ – гликемия натощак / 22,5). Уровни адипонектина, лептина и резистина в сыворотке крови исследовались методом иммуноферментного анализа на аппарате «Expert Plus» (Asys, Австрия). Показатели липидного спектра сыворотки крови (общий холестерин (ОХ), холестерин липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), триглицериды (ТГ), холестерин липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП)) определялись спектрофотометрическим методом на биохимическом анализаторе «Screen Master Plus» (Hospitex diagnostic, Швейцария). Уровни общего тестостерона, лютеинизирующего (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), пролактина определялись на автоматическом анализаторе «AxSYM» (Abbot, США) методом иммуноферментного анализа. Определение глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), производилось методом иммуноферментного анализа на микропланшетном анализаторе «Expert plus» (Asys, Австрия). Уровень свободного тестостерона определялся по формуле Вермюлена расчетным методом [4].

Для обработки полученных результатов использовались параметрические (метод Пирсона) и непараметрические методы статистического анализа (критерии Манна–Уитни, методы корреляционного анализа Спирмена). Для сравнения долей (частот) выполняли анализ таблиц сопряженности с оценкой уровня значимости по критерию χ^2. Рассчитывались среднее арифметическое значение (M) и средняя ошибка среднего арифметического ($\pm m$). Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался равным 0,05. Математическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ SPSS 11.5 (SPSS Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

ИМТ у больных только с ИБС и только с СД 2 соответствовал избыточной массе тела; у пациентов с сочетанием же этих заболеваний выявлена I степень ожирения.

У мужчин с СД 2 из 1-й и 2-й групп уровень гликемии закономерно был значимо выше содержания глюкозы контрольной группы (p<0,05) (табл. 1). И у пациентов с ИБС она также достоверно превышала контрольные величины (p<0,05), но не выходила за пределы нормальных.

У обследованных всех 3 групп значимо повышены значения HOMA-IR (p<0,05), максимальное повышение этого показателя отмечается при сочетании СД 2 и ИБС (см. табл. 1).

У больных с ИБС и при ее сочетании с СД 2 достоверно повышен уровень инсулина (p<0,05). У мужчин с СД 2 содержание этого гормона было примерно таким же, но статистически значимо не отличалось от контроля (p>0,05) (см. табл. 1).

При анализе показателей липидного спектра у больных всех 3 групп выявлены однонаправленные изменения. У обследованных достоверно повышены уровни ОХ, триглицеридов, холестерина ЛПНП, снижено содержание холестерина ЛПВП (p<0,05). Это сопровождалось значимым повышением коэффициента атерогенности (КА) (p<0,05).

Уровень общего тестостерона у пациентов всех 3 групп был достоверно понижен (p<0,05) (табл. 2).

endocrinologia_3_2013_panton.indd 70 18.10.2013 18:12:36

Таблица 1. Показатели углеводного обмена у обследованных

Группа / Показатель	Контроль (n=15)	СД 1 (n=26)	СД 2+ИБС (n=27)	ИБС (n=28)
Гликемия натощак, ммоль/л	3,95±0,03	7,32±0,43 p<0,001	7,23±0,41 p<0,001 p_{1-2}=0,824	5,12±0,18 p<0,001 p_{1-3} <0,001 p_{2-3}<0,001
Инсулин, мкЕд/л	9,63±1,21	14,41±1,69 p=0,060	16,52±1,99 p=0,008 p_{1-2}=0,826	14,50±1,93 p=0,007 p_{1-3}=0,826 p_{2-3}=0,449
HOMA-IR	1,69±0,21	4,72±0,60 p<0,001	5,21±0,62 p<0,001 p_{1-2}=0,057	3,28±0,49 p<0,001 p_{1-3}=0,057 p_{2-3}=0,010

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: p – достоверность различий с контрольной группой; p_{1-2} – достоверность различий между 1-й и 2-й группами; p_{1-3} – достоверность различий между 1-й и 3-й группами; p_{2-3} – достоверность различий между 2-й и 3-й группами.

Таблица 2. Содержание общего, свободного тестостерона, ГСПГ у обследованных

Группа / Показатель	Контроль (n=15)	СД 1 (n=26)	СД 2+ИБС (n=27)	ИБС (n=28)
Т общий, нмоль/л	18,60±1,29	12,81±0,98 p<0,001	11,34±0,87 p<0,001 p_{1-2}=0,672	11,76±1,10 p<0,001 p_{1-3}=0,275 p_{2-3}=0,936
Т свободный, пмоль/л	298,16±23,49	309,81±17,07 p=0,843	278,50±21,39 p=0,370 p_{1-2}=0,124	274,34±17,32 p=0,338 p_{1-3}=0,125 p_{2-3}=0,968
ГСПГ, нмоль/л	53,00±4,02	19,56±3,39 p<0,001	21,75±3,43 p<0,001 p_{1-2}=0,882	21,70±2,74 p<0,001 p_{1-3}=0,802 p_{2-3}=0,794

Таблица 3. Содержание адипонектина, лептина, резистина в крови у обследованных

Группа / Показатель	Контроль (n=15)	СД 1 (n=26)	СД 2+ИБС (n=27)	ИБС (n=28)
Адипонектин, мкг/мл	13,70±0,54	9,45±0,73 p<0,001	11,53±1,27 p<0,001 p_{1-2}= 0,607	9,70±0,46 p<0,001 p_{1-3}=0,633 p_{2-3}= 0,381
Лептин, нг/мл	3,46±0,24	8,98±1,43 p<0,001	16,20±2,63 p<0,001 p_{1-2}= 0,103	15,07±1,85 p<0,001 p_{1-3}=0,036 p_{2-3}= 0,976
Резистин, нг/мл	7,46±0,51	11,69±2,25 p=0,027	11,53±1,27 p=0,003 p_{1-2}= 0,431	9,49±0,62 p=0,034 p_{1-3}=0,834 p_{2-3}= 0,270

endocrinologia_3_2013_panton.indd 71
18.10.2013 18:12:36

Уровень свободного тестостерона в группах практически не отличался (p>0,05) (табл. 2). Отсутствие снижения концентрации свободного тестостерона обусловлено снижением ГСПГ у данных больных (p<0,05). Уменьшение его концентрации у мужчин с СД 2, ИБС и их сочетанием вызвано, вероятно, наличием у них избыточной массы тела, ожирения и гиперинсулинемии. По данным В.Д. Маршалла (2000), и ожирение, и инсулин являются факторами, приводящими к снижению концентрации ГСПГ в плазме крови [5].

У пациентов с СД 2 и ИБС на фоне висцерального ожирения, инсулинорезистентности и сниженного уровня андрогенов установлены отрицательные корреляции между уровнем общего тестостерона и показателем инсулинорезистентности HOMA-IR (r=–0,463; p=0,023) и инсулином (r=–0,552; p=0,005). Данные взаимосвязи позволяют предположить, что в развитии инсулинорезистентности и гиперинсулинемии у мужчин с СД 2 и ИБС определенную роль играет гипотестостеронемия.

У больных СД 2 и ИБС выявлена отрицательная корреляция тестостерона с триглицеридами (r=–0,442; p=0,021) и положительная – с ХС ЛПВП (r=0,401; p=0,038), что совпадает с результатами некоторых исследований [6, 7]. Гипотестостеронемия является, по-видимому, одним из факторов развития атерогенной дислипидемии.

На фоне снижения содержания общего тестостерона ЛГ имел лишь тенденцию к повышению (p>0,05), при этом ФСГ был значимо повышен относительно контроля у больных всех групп (p<0,05). Эти изменения свидетельствуют о частичном нарушении механизмов отрицательной связи у больных с СД 2 и ИБС.

У пациентов всех групп были установлены достоверно сниженные концентрации адипонектина и повышенные уровни лептина и резистина относительно контроля (p<0,05) (табл. 3).

У больных СД 2 и ИБС была установлена достоверная отрицательная корреляция уровней резистина и общего тестостерона (r=–0,684; p=0,002) и ГСПГ (r=–0,786; p=0,021). Исходя из этого, можно предположить, что гипотестостеронемия у данных пациентов ведет к повышению уровня резистина.

При разделении больных по подгруппам в зависимости от содержания тестостерона, было установлено увеличение показателя HOMA-IR у пациентов с гипотестостеронемией относительно мужчин с нормальным уровнем андрогенов (p<0,05). В подгруппе больных с дефицитом андрогенов были обнаружены обратные взаимосвязи общего тестостерона с показателем HOMA-IR (r=–0,326; p=0,043) и уровнем инсулина (r=–0,325; p=0,043). Полученные результаты дают основание думать, что дефицит тестостерона у пациентов, страдающих СД 2, ИБС, а также их сочетанием, играет определенную роль в формировании у них инсулинорезистентности.

При анализе данных жирового обмена в зависимости от уровня тестостерона было установлено, что у больных со сниженным содержанием тестостерона концентрации ОХ, ХС ЛПНП, триглицеридов, КА более высокие, чем у лиц с нормальным его содержанием, но статистической значимости это повышение не достигло, за исключением триглицеридов (p<0,05).

Низкий уровень тестостерона по данным исследований последних лет является фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а также смертности вследствие них [8]. Анализ частоты случаев инфаркта миокарда в нашем исследовании показал достоверное их увеличение в подгруппе больных с гипотестостеронемией по сравнению с подгруппой пациентов с нормальным андрогенным статусом (χ^2=3,84; p<0,05).

Содержание адипонектина, лептина, резистина в обеих подгруппах было практически одинаковым (p>0,05). У пациентов с гипотестостеронемией выявлены отрицательные корреляции концентрации лептина со всеми фракциями тестостерона: с общей (r=–0,392; p=0,015), свободной (r=–0,463; p=0,003) и биодоступной (r=–0,463; p=0,003).В работе A.M. Isidori и соавт. (1999) исследовались уровни лептина, инсулина и андрогенов у пожилых мужчин с ожирением [9]. Как и в нашем исследовании, отмечалось повышение уровней инсулина и лептина, снижение тестостерона, а также аналогичные взаимосвязи адипокина и общего тестостерона. Таким образом, можно считать, что лептин является одним из факторов, участвующим в снижении тестостерона.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с СД 2, ИБС и при их сочетании выявлены инсулинорезистентность и компенсаторная гиперинсулинемия. Наиболее выраженные изменения этих показателей установлены у больных СД 2 в сочетании с ИБС.

2. У пациентов с СД 2, ИБС и при их сочетании обнаружено повышение общего холестерина, триглицеридов, холестерина ЛПНП, снижением холестерина ЛПВП, что свидетельствует о развитии атерогенной дислипидемии.

3. У пациентов с СД 2, ИБС и их сочетанием установлено снижение общего тестостерона при неизмененном содержании свободного андрогена. Эти изменения сочетались с уменьшением концентрации глобулина, связывающего половые стероиды.

4. У больных СД 2, ИБС и их сочетанием выявлены гиперлептинемия, гиперрезистинемия и гипоадипонектинемия.

5. Дефицит тестостерона у больных с СД 2, ИБС влияет на развитие инсулинорезистентности и атерогенной дислипидемии.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 72 18.10.2013 18:12:36

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Вербовой А.Ф. – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

Ворожцова Е.И. – старший лаборант кафедры эндокринологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России

ЛИТЕРАТУРА

1. *Дедов И.И., Калинченко С.Ю.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин. – М.: Практическая медицина, 2006. – С. 240.
2. *Дедов И.И., Шестакова М.В.* Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. – 4-е изд., доп. – М., 2009. – С. 104.
3. *Оганов Р.Г., Мамедов М.Н.* Национальные клинические рекомендации Всероссийского научного общества кардиологов. – М.: Мед Экспо, 2009. – С. 392.
4. http://www.issam.ch/
5. *Маршалл Дж.* Клиническая биохимия. – 2-е изд. перераб. – М.: Binom, 2000. – 384 с.
6. *Barud W., Palusinski R., Beltkowski J. et al.* Inverse relationship between total testosterone and anti-oxidized low density lipoprotein antibody levels in ageing males // Atherosclerosis. – 2002. – Vol. 164(2). – P. 283–288.
7. *Haffner S.M., Mykkanen L., Valdez R.A. et al.* Relationship of sex hormones to lipids and lipoproteins in nondiabetic men // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1993. – Vol. 77(6). – P. 1610–1615.
8. *Khaw K.T., Chir M.B., Dowsett M. et al.* Endogenous testosterone and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in men: European prospective investigation into cancer in Norfolk (EPIC-Norfolk) Prospective Population Study // Circulation. – 2007. – Vol. 116(23). – P. 2694–701.
9. *Isidori A.M., Caprio M., Strollo F. et al.* Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 91. – P. 843–835.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 73 18.10.2013 17:56:04

Роль и место фенофибрата в комплексной многофакторной терапии диабетической периферической нейропатии при сахарном диабете типа 2

А.С. Аметов,
М.А. Лысенко

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

Диабетическая периферическая нейропатия (ДПН) является одним из самых распространенных хронических осложнений сахарного диабета (СД), которое приводит к снижению качества и продолжительности жизни пациентов. По-прежнему остается открытым вопрос об эффективных способах лечения ДПН, влияющих не только на качество жизни, но и улучшающих долгосрочный прогноз. Рассмотрены патогенетические механизмы развития ДПН, известные способы лечения ДПН и влияние активации PPARα-рецепторов на патогенез и исходы ДПН.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая нейропатия, фенофибрат

Role and place of fenofibrate in complex multifactorial therapy of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

A.S. Ametov, M.A. Lysenko

Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is one of the most common chronic complications of diabetes mellitus leading to deterioration of the patients'quality of life. Effective methods for the treatment of DPN and improvement of both quality of life and long-term prognosis of the disease remain to be developed. To review pathogenetic mechanisms of DPN, the known methods of DPN treatment and the influence of activation of PPAR-alpha receptors on pathogenesis and outcome of DPN.

Key words: diabetes mellitus, diabetic neuropathy, fenofibrate

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 74 18.10.2013 17:56:05

Как говорят доктора о хронической болезни:
ее вначале легко лечить, но трудно диагностировать;
через некоторое время, если она не диагностирована
и лечение не начато в начале, становится
легко диагностировать, но сложно лечить.

Никколо Макиавелли

Сахарный диабет (СД) в настоящее время является третьей по распространенности нозологией и одной из важнейших проблем клинической эндокринологии. Чрезвычайной проблемой остается быстрое развитие осложнений заболевания со стороны всех органов и систем, которые определяют качество жизни, а часто и жизненный прогноз у этой категории пациентов. Достижения современной медицинской науки в лечении СД выводят в настоящее время в качестве основной медико-социальной проблемы на первый план поздние осложнения СД, к которым относится дистальная симметричная сенсорно-моторная полинейропатия (ДПН). Ее ранние проявления могут иметь место уже в дебюте СД типа 2 (СД 2). Изменения в соматической и вегетативной нервной системе ответственны за нарушения функции органов и систем с разнообразными клиническими проявлениями, определяющими высокий уровень заболеваемости и летальности пациентов. Хроническая гипергликемия является пусковым механизмом развития диабетической невропатии (ДН), что делает ее коррекцию задачей первостепенной важности. Многочисленные исследования продемонстрировали, что нормализация углеводного обмена (HbA1c<7%) снижает риск развития ДН и ангиопатии, но не позволяет избежать их. Развитие осложнений СД даже при строгом контроле уровня гликемии связывают с феноменом метаболической памяти, который может сохраняться в течение нескольких лет. Модель развития ДПН в настоящее время представляет многостадийный мультипатогенетический процесс развития, в котором центральную роль играет глюкозотоксичность. Многофакторность патогенеза ДН рассматривают как комплексное взаимодействие между метаболическими и сосудистыми факторами [1]. Полученные данные делают особо актуальными поиски новых методов патогенетической терапии ДН, так как монотерапия сахароснижающими препаратами не может предотвратить ее развитие и прогрессирование. Параллельно ведутся работы по изучению нового класса препаратов – фибратов. В 2005 г. закончилось самое крупное из когда-либо проводившихся международных исследований по СД – исследование FIELD (The Fenofibrate Intervenention and Event Lowering in Diabetes Trial) [3]. В этом исследовании с участием 9795 пациентов СД 2 фенофибрат продемонстрировал уникальную способность снижать прогрессирование диабетической ретинопатии, нефропатии и ампутации стопы по причине диабета вне зависимости от того, есть ли у пациентов изменения в липидограмме или биохимические показатели липидограммы в норме. Большинство пациентов (более 70%) с СД 2 на момент включения в исследование FIELD имели нормальную липидограмму, однако

Рис. 1. Плейотропные эффекты фенофибрата

прием фенофибрата на 79% снизил прогрессирование уже имеющейся ретинопатии либо предупредил ее развитие у пациентов без ретинопатии. Также фенофибрат привел к снижению на 37% необходимости в проведении лазерной фотокоагуляции по поводу диабетической ретинопатии. Применение фенофибрата позволило снизить почти в 2 раза ампутации стоп по причине диабета. Эти эффекты новой молекулы фенофибрата вызывают широкий интерес врачей, так как позволяют комплексно и максимально защитить пациента с СД 2.

Кроме того, эффекты фенофибрата проявляются независимо от уровня гликированного гемоглобина в отличие от препаратов альфа-липоевой кислоты, которые достоверно оказывают свое действие лишь у пациентов с хорошей компенсацией углеводного обмена – HbA1<7,5%. В рамках исследования FIELD проведен анализ влияния фенофибрата на случаи возникновения и обратного развития нейропатии. Симптомы нейропатии были зафиксированы у 564 пациентов из 9795 на начало исследования с использованием стандартной техники применения монофиламента. Фенофибрат снизил случаи возникновения нейропатии на 18% (согласно Fremantle Diabetes Study (FDS) применение фенофибрата ассоциировано с 70%-ным (p=0,025) снижением риска возникновения нейропатии, а главные выводы FIELD: фенофибрат достоверно снижал возникновение первой ампутации у пациентов с СД 2 на 36%, общее количество ампутаций связанных с поражением микрососудов при диабете на 47%) и вызвал обратное развитие уже существующей нейропатии на 40%. Данные факты были получены K. Rajamani, M. Donoghoel и соавт. и опубликованы в 2010 г. [4]. Кроме того, исследования, проведенные K. Ganesaratnam и соавт., подтверждают, что несколько различных разновидностей молекул фибратов блокируют альдозоредуктазу, т.е. снижают продукцию сорбитола, который вызывает отек клеток. Фенофибрат улучшает эндотелий-зависимую сосудистую реактивность и снижает окислительный стресс через активацию PPARα-рецепторов, что приводит к улучшению эластических свойств и микроциркуляции за счет блокады выработки эндотелина-1 и ангиотензина II и повышению синтеза NO. Ряд исследований продемонстрировал способность фенофибрата, активирующего

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 75 18.10.2013 17:56:05

Рис. 2. Дизайн исследования и лечения

PPARα-рецепторы, снижать концентрацию провоспалительных факторов в плазме крови (ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-1). PPARα принимают непосредственное участие в контроле уровня глюкозы, что имеет жизненно важное значение. Известно, что длительная гипогликемия вызывает острое повреждение мозга, а хроническая гипергликемия – важнейший фактор развития нейропатии, нефропатии и васкулопатии. PPARα регулируют метаболизм глюкозы в печени, хотя их влияние на чувствительность гепатоцитов к инсулину неоднозначно. PPARα непосредственно участвуют в регуляции глюконеогенеза, стимулируя экспрессию киназы-4 пируватдегидрогеназы. Этот фермент фосфорилирует и инактивирует пируватдегидрогеназный комплекс, в результате чего пируват превращается в глюкозу, а не в свободные жирные кислоты (СЖК), поэтому в физиологических условиях печень реагирует на гипогликемию усилением гликогенолиза и глюконеогенеза с высвобождением глюкозы в кровь [5, 6] (рис. 1).

Однако в связи с существующими ограничениями клинических показателей возникает необходимость более детального исследования: проведение электронейромиографии (ЭНМГ). Данное исследование позволяет отслеживать состояние нервных волокон в динамике и оценивать эффективность терапии. Все вышесказанное свидетельствует об актуальности изучаемой проблемы и важности клинической и электронейрофизиологической оценки эффективности терапии ДПН, что предопределило проведение настоящего исследования.

Данная работа представляет проспективное открытое рандомизированное сравнительное клиническое исследование в двух параллельных группах, которое проводилось с 2010 по 2011 г. в ЦКБ гражданской авиации г. Москвы на кафедре эндокринологии ГБОУ ДПО «Российской медицинской академии последипломного образования» Минздрава России.

Цель исследования – оценить роль и место фенофибрата в терапии диабетической полинейропатии у пациентов СД 2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленных задач было обследовано 174 пациента, больных СД 2 с ДПН, обратившихся на амбулаторный прием на кафедру эндокринологии. Из них 130 пациентов соответствовали критериям включения. Диагноз диабетической дистальной симметричной

Таблица 1. Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование

Параметр	Миниум	Максимум	Среднее	Стандартное отклонение
Возраст больных, годы	38	70	60,66	8,64
Пол: женщины 65,4% (*n*=85) мужчины 34,6% (*n*=45)				
Стаж СД	2	15	8,21	5,86
Вес	70,00	148,0	88,82	15,63
ИМТ	21,85	50,03	32,00	5,33
Окружность талии	68,00	138,00	95,82	21,49
Окружность бедер	68,00	128,00	97,87	18,63
ОТ/ОБ	0,80	1,12	0,98	0,08
TSS	8,33	13,66	11,02	1,34
NISLL	9,00	18,00	12,50	2,17

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 76 18.10.2013 17:56:05

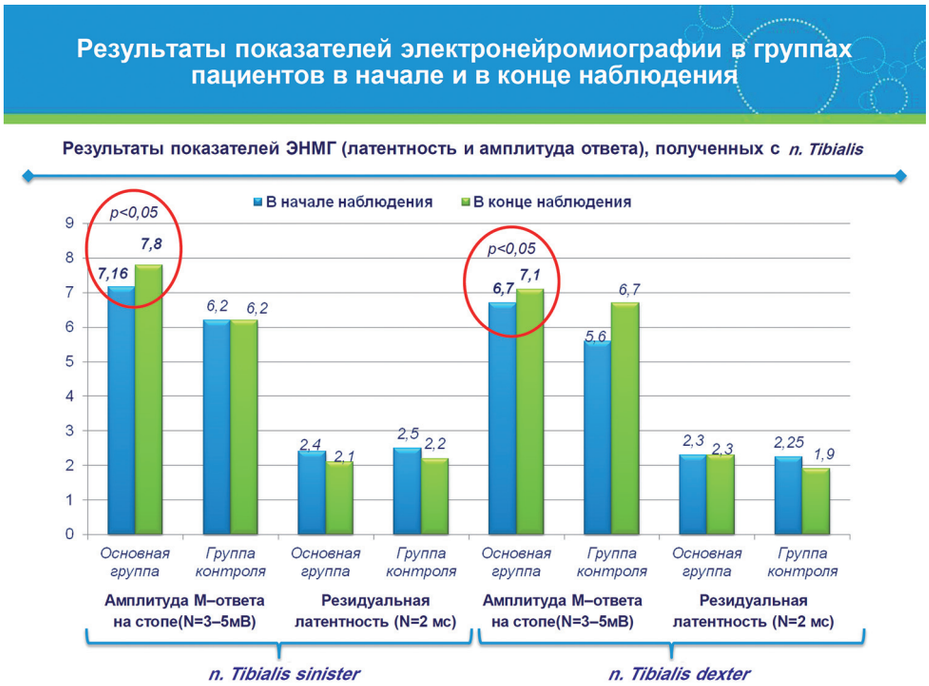


Рис. 4. Результаты показателей электронейромиографии (латентность и амплитуда М-ответа), полученных с *n. tibialis*

сенсорно-моторной полинейропатии был установлен на основании данных анамнеза, клинического и электромиографического обследований.

Все пациенты, включенные в исследование, были разделены на 2 группы.

1-я группа (основная) (*n*=72) – пациенты с клиническими проявлениями ДПН, получавшие фенофибрат в дозировке 145 мг в вечернее время в дополнение к стандартной гипогликемической и гипотензивной терапии.

2-я группа (контрольная) (*n*=58) – пациенты с клиническими проявлениями ДПН, получавшие стандартную плановую гипогликемическую терапию и гипотензивную терапию.

Дизайн исследования представлен на рис. 2.

Активный период лечения составил 6 мес. Клиническая характеристика больных на момент включения в исследование представлена в табл. 1.

В качестве основных критериев оценки эффективности проводимой терапии использовали общепринятые показатели шкал TSS (Total Symptoms Score), NISLL (Neuropathy Impairmrnt Score) и электронейромиографии. Для оценки качества жизни мы использовали опросник качества жизни SF-36 (Short Form 36 Health Survey).

Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета программ SPSS 15. Для проверки различий между показателями ЭНМГ до и после лечения и данными биохимии использовали непараметрический статистический тест Т-критерий Вилкоксона. Взаимосвязь показателей ЭНМГ и данных биохимии оценивали с помощью корреляционной связью Спирмена или Пирсона. Нормальность распределения проверяли с помощью теста Шапиро–Уилка. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исходно по основным сравниваемым параметрам, в частности показателям шкал TSS, NISLL, ЭНМГ, опросника SF-36, уровню гликозилированного гемоглобина (HbA1c) исследуемые группы больных были идентичны.

Прием фенофибрата в дозировке 145 мг/сут в большей или меньшей степени способствовал улучшению оцениваемых показателей в основной группе.

Влияние на позитивную и негативную неврологическую симптоматику

На фоне терапии фенофибратом получены достоверные данные снижения позитивной невропатической симптоматики по шкале TSS в основной группе с 9,9±1,7 до 6,55±1,28 баллов по сравнению с контрольной группой, в которой данный показатель, напротив, увеличился с 9,32±1,26 до 11,36±1,94 баллов ($p<0,05$); снижения негативной невропатической симптоматики по шкале NIS LL с 10,86±2,17 до 7,66±1,76 баллов по сравнению с контрольной группой, в которой данный показатель увеличился с 10,21±1,77 до 11,00 ±1,71 баллов ($p<0,05$).

Влияние на показатели электронейромиографии

Результаты нейрофизиологического исследования двигательных нервов на фоне 6-месячного лечения фенофибратом показали положительную динамику, что свидетельствует об улучшении проводимости по нервному волокну. Это выражалось достоверным увеличением амплитуды М-ответа, полученного с *n. tibialis*, отражающего увеличение количества сокращающихся мышечных волокон в ответ на стимуляцию нерва (рис. 4).

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 77
18.10.2013 17:56:05

Рис. 5. Результаты показателей скорости распространения возбуждения в области голеностопного сустава и подколенной ямки, полученных с *n. peroneus*

Достоверное увеличение скорости распространения возбуждения (СРВ), полученных с *n. peroneus*, также свидетельствует о положительной динамике процесса на фоне терапии фенофибратом (рис. 5).

Разница в показателях СРВ, амплитуды М-ответа и резидуальной латентности по обоим двигательным волокнам свидетельствует об отсутствии закономерности поражения нервных волокон при СД.

Влияние на углеводный обмен

С целью контроля углеводного обмена мы оценивали динамику уровня HbA1c (табл. 2).

Как видно из представленных результатов, уровень HbA1c в основной группе уменьшился с 7,5±1,28 до 7,2±0,73% (p>0,05), в контрольной увеличился с 7,7±1,38 до 8,1±1,13 (p>0,05). Разница между группами через 6 мес наблюдения оказалась достоверной (p<0,05).

Изменение качества жизни (опросник SF–36)

Сравнительный анализ исходных и полученных после проведения терапии фенофибратом данных исследования показателей качества жизни (КЖ) показал статистически достоверное улучшение по всем промежуточным (p<0,05) и суммарным шкалам (p<0,05) у всех пациентов СД 2 в основной группе. В большей степени улучшались показатели КЖ по шкалам, отражающим психическое состояние здоровья.

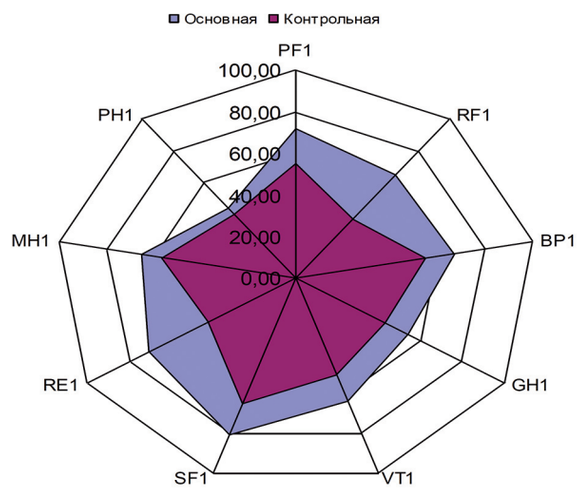


Рис. 6. Динамика показателей качества жизни в группах пациентов в начале и в конце наблюдения (опросник SF-36), где PF – физическое функционирование; RF – ролевое физическое функционирование; BP – интенсивность боли; GH – общее состояние здоровья; VT – жизненная активность; SF – социальное функционирование; RE – ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием; MH – суммарное психическое здоровье; PH – суммарное физическое здоровье.

Таблица 2. Динамика HbA1c на фоне 6 месяцев терапии фенофибратом

Показатель	Основная группа (n=72)	Стандартное отклонение	Контрольная группа (n=58)	Стандартное отклонение	p
HbA1c исходно	7,5	1,28	7,7	1,38	>0,05
HbA1c через 6 мес. терапии	7,2	0,73	8,1	1,13	<0,05

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 78 18.10.2013 17:56:05

Таким образом, в результате комплексного клинико-нейрофизиологического исследования у пациентов с СД 2 установлено, что для количественной оценки динамики выраженности ДПН в процессе лечения необходимо одновременное использование общей шкалы симптомов, включающей балльную оценку боли, жжения, парестезии, онемения (TSS), оценки неврологических симптомов (NISLL) и ЭНМГ исследования. Профилактика прогрессирования ДПН, а также улучшение показателей КЖ у пациентов СД 2 может быть оптимизирована назначением фенофибрата в дозировке 145 мг/сут.

Дальнейшее изучение плейотропных эффектов фенофибрата в перспективе позволят комплексно воздействовать на различные патогенетические механизмы ДПН, улучшить прогноз и качество жизни больных СД 2.

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: endocrine@mtu-net.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. *Ziegler D., Rathmann W., Dickhaus T. et al.* for the KORA Study Group. Neuropathic pain in diabetes, pre-diabetes and normal glucose tolerance. The MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3 // Pain Med. – 2009. – Vol. 10. – P. 393–400.
2. *Ziegler D., Sohr C.G.H., Nourooz–Zadeh J.* Oxidative Stress and Antioxidant Defense in Relation to the Severity of Diabetic Polyneuropathy and Cardiovascular Autonomic Neuropathy // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2178–2183.
3. The FIELD Study Investigators // Lancet. – 2005. – P. 1849–1861.
4. The Diabetes Control and Complication Trial Research Group. The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of diabetic neuropathy // Ann. Intern. Med. – 1995. – Vol. 122. – P. 561–568.
5. *Philippe Lefebvre et al.* Sorting out the roles of PPARα in energy metabolism and vascular homeostasis // J. Clin. Invest. – 2006. – Vol. 116(3). – P. 572–580.
6. *Robert Krysiak, Gabriela Handzlik, Bogusaw Okopien.* Hemostatic effects of fenofibrate in patients with mixed dyslipidemia and impaired fasting glucose // Pharmacol. Rep. – 2010. – Vol. 62. – P. 1099–1107.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 79 18.10.2013 17:56:05

Многоцентровое исследование распространенности контаминации больничных глюкометров кровью и рекомендации по контролю контаминации

Р.Ф. Луи, М.Дж. Лау, Ю.Х. Ли, Ц. Тан, Дж.Дж. Кост

Учебно-исследовательский центр тестирования у постели больного (POCT-CTR), Калифорнийский университет, Дэвис, Калифорния, США

Данное исследование является первым, проведенным для изучения распространенности контаминации кровью глюкометров, используемых в условиях стационара, которые потенциально могут быть причиной распространения инфекций. 12 больниц, входящих и не входящих в состав научных учреждений, участвовали в исследовании по изучению случаев контаминации кровью глюкометров, используемых непосредственно в отделениях лечебных учреждений. Каждый глюкометр осматривали визуально и получали пробы для последующего тестирования наличия крови по реакции гемоглобина с восстановленным фенолфталеином. В исследование вошли глюкометры из 9 городских отделений, 2 пригородных и 1 сельского отделения больниц. Средняя доля контаминированных кровью глюкометров в разных больницах составила 30,2 ± 17,5% (диапазон 0,0–60,5%, медиана 34,6%). Средняя частота контаминации глюкометров кровью в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) составляла 48,2 ± 30,2%. Контаминация глюкометров в ОРИТ оказалась в 2,20 раза выше, чем в других отделениях. Достоверными факторами прогноза вероятности контаминации глюкометра были количество пользователей прибора и расположение лечебного учреждения. Увеличение количества пользователей глюкометра на каждые 100 человек повышает риск его контаминации кровью на 6% (p=0,0002). В исследуемой группе больниц вероятность контаминации глюкометров кровью была выше в городских больницах, чем в пригородных и сельской. Глюкометры, используемые в условиях стационаров, контаминированы кровью. Фактором риска контаминации прибора является количество его пользователей. Риск контаминации глюкометров повышен в ОРИТ. Авторы рекомендуют осуществлять контроль и наблюдение, а также вести определенный протокол контроля инфицирования инструментов, используемых для тестирования пациентов, находящихся в стационаре (тестирование у постели больного), для снижения распространенности их контаминации. Эти действия должны помочь уменьшить риск распространения инфекционных агентов и возбудителей инфекций.

Ключевые слова: соответствие требованиям, дезинфекция, контроль инфекций, национальное руководство, внутрибольничная инфекция

Multicenter study of the prevalence of blood contamination on point-of-care glucose meters and recommendations for controlling contamination

R.F. Louie, M.J. Lau, J.H. Lee, Z. Tang, G.J. Kost

Point-of-Care Testing Center for Teaching and Research, Pathology and Laboratory Medicine, School of Medicine, University of California, Davis, California, USA

This study is the first conducted to characterize the prevalence of blood contamination on hospital glucose meters, which potentially may spread infection. Twelve academic and nonacademic affiliated hospitals participated in hospitalwide surveys for blood contamination on glucose meters used in patient service areas. Each glucose meter was inspected visually and sampled for testing with a reduced phenolphthalein test for hemoglobin to detect the presence of blood. Glucose meters from 9 urban, 2 suburban, and 1 rural hospital were surveyed. The overall mean frequency of glucose meters with blood contamination was 30,2 ± 17,5% (range, 0.0–60.5%; median, 34,6%). The mean frequency of ICU meters with blood contamination was 48,2 ± 30,2%. ICU meters were 2,20 times more likely to be contaminated than meters on the general medicine floors. The number of operators and location of the hospital were significant predictors for blood contamination. An increase of 100 operators increases the odds of contamination by 6% (p=0,0002). In this study group, the odds of contamination were higher in the urban hospitals compared with suburban or rural hospitals. Blood contamination is present on hospital glucose meters. The number of instrument operators represent a risk factor associated with instrument contamination. ICU meters were more likely to be contaminated. The authors recommend monitoring and surveillance, and a defined infection control protocol for point-of-care testing instruments to reduce the prevalence of contamination. These actions should help decrease the risk of spread of infectious agents and osocomial infections.

Key words: compliance, disinfection, infection control, national guidelines, nosocomial infection

Point of Care. – 2005. – Vol. 4. – P. 158–163.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 80 18.10.2013 17:56:05

Ежегодно в США регистрируются примерно 2 млн случаев внутрибольничных инфекций, из них 88 000 случаев сопровождаются смертью пациентов, а связанные с этим затраты достигают $4 млрд [1, 2]. Внутрибольничные инфекции увеличивают заболеваемость и смертность больных, срок госпитализации и затраты на медицинское обслуживание [1–10].

Любое оборудование, используемое у постели больного, включая контаминированные кровью глюкометры, представляет собой потенциальный фактор риска распространения возбудителей инфекций. Глюкометры являются наиболее часто используемыми приборами из всех, применяемых у постели больного непосредственно в отделениях больниц. До сих пор не проводилось многоцентровых исследований для оценки распространенности контаминации больничных глюкометров кровью.

Целью данного исследования было: 1) определить частоту контаминации больничных глюкометров кровью; 2) сравнить риски контаминации глюкометров, для которых характерно нанесение образца крови на тест-полоску, вставленную в глюкометр, с теми, у которых образец наносится на тест-полоску, расположенную вне корпуса глюкометра; 3) рассмотреть факторы риска, которые могут повышать вероятность контаминации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Характеристика больниц

В многоцентровом исследовании участвовали 12 больниц США, входящих и не входящих в состав научных учреждений. Характеристики этих больниц суммированы в табл. 1.

Системы глюкометров и определения

Список глюкометров, использованных в соответствующих больницах в момент проведения исследования, приведен в табл. 2. Выбирали и проверяли глюкометры, активно используемые в отделениях больниц, в частности в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), отделениях общего профиля, амбулаторно-поликлинических отделениях, операционных и отделениях скорой помощи. Проверяли глюкометры, работающие по электрохимическому и оптическому принципу, в том числе приборы с внутренним (n=479) и внешним (n=130) нанесением крови на тест-полоску. В приборах с внутренним нанесением образца цельная кровь наносится на тест-полоску, вставленную в глюкометр, а в приборах с внешним нанесением образца цельная кровь наносится на тест-полоску, которая вынесена за пределы корпуса прибора.

Получение образцов

Каждой участвующей в исследовании больнице был предоставлен протокол получения проб. Каждый глюкометр визуально осматривали для выявления следов крови на наружной поверхности (передняя, задняя, боковые), в порту для введения тест-полоски, а также в месте хранения прибора (футляр или блок для передачи данных). Независимо от наличия или отсутствия видимых следов крови, со всех осмотренных приборов брали образцы для анализа. Образцы брали авторы (Р.Л. или М.Л.) или координатор и персонал отделения в соответствующей больнице. Протокол получения проб был предоставлен каждой больнице.

Для получения образцов с каждого осмотренного участка (наружная поверхность, порт для ввода тест-полоски, место хранения) использовали кусок фильтровальной бумаги (Whatman размер 1, Whatman International Ltd., Мейдстон, Англия), предварительно увлажненный 1–2 каплями 95% этанола. После протирания изучаемого участка каждый кусок фильтровальной бумаги помещали в отдельный, индивидуально маркированный пакет со скользящей застежкой. В течение 2–3 дней после сбора образцов их отправляли в Учебно-исследовательский центр (POCT-CTR), где авторы (Р.Л. и/или М.Л.) в ходе всего исследования обрабатывали образцы и проверяли наличие гемоглобина.

Таблица 1. Характеристики больниц, участвующих в исследовании

Больница	Связь с научными учреждениями	Размер больницы (кол-во коек)	Расположение	Кол-во пользователей в больнице	График очистки
A	связана	600	Городская	2000	Без графика
B	не связана	300	Городская	3000	Без графика
C	не связана	550	Городская	2000	Ежедневно
D	не связана	644	Городская	1420	Без графика
E	не связана	800	Пригородная	1800	Между пациентами
F	не связана	572	Городская	1393	Без графика
G	не связана	426	Пригородная	800	Ежедневно
H	связана	1000	Городская	2500	Ежедневно
I	не связана	1900	Городская	800	Без графика
J	не связана	700	Городская	2000	Ежедневно
K	не связана	542	Сельская	2703	Без графика
L	не связана	3100	Городская	3100	Еженедельно

endocrinologia_3_2013_panton.indd 81 18.10.2013 18:13:11

Таблица 2. Характеристики больничных глюкометров

Больница	Глюкометр	Производитель	Нанесение образца	Принцип анализа
A	AccuChek Advantage	Roche Diagnostics	Внутреннее	Электрохимический
B	OneTouch II DataDock	LifeScan	Внутреннее	Оптический
C	OneTouch II DataDock	LifeScan	Внутреннее	Оптический
D	SureStep Pro	LifeScan	Внешнее	Оптический
E	Precision PCx	Abbott Diagnostics	Внутреннее	Электрохимический
F	Precision PCx	Abbott Diagnostics	Внутреннее	Электрохимический
G	AccuChek GTS Advantage	Roche Diagnostics	Внутреннее	Электрохимический
H	AccuData GTS Plus	Roche Diagnostics	Внутреннее	Электрохимический
I	SureStep Flexx	LifeScan	Внешнее	Оптический
J	Precision PCx	Abbott Diagnostics	Внутреннее	Электрохимический
K	Roche Inform	Roche Diagnostics	Внутреннее	Электрохимический
L	SureStep Flexx	LifeScan	Внешнее	Оптический

Методы анализа

Наличие гемоглобина на фильтровальной бумаге выявляли путем 3-этапной реакции с восстановленным фенолфталеином с помощью готового набора реагентов (ClueFinders Inc., Эри, США). Анализ проводили в соответствии с процедурой, описанной в инструкции по применению набора реагентов. При наличии в образце гемоглобина сразу или через несколько секунд после нанесения реагентов формируется пурпурно-розовое окрашивание. Этот тест подтверждает наличие гемоглобина.

Аналитическая чувствительность тест-системы с восстановленным фенолфталеином

Чувствительность теста с фенолфталеином определяли путем тестирования серийных разведений образца цельной крови. Для получения серийных разведений использовали контрольную цельную кровь (Abnormal I, Coulter 5C Cell Control, Майами, США). Однородный образец контрольной цельной крови (300 мкл) использовали для получения серийных разведений (1:10, 1:100, 1:1000, 1:10 000, 1:100 000 и 1:1 000 000) с помощью 0,9% физиологического раствора (Baxter Healthcare, Дирфилд, США). В качестве положительного контроля использовали неразбавленную контрольную кровь (1:1), а в качестве отрицательного контроля – физиологический раствор. По 6 мкл (примерно 1 капля) каждого разведения наносили на куски фильтровальной бумаги Whatman (размер 1). Этот объем наносимых образцов примерно соответствует количеству крови, наблюдавшемуся на глюкометрах, которые были осмотрены в ходе исследования. Проводили анализ образцов на фильтровальной бумаге еще во влажном состоянии и после высыхания, чтобы оценить влияние разных условий получения образцов на чувствительность тест-системы. Каждое разведение тестировали в 3 повторах. Результат выражали как положительный (наличие крови) или отрицательный (отсутствие крови). Всего было проведено 20 циклов анализа, каждый включал 6 степеней разведения и 2 контроля.

Точность

Для оценки точности анализа, проводимого за один день и в разные дни, использовали образцы цельной контрольной крови. Для определения точности анализа в течение 1 дня проводили 20 последовательных анализов образцов контрольной крови. Оценку точности анализа в разные дни проводили в течение 20 дней.

Исследование разрушения образцов

Была определена эффективность фенолфталеиновой пробы с использованием состаренных образцов цельной крови, которые воспроизводили результат возможного разрушения образцов при их хранении или перевозке в POCT-CTR. Образцы цельной крови наносили на неиспользуемые глюкометры, которые затем протирали фильтровальной бумагой так же, как при получении образцов в рамках многоцентрового исследования. Собранные образцы хранили в закрытых пакетах при комнатной температуре на протяжении всего исследования эффективности тест-системы. Изучение разрушения образцов проводили в течение 14 дней. Этот срок был выбран в связи с тем, что с момента сбора образцов до момента их анализа в POCT-CTR проходило не более 14 дней. Набор из 5 образцов анализировали ежедневно в течение 14 дней.

Статистический анализ

Был проведен пошаговый логический регрессионный анализ для моделирования связи между наличием возможных факторов риска контаминации и наличием контаминации прибора. Изученные факторы риска включали принцип нанесения образца на тест-полоску (внутренний или внешний), размер больницы (количество коек), количество пользователей прибора, расположение больницы (город, пригород, сельская местность) и график очистки прибора в данной больнице. Анализ проводили с помощью компьютерной программы SAS 8.02 (SAS Institute, Кери, США): блок PROC LOGISTIC для логического регрессионного анализа и блок PROC

endocrinologia_3_2013_panton.indd 82 18.10.2013 18:13:12

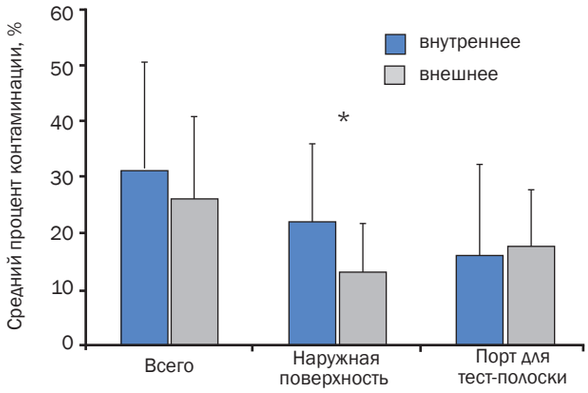


Рис. 1. Средняя доля контаминированных кровью глюкометров в зависимости от способа нанесения образца на тест-полоску. Представлены средние значения частоты контаминации наружной поверхности, порта для тест-полоски и общей частоты контаминации приборов с внутренним и внешним нанесением образца. Звездочка (*) означает статистически значимое различие при логическом регрессионном анализе.

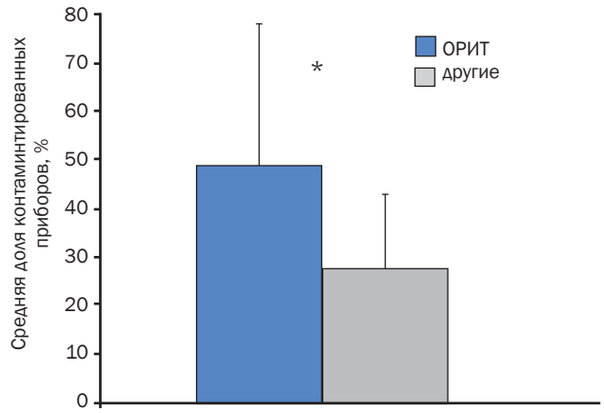


Рис. 2. Сравнение средней доли контаминированных кровью глюкометров в отделениях интенсивной терапии (ОРИТ) и в отделениях общего профиля. Среди тестируемых глюкометров этот показатель в ОРИТ составил 48,2±30,2% (диапазон 0,0–100,0%; в ОРИТ больницы F глюкометры не тестировали), а в других отделениях – 26,9±15,7% (диапазон 0,0–58,8%). Звездочка (*) означает статистически достоверное различие.

GENMOD для расчета предела среднего по методу наименьших квадратов. Для факторов риска, использованных в конечной модели, было рассчитано скорректированное отношение риска (СОР) при 95% доверительном интервале (ДИ). СОР, равное 1,00, означает, что вероятность события (например, загрязнения прибора) при двух условиях (например, при наличии и отсутствии данного фактора риска) одинакова. СОР больше 1,00 означает, что вероятность события при первом условии выше, чем при втором. Различие считали статистически достоверным при $p<0,05$. Дескриптивные статистические результаты приведены как среднее ± SD (SD – стандартное отклонение).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Аналитическая чувствительность тест-системы с восстановленным фенолфталеином

Тест с фенолфталеином выявляет наличие гемоглобина при разведении цельной крови 1:1000–1:10 000 или при количестве гемоглобина 0,0786–0,786 мкг. Аналитическая чувствительность тест-системы при тестировании сухих и влажных образцов была одинакова и соответствовала разведениям цельной крови 1:1000–1:10 000. Эта чувствительность сопоставима с чувствительностью, наблюдавшейся в другом исследовании [11]. Характеристики тест-системы не изменялись при тестировании образцов, хранившихся в течение 14 дней при комнатной температуре (23 °С). Все 100% образцов цельной крови показали положительный результат.

Точность

Фенофталеиновая проба была высоковоспроизводимой. Во всех случаях положительный контроль (образцы цельной крови) давал положительный результат, а отрицательный контроль (физиологический раствор) давал отрицательный результат.

Многоцентровое исследование

В целом были протестированы 609 глюкометров, в том числе 116 – в отделениях интенсивной терапии. Средний процент контаминированных кровью глюкометров в зависимости от способа нанесения образца на тест-полоску суммирован на рисунке 1. Общая доля загрязненных кровью глюкометров в разных больницах составила 30,2 ± 17,5% (диапазон 0,0–60,5%). Для глюкометров с внутренним нанесением образца это значение составило 31,4 ± 19,1% (диапазон 0,0–60,5%), а для глюкометров с внешним нанесением образца – 26,6 ± 14,2% (диапазон 10,2–35,5%).

Средняя частота контаминации кровью глюкометров в отделениях реанимации и интенсивной терапии и в отделениях общего профиля сопоставлена на рис. 2. Вероятность контаминации глюкометров в отделениях интенсивной терапии была выше, чем в других отделениях (СОР=2,20; ДИ 95%, 1,42–3,41; $p<0,001$).

Средняя частота контаминации кровью внешней поверхности глюкометров с внутренним нанесением образца (когда тест-полоска вставлена в глюкометр) составила

Таблица 3. Факторы, связанные с загрязнением глюкометров

Фактор	СОР	ДИ 95%	*p*
Способ нанесения образца			
Внутренний vs внешний	1,50	0,93–2,43	0,1002
Расположение больницы			
Городская vs пригородная	1,69	0,91–3,12	0,0952
Городская vs сельская	3,52	1,77–7,01	0,0003
Пригородная vs сельская	2,09	0,83–5,21	0,1156
Пользователи прибора	1,0006	1,0003–1,0009	0,0002

endocrinologia_3_2013_panton.indd 83
18.10.2013 18:13:12

22,4 ± 13,4% (диапазон 0,0-39,5%), а глюкометров с внешним нанесением образца (когда тест-полоска расположена вне корпуса прибора) – 13,4 ± 8,3% (диапазон 4,1–20,0%) (p<0,001). Средняя частота контаминации кровью места хранения глюкометров составила 20,0 ± 18,5% (диапазон 0,0–52,7%).

Результаты пошагового логического регрессионного анализа показали, что факторами прогноза вероятности контаминации глюкометра являлись расположение больницы и количество пользователей прибора. Величины СОР контаминации глюкометра в зависимости от расположения больницы и способа нанесения образца на тест-полоску суммированы в табл. 3. Вероятность контаминации глюкометра с внутренним нанесением образца была несколько выше, чем для глюкометров с внешним нанесением (соответственно 24,5 и 17,8%), но это отличие было статистически недостоверно (СОР=1,50; ДИ 95%, 0,92–2,43, p=0,1002).

Относительный риск контаминации глюкометров в городских больницах был в 1,69 раза выше, чем в пригородных (СОР=1,69; ДИ 95% 0,91–3,12, p=0,0952), и в 3,52 раза выше, чем в сельской больнице (СОР=3,52; ДИ 95% 1,77–7,01; p=0,0003). На вероятность загрязнения глюкометра достоверно влияло количество его пользователей (p=0,0002). На каждые дополнительные 100 пользователей риск загрязнения увеличивается на 6%. Связь с научными учреждениями, размер больницы и график очистки прибора в данном исследовании не являлись достоверными факторами прогноза риска контаминации глюкометров.

ОБСУЖДЕНИЕ

Наше исследование показало, что среди больничных глюкометров распространено загрязнение кровью, которое, по-видимому, связано с количеством пользователей и расположением больницы (городская, пригородная или сельская). В отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) вероятность контаминации глюкометров в 2 раза выше, чем в других отделениях. Повышенный риск загрязнения глюкометров в ОРИТ может быть важен, так как имеются данные о том, что риск развития внутрибольничных инфекций у пациентов ОРИТ в 5–10 раз выше, чем у пациентов других отделений [12]. Исследование Orsi и соавт. [13] показало, как выполнение протоколов отслеживания и контроля распространения инфекций может снижать частоту развития внутрибольничных инфекций в ОРИТ. Аналогичный подход может быть применен к выполнению конкретных планов контроля инфицирования больничных глюкометров и других приборов, используемых непосредственно в отделениях лечебных учреждений, с целью снижения риска распространения возбудителей инфекций через загрязненные приборы. Кроме того, Warren и соавт. [14] продемонстрировали важность обучения персонала больницы и влияние этого обучения на снижение частоты инфицирования крови пациентов ОРИТ через установленный центральный венозный катетер. Обучение и соблюдение протоколов контроля распространения инфекций жизненно необходимо для снижения риска развития инфекций в ОРИТ и других отделениях больниц.

Повышение риска контаминации при увеличении количества пользователей может быть обусловлено более частым касанием приборов пользователями (персоналом), которые различаются по степени соблюдения протоколов контроля распространения инфекций. Результаты нашего анализа в больницах разного типа показывают, что риск загрязнения приборов в городских больницах отличается от соответствующего риска в пригородных и сельской больницах. Однако мы не можем распространять этот вывод на все пригородные или сельские больницы из-за малого количества таких больниц, участвовавших в исследовании.

Наличие гемоглобина не обязательно означает инфицирование. Однако наличие крови позволяет предположить возможный риск передачи возбудителя инфекции. Риску подвергаются и пациенты, и сотрудники больницы. Путь заражения может быть прямым, путем контакта с инфицированным прибором, или опосредованным, путем контакта с инфицированным сотрудником больницы или другим пациентом. Приборы для тестирования у постели больного, например, глюкометры, обычно находятся в общем пользовании в отделении или целой больнице. В крови могут присутствовать бактериальные или вирусные патогены. Вирус гепатита В может оставаться контагиозным в сухой крови и окружающей среде в течение 1 недели и более [15]. Длительная способность к заражению может быть частично обусловлена высоким титром вирусов в крови больных гепатитом В. Имеются сообщения о передаче вирусов гепатита В и гепатита С, а также возбудителя малярии через загрязненные медицинские приборы, например, иглы для прокола пальца или глюкометры [16–23]. Рекомендуется использовать одноразовые ланцеты.

В проведенном недавно в США опросе специалистов по тестированию у постели больного и специалистов по контролю распространения инфекций, 27% ответивших выразили озабоченность распространением инфекций через загрязненные инструменты, 63% выразили озабоченность распространением гепатитов В и С, а 33% – распространением ВИЧ через приборы для тестирования у постели больного [24]. Особенно высокому риску развития внутрибольничных инфекций подвергаются больные с иммунодефицитом (с ожогами, после химиотерапии, с нейтропенией /онкогематологическими заболеваниями), пациенты с травмами, а также пожилые люди и новорожденные. Усиленное наблюдение и контроль за контаминацией кровью, проводимые между использованием инструментов у пациентов, может уменьшить риск инфицирования как пациентов, так и сотрудников больницы.

Место хранения прибора может быть участком высокого риска контакта пользователя (персонала больницы) с кровью и повторного загрязнения ранее очищенных приборов, которому не уделяется достаточного внимания. Наши результаты показывают, что в среднем в 12 больницах 20% мест хранения глюкометров были загрязнены,

endocrinologia_3_2013_panton.indd 84 18.10.2013 18:13:12

а в некоторых больницах – до 52,7% таких мест. Места хранения включают футляры для хранения приборов и блоки передачи данных. Расположение футляров для хранения приборов в разных больницах различается: в некоторых случаях они хранятся на посту медсестры, на складе чистых материалов или на складе загрязненных материалов. Хранение загрязненных материалов на складе для чистых материалов может привести к загрязнению других клинических материалов и оборудования. Хранение вблизи поста медсестры может повышать риск контакта сотрудников больницы с этими материалами. Одним из решений может быть выделение специального поста для тестирования у постели больного и специальное обозначение чистой зоны в каждом отделении больницы. Хотя график очистки приборов не вносил существенного вклада в снижение уровня контаминации, мы, тем не менее, рекомендуем иметь конкретные инструкции по контролю и устранению загрязнений. Наш предыдущий опрос [24] показал, что 34 ответивших медицинских учреждения не имели конкретного протокола контроля биоопасности/распространения инфекций через приборы для тестирования у постели больного. Необходимы национальные руководства и стандарты по контролю распространения инфекций через глюкометры и другие типы приборов для тестирования у постели больного.

Соблюдение больничных протоколов контроля распространения инфекций, универсальных мер предосторожности, мер дезинфекции, руководств по утилизации тест-полосок, а также правильное обращение с медицинскими отходами может уменьшить риск контакта с возбудителями инфекций и может повысить уровень безопасности. Использование перчаток и их смена между тестированием пациентов, а также соблюдение правил по мытью рук [25, 26] могут способствовать снижению риска распространения возбудителей инфекций от пациента к пациенту. Мытье рук может уменьшить плотность бактерий и количество колониеобразующих единиц [27]. Важными факторами для дезинфекции поверхности приборов от патогенных бактерий и для инактивации инфекционных вирусных частиц являются правильный выбор дезинфицирующих средств (например, гипохлорита натрия), концентрации и времени обработки [28, 29].

Другие стратегии минимизации риска загрязнения глюкометров с внутренним нанесением образца (когда тест-полоска вставлена в глюкометр) могут включать использование при проведении теста одноразовых чехлов (например, пластиковых мешков) как барьеров, защищающих прибор от контакта с жидкостями организма. Такой барьер также может служить для защиты пациента от потенциально загрязненного прибора. В некоторых учреждениях такие одноразовые чехлы надеваются на приборы, вносимые в изоляторы, а также при тестировании больных, инфицированных высоковирулентными патогенами (например, резистентным к метициллину *Staphylococcus aureus* и резистентным к ванкомицину *Enterococcus*). Это делается с целью снижения риска контаминации прибора, но такой барьер также может быть полезен для больных с высоким риском инфицирования, например, для пациентов ОРИТ, пациентов с травмой или иммунодефицитом (нейтропенией, лейкозом).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Количество контаминированных кровью глюкометров неприемлемо велико. Риск контаминации глюкометров в ОРИТ значительно выше, чем в отделениях общего профиля. Риск контаминации прибора связан с количеством его пользователей. Риск загрязнения прибора в городских больницах может быть выше, чем в пригородных или сельских, но мы не можем обобщать этот вывод на все пригородные или сельские больницы из-за малого количества таких клиник, участвовавших в данном исследовании. Безопасность пациентов при тестировании у постели больного должна включать устранение биологической опасности и, соответственно, должна быть включена в системы классификации ошибок, в частности, в модифицированную классификацию Коста, представленную Джонсом и Мейером [30].

Для уменьшения загрязнения приборов мы рекомендуем использовать протоколы наблюдения и контроля тестирования у постели больного. Чтобы способствовать снижению частоты загрязнения приборов кровью, эти протоколы должны соответствовать политике больницы в области контроля распространения инфекций и процедурам дезинфекции. Уменьшение количества контаминированных приборов приведет к снижению потенциального риска контакта пользователей приборов с возбудителями инфекций и может снизить распространение инфекций на других пациентов и сотрудников больницы. Необходимы национальные руководства по контролю распространения инфекций через глюкометры и другие типы приборов для тестирования у постели больного.

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

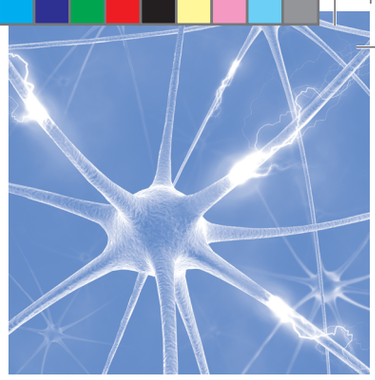
Луи Ричард Ф. – Учебно-исследовательский центр тестирования у постели больного (POCT-CTR), Калифорнийский университет, Дэвис, Калифорния, США
E-mail: rflouie@ucdavis.edu

endocrinologia_3_2013_panton.indd 85 18.10.2013 18:13:12

ЛИТЕРАТУРА

1. *Platt R., Goldmann D.A., Hopkins C.C.* Epidemiology of nosocomial infections // Infectious Diseases. 2nd ed. / Eds S.L. Gorbach, J.G. Bartlett, N.R. Blacklow. – Philadelphia, PA: W.B. Saunders, 1998. – P. 108–122.
2. *Yalcin A.N.* Socioeconomic burden of nosocomial infections // Indian J. Med. Sci. – 2003. – Vol. 57. – P. 450–456.
3. *Cosano A., Martinez-Gonzalez M.A., Medina-Cuadros M.* et al. Relationship between hospital infection and long-term mortality in general surgery: a prospective follow-up study // J. Hosp. Infect. – 2002. – Vol. 52. – P. 122–129.
4. *Liu J.W., Su Y.K., Liu C.F. et al.* Nosocomial blood-stream infection in patients with end-stage renal disease: excess length of hospital stay, extra cost, and attributable mortality // J. Hosp. Infect. – 2002. – Vol. 50. – P. 224–227.
5. *Pittet D.* Nosocomial bloodstream infections // Prevention and Control of Nosocomial Infections. 3rd ed. / Ed R.P. Wenzel. – Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997. – P. 512–555.
6. *Maki D.G.* Nosocomial bacteremia: an epidemiologic overview // Am. J. Med. – 1981. – Vol. 70. – P. 719–732.
7. *Pittet D., Tarara D., Wenzel R.P.* Nosocomial bloodstream infection in critically ill patients. Excess length of stay, extra costs, and attributable mortality // JAMA. – 1994. – Vol. 271. – P. 1598–1601.
8. *Olaechea P.M., Ulibarrena M.A., Alvarez-Lerma F. et al.* Factors related to hospital stay among patients with nosocomial infection acquired in the intensive care unit // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2003. – Vol. 24. – P. 207–213.
9. *DiGiovine B., Chenoweth C., Watts C. et al.* The attributable mortality and costs of primary nosocomial bloodstream infections in the intensive care unit // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 1999. – Vol. 160. – P. 976–981.
10. *Rosenthal V.D., Guzman S., Orellano P.W.* Nosocomial infections in medical–surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay // Am. J. Infect. Control. – 2003. – Vol. 31. – P. 291–295.
11. *Perry S.M., Monaghan W.P.* The prevalence of visible and/or occult blood on anesthesia and monitoring equipment // AANA J. – 2001. – Vol. 69. – P. 44–48.
12. *Weber D.J., Raasch R., Rutala W.A.* Nosocomial Infections in the ICU. The growing importance of antibiotic resistant pathogens // Chest. – 1999. – Vol. 115 (suppl. 1). – P. 34S–41S.
13. *Orsi G.B., Raponi M., Franchi C. et al.* Surveillance and infection control in an intensive care unit // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2005. – Vol. 26. – P. 321–325.
14. *Warren D.K., Zack J.E., Mayfield J.L. et al.* The effect of an education program on the incidence of central venous catheter-associated bloodstream infection in a medical ICU // Chest. – 2004. – Vol. 126. – P. 1612–1618.
15. *Bond W.W., Favero M.S., Petersen N.J. et al.* Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week // Lancet. – 1981. – Vol. I. – P. 550–551.
16. *Hamid S.S., Farooqui B., Rizvi Q. et al.* Risk of transmission and features of hepatitis C after needlestick injuries // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 1999. – Vol. 20. – P. 63–64.
17. *Quale J.M., Landman D., Wallace B. et al.* Deja` vu: nosocomial hepatitis B virus transmission and fingerstick monitoring // Am. J. Med. – 1998. – Vol. 105. – P. 296–301.
18. *Polish L.B., Shapiro C.N., Bauer F. et al.* Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with the use of a spring-loaded fingerstick device // N. Engl. J. Med. – 1992. – Vol. 326. – P. 721–725.
19. *Douvin C., Simon D., Zinelabidine H. et al.* An outbreak of hepatitis B in an endocrinology unit traced to a capillary-blood-sampling device // N. Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 322. – P. 57.
20. *Mendez L., Reddy R., Di Prima R.A. et al.* Fulminant hepatic failure due to acute hepatitis B and delta co-infection: probable blood-borne transmission associated with a spring-loaded fingerstick device // Am. J. Gastroenterol. – 1991. – Vol. 86. – P. 895–897.
21. *Purdy A., Smith F., Salehi E. et al.* Mortality Morbidity Weekly Report. Centers for Disease Control and Prevention. Nosocomial hepatitis B virus infection associated with reusable fingerstick blood sampling devices – Ohio and New York City, 1996 // JAMA. – 1997. – Vol. 277. – P. 1106–1107.
22. Nosocomial transmission of hepatitis B virus associated with a springloaded fingerstick device – United States // Can. Dis. Wkly Rep. – 1990. – Vol. 16. – P. 205–207.
23. *Moro M.L., Romi R., Severini C. et al.* Patient-to-patient transmission of nosocomial malaria in Italy // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2002. – Vol. 23. – P. 338–341.
24. *Louie R.F., Lau M.J., Tran N.K. et al.* National survey on biohazard control for point-of-care testing // Point of Care. – 2003. – Vol. 2. – P. 101–105.
25. *Boyce J.M., Pittet D.* Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAC/ SHEA/ APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force // MMWR Morb. Mortal Wkly Rep. – 2002. – Vol. 51. – P. 1–45.
26. *Larson E.L.* APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings // Am. J. Infect Control. – 1995. – Vol. 23. – P. 251–269.
27. *Rossoff L.J., Borenstein M., Isenberg H.D.* Is hand washing really needed in an intensive care unit? // Crit. Care Med. – 1995. – Vol. 23. – P. 1211–1216.
28. *Rutala W.A., Barbee S.L., Aguiar N.C. et al.* Antimicrobial activity of home disinfectant and natural products against potential human pathogens // Infect. Control Hosp. Epidemiol. – 2000. – Vol. 21. – P. 33–38.
29. *Bond W.W., Favero M.S., Petersen N.J. et al.* Inactivation of hepatitis B virus by intermediate-to-high level disinfectant chemicals // J. Clin. Microbiol. – 1983. – Vol. 18. – P. 535–538.
30. *Jones B.A., Meier F.A.* Patient safety in point-of-care testing // Clin. Lab. Med. – 2004. – Vol. 24. – P. 997–1022.

endocrinologia_3_2013_panton.indd 86 18.10.2013 18:13:12



ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Влияние физической активности на сосудистые осложнения и смертность у пациентов с сахарным диабетом типа 2

Дж.И. Бломстер[1, 2], К.К. Чоу[1], С. Зунгас[1, 3], М. Вудворд[1, 4], А. Патель[1], Н.Р. Поултер[5], М. Марр[6], С. Харрэп[7], Дж. Чалмерс[1], Г.С. Хиллис[1]

[1] Институт Джорджа глобального здравоохранения в Сиднее (Австралия)
[2] Университет Турку (Турку, Финляндия)
[3] Школа общественного здравоохранения при университете Монаш (Мельбурн, Австралия)
[4] Отдел эпидемиологии университета Джона Хопкинса (Балтимор, США)
[5] Императорский колледж (Лондон, Соединенное Королевство)
[6] Служба эпидемиологии, диабетологии и питания, Медицинский комплекс Биша–Клод Бернар (Париж, Франция)
[7] Мельбурнский университет и Мельбурнский королевский госпиталь (Мельбурн, Австралия)

Цель. Восполнить дефицит данных о связи между физической активностью и сосудистыми осложнениями, особенно микроангиопатией, у больных сахарным диабетом типа 2.

Методы. С помощью модели многофакторной регрессии с коррекцией по факторам, потенциально способным исказить результат, проанализировано влияние физической нагрузки и ее длительности на развитие осложнений у 11 140 пациентов, наблюдавшихся в исследовании ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified release Controlled Evaluation). Физическую нагрузку классифицировали на 4 категории: нулевую (отсутствие нагрузки), легкую, умеренную и тяжелую. Конечными точками исследования были серьезные сердечно-сосудистые события, развитие микроангиопатии и смерть (независимо от ее причины).

Результаты. У 46% обследованных была умеренная или тяжелая физическая нагрузка, она заключалась в выполнении физических упражнений более 15 мин не менее 1 раза за полную неделю. При наблюдении в течение 5 лет (медиана) умерли 1031 больных, у 1147 пациентов отмечены серьезные сердечно-сосудистые события, у 1136 – микроангиопатия. У пациентов с умеренной и тяжелой физической нагрузкой по сравнению с пациентами с нулевой или легкой физической нагрузкой риск сердечно-сосудистых событий был ниже [отношение шансов (ДИ 95%) 0,78 (0,69–0,88), p<0,0001], микроангиопатии [ДИ 95% 0,85 (0,76–0,96), p=0,010] и общей смертности [ДИ 95% 0,83 (0,73–0,94), p=0,0044].

Заключение. Умеренная и тяжелая физическая нагрузка, в отличии от легкой, способствует у больных сахарным диабетом типа 2 снижению частоты сердечно-сосудистых событий и развитию микроангиопатии, а также уменьшению общей смертности.

Ключевые слова: сердечно-сосудистые заболевания, осложнения сахарного диабета, физические упражнения

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

J.I. Blomster[1, 2], C.K. Chow[1], S. Zoungas[1, 3], M. Woodward[1, 4], A. Patel[1], N.R. Poulter[5], M. Marre[6], S. Harrap[7], J. Chalmers[1], G.S. Hillis[1]

[1] The George Institute for Global Health and University of Sydney, Sydney, Australia
[2] University of Turku, Turku, Finland
[3] School of Public Health, Monash University, Melbourne, Australia
[4] Department of Epidemiology, Johns Hopkins University, Baltimore, USA
[5] The Imperial College, London, UK
[6] Service d'Endocrinologie Diabetologie Nutrition, Groupe Hospitalier Bichat–Claude Bernard, Paris, France
[7] University of Melbourne and Royal Melbourne Hospital, Melbourne, Australia

Aims: There is limited evidence regarding the association between physical activity and vascular complications, particularly microvascular disease, in patients with type 2 diabetes.

Methods: From the 11 140 patients in the ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified release Controlled Evaluation) trial, the effect of physical activity, categorized as none, mild, moderate or vigorous, and the number of sessions within a week, was examined in multivariable regression models adjusted for potential confounders. The study end-points were major cardiovascular events, microvascular complications and all-cause mortality.

Results: Forty-six percent of participants reported undertaking moderate to vigorous physical activity for >15 min at least once in the previous week. During a median of 5 years of follow-up, 1031 patients died, 1147 experienced a major cardiovascular event and 1136 a microvascular event. Compared to patients who undertook no or mild physical activity, those reporting moderate to vigorous activity had a decreased risk of cardiovascular events (HR: 0,78, 95% CI: 0,69–0,88, p<0,0001), microvascular events (HR: 0,85, 95% CI: 0,76–0,96, p=0,010) and all-cause mortality (HR: 0,83, 95% CI: 0,73–0,94, p=0,0044).

Conclusions: Moderate to vigorous, but not mild, physical activity is associated with a reduced incidence of cardiovascular events, microvascular complications and all-cause mortality in patients with type 2 diabetes.

Key words: cardiovascular disease, diabetes complications, exercise

Diabetes Obes Metab. 2013 May 15. doi: 10.1111/dom.12122.

Мировая проблема сахарного диабета типа 2 (СД 2) возрастает из-за увеличения потребления высококалорийной пищи, снижения физической активности и, в результате, роста частоты избыточного веса и ожирения [1, 2]. Исследования показывают, что лишь у небольшой части больных СД физическую активность можно считать достаточной и лишь у каждого пятого больного она достигает уровня, который может благоприятно сказаться на состоянии здоровья [3]. Больные СД часто испытывают мышечную слабость, у них снижена толерантность к физической нагрузке [4], и поэтому нередко они менее активны, чем другие.

В целом занятия физическими упражнениями сопровождаются снижением смертности от сердечно-сосудистых заболеваний и от всех причин до 50% [5], а также более высокими шансами на выживание после острого коронарного синдрома [6]. В 2 ранее выполненных наблюдательных исследованиях показано, что еженедельная умеренная и тяжелая физическая нагрузка вызывала снижение частоты сердечно-сосудистых событий (ишемическая болезнь сердца с летальным исходом, инфаркт миокарда и инсульт) у больных СД 2 [7]; недостаточная физическая активность была связана с повышенным риском преждевременной смерти [8]. Недавно завершенный метаанализ результатов исследований показал, что уровень риска при рассмотрении общей летальности в группе больных СД 2 с умеренной физической нагрузкой составляет 0,62 [9]. Однако ни в одном исследовании не сообщалось о связи между регулярной физической нагрузкой и микроангиопатией у больных СД 2.

Цель данного исследования состояла в том, чтобы на большой выборке больных СД 2 выяснить, снижает ли физическая нагрузка частоту серьезных сердечно-сосудистых событий, микроангиопатии и общую смертность.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование ADVANCE (The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron modified release Controlled Evaluation, протокол № 00145925) было факторным, рандомизированным и контролируемым, проводилось в 20 странах, в нем участвовало 11 140 пациентов с СД 2 [10]. Критериями включения в исследование были возраст 55 лет и старше, диагноз сахарного диабета, установленный после 30 лет, наличие макро- и микроангиопатии или, по крайней мере, одного фактора риска сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. Исследование проведено по 2 направлениям. В первом направлении больные были рандомизированы в 2 группы: одной проводилось интенсивное лечение, другой – стандартное. Во втором направлении больные были рандомизированы на группу, получавшую антигипертензивные препараты, и группу, получавшую плацебо. Исходами считали серьезные сердечно-сосудистые события (смерть от сердечно-сосудистой патологии, нефатальный инсульт или нефатальный инфаркт миокарда), серьезные проявления микроангиопатии (развитие нефропатии или ее усугубление, развитие диабетической офтальмопатии) и общую смертность. Все эти исходы были изучены независимо друг от друга. От больных, включенных в исследование, получали информированное согласие, а для проведения исследования в каждом из медицинских центров было получено разрешение местного комитета по этике. Подробное описание критериев включения больных в исследование [10], методов исследования, а также основных результатов [11, 12] было дано ранее.

Оценка и анализ физической активности

Участников исследования ADVANCE во время первого визита просили сообщить, сколько раз в течение предшествующей недели они выполняли легкую, умеренную и тяжелую физическую нагрузку длительностью более 15 мин.

Легкой физической нагрузкой считали двигательную активность, требующую минимальных усилий (например, ходьбу или игру в кегли), умеренной – быструю ходьбу, игру в теннис или танцы, а тяжелой – бег трусцой или энергичное плавание.

У каждого участника исследования учитывали время физической нагрузки любой интенсивности при условии, что ее длительность превышала 15 мин. Для первичного анализа мы разделили всех больных на тех, кто вел сидячий образ жизни (нулевая нагрузка) или выполнял лишь легкую физическую нагрузку, и тех, которые выполняли хотя бы 1 раз в неделю умеренную или тяжелую физическую нагрузку длительностью более 15 мин. В дальнейшем мы пытались выяснить, оказывает ли легкая физическая нагрузка благоприятное действие на пациента. Для этого мы сравнили исходы у пациентов, выполнявших только легкую физическую нагрузку, с пациентами, которые вели исключительно сидячий образ жизни и теми, кто выполнял умеренную и тяжелую физическую нагрузку в течение недели, предшествующей рандомизации. Все данные, использовавшиеся в исследовании, за исключением исходов, были собраны в начале его проведения.

Статистический анализ

Исходные данные для непрерывных переменных были представлены в виде среднего арифметического и стандартного отклонения. Дискретные переменные были выражены в процентах. Разница между группами с различной физической нагрузкой была оценена с помощью *t*-критерия Стьюдента для нормального распределения непрерывных величин, с помощью знакового рангового критерия Вилкоксона для скошенных непрерывных переменных и с помощью критерия χ^2 для дискретных величин. Были выведены регрессионные модели Кокса. В окончательную модель включали: возраст, пол, группу по признаку рандомизации, индекс массы тела (ИМТ), уровень HbA1c, длительность СД, выявленные макроангиопатии (перенесенные инфаркт миокарда, нестабильную стенокардию, реваскуляризацию миокарда, транзиторные ишемические атаки, инсульт, реваскуляризацию периферических артерий и ампутацию, выполненную по поводу поражения периферических сосудов),

endocrinologia_3_2013_panton.indd 88 18.10.2013 18:13:12

уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), уровень триглицеридов в крови, клиренс креатинина, систолическое артериальное давление, частоту сердечных сокращений, прием антигипертензивных, гиполипидемических препаратов, ацетилсалициловой кислоты или тиенопиридинов, курение, физическую активность, употребление алкоголя и уровень полученного образования (возраст старше 19 лет к моменту получения высшего образования). Анализ чувствительности включал модели Кокса всех 3 возможных исходов в каждой из исследуемых групп, при этом учитывалось ранее диагностированное сердечно-сосудистое заболевание (есть/отсутствует). Снижение риска было представлено в процентах [(1 – отношение шансов)×100%]. Статистический анализ выполнен с помощью программы SAS версии 9.3 (SAS Institute, Cary, NC, USA).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Физическая активность

У всех 11 140 пациентов, включенных в исследование ADVANCE, оценили исходную частоту и интенсивность физической нагрузки (табл. 1). В группе, где пациенты имели умеренную и тяжелую физическую нагрузку (*n*=5113, 46%), занимались физическими упражнениями в 2 раза чаще в течение предшествующей недели по сравнению с теми, у кого физическая нагрузка была нулевой или легкой (*n*=6027, 54%; 13 раз в неделю и 5 раз в неделю в среднем соответственно). В группе имевших умеренную или тяжелую физическую нагрузку, по сравнению с группой выполнявших нулевую или легкую физическую нагрузку, было больше мужчин, чем женщин (*p*<0,0001). У пациентов, имевших умеренную физическую нагрузку, уровень HbA1c, ИМТ, уровни холестерина ЛПНП и тригли-

Показатели больных в общей группе и группах с различной физической активностью: среднее значение (стандартное отклонение), если не оговорено иное

Показатель	Общая группа	Группа пациентов, ведущих сидячий образ жизни и выполнявших легкую физическую нагрузку	Группа пациентов, выполнявших умеренную и тяжелую физическую нагрузку	*p*
Количество больных	11 140	6027 (54,1%)	5113 (45,9%)	
Возраст (годы)	65,8 (6,4)	66,1 (6,4)	65,4 (6,3)	<0,0001
Женщины (%)	42,4	47,0	37,1	<0,0001
ИМТ (кг/м^2)	28,3 (5,2)	28,5 (5,5)	28,1 (4,8)	0,020
Курильщики (%)	15,2	15,2	15,0	0,79
Никогда не курившие (%)	58,0	61,0	45,4	<0,0001
Регулярное еженедельное употребление алкоголя в любом количестве (%)	30,4	25,0	36,8	<0,0001
Макроангиопатия в анамнезе (%)	32,2	33,2	31,0	0,014
Микроангиопатия в анамнезе (%)	10,4	11,4	9,1	<0,0001
Инсульт в анамнезе (%)	9,2	10,3	7,9	<0,0001
Возраст при завершении образования (годы)	18,4 (7,3)	18,0 (7,1)	18,9 (7,4)	<0,0001
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	145,0 (21,5)	145,1 (22,0)	144,9 (20,9)	0,78
Диастолическое давление (мм рт.ст.)	80,6 (10,9)	80,3 (11,1)	81,1 (10,7)	<0,0001
ЧСС в покое (мин–1)	74 (12)	75 (12)	73 (12)	<0,0001
Уровень общего холестерина (ммоль/л)	5,20 (1,19)	5,24 (1,20)	5,15 (1,18)	<0,0001
Уровень холестерина ЛПВП (ммоль/л)	1,26 (0,35)	1,25 (0,35)	1,26 (0,35)	0,59
Уровень холестерина ЛПНП (ммоль/л)	3,11 (1,03)	3,15 (1,04)	3,07 (1,02)	<0,0001
Уровень триглицеридов (ммоль/л)	1,95 (1,29)	1,99 (1,32)	1,91 (1,25)	<0,0001
Уровень HbA1c (%)	7,51 (1,57)	7,58 (1,62)	7,44 (1,47)	<0,0001
Клиренс креатинина (мл/мин)	82,3 (28,6)	81,2 (29,3)	83,6 (27,5)	<0,0001
Ингибиторы АПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина (%)	47,7	47,5	47,8	0,61
Блокаторы β-адренорецепторов	24,5	25,0	24,0	0,22
Антигипертензивные препараты (%)	75,1	76,3	73,7	0,0015
Гиполипидемические препараты (%)	35,3	32,9	38,2	<0,0001
Аспирин и тиенопиридины (%)	46,7	46,5	46,9	0,68
Длительность сахарного диабета (годы)	7,9 (6,4)	8,0 (6,4)	7,8 (6,3)	<0,0001

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 89 18.10.2013 17:56:37

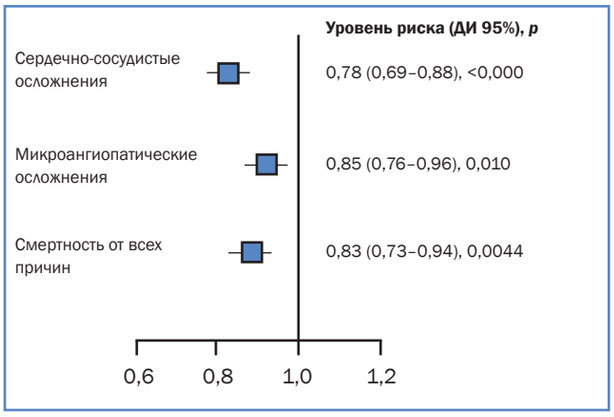


Рис. 1. Серьезные сердечно-сосудистые события и проявления микроангиопатии, а также общая смертность в зависимости от выполнения умеренной и тяжелой физической нагрузки. Модель Кокса, скорректированная по возрасту, полу, типу рандомизации, индексу массы тела, уровню HbA1c, длительности сахарного диабета, макроангиопатии в анамнезе, уровню холестерина ЛПВП, ЛПНП и триглицеридов, клиренсу креатинина, систолическому артериальному давлению, ЧСС, антигипертензивной терапии и приему гиполипидемических препаратов, ацетилсалициловой кислоты или тиенопиридинов, курению, физической активности, употреблению алкоголя и уровню образования

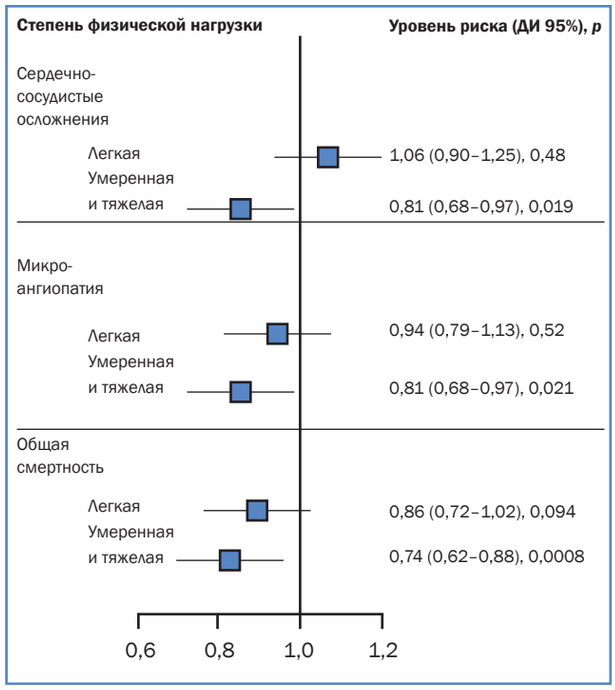


Рис. 2. Исходы и интенсивность физической нагрузки. Физическую активность анализировали в трех ее категориях: нулевая (сидячий образ жизни), легкая и умеренная или тяжелой, при этом группа больных, которые вели сидячий образ жизни, служила контрольной (группа сравнения). Модель Кокса скорректирована, как показано на рис. 1

церидов был достоверно ниже (p<0,001), чем в группе с нулевой или легкой физической нагрузкой (см. табл. 1). Однако систолическое артериальное давление и уровень холестерина ЛПВП были одинаковы.

ИСХОДЫ

В течение 5 лет (медиана) наблюдения 1147 (10%) пациентов перенесли серьезные сердечно-сосудистые события, у 1136 (10%) появились тяжелые проявления микроангиопатии и 1031 (9%) умерли.

СВЯЗЬ МЕЖДУ ФИЗИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТЬЮ И ИСХОДАМИ

Умеренная и тяжелая физическая нагрузка сопровождалась достоверным снижением частоты серьезных сердечно-сосудистых событий, микроангиопатии и общей смертности (рис. 1). При дальнейшем анализе выполнявших легкую физическую нагрузку больных (n=4418) сравнивали с теми, кто вел полностью сидячий образ жизни (нулевая нагрузка) (n=1609). Этот анализ показал, что выполнение легкой физической нагрузки не было связано со снижением частоты неблагоприятных событий, хотя и отмечена явная тенденция к снижению общей смертности (рис. 2). В отличие от этого, умеренная и тяжелая физическая нагрузка была ассоциирована с низкой частотой всей исходов, включая снижение смертности на 26%. Анализ чувствительности исходов проводили с помощью регрессионных моделей Кокса в подгруппе пациентов с ранее перенесенной (диагностированной) сердечно-сосудистой патологией. Таких больных было 3518 (32%). В этой группе умеренная и тяжелая физическая нагрузка была ассоциирована с высоким риском сердечно-сосудистых событий [отношение шансов (ДИ 95%) 0,77 (0,64–0,92), p=0,0038] и микроангиопатии [ДИ 95% 0,79 (0,64–0,98), p=0,036], но влияние ее на смертность от всех причин было минимальным [ДИ 95% 0,84 (0,69–1,02), p=0,077]. У больных, у которых в анамнезе не было сердечно-сосудистых заболеваний, умеренная и тяжелая физическая нагрузка была ассоциирована с риском сердечно-сосудистых событий [ДИ 95% 0,78 (0,66–0,93), p=0,0053] и смертностью от всех причин [ДИ 95% 0,82 (0,69–0,98), p=0,025], но связь с микроангиопатией носила лишь характер тенденции [ДИ 95% 0,89 (0,77–1,03), p=0,12].

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные показывают, что у пациентов с СД 2, имеющих умеренную и тяжелую физическую нагрузку, по меньшей мере 15 мин в неделю, частота серьезных сердечно-сосудистых событий, микроангиопатии и случаев смерти в течение 5 лет наблюдения была ниже, чем у пациентов с нулевой и легкой физической нагрузку. В частности, у больных, которые имели умеренную и тяжелую нагрузку, отмечен низкий риск, несколько более низкий уровень диастолического давления, ИМТ и уровень триглицеридов в крови, более благоприятные показатели функции почек и меньшая длительность СД, чем у тех, кто вел сидячий образ жизни. Даже после коррекции по потенциально способным исказить результат факторам

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 90 18.10.2013 17:56:38

у тех больных, которые имели умеренную и тяжелую физическую нагрузку, риск сердечно-сосудистых осложнений и смерти за 5-летний срок наблюдения оказался на 20% ниже. В отличие от указанной группы пациентов, у выполнявших легкую физическую нагрузку исходы были не лучше, чем у тех, кто вел сидячий образ жизни.

Результаты, полученные в ранее выполненных исследованиях

У больных СД 2, имевших умеренную и тяжелую физическую нагрузку, сердечно-сосудистые осложнения наблюдались реже, а выживаемость была выше [13, 14]. Несмотря на указанную взаимосвязь, важно учесть, что это необязательно подтверждает благоприятный эффект физической нагрузки на исход. Некоторые другие факторы, влияющие на физическую форму, в том числе предшествующие осложнения СД и сопутствующие заболевания, будут также влиять на степень физической активности и искажать картину наблюдения.

Оценка физической активности сопряжена с теми же трудностями. Тем не менее, уже доказано, что у пациентов с СД, регулярно выполняющих умеренную или тяжелую физическую нагрузку, частота сердечно-сосудистых событий [7] и смертность [8, 15] были меньше. Однако данные о зависимости указанных факторов от уровня физической активности неоднородны, и есть сообщения, в которых существование такой связи у лиц со сниженной толерантностью к глюкозе не подтверждается [16, 17].

Данных о том, что уровень физической активности связан с риском микроангиопатии у больных СД 2, еще меньше. Физическая активность может снизить риск возрастной дистрофии желтого пятна [18], также имеется несколько сообщений о ее влиянии на диабетическую ретинопатию. В исследовании Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy (Висконсинское эпидемиологическое исследование диабетической ретинопатии) у женщин, которые выполняли интенсивную физическую нагрузку и/или занимались в период учебы в школе или колледже командными видами спорта, реже наблюдалась пролиферативная диабетическая ретинопатия [19]. Но у мужчин такой зависимости не выявлено [19]. При дальнейшем анализе у пациентов в случае исходного отсутствия ретинопатии физическая активность не была связана с развитием или прогрессированием диабетической офтальмопатии [20]. Регулярная физическая нагрузка снижала риск развития или прогрессирования диабетической нефропатии в эксперименте на животных [21–23], а в данном исследовании впервые доказано благоприятное влияние физической активности на динамику ретинопатии у человека.

Достоинства и недостатки исследования

Данное исследование – одно из наиболее крупных исследований, проведенных для выяснения связи между физической активностью, исходами сосудистых осложнений и смертностью у больных СД 2. Принявшие в нем участие пациенты хорошо обследованы и все исходы заранее обозначены и изучены независимыми исследователями.

Исследование имеет и недостатки. Данные о физической нагрузке сообщались самими пациентами и отражали нагрузку на момент рандомизации, поэтому они недостаточно полно отражали их поведение в период наблюдения. Были документированы только частота выполнения физической нагрузки за предшествующую неделю без регистрации ее длительности, если она превышала 15 мин. Не рассматривались вмешательства, направленные на изменения привычного режима физической активности, и не учитывались особенности питания. Частичное «разбавление» данных для анализа чувствительности приводило к уменьшению количества пациентов в сравниваемых группах. Кроме того, нельзя исключить возможность того, что связь между большей физической нагрузкой и более благоприятными исходами у этих пациентов была обусловлена хорошей физической формой, меньшим количеством сопутствующих заболеваний и осложнений СД при включении в исследование, т.е. наличием фактора, называемого эффект здорового тренированного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследовании получены доказательства существования связи между уровнем физической нагрузки и риском серьезных сердечно-сосудистых событий и смертности у больных СД 2. Важно, что впервые показана связь умеренной и тяжелой физической нагрузки со снижением риска развития серьезных проявлений микроангиопатии. При этом необходимы дальнейшие проспективные и рандомизированные научные исследования, чтобы выяснить, можно ли с помощью программы физических упражнений снизить частоту серьезных осложнений СД.

БЛАГОДАРНОСТЬ

Исследование ADVANCE финансировалось грантами, предоставленными компанией Servier, основным спонсором, Национальным институтом здравоохранения и Советом по медицинским исследованиям Австралии (211086 и 358395).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

S.Z. проходит обучение на курсах усовершенствования, финансируемых Австралийским фондом сердца (CR 10S 5330). J.C. получил гранты от компании Servier, распределенные Сиднейским университетом. J.C., A.P., M.W. и S.Z. получили гонорары от компании Servier за доклады, сделанные на научных конференциях. J.I.B. получил гранты на проведение исследования от Академии наук Финляндии, Финского медицинского фонда и Финского фонда исследования сердечно-сосудистых заболеваний.

У других авторов статьи конфликт интересов отсутствует.

J.I.B. проанализировал данные. J.I.B. и G.S.H. написали статью. J.I.B., C.K.C., S.Z., M.W., A.P., N.R.P., M.M., S.H., J.C. и G.S.H. приняли участие в разработке дизайна исследования, проверили рукопись и одобрили окончательный вариант статьи.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 91 18.10.2013 17:56:38

СВЕДЕНИЯ О ВЕДУЩЕМ АВТОРЕ

Бломстер Дж.И. – кандидат наук, Институт Джорджа глобального здравоохранения, Сидней, Австралия
E-mail: jmakinen@georgeinstitute.org.au

ЛИТЕРАТУРА

1. *Sullivan P.W., Morrato E.H., Ghushchyan V. et al.* Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002 // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 1599–1603.
2. *Chan J.C., Malik V., Jia W. et al.* Diabetes in Asia: epidemiology, risk factors, and pathophysiology // JAMA. – 2009. – Vol. 301. – P. 2129–2140.
3. *Pate R.R., Pratt M., Blair S.N. et al.* Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine // JAMA. – 1995. – Vol. 273. – P. 402–407.
4. *Sayer A.A., Dennison E.M., Syddall H.E. et al.* Type 2 diabetes, muscle strength, and impaired physical function: the tip of the iceberg? // Diabetes Care. – 2005. – Vol. 28. – P. 2541–2542.
5. *Nocon M., Hiemann T., Muller-Riemenschneider F. et al.* Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis // Eur J Cardiovasc Prev Rehabil. – 2008. – Vol. 15. – P. 239–246.
6. *Pitsavos C., Kavouras S.A., Panagiotakos D.B. et al.* Physical activity status and acute coronary syndromes survival The GREECS (Greek Study of Acute Coronary Syndromes) study // J Am Coll Cardiol. – 2008. – Vol. 51. – P. 2034–2039.
7. *Hu F.B., Stampfer M.J., Solomon C. et al.* Physical activity and risk for cardiovascular events in diabetic women // Ann Intern Med. – 2001. – Vol. 134. – P. 96–105.
8. *Wei M., Gibbons L.W., Kampert J.B. et al.* Low cardiorespiratory fitness and physical inactivity as predictors of mortality in men with type 2 diabetes // Ann Intern Med. – 2000. – Vol. 132. – P. 605–611.
9. *Sluik D., Buijsse B., Muckelbauer R. et al.* Physical activity and mortality in individuals with diabetes mellitus: a prospective study and meta-analysis // Arch Intern Med. – 2012. – Vol. 1. – P. 11.
10. Study rationale and design of ADVANCE: action in diabetes and vascular disease—preterax and diamicron MR controlled evaluation // Diabetologia. – 2001. – Vol. 44. – P. 1118–1120.
11. *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.
12. *Patel A., MacMahon S., Chalmers J. et al.* Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
13. *Church T.S., Cheng Y.J., Earnest C.P. et al.* Exercise capacity and body composition as predictors of mortality among men with diabetes // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 83–88.
14. *Church T.S., LaMonte M.J., Barlow C.E., Blair S.N.* Cardiorespiratory fitness and body mass index as predictors of cardiovascular disease mortality among men with diabetes // Arch Intern Med. – 2005. – Vol. 165. – P. 2114–2120.
15. *Gregg E.W., Gerzoff R.B., Caspersen C.J. et al.* Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes // Arch Intern Med. – 2003. – Vol. 163. – P. 1440–1447.
16. *Li G., Zhang P., Wang J. et al.* The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P.1783–1789.
17. *Church T.S., Blair S.N., Cocreham S. et al.* Effects of aerobic and resistance training on hemoglobin A1c levels in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 2253–2262.
18. *Knudtson M.D., Klein R., Klein B.E.* Physical activity and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study // Br J Ophthalmol. – 2006. – Vol. 90. – P. 1461–1463.
19. *Cruickshanks K.J., Moss S.E., Klein R. et al.* Physical activity and proliferative retinopathy in people diagnosed with diabetes before age 30 yr // Diabetes Care. – 1992. – Vol. 15. – P. 1267–1272.
20. *Cruickshanks K.J., Moss S.E., Klein R. et al.* Physical activity and the risk of progression of retinopathy or the development of proliferative retinopathy // Ophthalmology. – 1995. – Vol. 102. – P. 1177–1182.
21. *Ward K.M., Mahan J.D., Sherman W.M.* Aerobic training and diabetic nephropathy in the obese Zucker rat // Ann Clin Lab Sci. – 1994. – Vol. 24. – P. 266–277.
22. *Ghosh S., Khazaei M., Moien-Afshari F. et al.* Moderate exercise attenuates caspase-3 activity, oxidative stress, and inhibits progression of diabetic renal disease in db/db mice // Am J Physiol Renal Physiol. – 2009. – Vol. 296. – F700–708.
23. *Tufescu A., Kanazawa M., Ishida A. et al.* Combination of exercise and losartan enhances renoprotective and peripheral effects in spontaneously type 2 diabetes mellitus rats with nephropathy // J Hypertens. – 2008. – Vol. 26. – P. 312–321.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 92 18.10.2013 17:56:38

ТЕХНОЛОГИИ ОБУЧЕНИЯ

Дистанционное телеобучение на базе профессиональных систем видеоконференц-связи

М.А. Амчеславская

ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России

Дистанционное телеобучение позволяет врачам перенимать опыт специалистов ведущих федеральных медицинских центров, осваивать новые методы диагностики и лечения, быть постоянно в курсе всех новинок медицины. Кроме того, она обеспечивает проведение лекций по отдельным проблемам, представляющим интерес для конкретной клиники, позволяет ускорить внедрение новых медицинских технологий и дает возможность привлечения высококвалифицированных научных работников к преподавательской деятельности без отрыва от основной работы, а обучаемого персонала от практики.

Ключевые слова: дистанционное телеобучение, видео-конференц-связь

Distance tele-education based on professional video conferencing systems

M.A. Amcheslavskaya

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

Distance teleeducation of medical personal allows to adopt specialists experience of the leading federal medical centers, to master new diagnostics and treatment methods and monitor all medical innovations. Besides it facilitate lectures on the separate problems that are very interesting for particular clinics and allow to accelerate new technology adoption and offer the opportunity to involvement highly qualified scientists for teaching profession on-the-job for train personnel on-the-job.

Key words: distance tele-education, videoconferencing

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 93 18.10.2013 17:56:38

«Время – деньги!». «Знание – сила!». Вот два девиза телемедицины. Широкое использование телемедицины – это экономия времени и финансовых средств, быстрая квалифицированная помощь пациентам и эффективное распространение современных научных знаний при обеспечении высокого качества передачи звука и видеоряда.

В телемедицине существует два основных направления: телемедицинские консультации пациентов и дистанционное телеобучение. Мы обсудим одно из них – дистанционное телеобучение.

Дистанционное телеобучение позволяет врачам перенимать опыт специалистов ведущих федеральных медицинских центров, осваивать новые методы диагностики и лечения, постоянно быть в курсе всех новинок медицины, которая сегодня развивается быстрыми темпами и требует от врача постоянного профессионального самосовершенствования.

Применение методов телемедицины в образовательном процессе придало ему качественно новое содержание и иные, прежде недоступные, возможности.

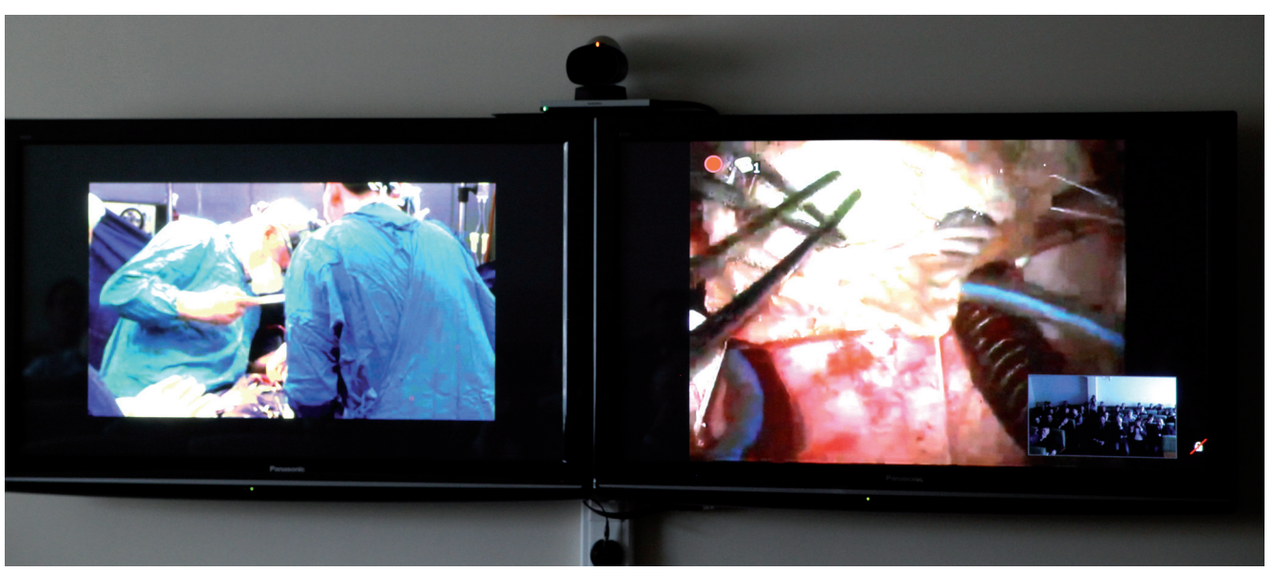
Телемедицина позволила повысить профессиональный уровень широкой массы врачей самых разных специальностей за счет удаленного, но, что очень важно, прямого общения со специалистами, интенсивного обмена современной информацией, касающейся всех областей медицинских знаний и практик.

Очень важно и то, что телемедицина – это оперативный доступ широкого круга врачей к опыту и знаниям профессионалов без отрыва от производства. Врачам удаленных регионов уже не требуется приезжать на специальные и длительные курсы лекций и циклы повышения квалификации и на продолжительное время покидать свое рабочее место. Онлайн-общение по системе видеоконференцсвязи, обеспечивающей двустороннее общение лектора и аудитории, полностью и равноценно заменило традиционные лекции, еще недавно проводимые только в привычных еще со студенческих времен аудиториях.

Это полностью не исключило традиционные очные циклы, но они становятся непродолжительными – несколько дней, 1,5–2 недели. За это время осваиваются практические навыки и новые технологии, проводятся мастер-классы, приобретается опыт работы с новой медицинской техникой.

Помимо традиционных курсов повышения квалификации телемедицина обеспечивает проведение лекций по отдельным проблемам, представляющим интерес для конкретной клиники. Схема организации предельно проста: запрос в телемедицинский центр с указанием темы лекции, имени специалиста; организация лекции сотрудниками телемедицинских центров, у которых уже сложились тесные профессиональные контакты с ведущими специалистами многих ведущих центров. Тематика может быть самой разнообразной. «Варианты ликворошунтирующих операций, показания, техника» – приглашаются сотрудники НИИ НХ РАМН. «Современные принципы лечения инсультов» – лектор будет приглашен, например, из НИИ неврологии РАМН. Но в любом случае слушатели лекции могут быть уверены: информации будет самая современная, касающаяся в том числе стандартов лечения, непременно будут вопросы, ответы, дискуссия. Подобный подход обеспечивает внедрение телемедицинских методов обучения в непрерывную систему повышения квалификации медицинских кадров.

Телеобучение подразумевает удаленное активное участие врачей в работе крупных научных собраний, где впервые озвучивается все самое передовое, новое, нередко спорное. Ни для кого не секрет, что после участия в научных сессиях у участников открывается второе дыхание, появляются новый интерес к работе, новые идеи. Система телекоммуникационной связи резко расширила аудиторию конгрессов, научных симпозиумов и конференций. Действительно, сколько человек может делегировать на научную конференцию или школу клиническое отделение? Одного, максимум, двух специалистов. Осталь-



endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 94 18.10.2013 17:56:38

ным приходилось прежде довольствоваться рассказами коллег о научных новостях и прочтением тезисов. Теперь у врачей, не имеющих возможность по различным причинам приехать на место проведения научного собрания, появилась реальная возможность принимать участие в работе научных конференций, и не просто в виде слушателей, что тоже очень важно. Появилась возможность задать вопрос и участвовать в дискуссии.

Для повышения эффективности телеобучения и более широкого распространения этой современной технологии необходимо еще более тесное взаимодействие телемедицинских центров и всех клиник России. Информация о возможностях телемедицины должна быть доступна каждому врачу. Для полномасштабной реализации этого проекта, конечно, необходимо расширять сеть телемедицинских центров. В идеале возможностями телекоммуникационной связи должен располагать каждый стационар.

В конечном итоге повышение профессионального уровня широкой аудитории врачей напрямую связано с более эффективной диагностикой, совершенным лечением и, соответственно, улучшением здоровья населения, что сегодня в России крайне актуально.

Активно через различные информационные Интернет-ресурсы, создаваемые для самостоятельной работы пациента, в последние годы развивается телепросвещение пациентов. Пациент должен получать в доступной для него форме всю информацию, связанную с его заболеванием, особенностями проведения диагностических процедур и лечебных мероприятий, образом жизни при данном заболевании, рекомендации по использованию средств так называемой домашней аптечки.

Дистанционное повышение квалификации и обучение позволили ускорить внедрение новых медицинских технологий и дали возможность привлечения высококвалифицированных научных работников к преподавательской деятельности без отрыва от основной работы, а обучаемого персонала от практики.

Телемедицина, в частности система телеобучения, способствуют созданию единого медицинского сообщества в рамках очень большой страны, где расстояния разъединяют.

В конечном итоге повышение профессионального уровня широкой аудитории врачей напрямую связано с более эффективной диагностикой, совершенным лечением и, соответственно, суммарно, с улучшением здоровья населения, что сегодня в России крайне актуально.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Амчеславская Майя Александровна – ассистент кафедры телемедицины ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет» Минздрава России

E-mail: M_agavelyan@mail.ru

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 95 18.10.2013 17:56:38

ТЕЗИСЫ ДОКЛАДОВ
научно-практической конференции молодых ученых «Актуальные вопросы современной эндокринологии», прошедшей на базе кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва, 8 октября 2013 г.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 96 18.10.2013 17:56:38

Роль липотоксичности в достижении гликемического контроля у больных сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Ф.Р. Абдулкадирова, Р.А. Покровская

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Абдулкадирова Фарида Рамзановна – аспиратнка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: endo284@mail.ru

Цель: повышение эффективности управления сахарного диабета типа 2 (СД 2) за счет влияния на липотоксичность.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 77 больных СД 2 и ожирением с неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c 7,5-11%) на предшествующей терапии ПССП. Наряду с ПССП всем пациентам был назначен редуксин в дозе 10 мг. Длительность наблюдения составила 6 мес, в течение которых было проведено 2 визита: исходный и заключительный. Основным оцениваемым показателем эффективности терапии были динамика количества жировой ткани тела и туловища от исходных значений до 24 нед наблюдения, а также уровень лептина, ТГ и СЖК. Оценивалось также переносимость и приверженность терапии.

Результаты: в результате лечебного воздействия к концу 24 нед наблюдения средний уровень количества жировой ткани тела в целом по группе достоверно снизился: на 10,0% (p<0,001). Таким образом, показана высокая эффективность препарата редуксина в сочетании с ПССП у больных СД 2.

К концу 24-й нед исследования было отмечено достоверное снижение уровня лептина, в целом по группе составило на 71,8% (p<0,001), а также уровень СЖК на 20,3 % (p<0,001) и уровень ТГ в крови на 28,2 % (p<0,05), как следствие уменьшения количества жировой ткани. Кроме того, стоит отметить хорошую переносимость комплексной терапии редуксина и пероральными сахароснижающими препаратами. Более 90% пациентов выразили удовлетворенность проводимой терапии и желание ее продолжить.

Выводы: Анализ полученных в ходе нашего исследования данных показал, что терапия редуксином в сочетании с пероральными сахароснижающими препаратами (метформин) показал, что помимо снижения массы тела, а также связанных с ней показателей (ОТ, ОБ, ИМТ, количество жировой ткани), у пациентов с СД 2 и ожирением наблюдалось статистически достоверное снижение уровня лептина и связанного с этим уменьшения концентрации СЖК и ТГ. Предоставленные данные говорят о постепенной компенсации липидного обмена в жировой ткани, а, следовательно, и снижения липотоксичности.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, ожирение, липотоксичность

Role of the lipotoxicity in glycemic control achieving

F.R. Abdulkadirova, R.A. Pokrovskaya

Objective: To improve management of type 2 diabetes mellitus by influencing of the lipotoxicity.

Materials and Methods: The study involved 77 patients with type 2 diabetes mellitus with bad glycemic control (HbA1c 7,5–11%) on OADs prior therapy.Along OADs treatment, all patients were assigned Reduxine 10 mg/day. The duration of follow-up was 6 months, during which two visits were conducted: The enrolment and ending. The primary indicator of efficiency was the changing body fat from baseline to 24th week of the research, also leptin levels, TG level and FFA. Also estimated tolerability and adherence to the therapy.

Results: As a result of medical treatment to the end of 24th week of the research the average body fat in the whole group was significantly reduced: at 10,0% (p<0,001). Thus, the high efficiency of combined drugs reduxin and OADs. By the end of 24 weeks of study, there was a significant decrease of the leptin in the whole group made up to 71,8% (p<0,001), and FFA level at 20,3% (p<0,001), and TG levels in the blood at 28,2% (p<0,05), as a consequence – reducing of the adipose tissue amount. In addition, it is good tolerability of the combined therapy with reduxin and oral antidiabetic drugs. More than 90% of patients were satisfied with the therapy and want to continue it.

Conclusions: The data analysis obtained in the course of our investigation showed that treatment with reduxin in combination with oral antidiabetic drugs (metformin) that in addition to weight loss, and related indicators (waist, hips, BMI, body fat), at patients with type 2 diabetes mellitus and obesity, a statistically significant decrease ofleptin and the related decrease in the concentration of FFA and TG. Provided data suggest the gradual compensation of lipid metabolism in adipose tissue and, consequently, thelipotoxicity reduce.

Key words: diabetes mellitus type 2, obesity, lipotoxicity

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 97 18.10.2013 17:56:38

Оценка эффективности применения ингибиторов дипептидилпептидазы-4 в ранней комбинированной терапии сахарного диабета типа 2

О.Ю. Алферова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Алферова Ольга Юрьевна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: olga-alferova@yandex.ru

Введение: сахарный диабет типа 2 (СД 2) представляет собой хроническое дегенеративное заболевание с неизбежным прогрессированием, его лечение осуществляется путем интенсификации терапии в ответ на ухудшение функции β-клеток. Для того, чтобы снизить риск развития осложнений сахарного диабета в отдаленные сроки, необходим тщательный подбор терапии начиная с ранней стадии заболевания.

Цель: оценить эффективность и безопасность применения фиксированной низкодозовой комбинации ингибиторов дипептидилпептидазы-4 с метформином у пациентов с СД 2 с неудовлетворительным контролем гликемии.

Материалы и методы: в исследовании приняли участие 56 пациентов (42 женщины и 14 мужчин, средний возраст 57,8±2,17 лет) с СД 2 с неудовлетворительным контролем гликемии (средний HbA1c 8,89±0,31%) на предшествующей терапии ПССП + базальный инсулин. Средняя длительнось СД составила 3,5±1,13 лет. Безопасность терапии оценивалась по количеству гипогликемических реакций (клинически подтвержденных, гликемия <3,3 ммоль/л или симптоматических при уровне глюкозы крови <4,0 ммоль/л). Первая группа пациентов (29 человек) получала комбинированный препарат вилдаглиптина с метформином + базальный инсулин, вторая группа пациентов (27 человек) - комбинированный препарат глибенкламида с метформином + базальный инсулин. Длительность наблюдения составила 24 нед, в течение которых было проведено 2 визита: исходный и заключительный.

Результаты: к концу 24 нед наблюдения у пациентов обеих групп была зафиксирована достоверная положительная динамика уровней гликированного гемоглобина, глюкозы плазмы натощак, постпрандиальной гликемии (p<0,01). Уровень HbA1c снизился в среднем на 1,81% в группе вилдаглиптина, и на 1,65% в группе глибенкламида. Уровни ГПН и ППГ в группе вилдаглиптина снизились в среднем на 3,05 и 5,34 ммоль/л соответственно. Уровни ГПН и ППГ в группе глибенкламида снизились в среднем на 3,67 и 4,76 ммоль/л соответственно. Таким образом, показана сравнимая эффективность комбинированных препаратов вилдаглиптина и глибенкламида.

Однако, несмотря на равную эффективность терапии в плане улучшения контроля диабета, между схемами лечения была отмечена разница в частоте побочных эффектов. На фоне терапии комбинированным препаратом вилдаглиптина с метформином только 7 человек отметили эпизоды легкой гипогликемии, что составило менее 25% от всей группы пациентов. Гипогликемий средней степени тяжести и тяжелых зарегистрировано не было. Для сравнения: в группе глибенкламида 8 пациентов отметили эпизоды легкой гипогликемии, и 5 человек зафиксировали гипогликемии средней тяжести, что составило более 48% от всей группы.

Выводы: ингибиторы ДПП-4 в комбинации с метформином обеспечивают эффективный гликемический контроль без риска развития гипогликемий. Одной из наиболее эффективных является фиксированная низкодозовая комбинация вилдаглиптина с метформином. Добавление ингибиторов ДПП-4 к инсулину снижает частоту гипогликемий и их тяжесть.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, комбинированная терапия, ингибиторы ДПП-4, гипогликемия

Evaluating the effectiveness of early dipeptidylpeptidase-4 inhibitors combined therapy for type 2 diabetes mellitus

O.Yu. Alferova

Introduction: type 2 diabetes is a chronic degenerative disease with inevitable progression. Its treatment is performed as an intensification of the therapy in response to the deterioration of β-cell function. Careful selection of the therapy from an early stage of the disease is used in order to reduce the risk of developing long-term complications of diabetes.

Objective: evaluate the efficacy and safety of fixed low-dose combinations of dipeptidylpeptidase-4 (DPP-4) inhibitors with metformin in patients suffering from type 2 diabetes with inadequate glycemic control.

Materials and Methods: 56 patients participated in the study (42 women and 14 men, with the average age being 57,8 ± 2,17 years) suffering from type 2 diabetes with inadequate glycemic control (mean HbA1c 8,89 ± 0,31%) treated previously with oral hypoglycemic agents + basal insulin. An average duration of type 2 diabetes was 3,5 ± 1,13 years. Safety of the therapy was assessed by the number of hypoglycemic reactions (clinically confirmed with glycemia <3,3 mmol/L or those with symptomatic blood glucose <4,0 mmol/L). The first group of patients (29 subjects) received combined therapy consisting of vildagliptin with metformin + basal insulin, second group of patients (27 subjects) – received combined therapy consisting of glibenclamide with metformin + basal insulin. Follow-up period lasted for 24 weeks, during which 2 visits were made: initial visit and final visit.

Results: by the end of 24 weeks of follow-up significant positive changes in glycated hemoglobin, fasting plasma glucose (FPG), postprandial blood glucose (PBG) (p<0,01) were noticed in patients of both groups. HbA1c levels decreased by an average of 1,81 % in the vildagliptin group and by 1,65 % in the glibenclamide group. Levels of FPG and PBG in vildagliptin group declined by an average of 3,05 and 5,34 mmol/L, respectively. The levels of FPG and PBG in glibenclamide group declined by an average of 3,67 and 4,76 mmol/L, respectively. Thus it was shown a comparable efficacy of combination drug treatment consisting of vildagliptin and glibenclamide.

However, significant differences in the incidence of side effects were found between treatments schemes despite the equal effectiveness of treatment in improving control of diabetes. Episodes of mild hypoglycemia were reported only in 7 subjects on combinative treatment consisting of vildagliptin with metformin, which represents less than 25% of the entire population of patients. No events of moderate and severe hypoglycemia were reported. For comparison, in glibenclamide group 8 patients reported episodes of mild hypoglycemia and 5 subjects noted moderate hypoglycemia, which amounted to more than 48 % of the entire population of patients.

Conclusion: DPP-4 inhibitors in combination with metformin provide effective glycemic control without risk of hypoglycemia. One of the most effective treatments is the use of fixed low-dose combination of vildagliptin and metformin. Adding of DPP-4 inhibitors to insulin reduces the incidence and severity of hypoglycemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, combined therapy, DPP-4 inhibitors, hypoglycemia

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 98 18.10.2013 17:56:38

Эффективность ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа в комбинации с метформином у больных с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Д.Г. Гусенбекова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Гусенбекова Динара Гаджимагомедовна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ВПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: drdinara@yandex.ru

Цель: оценить влияние ингибиторов дипептидилпептидазы 4 типа в составе комбинированной терапии с метформином на параметры метаболизма у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) и ожирением.

Методы исследования: оценивали в динамике уровень гликемии натощак, постпрандиальной гликемии, гликированный гемоглобин, вес, имт, от, об, от/об, общий холестерин, триглицериды, ЛПНП, ЛПВП, инсулин, инсулинорезистентность с помощью индекса HOMA IR, функциональную активность β-клеток по индексу HOMA-B.

Результаты: исследовали 30 пациентов с сахарным диабетом 2 типа, неудовлетворительным контролем гликемии (HbA1c>7%), избыточным весом, нарушениями липидного обмена, исходно не получающие медикаментозной терапии (14 человек), или получающие монотерапию метформином в дозе 1,5–2 г/сут (16 человек). Средний возраст 54,2 г, от 35 до 75 лет. Всем пациентам назначалась комбинированная терапия ситаглиптином 100 мг в сутки и метформином в дозе 2 г в сутки, в виде препарата Янумет 0,05/1,0 (Merck Sharp&Doum,США). Исходно: средняя масса тела 97,6 кг (77–140 кг), средний индекс массы тела 34,5 (28–43,8 кг/м^2), средний объем талии 111,12 см (90–127см), средний объем бедер 116,86 см (111–134 см). Средние уровни общего холестерина – 6,7 ммоль/л, триглицеридов – 4,0 ммоль/л, ЛПНП-4,5 ммоль/л, ЛПВП – 1,0 ммоль/л, гликемии натощак 8,5 ммоль/л, постпрандиальной гликемии 11,01 ммоль/л, гликированного гемоглобина 8%. У всех пациентов жировая ткань распределена по абдоминальному типу.

Через 3 мес наблюдалось снижение уровня гликированного гемоглобина на 1,36 %, гликемии натощак на 1,24 ммоль/л, постпрандиальной гликемии на 2,37 ммоль/л, массы тела на 3,4 кг, ИМТ на 1,01 кг/м^2, объема талии на 5,12 см, объема бедер на 3,06 см, индекса HOMA IR на 1,45, общего холестерина на 1,28 ммоль/л, триглицеридов на 0,8 ммоль/л, липопротеинов низкой плотности на 0,94 ммоль/л, повышение уровня ЛПВП на 0,2 ммоль/л, функциональной активности β-клеток, HOMA B на 11,4. В ходе лечения эпизодов гипогликемии не зафиксировано.

Выводы: назначение комбинации ситаглиптин + метформин пациентам с СД 2, некомпенсированным на монотерапии метформином или получающим диетотерапию, с избыточным весом и нарушениями липидного обмена показало эффективность в достижении целевых показателей HbA1c и характеризовалось положительными плейотропными негликемическими эффектами.

Ключевые слова: ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа, метформин, сахарный диабет типа 2, ожирение

The effectiveness of ingibitors of dipeptidylpeptidazy type 4 in combination with metformin in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity

D.G. Gusenbekova

Objective: To evaluate the effect of inhibitors of dipeptidyl peptidase type 4 as a part of combination therapy with metformin on metabolic parameters of patients with diabetes mellitus type 2 and obesity.

Methods: fasting glycemic level, postprandial hyperglycemia, glycosylated hemoglobin, weight, BMI, waist circumference, femora circumference, waist circumference, ratio of femora circumference to waist circumference, total cholesterol, triglycerides, LDL, HDL, insulin, insulin resistance using the index HOMA IR, functional activity of β-cells by index HOMA-B were evaluated in dynamics.

Results: 30 patients with diabetes mellitus type 2, poor glycemic control (HbA1c>7%), obesity, lipid disorders, initially not receiving medical therapy (*n*=14), or who are receiving metformin monotherapy at a dose of 1,5–2 g / day (16 people) were investigated. Average age is 54,2 years and from 35 to 75 years. All patients were prescribed combination therapy with 100 mg of sitagliptin daily and metformin at a dose of 2 g per day, in the form medication Yanumet 0,05 / 1,0 (Merck Sharp & Doum, USA). Initially: mean body weight of 97,6 kg (77–140 kg), mean body mass index of 34,5 (28–43,8 kg/m^2), the average waist size 111,12 cm (90–127cm), medium hips 116,86 cm (111–134cm). Mean levels of total cholesterol, 6,7 mmol/l triglycerides -4,0 mmol/l, LDL -4,5 mmol/l HDL -1,0 mmol/l, fasting glycemia 8.5 mmol/l, postprandial glycemia 11,01 mmol/l glycated hemoglobin 8%. All patients have adipose tissue distributed of abdominal type. In 3 months there was a decrease in glycated hemoglobin by 1,36% fasting glycemia by 1,24 mmol/l, postprandial glycemia by 2,37 mmol/l, body weight by 3,4 kg, BMI, by 1,01 kg/m^2, waist size by 5,12 cm, the hips by 3,06 cm, HOMA IR index by 1,45, the total cholesterol levels by 1,28 mmol/l, triglycerides, by 0,8 mmol/l, low density lipoproteins by 0,94 mmol/l, increasing HDL levels by 0,2 mmo/l, functional activity of β-cells, HOMA B by 11,4. During the treatment hypoglycemia was not fixed.

Conclusions: prescription of sitagliptin + metformin combination to patients with diabetes mellitus type 2, non-compensated by receiving of monotherapy with metformin or diet therapy, overweight and lipid disorders showed efficiency in reaching target HbA1c and was characterized by positive nonglycemic pleiotropic effects.

Key words: ingibitors of dipeptidyl-peptidazy type 4, metformin, type 2 diabetes mellitus, obesity

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 99 18.10.2013 17:56:39

Влияние производных бициклических бисмочевин на липидный обмен больных стенокардией I-III ФК

Л.З. Кожокова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Кожокова Ляна Заурбиевна – аспирантка кафедры клинической фармакологии и терапии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: liana2830@gmail.com

Цель работы: определить влияние мебикара (адаптола, фирмы OlainFarm, Латвия) на липидный обмен больных ИБС стенокардией I–III ФК.

Методы исследования: клинико-анамнестические данные, ЭКГ в 12 отведениях, холтеровское суточное мониторирование ЭКГ, велоэргометрия, определение показателей ОХС, ХС ЛПНП, ХС ЛПВП, ТГ, ИА, опросники для оценки выраженности тревоги/депрессии HADS, Ces-D, Бэка.

Результаты: в исследование включено 104 больных ИБС стенокардией I-III ФК в возрасте от 34 до 71 года, которые были разделены на 3 группы. В I группу вошли 42 больных ИБС, стенокардией I–III ФК с тревожными расстройствами, в ряде случаев в сочетании с депрессией, которым назначался адаптол 500 мг 2 раза в день в течение 2 мес; во II – 43 пациента ИБС, стенокардией I-III ФК без тревожных расстройств, которым так же проводилась терапия адаптолом по 500 мг 2 раза в день в течение двух месяцев; III – контрольную группу составили 19 больных ИБС, стенокардией I–III ФК без тревожных расстройств, которым лечение адаптолом не проводилось. В каждой группе исходно, через 1, 2 и 3 мес проводились все методы обследования. Уровень ОХС достоверно снижался уже через месяц после начала лечения с 5,33±0,19 до 4,76±0,13 (p<0,05) в I группе и с 6,24±0,21 до 5,39±0,22 (p<0,05) во II группе, уровень ХС ЛПНП с 3,24±0,16 до 2,62±0,17 (p<0,05) в I группе и с 3,65±0,20 до 3,02±0,19 (p<0,05) во II группе.

Уровень ТГ снижался через месяц у больных II группы с 1,61±0,09 до 1,24±0,08 (p<0,05). Данная динамика сохранялась на протяжении всего лечения адаптолом и эффект уменьшался, но не до исходных значений, через месяц после прекращения лечения.

Выводы: адаптол у больных ИБС стенокардией I-III ФК снижает уровень ОХС, ХС ЛПНП, ТГ во время его приема не зависимо от наличия или отсутствия тревожных расстройств.

Ключевые слова: стенокардия напряжения, тревожное расстройство, депрессия, общий холестерин, холестерин ЛПНП, холестерин ЛПВП, триглицериды

The effect of derivative bicyclic bisurea on lipid metabolism in patients with angina FC I-III

L.Z. Kozhokova

Objective: to determine the influence of adaptol, the company OlainFarm, Latvia) on lipid metabolism in patients with coronary artery disease angina FC I-III. Research methods: clinical and historical data, ECG in 12-lead ECG, daily Holter ECG monitoring, Bicycle ergometry, determination of total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides, questionnaires for evaluation of anxiety/depression HADS, Ces-D, Buck.

Results: the study included 104 patients with coronary artery disease angina FC I-III in aged from 34 to 71 years, who were divided into 3 groups. In the I group consisted of 42 patients with coronary artery disease, angina FC I-III with anxiety disorders, in some cases in conjunction with depression, which was administered adaptol 500 mg 2 times a day for two months; in the II – 43 patients with CHD, angina FC I-III without anxiety disorders, who was therapy adaptol 500 mg 2 times a day for two months; III - the control group consisted of 19 patients with coronary artery disease, angina FC I-III without anxiety disorders, whom treatment adaptol not been conducted. In each group, baseline, 1, 2 and 3 months were all methods of examination. The level of total cholesterol decreased significantly within a month after the treatment with 5,33±0,19 to 4,76±0,13 (p<0,05) in group I and 6,24±0.21 to 5,39±0,22 (p<0,05) in group II, the level of LDL cholesterol from 3,24±0,16 to 2,62±0,17 (p<0,05) in group I and from 3,65±0,20 to 3,02±0,19 (p<0,05) in group II. The level of triglycerides decreased after a month in patients of group II with 1,61±0,09 to 1,24±0,08 (p<0,05). This trend continued during the whole treatment adaptol and effect decreased, but not to the original values, a month after stopping treatment.

Conclusions: adaptol in patients with angina FC I-III reduces the level of total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides while taking it regardless of the presence or absence of anxiety disorders.

Key words: angina, anxiety disorder, depression, total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, triglycerides

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 100 18.10.2013 17:56:39

Роль комплексной иммунокорригирующей терапии в лечении узлового зоба

А.М. Мержоева

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мержоева Анжела Мустафаевна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: Anjelamm1980@mail.ru

Узловой зоб (УЗ), клиническое понятие, включающее в себя коллоидный зоб, аденомы и рак щитовидной железы, широко распространен, как в йоддефицитных регионах, так и в регионах с нормальным и избыточным употреблением йода. Частота узлового зоба выше у женщин в 5–10 раз, лиц пожилого возраста и на территориях , подверженных радиационному облучению. Существуют различные методы ведения пациентов с УЗ: динамическое наблюдение, оперативное и консервативное лечение, терапия 131, альтернативные методы (алкогольная абляция, интерстициальная лазерная фотокоагуляция). Отсутствует согласованный подход среди хирургов и эндокринологов к определению показаний к операции и ее объему, а также к использованию альтернативных методов лечения данного заболевания. На сегодняшний день динамическое наблюдение является предпочтительной тактикой ведения пациентов с УЗ без нарушения функции щитовидной железы (РАЭ, 2004; ATA, AACE, 2006). Однако постепенный, медленный рост узловых образований характерен для большинства случаев УЗ. В связи с этим в мировой медицинской практике по многим вопросам, касающимся лечения данного заболевания, продолжает отсутствовать единое мнение и во многом решение вопроса о выборе тактики ведения пациента ложится на врача.

У пациентов с УЗ статистически чаще наблюдаются узловые образования в других органах: полипы толстой кишки, миомы матки, узловая мастопатия, полипы желудка, возможно это указывает на один и тот же патогенез этих заболеваний – нарушение иммунного статуса организма. Кроме того, высокая распространенность УЗ встречается на территориях подверженных радиационному облучению, которое в первую очередь влияет на имунную систему организма. У школьников с УЗ, проживающих на территориях, прилежащих к загрязненным после Чернобыльской аварии при исследовании иммунного статуса отмечалось снижение Т-лимфоцитов-хелперов и цитотоксических клеток. У пациентов, оперированных по поводу УЗ и имеющих рецидив УЗ в послеоперационном периоде, несмотря на адекватную заместительную терапию левотироксином , отмечалось снижение Th1- и Th2-лимфоцитов. Одним из эффектов Т-лимфоцитов является противоопухолевый. В исследованиях с применением иммуномодулирующих препаратов (имунофан,циклоферон) при лечении УЗ отмечается положительный эффект. При узловом зобе наблюдается дефицит других микроэлементов и витаминов (селен, витамины А, группы В, фолаты, цинк, железо,аскорбиновая кислота и др.)обладающих антиоксидантным действием, что в свою очередь также подавляет иммунитет. В различных исследованиях доказано, что прием с йодом селена, витамина А, железа, цинка улучшает результаты по сравнению с использованием в лечении только препаратов йода. Дефицит микронутриентов и нарушение иммунного статуса может быть связано и с состоянием кишечника, нормальная микрофлора которого участвует в синтезе и усвоении витаминов, подавляет рост патогенной микрофлоры, кроме того в кишечнике расположена лимфоидная ткань в виде пейеровых бляшек, которые являются поставщиками иммунных клеток для организма. В многочисленных исследованиях доказано положительное влияние стенок бифидобактерий на иммунный ответ.

Выводы: состояние иммунной системы играет решающую роль в патогенезе УЗ и лечение должно быть комплексным иммуностимулирующим , направленным на разные звенья иммунитета с применением микронутриентов, иммуномодуляторов и препаратами, восстанавливающими нормальную микрофлору кишечника.

Ключевые слова: узловой зоб, иммунодефицит, дисбиоз кишечника, недостаточность питательных микроэлементов, методы терапии

Application of complex immunomodulatory therapy in treatment of nodular goiter

A.M. Merzhoeva

Nodular goiter (NG) is clinical term, including colloid goiter, adenoma and malignant thyroid neoplasm, is widespread as well as in iodine-deficient areas and in regions of iodine excess. Nodular goiter is 5–10-fold more common in women, it is more prevalent in elderly, and in population of regions of radioactive contamination. There are different methods of patients with NG management: watchful waiting, surgical and conservative treatment, therapy with iodine 131, alternative methods (alcohol ablation, interstitial laser coagulation). There is no the consensus approach of endocrinologists and surgeons in indications of operation and its extension, and in alternative methods application in this pathology. Currently watchful waiting is method of choice in patients with NG without thyroid dysfunction (RAE, 2004; ATA, AACE, 2006). However, generally in NG cases is observed slow multinodular thyroid enlargement. For that reason there is now consensus in many questions of treatment, and patient surveillance approaches is the choice of the doctor. In patients with NG statistically it is more common nodular abnormalities of other sites: colonic polyps, hysteromyoma, nodal mastopathy, gastric polyps, that, possible point to single pathogenesis of these diseases - immunodysfunction. Therewith, was pointed high prevalence of NG in regions of radioactive contamination, that first affects immune system of the body. Was established the depletion of T-helpers and cytotoxic cells In schoolchildren living in territories are adjacent to areas are contaminated after the Chernobyl accident. In patients which underwent surgery for NG, and which have relapse of NG, despite appropriate thyroid hormone substitutive therapy with levothyroxin, was pointed Th1- и Th2-cells depletion. One of the effects of T-cells is activity against neoplasma. In trials of immunomodulators (imunofan, cycloferon) was pointed on positive effect. There is deficiency of antioxidant substances: vitamins and microelements (selenium, vitamins A, B, folates, zinc, ferrum, ascorbic acid etc.) in patients with NG, that have an immunosupressive effect. Various study works proved that combined therapy with selenium, vitamin A, ferrum and zinc have the advantage against iodine monotherapy. Micronutrients deficiency and immune disorders are able to be attributed to intestine properties, its microflora acts in synthesis and absorption of vitamins, suppressing pathogenic flora growth, as well as lymphoid tissue of intestine is origin of immune cells of the body. Numerous studies proved positive effect of bifidobacterial cell wall on immune response.

Conclusions: immune system condition is critical to pathogenesis of NG, and treatment have to be complex and directed to different components of immune system. It is reasonable to use micronutrients, immunomodulators and agents to restore normal intestinal flora.

Key words: nodular goiter, immuno-deficiency, intestinal dysbiosis, micronutrients deficiency, treatment methods

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 101 18.10.2013 17:56:39

Оценка состояния пристеночной микробиоты тонкой кишки у пациентов с хроническим панкреатитом

Э.В. Мулухова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Мулухова Эльда Валерьевна – аспирантка кафедры гастроэнтерологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: rmapo@rmapo.ru

Частота выявления синдрома избыточного бактериального роста при хроническом панкреатите превышает половину всех случаев. Поэтому определение и коррекция изменений микробиоты тонкой кишки является одним из ключевых и необходимых мероприятий в комплексной терапии этого заболевания. Одним из современных способов исследования микроорганизмов в различных биологических средах является метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (ПЦР-РВ), что позволяет проводить не только качественную, но и количественную оценку ДНК исследуемого материала.

Цель: Изучить состояние пристеночной микрофлоры проксимальных отделов тонкой кишки у больных хроническим панкреатитом, а также оценить обоснованность применения препаратов для биокоррекции в схемах терапии хронического панкреатита.

Материал и методы: Нами обследованы 60 пациентов в возрасте от 25 до 60 лет с хроническим панкреатитом различной этиологии. Всем обследованным проведена эзофагогастроскопия с биопсией слизистой оболочки проксимальных отделов тонкой кишки, исследование полученного материала методом ПЦР-РВ (n=60). Половине пациентов помимо стандартной терапии были назначен четырехнедельный курс препаратов для коррекции микрофлоры кишечника: 15 человек получали синбиотик Нормофлорин-Д, столько же больных принимали пребиотический препарат Пектовит. Спустя месяц после лечения этим 30 пациентам повторно проводилось исследование пристеночного микробиоценоза тонкой кишки. Кроме того, в качестве группы контроля (ГК), в нашей работе были использованы данные работы Лаврентьевой О.А. – 13 здоровых добровольцев, у которых исследовалась микрофлора проксимальных отделов тонкой кишки путем проведения ПЦР–РВ.

Результаты: Общая бактериальная масса пациентов с хроническим панкреатитом составила 4,04 lg (ГЭ/образец), в группе контроля этот показатель 3,8 lg (ГЭ/образец). Достоверных различий в этих данных не определено. В группе обследованных, принимавших синбиотик Нормофлорин Д до лечения общее количество бактерий пристеночной микрофлоры проксимальных отделов тонкой кишки составило 4,13 lg (ГЭ/образец), через 4 нед после окончания курса биокоррекции – 4,16 lg (ГЭ/образец). У этих больных выявлено достоверное уменьшение уровня *Corynebacterium* spp. ($p \leq 0{,}05$). В группе пациентов, получающих Пектовит, до лечения общее количество бактерий мукозной микрофлоры проксимальных отделов тонкой кишки составило 4,06 lg (ГЭ/образец), через 4 нед после окончания курса препарата для коррекции микробиоценоза – 3,86 lg (ГЭ/образец). У этих больных после терапии достоверно увеличилось содержание *Enterococcus* spp. ($p \leq 0{,}05$).

Выводы: Таким образом, при использовании метода ПЦР-РВ не были подтверждены данные о развитии у большинства пациентов с хроническим панкреатитом избыточного роста бактерий в тонкой кишке. У пациентов с ХП на фоне применения пребиотика Пектовит отмечено уменьшение общей бактериальной массы, при назначении синбиотического препарата Нормофлорин Д этот показатель несколько возрос.

Ключевые слова: синдром избыточного бактериального роста, хронический панкреатит, полимеразная цепная реакция в режиме реального времени

The assessment of the small intestine parietal microbiota in patients with chronic pancreatitis

E.V. Mulukhova

The frequency of small intestine bacterial overgrowth in chronic pancreatitis exceeds half of all the cases. Therefore, the definition and correction of small intestine microbiota's changes is necessary action in complex therapy of this disease. The modern method of microorganism's study is the method of polymerase chain reaction in real-time, which allows not only qualitative, but also quantitative DNA assessment of the investigated material.

Objective: to study the state of the proximal small intestine's parietal microflora in patients with chronic pancreatitis, and assess the reasonableness of biocorrection in chronic pancreatitis therapy.

Materials and methods: the study included 60 patients aged from 25 to 60 years old with chronic pancreatitis. In all examined held esophagogastroscopy with biopsy of the proximal small intestine mucous membrane to study the material PCR in real time (n=60). Half of the patients in addition to the standard therapy were appointed four-week intestinal biocorrection course. 15 persons received synbiotic Normoflorin-D, as many patients received prebiotic Pectovit. After a month of treatment these 30 patients were re-studied of the small intestine microbiocenosis. In addition, as a control group (GK), in our work we used the data of work Lavrentieva O.A. – 13 healthy volunteers, which explored the proximal small intestine microflora by PCR in real time.

Results: The overall bacterial mass in patients with chronic pancreatitis amounted to 4,04 lg (GE/sample), in the control group this indicator was 3,8 lg (GE/sample). No significant differences in these data is not defined. In patients, who received a synbiotic Normoflorin-D, the total number of the proximal small intestine bacteria parietal microflora was 4,13 lg (GE/sample), 4 weeks after the end of the course of biocorrection – 4,16 lg (GE/sample). In these patients revealed a significant decrease in the level of Corynebacterium spp. ($p \leq 0{,}05$). In the group of patients receiving Pectovit, before the treatment, the total number of proximal small intestine mucosal bacteria was 4,06 lg (GE/sample), 4 weeks after the end of biocorrection - 3,86 lg (GE/sample). In these patients after therapy significantly increased content of Enterococcus spp. ($p \leq 0{,}05$).

Conclusions: Thus, we have not confirmed data of SIBO development in the majority of patients with chronic pancreatitis by the PCR in real time method. In patients with CP on the background of prebiotic Pectovit marked decrease in the overall bacterial mass, with the appointment of a symbiotic Normoflorin - D. this figure has increased.

Key words: small intestine bacterial overgrowth, chronic pancreatitis, polymerase chain reaction in real-time

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 102 18.10.2013 17:56:39

Роль и место непрерывного мониторирования гликемии в многофакторном управлении сахарным диабетом 2 типа

П.К. Нажмутдинова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Нажмутдинова Патимат Камильевна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: NPatimat@gmail.com

Цель: оценить роль и место непрерывного мониторирования гликемии (НМГ) в управлении сахарным диабетом типа 2 (СД 2).

Материалы и методы: в исследование включены 2 группы пациентов, с установленным диагнозом СД 2, находящиеся на терапии пероральными сахароснижающими препаратами. 1-й группы составили 60 пациентов с уровнем HbA1c >7,5%. Уровень HbA1c пациентов 2-й группы составлял ≥7,0%, но <7,5%. После проведения НМГ, в зависимости от уровня стандартного отклонения гликемии (STDev), каждая группа пациентов была разделена на две подгруппы: A- STDev ≥2 ммоль/л; B- STDev<2 ммоль/л. Исходно и через 24 нед исследования были оценены два параметра: микроальбуминурия (МАУ) и диабетическая полинейропатия (ДПН).

Результаты: через 24 нед исследования в 1А подгруппе прирост пациентов с диагностированной МАУ составил 10,5%. Прироста МАУ в подгруппе 1В не отмечено. В подгруппе 1А после окончания исследования количество пациентов с N1 стадией увеличилось на 8,9% , в 7% случаев отмечалось прогрессирование состояния до стадии N2. В подгруппе 1В количество пациентов в стадии N1 увеличилось на 5%. На 2% увеличилось число пациентов со стадией N2. Прирост МАУ в подгруппе 2А составил 11%.Прирост МАУ в подгруппе 2В не отмечен. В подгруппе 2А рост количества пациентов с ДПН в стадии N1 составил 9%, в стадии N2 составил 4%. Статистически достоверного прогрессирования ДПН в подгруппе 2В выявлено не было.

Выводы: данные, полученные в ходе исследования, подтверждают, что вариабельность гликемии может являться самостоятельным предиктором поздних осложнений СД. Таким образом, оценка вариабельности гликемии и качества гликемического контроля с использованием системы НМГ открывает новые пути к успешному и эффективному управлению СД 2.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, непрерывное мониторирование гликемии, гликемический контроль, микроальбуминурия, диабетическая полинейропатия

The role and place of continuous glucose monitoring in multivariate control of type 2 diabetes

P.K. Nazhmutdinova

Objective: To assess the role and place of the continuous glucose monitoring in the management of type 2 diabetes mellitus(T2DM).

Materials and Methods: The study enrolled two groups of patients with T2DM on therapy with oral antidiabetic drugs. 1st group included 60 patients with HbA1c> 7,5%. HbA1c level 40 patients in 2 group was7,0–7,5%. After performing continuous glucose monitoring, depending on the standard deviation of glucose (STDev), each group of patients was divided into two subgroups: A-STDev ≥2 mmol/l and B-STDev <2 mmol/l. At initially and after 24 weeks each subgroup were evaluated by two parameters: microalbuminuria (MAU) and diabetic polyneuropathy (DPN).

Results: After 24 weeks in a subgroup 1A increase of patients with microalbuminuria was 10.5%. In subgroup 1B not marked upward trend. In the subgroup 1A the number of patients with N1 stage increased by 8,9%, to 7% of cases progressed to the stage of the state of N2. In 1B subgroup N1 step increased by 5%. A 2% increase in the number of patients with stage N2. The increase in group 2A MAU was 11%. MAU. In subgroup 2B not marked upward trend. In the subgroup 2A increase in the number of patients with stage N1 DPN was 9%, with N2 stag-4%. Statistically significant progression of DPN in this subgroup was identified.

Conclusions: The data suggest that glycemic variability may be an independent predictor of late complications of T2DM. Thus, assessment of glycemic variability and quality of glycemic control with the use of continuous glucose monitoring is breaking new ground for a successful and effective management of T2DM.

Key words: type 2 diabetes mellitus, continuouse Glucose Monitoring System, glycemic control, microalbuminuria, diabetic neuropathy

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 103 18.10.2013 17:56:39

Сердечно-сосудистые риски у больных сахарным диабетом типа 2 и ожирением

Р.А. Покровская,
Ф.Р. Абдулкадирова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Покровская Раиса Андреевна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России
E-mail: sherrkat@mail.ru

Цель: Оценить влияние вариабельности гликемии у пациентов с СД и АГ на показатели сердечно-сосудистых рисков на фоне приема препарата Редуксин и снижения веса.

Материал и методы: в исследование были включены 80 пациентов. 50 в основной группе и 30 человек в группе контроля. Группы пациентов были сходны по среднему возрасту, весу, стажу диабета, ИМТ. Исходно все пациенты имели диагноз сахарный диабет типа 2 и артериальная гипертензия. Оценивались показатели до и после 6 месяцев терапии Редуксином.

Результаты: Изначально у пациентов из основной группы и группы наблюдения не было значимых различий в результатах Холтеровского мониторирования и ЭКГ, а также в результатах анализов липидного спектра и гликемического контроля. Оценивалась динамика пока-зателей в основной группе пациентов и безопасность по сравнению с контрольной группой.

Масса тела в основной группе наблюдения снизилась на 8,4% (p<0,001). Уровень гликемии натощак снизился на 16% (p<0,001), гликозилированного гемоглобина на 10,5% (p<0,001).Вариабельность гликемии снизилась в среднем на 50% (p<0,001). Уровень лептина в основной группе наблюдения снизился на 71,8% (p<0,001). Уровень ОХ в основной группе наблюдения снизился на 7% (p<0,05). Уровень ТГ в крови на 28,2% (p<0,05). За время наблюдения гипогликемических состояний пациентами отмечено не было.

По данным Холтеровского мониторирования пациентов основной группы наблюдения на фоне терапии отмечалось улучшение показателей АД, в том числе в сравнении с группой наблюдения. Среднее САД снизилось за время лечения на 11,1%, ДАД соответственно на 13% (p<0,001).

По данным ЭКГ значимых изменений, в том числе в группе сравнения зафиксировано не было. Кроме того, стоит отметить хорошую переносимость комплексной терапии сибутрамином и пероральными сахароснижающими препаратами. Более 90% пациентов выразили удовлетворенность проводимой терапии.

Выводы: Анализ полученных в ходе нашего исследования данных показал, что снижение веса у пациентов с СД, АГ и избыточной массой тела на фоне приема препарата Редуксин оказывает положительное влияние на параметры расцениваемые медицинским сообществом как влияющие на сердечно сосудистые риски. Наблюдалось статистически достоверное снижение вариабельности гликемии, уровня лептина ОХ и ТГ, улучшении сердечно-сосудистого контроля. Предоставленные данные говорят о положительном эффекте активного снижения массы тела на липидный и гликемический профиль, снижении липо- и глюкозотоксичности, что обещает снизить сердечно-сосудистые риски.

Ключевые слова:
сердечно-сосудистые риски, сахарный диабет типа 2, ожирение, вариабельность гликемии

Cardiovascular risks in patients with type 2 diabetes mellitus and obesity

R.A. Pokrovskaya, F.R. Abdulkadirova

Objective: To assess the impact of variability of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus and hypertension on indicators of cardiovascular risk in patients receiving the drug reduxine and weight loss.

Materials and Methods: The study included 80 patients. 50 in the intervention group and 30 people in the control group. The groups were similar in mean age, weight, duration of diabetes, BMI. At baseline, all patients had a diagnosis of type 2 diabetes mellitus and arterial hypertension. The parameters were evaluated before and after 6 months of therapy reduxine.

Results: Initially among the patients of the main groups and observation was no significant difference in the results of ECG, Holter monitoring, as well as in the results of analyzes lipid and glycemic control. We evaluated the dynamics of indicators in the study group patients and safety compared to the control group. Body weight in the intervention group decreased by observing 8,4% (p<0,001). Fasting glucose level decreased by 16% (p<0,001), HbA1c by 10,5% (p<0,001). Glycemic variability decreased on average by 50% (p<0,001). The level of leptin in the main observation group decreased by 71,8% (p<0,001). The level of OX in the main observation group decreased by 7% (p<0,05). TG levels in blood decreased by 28,2% (p<0,05). There were no hypoglycaemic events noted during the research. According to Holter monitoring in the main group monitoring the therapy showed improvement of blood pressure, including in comparison with observation. Mean SBP decreased during treatment by 11,1%, DBP by 13% (p<0,001). According important ECG changes, including the control group were not recorded. In addition, we had tolerability of the combined therapy with reduxin and OADs. More than 90% of patients were satisfied with the treatment.

Conclusions: The analysis obtained in the course of our research data has shown that weight loss in patients with diabetes, hypertension and overweight in patients receiving the drug reduxine has a positive effect on the performance is regarded by the medical community as affecting the cardiovascular risks. There was observed a statistically significant decrease of glycemia – voltage variation, the level of leptin, TC and TG, improving cardiovascular control. Provided data suggest a beneficial effect of the active weight loss on the lipid and glycemic profile, lipo- and glucosetoxicity that promise to reduce cardiovascular risks.

Key words:
cardiovascular risks, type 2 diabetes mellitus, obesity, glycemic variability

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 104 18.10.2013 17:56:39

Гликемический контроль и вариабельность гликемии у больных с СД 2 типа на терапии препаратами сульфонилмочевины, иДПП-4

О.О.Попова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Попова Ольга Олеговна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

E-mail: rmapo@rmapo.ru

Цель: оценить влияние на гликемический контроль и вариабельность суточной гликемии добавления к терапии низкодозового ингибитора ДПП-4 длительного действия (саксаглиптина) и препарата сульфонилмочевины (гликлазид) пациентам с неудовлетворитель-ным контролем гликемии на фоне терапии метформином, а также добавление саксаглиптина к терапии глибенкламидом.

Материалы и методы: в исследование было включено 86 пациентов среднего возраста (49–62): 53 женщины и 34 мужчины. В группу комбинированной терапии метформином и саксаглиптином было включено 29 человек, в контрольную группу применения метформина и гликлазида – 27 человек, группа комбинированной терапии препаратами произ-водными сульфонилмочевины – 28. Критериями оценки вариабельности суточной глике-мии послужили данные CGMS: среднее значение гликемии в течение 3 сут, продолжительность периода нормогликемии, гипергликемии, гипогликемии в течение 3 суток, ко-лебание гликемии – ее вариабельность. Пациентам проводилось суточное мониторирование уровня глюкозы крови, исследование гликированного гемоглобина, определение гликемии натощак и постпрандиальной гликемии.

Результаты: данные результатов исследования подтвердили эффективность добавления гликлазида или саксаглиптина к терапии метформином пациентам, не достигшим удовле-творительного гликемического контроля а также возможность эффективного применения саксаглиптина в глибенкламидом. Через 3 мес 48,1% пациентов достигли цели гликемического контроля в группе метформин+саксаглиптин и 50% в группе метформин+гликлазид, 49,2% в групе глибенкламид+саксаглиптин; средние изменения HbA1c относительно исходного уровня составили: в группе комбинированной терапии метформином и саксаглиптином – 0,65% и – 0,69% в группе применения метформина с гликлазидом, в группе глибенкламид+саксаглиптин – 0,68%; период нормогликемии увеличился и стал преобладать над периодом гипергликемии у 78% пациентов в основной группе и 60% пациентов в контрольной группе, в группе глибенкламид+саксаглиптин у 74% пациентов. Подтвержденных гипогликемий в группе метформин+саксаглиптин зарегистрировано не было, в группе метформин+гликлазид и глибенкламид+саксаглиптин выявлены случаи гипокликемии у 15 и 24% пациентов соответственно. По данным суточного мониторирования глюкозы у всех пациентов в группе комбинации метформина с саксаглиптином при расчете показателя средней экскурсии флюктуации глюкозы было отмечено снижение количества минимальных и максимальных значений гликемии.

Выводы: добавление саксаглиптина сравнимо по эффективности с добавлением гликла-зида пациентам, не достигшим гликемического контроля на монотерапии метформином. Сахароснижающее действие саксаглиптина является физиологичным в связи с глюкозоза-висимой стимуляцией секреции инсулина и подавлением секреции глюкагона, что под-тверждается положительным влиянием на динамику показателя вариабельности гликемии. Добавление саксаглиптина было связано с достоверно более низким процентом развития гипогликемий. Назначение терапии метформином в комбинации с саксаглиптином позволяет эффективно добиваться адекватного контроля гликемии без риска для пациента. Также возможно добавление саксаглиптина к терапии глибенкламиидом, что приводит к достоверному снижению показателей гликемии, гликированного гемоглобина, но необходимо учитывать повышенный риск развития гипогликемии.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, комбинированная терапия, вариабельность гликемии

Glycemic control and variability of blood glucose in patients with type 2 diabetes mellitus managed with sulfonylureas, the DPP -4-inhibitors

O.O. Popova

Objective: to assess the glycemic control and variability of daily blood glucose of low-dose DPP-4 inhibitor saxagliptin and sulfonylurea (gliclazide) as add-on therapy to metformin in patients with inadequate glycemic control with metformin alone and saxagliptin add-on therapy to glibenclamide.

Materials and Methods: The study included 86 patients of middle age (49–62): 53 women and 34 men. The patients were randomized to receive metformin and saxagliptin – 29 people, metformin and gliclazide – 27 people, a group of combination therapy saxagliptin with sulfonylurea – 28. The evaluation of the variability of daily glycemia was compiled using CGMS: average blood glucose for 3 days, duration of the period of normoglycemia, hyperglycemia, hypoglycemia for 3 days, the variability of glucose. Patients were examined with continuous glucose monitoring system - CGMS, evaluation of glycated hemoglobin (HBA1c), fasting plasma glucose (FPG) and postprandial plasma glucose (PPG).

Results: The results of this trial demonstrated the efficacy of saxagliptin or gliclazide add-on therapy to metformin in patients with inadequate glycemic control with metformin alone and the possibility of effective saxagliptin add-on therapy to glibenclamide. In 3 months, 48.1 % of pa-tients achieved the target of glycaemic control in the saxagliptin + metformin group and 50 % in the metformin + gliclazide , 49,2 % in the saxagliptin + glibenclamide, reductions from baseline in HbA1c were: -0,65 % for saxagliptin+metformon and -0.69 % for gliclazide+metformin, -0,68 % for saxagliptin+glibenclamide; the period of normoglycemia increased and prevail over a period of hyperglycemia in 78 % of patients who used saxagliptin+metformin and 60 % of patients with gliclazide+metformin, 74% in saxagliptin+glibenclamide group. It was no incidence of confirmed hypoglycemia in saxagliptin + metformin group, confirmed hypoglycemia was reported of patients in the gliclazide + metformin group and glibenclamide + saxagliptin in 15% and 24 % respectively. CGMS data confirmed reduction of the minimum and maximum values of glucose in patients with saxagliptin add-on therapy to metformin.

Conclusions: saxagliptin add-on therapy is comparable with gliclazide add-on to metformin in patients with inadequate glycemic control on stable dose of metformin alone. Saxagliptin im-proves glycemic control with an increase in insulin secretion and suppression of glucagon secre-tion in a glucose-depended fashion, and this effect is confirmed by a positive impact on glycemia variability characteristic. Saxagliptin add-on therapy was associated with lower risk of hypogly-cemia. Saxagliptin add-on treatment improve glycemic parameters and increase the efficacy of achieving glycemic goal in patients who fail on metformin monotherapy without increasing side effects and very low propensity of hypoglycemia. Saxagliptin can be coadministered with glibenclamide. This therapy demonstrate reductions in glycemic parameters (HBA1c, FPG, PPG), but it is necessary to take into consideration higher risk of hypoglycemia.

Key words: type 2 diabetes mellitus, combination therapy, glycemic variability

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 105 18.10.2013 17:56:39

Роль хронического вялотекущего воспаления в развитии микрососудистых осложнений сахарного диабета типа 2

М.А. Прудникова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Прудникова Марина Александровна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: diabetes-mellitus@yandex.ru

Цель: определить роль неспецифического вялотекущего воспаления в развитии микрососудистых осложнений сахарного диабета, возможность его медикаментозной коррекции.

Методы: у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) на ПССП оценивались уровни воспалительных цитокинов, показатели липидного спектра, качество гликемического контроля, антиоксидантная активность плазмы крови и респираторный взрыв нейрофилов методом кинетической хемилюминесценции, состояние сосудов глазного дна и периферической нервной системы (ЭНМГ).

Результаты: обследовано 50 пациентов с СД 2 (23 мужчины и 27 женщин), средний возраст 60,45±6,88 лет, средний стаж диабета 5,24±3,58 лет, средний индекс массы тела 33,09±7,17 кг/м^2, стаж курения 12,43±14,54 года. Все пациенты получали пероральную сахароснижающую терапию (20 пациентов получали монотерапию метформином, 27 пациентов получали комбинированную терапию метформином и производными СМ, 3 пациента получали монотерапию производными СМ). При оценке воспалительного статуса средний уровень ФНО-альфа составил 10,72 ±16,25 пг/мл (норма до 8,1 пг/мл), интерлейкина-6 – 2,96±1,79 пг/мл (норма до 4,1), интерлейкин-1 у всех пациентов был в пределах нормы и количественной оценке не поддавался. Средний уровень С-реактивного белка 4,6 ±5,99 г/л (норма до 5), рекомбинантного фибриногена 4,15±0,61 г/л (2,5–4,78), лейкоцитов 7,27±2,22, СОЭ 13,49±8,3 мм/ч. Средний уровень HbA1c составил 7,08±1%, общего холестерина 5,79±0,98 ммоль/л, триглицеридов 2,36±1,72 ммоль/л, ЛПНП 3,54±1,02 ммоль/л, ЛПОНП 1,08±0,78 ммоль/л, ЛПВП 1,27±0,74 ммоль/л. При оценке респираторного взрыва нейтрофилов методом кинетической хемилюминесценции не было найдено достоверных различий между характером кривой ХЛ у здоровых людей (*n*=100) и пациентов с сахарным диабетом (*n*=30).

Антиоксидантная активность плазмы крови достоверно отличалась у здоровых людей и пациентов с СД 2. Данные различия характеризовались замедленным восстановлением активности слабых АО (увеличением tg угла 2). Кроме того, была выявлена прямая корреляция между tg угла 2 и резидуальной латентностью на обеих нижних конечностях по данным ЭНМГ, что может свидетельствовать о взаимосвязи дефекта антиоксидантной защиты и развития диабетической полинейропатии.

Выводы: у пациентов с СД 2 подтверждено наличие хронического вялотекущего воспаления сопровождающееся повышением уровня ФНО-альфа. Однако, для анализа этого статуса нельзя использовать оценку респираторного взрыва нейтрофилов методом кинетической ХЛ и ИЛ-1. Также выявлены отклонения в антиоксидантном статусе плазмы крови пациентов с СД 2, которые могут способствовать развитию осложнений СД 2.

Ключевые слова:
сахарный диабет типа 2, вялотекущее воспаление, оксидативный стресс

Role of chronic low-grade inflammation in the development of the complications type 2 diabetes mellitus

M.A. Prudnikova

Aims: The aim of the present study was to investigate role of chronic low-grade inflammation in the development of the complications type 2 diabetes mellitus.

Methods: patients with type 2 diabetes mellitus evaluated glycemic and lipid profile, inflammatory cytocines, respiratory explosion and antioxidant activity of plasma using kinetic chemiluminescence, state of the retinal vessels and peripheral nerves (electromyography).

Results: we examined 50 patients with type 2 diabetes mellitus(23 men, 27 women) with mean age of 60,45±6,88 years, mean duration of diabetes 5,24±3,58 years, mean BMI – 33,09±7,17 kg/m2, smoking history 12,43±14,54 years. All patients took oral glucose-lowering medicine(20 patients were treated with metformin, 27 patients – combination therapy sulfonylureas+ metformin, 3 patients with sulfonylureas). Average level tumor necrosis factor – 10,72±16,25 pg/ml (normal to 8,1), interleukin-6 – 2,96±1,79 pg/ml (normal to 4,1), interleukin-1 in all patients was within normal range. Average level of C-reactive protein (CRP) was 4,6±5,99 g/l, recombinant fibrinogen 4,15±0,61 g/l (normal range 2,5– 4,78), leukocytes 7,27±2,22 109, ESR 13,49± 8,3 mm/h. Average HbA1c was 7,08±1%, total cholesterol 5,79± 0,98 mmol/l, triglycerides 2,36 ±1,72 mmol/l, LDL 3,54±1,02mmol/l, HDL 1,27±0,74 mmol/l. Evaluating respiratory explosion using kinetic chemiluminescence has not been showed significant differences between the character curve CL in healthy humans (n-100) and patients with diabetes (n-30). Antioxidant activity of plasma using kinetic chemiluminescence was significantly different in healthy people and patients with diabetesThese differences were characterized by slow recovery of the activity antioxidants (increasing the angle tg2). In addition, positive correlation was found between the angle tg2 and residual latency according to EMG, which may indicate the relationship of the defect antioxidant protection and the development of diabetic complications.

Conclusions: Chronic inflammation in patients with T2DM confirmed by high level TNF-alpha. However, we can not use IL-1 and respiratory explosion neutrophils. Also we discovered variations in the antioxidant status, which can affect the development of the complications of type 2 diabetes mellitus.

Key words:
type 2 diabetes mellitus, low-grade inflammation, oxidative stress

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 106 18.10.2013 17:56:39

Эффективность и безопасность препаратов сульфонил мочевины при сахарном диабете 2 типа в сочетании с ИБС

Я.В. Пуговкина

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Пуговкина Ярослава Викторовна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: viktorovna_y87@mail.ru

Цель работы: оценить эффективность и безопасность использования препаратов сульфонилмочевины у пациентов с сахарным диабетом типа 2 (СД 2) в сочетании с ишемической болезнью сердца.

Методы исследования: всем пациентам со стабильной ИБС и СД 2, декомпенсированным на фоне монотерапии метформином (HbA1c 7,6–9%), производятся клинический осмотр, лабораторные и инструментальные обследования, включая клинический и биохимический анализы крови, определение маркеров оксидативного стресса, непрерывное мониторирование глюкозы в течение 24 ч, суточное мониторирование ЭКГ с оценкой вариабельности сердечного ритма, а также нагрузочные кардиологические пробы. На втором этапе с целью улучшения показателей углеводного обмена основная группа рандомизируется на 2 подгруппы: метформин в сочетании с глибенкламидом и метформин в сочетании с гликлазидом. Продолжительность лечения составляет 3 мес. В дальнейшем проводится контрольное обследование по прежнему плану.

Результаты: обследовано 10 больных с СД 2 типа и ИБС (6 муж./4 жен) от 47 до 68 лет, средний возраст 55,1±6,7 лет, длительность СД 2 типа от 0,6 до 1,7 года, длительность ИБС от 1 до 8 лет. Исходный уровень гликированного гемоглобина 8,03±0,43 %. В ходе обследования у 50% пациентов отмечается снижение общей антиоксидантной активности сыворотки, данные CGMS соответствуют декомпенсации углеводного обмена (средняя продолжительность гипергликемии в течение суток 68%), у 60% пациентов – снижение спектральных параметров вариабельности сердечного ритма, толерантность к физической нагрузке- средняя. В настоящее время проводится второй этап исследования. 50% основной группы принимают метформин в комбинации с глибенкламидом в средней суточной дозе 3,5мг/сут и 50% метформин в комбинации с гликлазидом в средней суточной дозе 60 мг/сут.

В ближайшее время планируется завершение второго этапа исследования с формированием окончательных выводов.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, стабильная ИБС, препараты сульфонилмочевины, непрерывное мониторирование глюкозы, суточное мониторирование ЭКГ, вариабельность сердечного ритма, оксидативный стресс

Efficacy and safety of sulfonylurea drugs in the patients with type 2 diabetes mellitus in combination with coronary artery disease

Ya.V. Pugovkina

Objective: to evaluate the efficacy and safety of the use of sulfonylurea drugs in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with coronary artery disease.

Methods: All patients with stable coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus, uncontrolled with metformin alone (HbA1c 7,6–9%), underwent routine clinical examination, laboratory and instrumental examinations, including clinical and biochemical analyzes of blood, determination of markers of oxidative stress, continuous glucose monitoring, 24 hours ECG monitoring with the assessment of heart rate variability and cardiac stress tests. In the second stage to improve the performance of carbohydrate metabolism main group randomized into 2 groups: metformin in combination with glibenclamide and metformin combined with gliclazide. The duration of treatment is 3 months. Later check-up is carried out by previous plan.

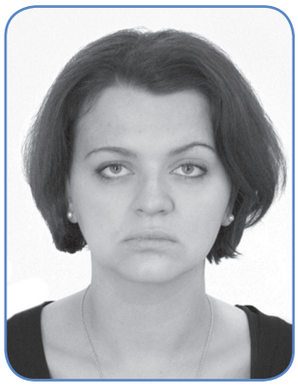
Results: We investigated 10 patients with type 2 diabetes and coronary artery disease (6 male / 4 female) from 47 to 68 years, mean age 55,1 ±6,7 years, the duration of type 2 diabetes from 0,6 to 1,7 years , CHD duration from 1 to 8 years. The initial level of glycated hemoglobin 8,03±0,43%. In the survey, 50% of patients have a lower total antioxidant activity of the serum, the data correspond to the CGMS decompensation of carbohydrate metabolism (mean duration of hyperglycemia during the day 68%), 60% of patients reduction of the spectral parameters of heart rate variability, exercise tolerance is the average. Currently, a second phase of the study. 50 % of the principal groups are taking metformin in combination with glibenclamide in the average daily dose of 3.5 mg / day and 50 % in combination with metformin, gliclazide in the average daily dose of 60 mg / day.

In the near future the completion of the second phase of the study with the formation of the final conclusions.

Key words: type 2 diabetes mellitus, stable CHD, sulfonylurea drugs, continuous glucose monitoring, ECG monitoring, heart rate variability, oxidative stress

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 107 18.10.2013 17:56:39

Диабетическая гинекомастия: ультразвуковые критерии



Е.А. Сенча,
А.Н. Сенча,
М.С. Могутов,
Е.Д. Сергеева,
А.В. Кашманова

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Сенча Екатерина Александровна – ординатор первого года обучения кафедры ультразвуковой диагностики ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: senchavyatka@mail.ru

Сенча Александр Николаевич – заведующий отделением ультразвуковой диагностики НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД», доктор медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики высшей категории, компьютерной томографии, главный специалист по УЗД РДМО СЖД.

Могутов Михаил Сергеевич – директор НУЗ «ДКБ на ст. Ярославль ОАО «РЖД», доктор медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики высшей категории

Сергеева Елена Дамировна – врач ультразвуковой диагностики высшей категории, аспирант кафедры хирургических болезней ГБОУ ВПО «Ярославская государственная медицинская академия» Минздрава России

Кашманова Анастасия Владимировна – врач ультразвуковой диагностики, акушер-гинеколог, Ярославль

Цель исследования: анализ ультразвуковых признаков гинекомастии у мужчин, страдающих сахарным диабетом.

Материал и методы: Проведен анализ результатов комплексного ультразвукового исследования 480 мужчин, больных гинекомастией, имеющих сахарный диабет 1 и 2 типов в анамнезе на протяжении 3 и более лет, наблюдавшихся в НУЗ «ДКБ на ст.Ярославль ОАО «РЖД» в 1993-2013гг. Возраст пациентов – 24–74 года. Группа сравнения лиц с неизмененной ГЖ по данным УЗИ составила 1800 человек. Эхографию проводили на сканерах «Acuson S-2000» (Siemens, Германия), «Ultrasonix SP» (Ultrasonix, Канада), Mindray DC-8 (Mindray, Китай) с использованием линейных датчиков (7,5–15мГц), спектра базовых и новейших методик.

Результаты. Выделяли и детализировали: узловую формы, древовидную и диффузно-железистую формы гинекомастии. Узловая форма выявлена у 67 пациентов (14,0%). По данным УЗИ на фоне фиброзно-жировой ткани в ретрососковой области определялось образование размерами 1,2–3,8см, чаще неправильной формы (74,6%), гипоэхогенное, неоднородной структуры (анэхогенный компонент отмечен в 59,7% наблюдений), с нечеткими, неровными контурами, гиповаскулярное в режимах ЦДК, ЭК, 3DPD (68,4%).

Древовидная форма выделена у 155 пациентов (32,3%). Определялась в виде широких плотных фиброзных тяжей в некоторых (чаще ретроареолярных) отделах ГЖ, неоднородной эхоструктуры (анэхогенный компонент отмечен в 11,5% наблюдений), аваскулярных в режимах ЦДК, ЭК, 3DPD. Диффузно-железистая форма выявлена у 258 пациентов (53,7%). Определялась в виде диффузных изменений (различной степени выраженности) по всей структуре МЖ, без солидных образований в паренхиме железы, кистозного компонента.

В режимах компрессионной эластографии (проведена 67 пациентам) при всех видах гинекомастий определялся крупно-, среднезернистый паттерн окрашивания зоны поражения, неоднородный, мало отличающийся от окружающей паренхимы железы. Средняя скорость поперечной волны (2,4 м/с) при этом в режиме ARFI технологии Virtual Touch Tissue Quantification, среднее значение индекса эластичности Strain-ratio в различных участках (1,1–1,2) достоверно не отличались от таковых в неизмененных тканях органа.

Выводы. Чувствительность метода в диагностике гинекомастии у пациентов, имеющих в анамнезе сахарный диабет, составила 86,0%, специфичность – 82,1%. Ультразвуковые технологии дифференцировки плотности паренхимы ГЖ имеют высокие показатели информативности в детализации участка поражения ГЖ при диабетической гинекомастии.

Ключевые слова: диабетическая гинекомастия; комплексное ультразвуковое исследование; ультразвуковые критерии; сахарный диабет; CDI; PDI; 3DPD; эластография; ARFI

Diabetic gynecomastia: ultrasound criteria

E.A. Sencha, A.N. Sencha, M.S. Mogutov, E.S. Damirovna, A.V. Kashmanova

Aim: to analyze ultrasound features of gynecomastia in diabetic males.

Methods: We analyzed the protocols of complex ultrasound examinations of 480 men of 24–74 years of age, who had gynecomastia and suffered diabetes for more than 3 years. We used S2000 (Siemens-Acuson, Germany), scanners with linear 7,5–15 MHz probes.

Results: Nodular gynecomastia was detected in 67 patients (14,0%). Ultrasound revealed a lesion of 1,2–3,8cm, predominantly of irregular shape (74,6%), heterogeneous hypoechoic structure (anechoic component was observed in 59,7% of cases), with indistinct, rough margins, and decreased vascularity with CDI and PDI (68,4%) in subareolar area. Dendritic pattern was observed in 155 patients (32,3%). It exhibited wide dense fibrous extensions of heterogeneous echostructure (anechoic component was registered in 11,5%), avascular with CDI and PDI within the breast (most often in subareolar areas). Diffuse glandular pattern was registered in 258 patients (53,7%) and presented with diffuse changes of the breast without solid lesions and cystic component. Compression elastography (in 67 patients) in all types of gynecomastia exhibited large- or medium-grained color pattern, which was irregular and practically identical to surrounding parenchyma of the gland. The average share-wave velocity (2,4m/s) with Virtual Touch Tissue Quantification (ARFI) and the average strain-ratio (1,1–1,2) did not show any statistically significant difference from the same in normal tissues of the organ.

Conclusions: The sensitivity of modern ultrasound examination in diagnosis of gynecomastia in males with diabetes was 86.0% with specificity of 82,1%.

Key words: ingibitors of dipeptidyl-peptidazy type 4, metformin, type 2 diabetes mellitus, obesity

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 108 18.10.2013 17:56:39

Влияние липотоксичности на эректильную функцию

М.В. Стельмах

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Стельмах Мария Владимировна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: mariastel@mail.ru

Цель исследования: изучить особенности клинико-лабораторных показателей у мужчин с ожирением.

Материалы и методы: обследован 31 мужчина в возрасте от 30 до 55 лет (средний возраст 43,7 года). Исходно все пациенты имели диагноз экзогенно-конституциональное ожирение (ИМТ≥30). Средний индекс массы тела составила 38,6 кг/м^2. Для клинической оценки были использованы следующие опросники: Международный индекс эректильной функции -5 (IIEF-5), Шкала для оценки андрогенного статуса у мужчины (AMS), Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS). В результате проведенного обследования больные были разделены на 3 клинические группы. Первую группу составили 18 пациентов с эректильной дисфункцией (ЭД) легкой степени, вторую группу 8 пациентов с ЭД средней степени тяжести, третью группу 5 пациентов с тяжелой ЭД.

Результаты: все пациенты значимо имели большую степень абдоминального ожирения: окружность талии (ОТ): 1-я группа: 123,5±15; 2-я группа.:129,6 ±26,6; 3-я группа: 132,2±9,2 см и индекс массы тела (ИМТ): 40,1±9,9; 40,25±9,85; 41,84±5,84 соответственно по группам. Мы выявили корреляцию, что с увеличением ОТ и ИМТ прогрессирует тяжесть эректильной дисфункции. Так же у всех пациентов было выявлено значительное повышение лептина: 1-я группа: 41,66±19,73; 2-я группа: 47,5 ±20,35; 3-я группа: 42,57±0,3 нг/мл.

Во всех группах имелись практически одинаковые показатели нарушения липидного обмена, с более выраженной гипертриглицеридемией в 3-й группе: 1-я группа: 3,68±2,44; 2-я группа.: 2,2±0,8; 3-я группа: 4,3±0,9 ммоль/л. При оценке показателей гормонального статуса мы обнаружили, что наименьшее значение общего (Об.Т) и свободного тестостерона (Св.Т), а так же наибольшее значение эстрадиола (Э) было в группе с тяжелой ЭД: Об.Т: 2,98±1,78, 2,8±3,01, 1,94 ±0,58 нг/мл; Св.Т: 65±42,3, 61±49,1, 38±13 пг/мл; Э: 32,9±18,1, 42,8±28,8, 50,44±5,4 пг/мл соответственно по группам. По результатам обследования во второй и третьей группе были установлены симптомы выраженного андрогендефицита, и у всех пациентов выявлены субклинические симптомы тревоги/депрессии.

Выводы: оценка полученных результатов показала, что липотоксичность связана с эректильной дисфункцией. Увеличение показателей ИМТ, ОТ, триглицеридов крови, лептина влияет на сексуальную функцию у мужчин с ожирением.

Ключевые слова:
ожирение, липотоксичность, эректильная дисфункция

The relationship between erectile function and lipotoxicity

M.V. Stelmakh

Aim: to study the characteristics of clinical and laboratory parameters in obese men.

Materials and Methods: the study included 31 men aged 30 to 55 years (mean age 43,7 years). At baseline, all patients had a diagnosis of obesity (BMI≥30). Mean body mass index was 38,6 kg/m^2. For the clinical assessment questionnaires were used International Index of Erectile Function-5 (IIEF-5), Questionnaire symptoms of aging men (AMS), Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS). As a result of the survey, patients were divided into three clinical groups. The first group consisted of 18 patients with mild erectile dysfunction (ED), 8 patients with moderate ED and 3 Group 5 people with severe ED.

Findings: all patients had a significantly greater degree of abdominal obesity: waist circumference (WC): first group: 123,5±15; second group: 129,6±26,6 and third group: 132,2±9,2 cm and body mass index (BMI): 40,1±9,9 and 40,25±9,85 and 41,84±5,84 respectively. We have identified a correlation that with increasing waist circumference and body mass index progresses severity of erectile dysfunction. Also, Leptin levels were significantly higher in all patients: first group: 41,66±19,73, second group: 47,5 ±20,35, third group: 42,57±0,3 ng/ml. In all groups were found hypertriglyceridemia with most severe in the third group: 3,68±2,44 respectively; 2,2±0,8 respectively; 4,3±0,9 mmol/l respectively.

In assessing the results of hormonal studies we found that the lowest total (TT) and free testosterone (FT) and the highest estradiol (E) were in the group with severe erectile dysfunction: TT: 2,98±1,78, 2,8±3,01, 1,94 ±0,58 ng/ml respectively; FT: 65±42,3, 61±49,1, 38±13 pg/ml respectively; E: 32,9 ± 18,1, 42,8 ±28,8, 50,44±5,4 pg/ml respectively. According to the results of the survey in all groups were identified subclinical symptoms of anxiety/depression and in the 2nd and 3rd groups symptomatic androgen deficiency.

Conclusion: analysis of the data showed lipotoxicity is associated with erectile dysfunction. The increase in BMI, WC, triglycerides affect sexual function of obese men.

Key words:
obesity, lipotoxicity, erectile dysfunction

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 109 18.10.2013 17:56:39

Diabetes mellitus. Управление липотоксичностью и глюкозотоксичностью в дебюте сахарного диабета типа 2

Е.А. Тертычная

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ
Тертычная Екатерина Андреевна – аспирантка кафедры эндокринологии и диабетологии ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва
E-mail: kalinka172007@yandex.ru

Цель исследования: повышение эффективности управления впервые выявленным сахарным диабетом типа 2 (СД 2) за счет воздействия на липотоксичность и глюкозотоксичность.

Методы исследования: пациентам с впервые выявленным СД 2 проводилась оценка гликемического и липидного профиля, свободных жирных кислот, состава тела по данным двуэнергетической абсорбциометрии на фоне терапии метформином и сибутрамином.

Результаты: обследовано 60 пациентов с длительностью диабета не более 6 мес. Они были распределены на основную группу и группу сравнения: 30 пациентов получали метформин и сибутрамин, остальные принимали только бигуанид. Средний возраст пациентов составил 53,6 лет (±8,44), 25% мужчины, 75% женщины. По антропометрическим данным пациенты имели ожирение 2-й степени, кроме того все пациенты имели висцеральное ожирение по данным индекса талия-бедро – 0,97(±0,1). Средний объем жировой ткани в области туловища составил 21,2 кг, общая масса жировой ткани – 42,4 кг. Среднее содержание жировой ткани составило 44,9%, у здоровых людей оно не превышает 25%. Индекс мужского\женского жира в среднем составлял 1,16 (±0,22) и положительно коррелировал с индексом талии\объем бедер с коэффициентом достоверности – 0,6. Через 6 мес лечения в основной группе наблюдалось снижение массы тела на 12 кг, индекс талия\бедер уменьшился на 0,056 ($p \leq 0,05$), по данным ИМТ пациенты в основной группе имели ожирение 1-й степени. На фоне проводимой терапии метаболические параметры пациентов улучшились. В основной группе уровень HbA1c достоверно снизился до 6,32% (±0,74) ($p \leq 0,05$), показатели гликемии натощак и постпрандиальной гликемии так же достигли целевых значений. Кроме того, наблюдалось достоверное снижение уровня общего холестерина с 5,3 ммоль\л (±1,3) до 4,8 ммоль\л (±1,01) ($p \leq 0,05$) по сравнению с группой на метформине. Уровень триглицеридов достоверно не изменился в группе лечения, а в группе сравнения их уровень увеличился ($p \leq 0,05$). Данная зависимость была характерна так же для липопротеидов низкой плотности. В нашем исследовании оценивался уровень свободных жирных кислот, на старте исследования в основной группе средний уровень составил 0,61 мгэкв\л (±0,204) (что выше нормальных значений-0,5 мгэкв\л), а после лечения наблюдалось снижение до 0,48 (±0,16).

Выводы: в нашем исследовании был показана возможность эффективного управления сахарным диабетом с помощью эффективного и стойкого снижение массы тела и объема висцерального жира, коррекции маркеров липотоксичности и глюкозотоксичности на раннем этапе развития заболевания, что обеспечивает метаболический и гликемический контроль на долгосрочный период.

Ключевые слова: сахарный диабет типа 2, липотоксичность, глюкозотоксичность

Managment of lipotoxicity and glucosotoxicity in newly diagnosed diabetes type 2

E.A. Tertychnaya

Aim: improving the management of newly diagnosed type 2 diabetes by affecting the lipotoxicity and glucosetoxicity .

Methods: Patients with newly diagnosed type 2 diabetes evaluated the glycemic and lipid profile, free fatty acids, body composition by dual energy absorptiometry data on therapy with metformin and sibutramine.

Results: We investigated 60 patients with diabetes duration of not more than 6 months. They were divided into a basic group and control group: 30 patients used metformin and sibutramine, others accept only biguanide . The average age of the patients was 53.6 years (± 8,44), 25% men, 75% women. By anthropometric patients were obese 2nd class , in addition , all patients had visceral obesity according to waist-to- hip index -0,97 (± 0,1). The average volume of adipose tissue in the trunk was 21,2 kg, total fat mass – 42,4 kg . The average body fat was 44.9 %, in healthy people it does not exceed 25%. The index of the male \ female fat was on average 1,16 (± 0,22) and positively correlated with the index waist\hips with confidence factor -0.6. After 6 months of treatment in the study group there was a decrease in body weight of 12 kg , the index waist \ hip decreased by 0,056 ($p \leq 0,05$), according to the BMI of the patients in the basic group were obese 1 degree. Against the background of the therapy patients improved metabolic parameters. In the study group , HbA1c levels decreased significantly to 6,32% (±0,74) ($p \leq 0,05$), fasting and postprandial glycemia also achieved the target values. Furthermore, there was a significant reduction in total cholesterol from 5.3 mmol \ l (± 1,3) to 4,8 mmol\l (±1,01) ($p \leq 0,05$) compared with the group on metformin. Triglycerides were not significantly changed in the treatment group and the control group increased their level ($p \leq 0,05$). This relationship was characterized as for low-density lipoproteins . In the present study assessed the level of free fatty acids at the start of the study in the main group, the mean level was 0,61 mgekv\l (±0,204) (which is higher than the normal range -0, 5 mgekv\l) and after treatment there was a decrease to 0,48 (± 0,16).

Conclusions: in our study was shown management of diabetes type 2 through effective and sustained reduction in body weight and visceral fat volume, correction markers of lipotoxicity and glucosetoxicity at an early stage of the disease, which provides metabolic and glycemic control in the long term.

Key words: diabetes mellitus type 2, lipotoxicity, glucosetoxicity

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 110 18.10.2013 17:56:39

КЛИНИЧЕСКИЕ ЗАДАЧИ

Уважаемые читатели!
Предлагаем тестовые вопросы для самоконтроля. Проверить себя, получить дополнительную информацию и комментарии можно на сайте **www.formulavracha.ru**, в разделе «Периодика»

ЗАДАЧА 1

У вас на приеме пациентка 20 лет, которой недавно был поставлен диагноз СД 1. Она интересуется, при каких ситуациях повышается риск развития гипогликемии. Что вы ей сообщите?

А. Прием алкоголя не повышает риск развития гипогликемии.
Б. Физическая нагрузка не влияет на риск гипогликемии.
В. Время введения инсулина можно менять, не боясь развития гипогликемии.
Г. Снижение веса повышает риск гипогликемии.

ЗАДАЧА 2

Выберите механизмы, ответственные за развитие гипогликемии у пациентов с сахарным диабетом типа 1.

А. Усиление секреции адреналина в ответ на снижение уровня глюкозы.
Б. Повышение чувствительности к проявлениям гипогликемии.
В. Дисфункция автономной нервной системы.
Г. Повышение уровня глюкагона в результате снижения концентрации глюкозы в крови.

ЗАДАЧА 3

Выберите правильное утверждение.

А. Режим интенсивной инсулинотерапии с более низкими целевыми показателями гликемии и гликированного гемоглобина способствует уменьшению риска развития гипогликемии.
Б. При тяжелой гипогликемии у пациента имеются выраженные клинические проявления, однако он способен самостоятельно купировать данное состояние
В. У пациентов с длительным анамнезом декомпенсированного СД клиническая симптоматика гипогликемии может развиться при уровне гликемии 5-7 ммоль/л.
Г. Гипогликемия практически не влияет на риск развития внезапной смерти при СД.

ЗАДАЧА 4

Выберите действие, которое прежде всего необходимо совершить при развитии симптомов гипогликемии.

А. Измерить уровень гликемии с помощью глюкометра.
Б. Дать пациенту 15 г углеводов для купирования гипогликемии.
В. Ввести внутримышечно или подкожно глюкагон в дозе 1 мг
Г. Ввести внутривенно 40–100 мл 40% раствора глюкозы.

ЗАДАЧА 5

Выберите правильное утверждение.

А. У большинства пациентов с гиперкортицизмом специфические симптомы либо слабо выражены, либо вообще отсутствуют.
Б. Распространенность клинически скрытого синдрома Кушинга у больных сахарным диабетом типа 2 не превышает таковой в обычной популяции.
В. Как скрытый, так и клинически манифестный синдром Кушинга крайне редко встречается при инциденталомах надпочечников.
Г. Большой дексаметазоновый тест может использоваться в качестве скринингового теста синдрома Кушинга.

ЗАДАЧА 6

Выберите заболевание/состояние, для которого характерен АКТГ-независимый эндогенный гиперкортицизм.

А. Кортикотропинома.
Б. Микронодулярная гиперплазия надпочечников.
В. Нейроэндокринная опухоль.
Г. Длительный прием синтетических глюкюкортикоидов.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 111 18.10.2013 17:56:39

ЗАДАЧА 7

Пациентка 38 лет обратилась с жалобами на боль в животе. Было проведено КТ исследование брюшной полости, выявлено образование левого надпочечника диаметром 2,5 см, правый надпочечник при этом уменьшен в размерах. Со слов пациентки, за последний год она прибавила в весе около 4 кг, других симптомов не отмечает. Наличие сахарного диабета, сердцебиения, головной боли, потливости отрицает. Постоянный прием каких-либо препаратов также отрицает. При осмотре: температура тела 36,8°С, АД 160/100 мм рт.ст., ЧСС 88 в минуту, ЧДД 18 в минуту, ИМТ 34 кг/м^2. При исследовании органов и систем какой-либо патологии не выявлено. В биохимическом анализе крови: натрий 144 ммоль/л, калий 3,9 ммоль/л, хлориды 97 ммоль/л, бикарбонаты 29 ммоль/л. Уровень АКТГ 2,2 пмоль/л. Сывороточный кортизол (утром): исходно – 19,8 мкг/дл (546 нмоль/л) (норма 5–25 мкг/дл [138–690 нмоль/л]), после приема 1 мг дексаметазона предыдущим вечером – 11,1 мкг/дл (306 нмоль/л) (норма <5 мкг/дл [138 нмоль/л]).

Выберите оптимальную тактику.

А. Провести катетеризацию надпочечниковой вены.
Б. Направить пациента к хирургу для проведения адреналэктомии.
В. Назначить МРТ гипофиза.
Г. Повторить биохимическое исследование через полгода.

ЗАДАЧА 8

При осмотре пациента 65 лет вы обращаете внимание на неравномерное ожирение по центральному типу с формированием специфического «горба» в задней области шеи. Пациент отрицает прием каких-либо медикаментов. Уровень кортизола в ранние утренние часы составляет 35 мкг/дл (норма 5–25 мкг/дл). Кортизол в вечерние часы составляет 20 мкг/дл (норма <10 мкг/дл). Проведены малая и большая дексаметазоновые пробы, подавления выработки кортизола не выявлено. На КТ черепа – область турецкого седла и гипофиз без патологии. Заподозрена эктопическая выработка АКТГ. Выберите орган, злокачественное новообразование которого с наибольшей вероятностью может быть источником продукции АКТГ в данном случае.

А. Толстая кишка.
Б. Поджелудочная железа.
В. Легкое.
Г. Яичко.

ЗАДАЧА 9

У пациентки 34 лет некоторое время назад выявлен гиперкортицизм. При контрольном лабораторном исследовании получены следующие результаты: АКТГ 50 пг/мл (11 пмоль/л), свободный кортизол мочи 288 мкг/сут (793,6 нмоль/сут), кортизол в 8:00 после приема 1 мг дексаметазона вечером предыдущего дня 12,9 мкг/дл (356,0 нмоль/л) (норма <5 мкг/дл [138,0 нмоль/л]), после приема 8 мг дексаметазона вечером предыдущего дня 6,5 мкг/дл (179,4 нмоль/л) (норма <5 мкг/дл [138,0 нмоль/л]). По данным КТ органов брюшной полости – гиперплазия обоих надпочечников; на КТ органов грудной клетки патологии не обнаружено. МРТ гипофиза – без патологии. Выберите наиболее подходящее исследование.

А. Синактеновый стимуляционный тест.
Б. Катетеризация нижнего пещеристого синуса.
В. Позитронно-эмиссионная томография.
Г. Селективная двухсторонняя катетеризация надпочечниковых вен.

ЗАДАЧА 10

Пациент 49 лет обратил внимание на прибавку массы тела и легкое образование синяков на коже. При осмотре: АД 170/100 мм рт.ст., на коже туловища и рук выявлены стрии. Экспресс-анализ мочи с помощью тест-полоски выявил глюкозурию. Выберите оптимальное исследование, позволяющее поставить диагноз.

А. Измерение уровня АКТГ плазмы.
Б. КТ органов грудной клетки и брюшной полости.
В. МРТ черепа.
Г. Дексаметазоновый тест.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 112 18.10.2013 17:56:39

5–6 ноября 2013 г.
Москва (Россия)
http://expodata.ru/~expopress/2013/metabolizm

МЕЖДУНАРОДНЫЙ КОНГРЕСС «ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ И СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ. МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД»

Организаторы конгресса:

- Министерство здравоохранения Московской области,
- Департамент здравоохранения г. Москвы,
- Департамент социальной защиты населения г. Москвы,
- ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России,
- ГБУЗМО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского,
- Научно-клинический центр геронтологии,
- ГБОУ ВПО «Российский научно-исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России,
- Российская ассоциация геронтологов и гериатров,
- Московский областной центр медицинской профилактики.

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 к 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://icdm2013diabetes.or.kr

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

На конференции планируется обсуждение следующих тем:

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

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 113 18.10.2013 17:56:40

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:

- Вопросы лечения ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, профилактика сердечно-сосудистых заболеваний.
- Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия: их роль в развитии сердечно-сосудистых заболеваний, патологии печени, застойной сердечной недостаточности и онкологических заболеваний.
- Понимание взаимодействия между жировой, костной тканью, глюкозой и их возможной взаимосвязи с инсулинорезистентностью и диабетом.
- Роль гиперстимуляции β-клеток в развитии ожирения и диабета у подростков.
- Взаимосвязь между инсулинорезистентностью, суточным биоритмом, нарушением 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 планируется обсуждение следующих вопросов:

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

12–13 декабря 2013 г.
Москва (Россия)
http://infomedfarmdialog.ru/events/2013/201

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, планируемые для обсуждения:

- Основные направления модернизации специализированной помощи детям с эндокринными заболеваниями в г. Москве: достижения и перспективы.
- Анализ эпидемиологических показателей эндокринных заболеваний.

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 114 18.10.2013 17:56:40

- Преемственность в работе педиатров, неонатологов, кардиологов, хирургов, андрологов и детских эндокринологов в выявлении и лечении эндокринологических нарушений.
- Структура помощи детям с эндокринными заболеваниями в г. Москве.
- Результаты диспансеризации детей в Москве.
- Анализ скрининга врожденных эндокринных заболеваний и эффективность их лечения: врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников.
- Роль детских эндокринологов в выявлении, наблюдении, лечении детей с орфанными заболеваниями: преждевременным половым развитием, гиперинсулинизмом.
- Инновационные технологии в диагностике и лечении эндокринных заболеваний у детей. Оптимизация диагностики и лечения эндокринных заболеваний.
- Влияние эндокринных заболеваний на социальную адаптацию детей.
- 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.
- Нарушение фосфорно-кальциевого обмена у детей. Гипопаратиреоз. Гиперпаратиреоз. Остеопороз. Редкие формы заболеваний.
- Заболевания щитовидной железы у детей. Гипотиреоз. Йоддефицитные состояния. Тиреотоксикоз. Узловой зоб. Диагностика и тактика лечения.
- Задержка физического развития у детей. Этиология, клинические аспекты, лечение, профилактика. Редкие формы заболеваний.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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».

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 115 18.10.2013 17:56:40

16–17 декабря 2013 г.
Москва (Россия)
http://www.webmed.ru/konferencii/konferencii_dlja_vrachej-specialistov/18122013_nauchnoprakticheskaja_konferencija_sodruzhestva_nezavisimykh_gosudarstv_aktualnye_voprosy_e

ПЕРВАЯ МЕЖДУНАРОДНАЯ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ СОДРУЖЕСТВА НЕЗАВИСИМЫХ ГОСУДАРСТВ «АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ»

Организаторы:

- Главное медицинское управление Управления делами Президента РФ.
- ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России.
- Комитет Государственной Думы по делам Содружества независимых государств и связям с соотечественниками.

Президенты конференции: Дедов И.И., Егорова И.А.

Президиум: Мельниченко Г.А., Мкртумян А.М., Печатников Л.М., Слуцкий Л.Э., Шестакова М.В., Янушкевич О.О.

Научно-консультативный совет: Анциферов М.Б., Арутюнов Г.П., Верткин А.Л., Голухов Г.Н., Петеркова В.А., Петунина Н.А., Прилепская В.Н., Пушкарь Д.Ю., Фадеев В.В., Халимов К.Ш., Чазова И.Е., Ющук Н.Д.

Организационный комитет: Захарьян И.И., Полуянова Л.А., Родичкина О.Г., Столбиков А.Е., Волова Е.А.

Основные темы конференции:

- Сахарный диабет.
- Метаболический синдром.
- Остеопороз – незамеченные осложнения диабета.
- Диабет и эректильная дисфункция.
- Заболевания щитовидной железы.
- Детская эндокринология.
- Соматотропная недостаточность и продолжительность жизни.
- Гинекологическая эндокринология, проблемы женского бесплодия

В программе конференции: пленарные заседания, актовые лекции, мастер-классы по клиническому разбору больных.

14 февраля 2014 г.
Москва (Россия)
http://www.webmed.ru/konferencii/konferencii_dlja_vrachej-specialistov/14022013_diabet_2014_problemy_i_reshenija

ЕЖЕГОДНАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ «ДИАБЕТ–2014: ПРОБЛЕМЫ И РЕШЕНИЯ»

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

endocrinologia_3_2013_CMYK.indd 116 18.10.2013 17:56:40