

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 12, № 3 (44), 2023

Главный редактор
профессор А.С. Аметов



Организация
Объединенных Наций по
вопросам образования,
науки и культуры



Сетевая кафедра ЮНЕСКО
по теме «Биоэтика сахарного
диабета как глобальная
проблема» ФГБОУ ДПО
РМАНПО Минздрава России



РМАНПО

РОССИЙСКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов,
рекомендованных Министерством науки и высшего образования Российской Федерации
для публикации результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата и доктора наук
Журнал индексируется в следующих информационно-справочных изданиях и библиографических
базах данных: Реферативный журнал ВИНТИ, eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

Главный редактор

Аметов Александр Сергеевич – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (Москва, Российская Федерация)

Научный редактор

Пьяных Ольга Павловна – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии, ученый секретарь сетевой кафедры ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, эндокринолог-диетолог клиники Hadassah Medical Moscow – официального филиала израильского госпиталя Hadassah (Москва, Российская Федерация)
E-mail: endocrine.nmo@gmail.com

Редакционная коллегия

Анциферов Михаил Борисович – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Бардымова Татьяна Прокопьевна – доктор медицинских наук, профессор (Иркутск, Российская Федерация)
Бирюкова Елена Валерьевна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Бова Елена Викторовна – кандидат медицинских наук (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)
Бондарь Ирина Аркадьевна – доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
Вагапова Гульнар Рифатовна – доктор медицинских наук, профессор (Казань, Российская Федерация)
Вербовой Андрей Феликсович – доктор медицинских наук, профессор (Самара, Российская Федерация)
Волкова Наталья Ивановна – доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)
Воробьев Сергей Владиславович – доктор медицинских наук, профессор (Ростов-на-Дону, Российская Федерация)
Галстян Гагик Радикович – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Гириш Яна Владимировна – доктор медицинских наук, профессор (Сургут, Российская Федерация)
Гринева Елена Николаевна – доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Гурьева Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Дворяшина Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, профессор (Архангельск, Российская Федерация)
Демидова Ирина Юрьевна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Демидова Татьяна Юльевна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Догадин Сергей Анатольевич – доктор медицинских наук, профессор (Красноярск, Российская Федерация)
Древаль Александр Васильевич – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Друк Инна Викторовна – доктор медицинских наук, доцент (Омск, Российская Федерация)
Кудлай Инна Степановна – кандидат медицинских наук (Краснодар, Российская Федерация)
Маркова Татьяна Николаевна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Мисникова Инна Владимировна – доктор медицинских наук (Москва, Российская Федерация)
Мкртумян Ашот Мусаелович – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Петунина Нина Александровна – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Руяткина Людмила Александровна – доктор медицинских наук, профессор (Новосибирск, Российская Федерация)
Самсонова Любовь Николаевна – доктор медицинских наук, доцент (Москва, Российская Федерация)
Славицкая Елена Семеновна – кандидат медицинских наук (Ставрополь, Российская Федерация)
Стронгин Леонид Григорьевич – доктор медицинских наук, профессор (Нижний Новгород, Российская Федерация)
Фадеев Валентин Викторович – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Халимов Юрий Шавкатович – доктор медицинских наук, профессор (Санкт-Петербург, Российская Федерация)
Цыганкова Оксана Васильевна – доктор медицинских наук, доцент (Новосибирск, Российская Федерация)
Шестакова Марина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)

Редакционный совет

Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор (Алматы, Казахстан)
Гиоргадзе Елена Романовна – доктор медицинских наук, профессор (Тбилиси, Грузия)
Мошетова Лариса Константиновна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Поддубная Ирина Владимировна – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Савченко Людмила Михайловна – кандидат медицинских наук, доцент (Москва, Российская Федерация)
Саямов Юрий Николаевич – кандидат исторических наук, доктор политических наук (Москва, Российская Федерация)
Сычев Дмитрий Алексеевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, профессор РАН (Москва, Российская Федерация)
Тронько Николай Дмитриевич – академик НАМН Украины (Киев, Украина)
Чеботарева Татьяна Александровна – доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Чучалин Александр Григорьевич – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор (Москва, Российская Федерация)
Chan Juliana C.N. – MB, ChB, MD, FRCP, Professor of Medicine and Therapeutics (Hong Kong P.R. China)
Caralliddy Janaka – MD, Professor (London, United Kingdom)
Lehmann Roger – MD, Professor (Zurich, Switzerland)
Raz Itamar – Professor, Full Professor of Internal Medicine (Jerusalem, Israel)
Scherthaner Guntram – MD, Professor of Medicine (Vienna, Austria)

Свидетельство о регистрации средства массовой информации

ПИ № ФС77-50408 от 25.06.2012.

ISSN 2304-9529 (Print)

ISSN 2658-7416 (Online)

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 по базе данных врачей-эндокринологов.

Для остальных подписчиков: подписной индекс 91881 (в объединенном каталоге «Пресса России»).

Сайт журнала: <http://endocrinology-journal.ru>

Учредитель и издатель

000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

© 000 Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023. Все права защищены.

Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru

Верстка Ветров С.М.

Корректор Маурин Е.В.

Перевод с английского Андропова М.А.

Выпускающий редактор Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Подписано в печать 20.09.2023. Выход в свет: 30.09.2023.

Тираж 5000 экземпляров. Формат 60×90 1/8.

Печать офсетная. Печ. л. 12. Отпечатано в ООО «Фотоэксперт», 109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42.

Заказ №

Цена свободная.

Editor-in-Chief

Ametov Alexander S. – Honored Scientist of the Russian Federation, Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Subdepartment of Endocrinology, Head of the UNESCO Network Chair on the subject «Bioethics of diabetes as a global problem» of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation (Moscow, Russian Federation)

Science editor

Pyanykh Olga P. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Subdepartment of Endocrinology, Scientific Secretary of the UNESCO Network Chair on the subject «Bioethics of diabetes as a global problem» of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, endocrinologist, nutritionist of the Hadassah Medical Moscow clinic – the official branch of the Israel's Hadassah Medical Center (Moscow, Russian Federation)
E-mail: endocrine.nmo@gmail.com

Editorial Board

Antsiferov Mikhail B. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Bardymova Tatyana P. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Irkutsk, Russian Federation)
Biryukova Elena V. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Bova Elena V. – Candidate of Medical Sciences (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Bondar Irina A. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Novosibirsk, Russian Federation)
Vagapova Gulnar R. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Kazan, Russian Federation)
Verbovoy Andrey F. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Samara, Russian Federation)
Volkova Natalia I. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Vorobei Sergey V. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Galstyan Gagik R. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Girsh Yana V. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Surgut, Russian Federation)
Grineva Elena N. – Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg, Russian Federation)
Guryeva Irina V. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Dvoryashina Irina V. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Arkhangelsk, Russian Federation)
Demidova Irina Yu. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Demidova Tatyana Yu. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Dogadin Sergey A. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Krasnoyarsk, Russian Federation)
Dreval Alexander V. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Druk Inna V. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Omsk, Russian Federation)
Kudlay Inna S. – Candidate of Medical Sciences (Krasnodar, Russian Federation)
Markova Tatyana N. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Misnikova Inna V. – Doctor of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)
Mkrtyumyan Ashot M. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)

Topic of the issue

Carbohydrate metabolism disorders

The journal is published with assistance from the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education

Petunina Nina A. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)
Ruyatkina Lyudmila A. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Novosibirsk, Russian Federation)
Samsonova Lyubov N. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Moscow, Russian Federation)
Slavitskaya Elena S. – Candidate of Medical Sciences (Stavropol, Russian Federation)
Strongin Leonid G. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Nizhny Novgorod, Russian Federation)
Fadeev Valentin V. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Khalimov Yuri Sh. – Doctor of Medical Sciences, Professor (St. Petersburg, Russian Federation)
Tsygankova Oksana V. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor (Novosibirsk, Russian Federation)
Shestakova Marina V. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)

Editorial Council

Bazarbekova Rimma B. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Almaty, Kazakhstan)
Giorgadze Elena R. – Doctor of Medical Sciences (Tbilisi, Georgia)
Moshetova Larisa K. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)
Poddubnaya Irina V. – Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Savchenko Lyudmila M. – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor (Moscow, Russian Federation)
Sayamov Yuri N. – Chairholder, Doctor of Historical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Sychev Dmitry A. – Academician of the Russian Academy of Sciences, Doctor of Medical Sciences (Moscow, Russian Federation)
Tron'ko Nikolai D. – Academician of the National Academy of Sciences (Kyiv, Ukraine)
Chebotaeva Tatyana A. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
Chuchalin Alexander G. – Academician of the Russian Academy of Sciences (Moscow, Russian Federation)
Chan Juliana C.N. – MB, ChB, MD, FRCP, Professor of Medicine and Therapeutics (Hong Kong P.R. China)
Caralliddy Janaka – MD, Professor (London, UK)
Lehmann Roger – MD, Professor (Zurich, Switzerland)
Raz Itamar – Professor, Full Professor of Internal Medicine (Jerusalem, Israel)
Schernthaner Guntram – MD, Professor of Medicine (Vienna, Austria)

The mass media registration certificate PI N FS77-50408 from 29.11.2012.

Journal is published 1 time per 3 month.

ISSN 2304-9529 (Print)

ISSN 2658-7416 (Online)

No part of the journal "Endocrinology: News, Opinions, Training" can be reproduced without the written consent of the editorial office. Any reprint of publications with the consent of the editorial office is allowed provided the work is properly cited.

Editorial opinion may not coincide with opinion of authors.

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

For the rest subscribers: subscription index 91881 (in the "Press of Russia" Agency catalogue).

Rules for authors in Russian and in English are available on the website

<http://endocrinology-journal.ru>

Founder and publisher

GEOTAR-Media Publishing Group: 12/11, Sadovnicheskaya St., Moscow, Russia, 115035
Phone: (495) 921-39-07, www.geotar.ru

© GEOTAR-Media Publishing Group, 2023. All right reserved.

Medical editor: Efimova Olga, myahar@geotar.ru

Layout: Vetrov S.M.

Proofreader: Maurina E.V.

Russian translation was made by Andropova M.A.

Production editor: Krasnikova Olga, krasnikova@geotar.ru

Signed in print 20.09.2023. Publication date: 30.09.2023.

Circulation of 5000 copies. Format 60×90 1/8.

Offset printing. 12 sh. LLC «Photoexpert»: 109316, Moscow, Volgogradsky Prospect, 42.

Order N

Uncontrolled price.

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Демичева Т.П.

Анализ неблагоприятных исходов болезней эндокринной системы, прогнозирование риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19

Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., Сафронова Т.И., Мишра О.А.

Эффективность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от индекса массы тела и времени введения препарата в амбулаторной практике: данные post-hoc анализа исследования SOLO

Казанкина А.С., Ушанова Ф.О.

Оценка влияния материнского веса на течение беременности и исходы родов крупным плодом

Халимова А.С., Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Зинчук В.Г., Вавин Г.В.

Висцеральное ожирение и инсулинорезистентность как факторы риска фолликулярной аденомы щитовидной железы

Магомедова И.М., Камалов К.Г.

Роль заболеваний щитовидной железы в изменениях углеводного обмена (на модели Республики Дагестан)

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Солдатенкова Н.А., Гурьева И.В., Мазурчик Н.В.

Неалкогольная жировая болезнь печени и ее взаимосвязь с автономной невропатией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Лебедева Е.А., Галкин Р.А.

Эволюция лечения сахарного диабета 1 типа

Терехова А.Л.

Ситаглиптин с позиции современной клинической практики

МАТЕРИАЛЫ ЕЖЕГОДНОЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ МОЛОДЫХ УЧЕНЫХ-МЕДИКОВ С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ «ТРАНСЛЯЦИОННАЯ МЕДИЦИНА: ВОЗМОЖНОЕ И РЕАЛЬНОЕ» В РАМКАХ VII МЕЖДУНАРОДНОГО НАУЧНОГО КОНГРЕССА «ГЛОБАЛИСТИКА-2023»

Братова И.Н.

Подходы к терапии гестационного сахарного диабета в реальной клинической практике

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCHES

6 Demicheva T.P.

Analysis of adverse outcomes of diseases of the endocrine system, prediction of the risk of lethal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19

12 Antsiferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Safronova T.I., Mishra O.A.

Real world effectiveness of fixed ratio combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes depending on body mass index and dose timing: post hoc analysis of the SOLO study

20 Kazankina A.S., Ushanova F.O.

Evaluation of the influence of maternal weight on the course of pregnancy and birth outcomes of fetuses with macrosomia

26 Khalimova A.S., Kvitkova L.V., Zinchuk S.F., Zinchuk V.G., Vavin G.V.

Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for follicular thyroid adenoma

33 Magomedova I.M., Kamalov K.G.

The effect of thyroid diseases on carbohydrate metabolism (on the model of the Republic of Dagestan)

REVIEWS

40 Soldatenkova N.A., Guryeva I.V., Mazurchik N.V.

Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

46 Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Kurmaev D.P., Lebedeva E.A., Galkin R.A.

The evolution of type 1 diabetes care

54 Terekhova A.L.

Sitagliptin in real clinical practice today

MATERIALS OF THE ANNUAL SCIENTIFIC AND PRACTICAL CONFERENCE OF YOUNG MEDICAL SCIENTISTS WITH INTERNATIONAL PARTICIPATION "TRANSLATIONAL MEDICINE: POSSIBLE AND REAL" WITHIN THE FRAMEWORK OF THE VII INTERNATIONAL SCIENTIFIC CONGRESS "GLOBALISTICS-2023"

59 Bratova I.N.

Approaches to gestational diabetes mellitus therapy in real clinical practice

Васильева В.А.

Оценка показателей стабилеметрии у пациентов с ожирением после проведения курса медицинской реабилитации

Вовк П.С.

Комплексная диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического анализа

Гоголева С.П.

Коррекция липотоксичности ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Кованцев С.Д., Слепухова Д.В., Пичугина Н.В., Ковалева М.В.

Усовершенствованный алгоритм диагностики фолликулярной опухоли щитовидной железы

Макаренко И.В., Калякина Н.И.

Оценка распространенности депрессии у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от его типа, пола, возраста, длительности заболевания

Мишарова А.П.

Влияние эмпагlifлозина на жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Первушина Е.С., Давтян Л.М.

Особенности состава тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих различную сахароснижающую терапию

Пронин Е.В.

Сравнительная оценка количественных показателей относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

Тимкина Н.В., Тихомирова П.А.

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на костный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа

Цыреторова С.С.

Цитокиновый статус у пациентов с острым инфарктом миокарда и нарушениями углеводного обмена

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ОПЫТ

Сузуки Ю., Канеко Х., Окада А., Итох Х., Матсуока С., Фуџиу К., Мичихата Н., Йо Т., Такеда Н., Морита Х., Камия К., Матсунага А., Ако Ю., Ноде К., Ясунага Х., Комуру И.

Сравнение сердечно-сосудистых исходов между группами приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при сахарном диабете

НОВОСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

61 Vasileva V.A.

Evaluation of stabilometric indicators in patients with obesity after a course of medical rehabilitation

62 Vovk P.S.

Comprehensive diagnosis of thyroid nodules using molecular genetic analysis

64 Gogoleva S.P.

Lipototoxicity treatment with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes therapy

65 Covantsev S.D., Slepukhova D.V., Pichugina N.V., Kovaleva M.V.

Modified algorithm for diagnosing of follicular thyroid tumor

68 Makarenko I.V., Kalyakina N.I.

Assessment of the prevalence of depression in patients with diabetes mellitus depending on its type, gender, age, duration of the disease

69 Misharova A.P.

Effect of empagliflozin on lipid metabolism in patient with type 2 diabetes mellitus and obesity

71 Pervushina E.S., Davtyan L.M.

Features of the body composition in patients with type 2 diabetes mellitus receiving various antidiabetic therapy

73 Pronin E.V.

Comparative assessment of quantitative indicators of the relative intensity of the tumor signal on T2-weighted MR images in patients with densely and sparsely granulated somatotropic tumors

75 Timkina N.V., Tikhomirova P.A.

Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus

77 Tsyretorova S.S.

Cytokine status in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and carbohydrate metabolism disorders

CENTERNATIONAL PRACTICE

79 Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., Itoh H., Matsuoka S., Fujiiu K., Michihata N., Jo T., Takeda N., Morita H., Kamiya K., Matsunaga A., Ako J., Node K., Yasunaga H., Komuro I.

Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus

NEWS OF ENDOCRINOLOGY



Анализ неблагоприятных исходов болезней эндокринной системы, прогнозирование риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19

Демичева Т.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет имени академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, г. Пермь, Российская Федерация

Цель настоящего исследования – проанализировать неблагоприятные исходы у больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), причины их развития и дать прогноз, установить факторы риска летальности у пациентов с СД2 и новой коронавирусной инфекцией 2019 г. (COVID-19, англ. COronaVIrus Disease 2019).

Материал и методы. В работе использованы данные официальной статистики краевого медицинского информационно-аналитического центра за 15-летний период, регистра больных сахарным диабетом (СД). Проанализированы истории болезни пациентов, перенесших и умерших от COVID-19. С помощью логистического регрессионного анализа многофакторной модели дана оценка факторов риска развития летального исхода от COVID-19 у больных СД2. Рассчитывали интенсивные, экстенсивные и прогностические стандартизованные показатели. О статистической значимости выявленных тенденций судили по степени аппроксимации с 95% доверительным интервалом.

Результаты. В 2019 г. показатель смертности населения Пермского края вследствие болезней эндокринной системы достиг 41,2 на 100 тыс. населения, от СД – 40,3 на 100 тыс. населения. За 15-летний доковидный период показатель в сопоставлении с 2003 г. вырос в 3,8 раза. В 2021 г. частота регистрации смертей достигла 45,0 на 100 тыс. населения. Доля СД в структуре причин смерти вследствие болезней эндокринной системы составляет 97,8%. По данным регистра СД Пермского края, основными непосредственными причинами смерти больных с СД2 стали сердечно-сосудистые (57,9%) и онкологические заболевания (11,15%), СД (11,76%). С учетом важности прогнозирования риска летального исхода у больных СД2 в сочетании с COVID-19 был разработан экспресс-метод на основе использования статистически значимых диагностических критериев. Выявленные факторы риска (уровень кислорода в крови <90,12%, площадь поражения легких >45,8%, гликемия натощак >7 ммоль/л) летальных исходов у больных СД2 с COVID-19 позволяют своевременно провести соответствующие индивидуальные лечебно-диагностические мероприятия, оптимизировать схему лечения.

Заключение. Получено представление о размерах, тенденциях, особенностях неблагоприятных исходов СД2 в Пермском крае. Наблюдаемый в регионе рост заболеваемости и смертности от СД2 требует активного воздействия на факторы риска их развития. Выявленные статистически значимые факторы риска возникновения летальных исходов у больных СД2 с COVID-19 позволяют врачу спрогнозировать риск летальности в любой момент при контакте с пациентом. Результаты расчетов могут быть использованы для оптимизации принимаемых управленческих решений в условиях пандемии и для сохранения индивидуального здоровья граждан.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Демичева Т.П. Анализ неблагоприятных исходов болезней эндокринной системы, прогнозирование риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и COVID-19 // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 6–11. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-6-11>

Статья поступила в редакцию 12.04.2023. Принята в печать 15.08.2023.

Ключевые слова:

неблагоприятные исходы; болезни эндокринной системы; прогнозирование риска летальности; сахарный диабет 2-го типа; новая коронавирусная инфекция

Analysis of adverse outcomes of the endocrine system diseases, prediction of the risk of fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19

Demicheva T.P.

Perm State Medical University named after Academician E.A. Wagner, Ministry of Health of the Russian Federation, 614990, Perm, Russian Federation

The purpose of this study: to analyze adverse outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM), their causes and prognosis, to establish risk factors for mortality in patients with T2DM and new coronavirus infection 2019 (COVID-19).

Material and methods. The study used data from the official statistics of the regional medical information and analytical center for a 15-year period, the register of patients with diabetes. The analysis of the case histories of patients who had a new coronavirus infection (NCVI) and who died from NCVI was carried out. Using a multivariate logistic regression analysis, an assessment of risk factors in the development of a fatal outcome from a new coronavirus infection in patients with T2DM was given. Intensive, extensive and prognostic standardized indicators were calculated. The statistical significance of the identified trends was judged by the degree of approximation with a 95% confidence interval.

Results. In 2019 the mortality rate of the population of the Perm region due to diseases of the endocrine system reached 41.2, from diabetes – 40.3 per 100 000 of the population. Over the 15-year pre-COVID period, the indicator increased by 3.8 times compared to 2003. In 2021, the death registration rate reached 45.0 per 100 000 population. The proportion of diabetes mellitus (DM) in the structure of causes of death due to diseases of the endocrine system is 97.8%. According to the registry of DM in the Perm region, the main direct causes of death in patients with T2DM are cardiovascular (57.9%), cancer (11.15%), DM (11.76%). Considering the importance of predicting the risk of death in patients with T2DM in combination with a new coronavirus infection, an express method was developed based on the use of statistically significant diagnostic criteria. Identified risk factors (blood oxygen level below 90.12%, lung damage area over 45.8%, fasting glycemia above 7 mmol/l) of fatal outcomes in patients with T2DM with COVID-19 allow appropriate individual treatment to be carried out in a timely manner and to optimize the treatment regimen.

Conclusion. An idea about the size, trends, and characteristics of adverse outcomes of T2DM in the Perm region was obtained. The increase in morbidity and mortality from T2DM observed in the region requires an active impact on risk factors. The identified statistically significant risk factors for the occurrence of fatal outcomes in patients with T2DM with COVID 19 allow the doctor to predict the risk of lethality at any time during contact with the patient. The calculation results can be used to optimize management decisions in a pandemic and to preserve the individual health of citizens.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Analysis of adverse outcomes of the endocrine system diseases, prediction of the risk of fatal outcome in patients with type 2 diabetes mellitus and COVID-19 [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 6–11. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-6-11> (in Russian)

Received 12.04.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Keywords:

adverse outcomes; diseases of the endocrine system; mortality risk prediction; type 2 diabetes mellitus; new coronavirus infection

В медицинской практике исход – это медицинские и биологические последствия заболевания. Рецидивы, осложнения, негативная эмоциональная реакция на болезнь и проводимое лечение, снижение качества жизни пациента – частый негативный результат течения многих заболеваний, заключительным аккордом которого становится инвалидизация или смерть. В значительной степени такой апофеоз характерен для большинства хронических неинфекционных заболеваний, к числу которых относится сахарный диабет 2-го типа (СД2). В структуре заболеваний эндокринной системы он занимает «почетное» место, чаще других нозологических форм этого класса болезней имеет осложнения

и неблагоприятные исходы в виде инвалидности и смертности. По данным авторов, в экономически развитых странах от сахарного диабета (СД) умирает 8–9% населения [1]. Смертность от СД в мире постоянно растет. Если в 1990 г. было зарегистрировано 0,61 млн умерших, то в 2017 г. – 1,37 млн (в 2,2 раза больше). По данным Международной федерации диабета, в 2019 г. СД стал причиной смерти 2 млн человек [2]. Сегодня эндокринные болезни из-за СД занимают 9-е место среди ведущих причин смерти в Российской Федерации. Анализ данных по регионам показал, что уровень заболеваемости и смертности значительно варьирует в территориальном разрезе [3].

Предполагаем, что есть множество объективных причин высокой смертности, ее неуклонного роста: демографические процессы, ресурсное обеспечение, качество медицинской помощи, корректировка причин смерти, активно проводимая с 2013 г., а в последние 3 года – появление новой корона-вирусной инфекции 2019 г. (COVID-19, от англ. COronaVIrus Disease 2019).

Частота регистрации неблагоприятных исходов СД, тенденции современного этапа существенно актуализируют медико-социальный аспект проблемы СД2 и обосновывают необходимость проведения региональных исследований в поисках эффективного инструмента по изменению сложившейся ситуации. С этих позиций своевременное выявление факторов риска летальных исходов у больных СД2 с COVID-19, а также их прогнозирование приобретает особый смысл.

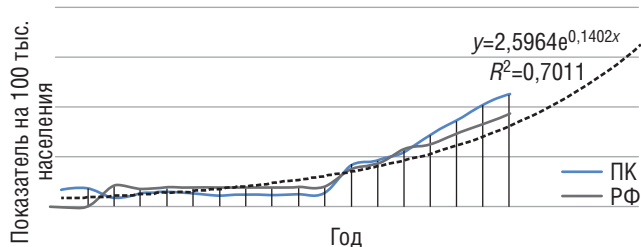
Цель настоящего исследования – проанализировать неблагоприятные исходы у больных СД2, причины их развития и дать прогноз, установить факторы риска летальности у пациентов с СД2 и COVID-19.

Материал и методы

Для достижения поставленной цели в работе использованы 3 источника информации: данные официальной статистики краевого медицинского информационно-аналитического центра за 15-летний период, регистра больных СД за 2014 и 2019 гг., первичной медицинской документации (медицинской карты стационарного больного). Данные официальной статистики использованы для характеристики смертности населения Пермского края и Российской Федерации вследствие болезней эндокринной системы. Материалы регистра позволили проанализировать непосредственные причины смерти больных СД2 в процентном отношении от числа умерших. Методом сплошной выборки было отобрано 169 историй болезни пациентов с СД2, госпитализированных в перепрофилированный инфекционный стационар г. Перми для лечения больных COVID-19 в пиковый период пандемии (2021), из них 82 истории болезни больных СД2, умерших от новой коронавирусной инфекции в возрасте от 40 до 90 лет. Летальность, рассчитанная как процентное отношение умерших пациентов к числу заболевших COVID-19, составила 48,5%.

По мнению ряда исследователей, прогноз летальности – сложная техническая задача [4]. С помощью логистического регрессионного анализа многофакторной модели оценены факторы риска летального исхода от COVID-19 у больных СД2. Факторы риска определяли путем вычисления отношения шансов с 95% доверительным интервалом. Статистическую значимость полученной модели определяли с помощью критерия χ^2 . Нулевую гипотезу отклоняли при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Для определения диагностической ценности прогностической модели использовали ROC-кривую (англ. Receiver operating characteristic – рабочая характеристика приемника) с последующим определением площади под ней.

Из 12 выявленных статистически значимых предикторов развития летального исхода было отобрано 3 более доступных для проведения экспресс-диагностики. Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием программ Statistica 6 и Microsoft



Динамика показателей смертности вследствие болезней эндокринной системы в доковидном периоде
ПК – Пермский край, РФ – Российская Федерация.

Excel 7.0 для Windows XP. Рассчитывали интенсивные показатели (показатели частоты) на 100 тыс. среднегодового населения и экстенсивные показатели (удельный вес, структура – в процентах). Для общей оценки динамического процесса, определения трендового прогноза проанализирована динамика смертности, рассчитаны прогностические стандартизованные показатели до 2025 г. О статистической значимости выявленных тенденций судили по степени аппроксимации с 95% интервалом.

Результаты и обсуждение

Количество больных СД в 2019 г. (предковидном периоде) в Пермском крае составило 86 910 (3,9% общей численности населения краевого центра), из них СД2 – 80 624 человека, в 2021 г. – 87 492 человека и частота распространенности заболевания – 3421,9 на 100 тыс. населения. В Российской Федерации этот показатель на начало 2021 г. был на уровне 3022,0 на 100 тыс. населения. По данным регистра, в Российской Федерации на 01.01.2021 общая численность пациентов с СД, состоящих на диспансерном учете, составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них СД2 – 92,5% (4,43 млн человек) [3].

Большинство хронических неинфекционных заболеваний, к числу которых относится СД2, приводит к неблагоприятным исходам (инвалидности, смертности, летальности). По данным официальной статистики краевого медицинского информационно-аналитического центра, в 2019 г. показатель смертности населения Пермского края вследствие болезней эндокринной системы достиг 41,2 на 100 тыс. населения, от СД – 40,3 на 100 тыс. населения, т.е. доля СД в структуре причин смерти вследствие болезней эндокринной системы составила 97,8%. На СД приходится 11,76% смертей общего числа умерших, по Российской Федерации – 7,4%.

Динамика показателей смертности вследствие болезней эндокринной системы в Пермском крае, как и в целом в России, в мире неблагоприятная. По данным краевого медицинского информационно-аналитического центра, за 15-летний период показатель в составлении с 2003 г. вырос в 3,8 раза (см. рисунок). Ситуация усугубилась в период COVID-19. В 2021 г. частота регистрации смертей в Пермском крае от болезней эндокринной системы достигла 45,0 на 100 тыс. населения.

На рисунке показано, что на фоне постоянного роста уровня смертности наблюдались выраженные колебания показателей. Величина размаха колебаний была непостоянной. Если в 2003 г. уровень смертности составил 6,5 на 100 тыс. населения, то в 2014 и 2015 гг. он резко вырос в сопоставлении с предыдущим

Таблица 1. Непосредственные причины смерти больных сахарным диабетом 2-го типа в процентах числа умерших (по данным регистра сахарного диабета Пермского края)

Причина смерти	2014 г.				2019 г.			
	М	Ж	всего	ранг	М	Ж	всего	ранг
Сердечно-сосудистая патология:								
• хроническая сердечная недостаточность	43,6	43,1	43,3	1	36,87	34,9	35,58	1
• острые сердечно-сосудистые заболевания	4,1	2,56	3,08	6	12,68	11,76	12,07	2
• инфаркт миокарда	3	4,12	3,75	5	2,36	3,44	3,07	7
Острое нарушение мозгового кровообращения	6,5	8,24	7,68	4	6,78	7,98	7,57	6
Сахарный диабет	0,55	0,991	0,84	7	10,9	12,21	11,76	3
Гангрена	–	0,71	0,47	8	–	0,16	0,16	10
Онкология	10,57	9,3	9,7	3	13,57	9,86	11,15	4
Хроническая почечная недостаточность	0,81	0,28	0,47	8	0,29	0,63	0,51	9
Инфекция, сепсис	0,27	0,14	0,19	9	0,88	0,94	0,92	8
Неустановленная причина	26,8	27,56	27,21	2	7,67	9,23	8,69	5

2013 г. (до 17 на 100 тыс. населения). Неуклонный, выраженный рост показателей в последнем десятилетии, начиная с 2013 г., требует пояснения. С выходом документов, ориентированных на снижение смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, врачи стали больше акцентировать внимание на первоначальной причине смерти. Появились исследования, посвященные пересмотру результатов перекодирования диагнозов. Авторы подчеркивают важность учета специфики кодирования отдельных состояний, для которых сформулированы специальные правила выбора первоначальной причины смерти [5, 6].

Самый высокий прирост уровня смертности больных СД отмечен в ковидном периоде. По данным мировых эпидемиологических исследований, СД стал второй по распространенности сопутствующей патологией при COVID-19 [7].

В Российской Федерации он оказался максимальным в Приволжском федеральном округе, в состав которого входит Пермский край, и смежных с ним территориях (Центральный и Уральский федеральные округа). Для этих регионов ведущими факторами, определившими в условиях пандемии величину прироста смертности, стали географическое положение, наличие важнейших федеральных трасс, выраженная миграция жителей этих территорий страны; и поэтому отсутствие возможности жесткого ограничения контактов проезжающих с местным населением привело к росту заболеваемости и увеличению смертности. Эти территории отличает более высокая плотность населения и превосходящая численность городских жителей [8].

При анализе общей смертности населения важно акцентировать внимание на ее причинах. В 2019 г. в мире зарегистрировано 55,4 млн случаев смерти, из них 55% составили 10 основных причин смерти, в числе которых СД занял 9-е ранговое место.

Анализ регистра СД Пермского края позволил нам установить структурные изменения первоначальных причин смерти в последнее (предковидное) пятилетие (табл. 1).

По данным регистра, доля сердечно-сосудистых заболеваний в составе непосредственных причин смерти больных СД2 составила 57,9% (см. табл. 1). Показатели сопоставимы со значениями по Российской Федерации (52,0%) [3]. По данным регионального регистра, лидирующую позицию занимает хроническая сердечная недостаточность, она стала причиной смерти в 43,3% случаев в 2014 г. и в 35,58% в 2019 г. Минздравсоцразвития России (письмо от 19 января 2009 г. № 14–6/10/2–178 «О порядке выдачи и заполнения медицинских свидетельств о рождении и смерти») не рекомендует «включать в Медицинское свидетельство в качестве причин смерти симптомы и состояния, сопровождающие механизм смерти, например, такие как сердечная или дыхательная недостаточность, которые встречаются у всех умерших».

Острая сердечно-сосудистая недостаточность как непосредственная причина смерти заняла 2-е ранговое место в 2019 г. вместо 6-го (2014), а СД – 3-е. Точка зрения о регистрации СД в качестве причины смерти при его наличии не бесспорна [9, 10]. Доля коматозных состояний, хронической почечной недостаточности, гангрены конечностей, осложненной сепсисом, среди причин смерти невелика (0,4; 0,51 и 0,16% соответственно).

С учетом негативных изменений у пациентов с СД2 в сочетании с COVID-19 актуально выявление ранних прогностических факторов неблагоприятного исхода. Ряд авторов определили набор факторов, в основном анамнестического характера, которые важны, но не всегда доступны, так как сбор информации может быть затруднен из-за тяжести состояния пациента [11].

Таблица 2. Статистически значимые факторы риска возникновения летального исхода у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с COVID-19

Показатель	Точка разделения	Чувствительность, %	Специфичность, %	Эффективность, %
Сатурация (уровень кислорода в крови), %	90,12	56,6	96,15	76,19
Площадь поражения легких, %	45,85	70,59	89,4	80,56
Гликемия натощак, ммоль/л	7,0	78,33	49,21	63,41

Таблица 3. Диагностические показатели, характеризующие качество значимых факторов риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с COVID-19

Показатель	Площадь под кривой, AUC	Отношение шансов	95% доверительный интервал	p
Площадь поражения легких, %	0,85	20,40	7,22–57,63	0,000
Сатурация, %	0,81	9,11	2,81–29,52	0,000
Гликемия натощак, ммоль/л	0,68	3,50	1,59–7,7	0,000

AUC – площадь под фармакокинетической кривой.

Другими исследователями отмечены такие факторы риска прогнозируемого исхода, как возраст, показатели маркеров воспаления (лактатдегидрогеназа, интерлейкин-6) и коагуляции (D-димер) [12]. На основании анализа историй болезни пациентов с СД2 и COVID-19 нами были предложены предикторы летальных исходов для экспресс-диагностики у данной категории больных, определены их пороговые значения. Отобранные факторы доступны и легко выполнимы, что позволит врачу спрогнозировать риск летальности в любой момент при контакте с пациентом (при поступлении в стационар, ухудшении состояния).

В табл. 2 представлены данные, характеризующие диагностические показатели, которые считаются значимыми факторами риска летального исхода у больных СД2 в сочетании с COVID-19.

Представленные данные указывают на большую вероятность риска смерти вследствие СД2 при высокой чувствительности, площади поражения легких и гликемии натощак, высокой специфичности и эффективности показателей сатурации и площади поражения легких.

В табл. 3 представлены показатели, характеризующие качество диагностических показателей, которые считаются значимыми факторами риска летального исхода у больных СД2 в сочетании с COVID-19.

Расчитанный интегральный показатель имел высокую степень эффективности 82,72% (чувствительность – 78,95%, специфичность – 86,05%) по сравнению с отдельными показателями. Площадь под интегральной ROC-кривой составила 0,89,

что можно расценивать как хорошее качество интегрального диагностического показателя.

Заключение

В результате проведенного исследования получено представление о размерах, тенденциях, особенностях неблагоприятных исходов СД2 в Пермском крае. Наблюдаемый в регионе рост заболеваемости и смертности от СД2 требует активного воздействия на факторы риска неблагоприятных исходов. Выявленные статистически значимые факторы риска (уровень кислорода в крови <90,12%, площадь поражения легких >45,8%, гликемия натощак >7 ммоль/л) летальных исходов у больных СД2 позволяют своевременно провести соответствующие индивидуальные лечебно-диагностические мероприятия, оптимизировать схему лечения. Результаты расчетов можно использовать для оптимизации принимаемых управленческих решений в условиях пандемии и для сохранения индивидуального здоровья граждан. Неоднозначность мнения о совершенствовании кодирования первоначальной причины смерти указывает на возникшую научную проблему, которая не проста, не бесспорна и актуальна. Проведенный анализ позволил понять, на решении каких проблем следует акцентировать внимание: неблагоприятных исходах болезней эндокринной системы, неуклонном росте распространенности СД2 в Пермском крае, своевременности выявления непосредственных причин смерти у больных СД2 и предикторов летальных исходов у этих пациентов с COVID-19.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Демичева Татьяна Петровна (Tatyana P. Demicheva) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии ФГБОУ ВО ПГМУ им. академика Е.А. Вагнера Минздрава России, Пермь, Российская Федерация

E-mail: demich-perm@mail.ru

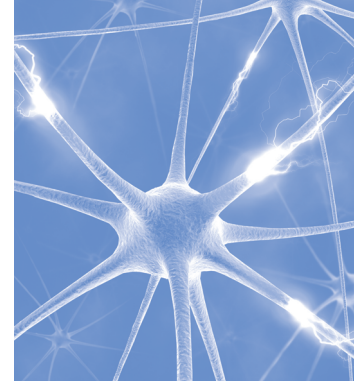
<https://orcid.org/0000-0002-5422-8700>

ЛИТЕРАТУРА

1. Асфандиярова Н.С. Смертность при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2015. Т. 18, № 4. С. 12-21. URL: <https://doi.org/10.14341/DM6846>
2. Коваленко Ю.С., Иванова Л.А., Король И.В., Т.В. Бажова Т.В. Сахарный диабет и COVID-19. Особенности влияния двух пандемий // Вестник современной клинической медицины. 2021. Т. 14, № 4. С. 58-66.
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Сазонова Д.В. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 2. С. 104–123. URL: <https://doi.org/10.14341/DM13035>
4. Лучинин А.С., Лянгузов А.В. Модель логистической регрессии для прогнозирования летальности в отделении интенсивной терапии: проблемы и решения // Качественная клиническая практика. 2022. № 2. С. 13-20. URL: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-13-20>
5. Сабгайда Т.П., Рощин Д.О., Секриеру Э.М., Никитина С.Ю. Качество кодирования причин смерти от сахарного диабета в России // Здравоохранение Российской Федерации. 2013. № 1. С. 11–15.
6. Александрова Г.А., Никитина С.Ю., Вайсман Д.Ш. Качество статистической информации о причинах смерти в Российской Федерации // Вопросы статистики. 2014. № 8. С. 25–28.
7. Wu J., Li W., Shi X. et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19) // J. Intern. Med. 2020. Vol. 288, N 1. P. 128–138. URL: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>.
8. Аметов А.С., Курочкин И.О., Зубков А.А. Сахарный диабет и сердечно-сосудистые заболевания // РМЖ. 2014. № 13. С. 954.
9. Вайсман Д.Ш. Система анализа статистики смертности по данным «Медицинских Свидетельств о смерти» и достоверность регистрации причин смерти // Социальные аспекты здоровья населения. 2013. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-analiza-statistiki-smernosti-po-dannym-meditsinskih-svidetelstv-o-smerti-i-ostovernost-registratsii-prichin-smerti> (дата обращения: 30.03.2023).
10. Дедов И.И., Франк Г.А., Мокрышева Н.Г., Шестакова Н.Г., Мельниченко Г.А., Зайратьянц О.В. и др. Согласованная позиция эндокринологов и патологоанатомов о кодировании причин смерти у пациентов с сахарным диабетом (мнение экспертов) // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 300–309. URL: <https://doi.org/10.14341/DM12783>.
11. Мокрышева Н.Г., Шестакова М.В., Викулова О.К., Елфимова А.П., Исакова М.А., Гинс Н.А. и др. Анализ рисков летальности 337991 пациента с сахарным диабетом, перенесшего COVID-19, за период 2020–2022 гг.: всероссийское ретроспективное исследование // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 5. С. 404–417. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12954>.
12. Маркова Т.Н., Пономарева А.А., Самсонова И.В., Кичигин В.А., Арефьева Н.А. Факторы риска летального исхода у больных сахарным диабетом 2 типа и новой коронавирусной инфекцией // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. № 1 (38). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-letalnogo-ishoda-u-bolnyh-saharnym-diabetom-2-tipa-i-novoy-koronavirusnoy-infektsii> (дата обращения: 15.07.2023).

REFERENCES

1. Asfandiyarova N.S. Mortality in type 2 diabetes. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2015; 18 (4): 12–21. URL: <https://doi.org/10.14341/DM6846> (in Russian)
2. Kovalenko Yu.S., Ivanova L.A., Korol' I.V., Bazhova T.V. Diabetes mellitus and COVID-19. Features of the impact of two pandemics. Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny [Bulletin of Modern Clinical Medicine]. 2021; 14 (4): 58–66. (in Russian)
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Sazonova D.V., et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2023; 26 (2): 104–23. URL: <https://doi.org/10.14341/DM13035> (in Russian)
4. Luchinin A.S., Lyanguzov A.V. A logistic regression model for predicting mortality in the intensive care unit: problems and solutions. Kachestvennaya klinicheskaya praktika [Qualitative Clinical Practice]. 2022; (2): 13–20. URL: <https://doi.org/10.37489/2588-0519-2022-2-13-20> (in Russian)
5. Sabgayda T.P., Roshchin D.O., Secrieru E.M., Nikitina S. Yu. Quality of coding the causes of death from diabetes mellitus in Russia. Zdravookhranenie Rossiyskoy Federatsii [Health Care of the Russian Federation]. 2013; (1): 11–5. (in Russian)
6. Aleksandrova G.A., Nikitina S. Yu., Vaysman D. Sh. The quality of statistical information on the causes of death in the Russian Federation. Voprosy statistiki [Problems of Statistics]. 2014; (8): 25–8. (in Russian)
7. Wu J., Li W., Shi X., et al. Early antiviral treatment contributes to alleviate the severity and improve the prognosis of patients with novel coronavirus disease (COVID-19). J Intern Med. 2020; 288 (1): 128–38. URL: <https://doi.org/10.1111/joim.13063>.
8. Ametov A.S., Kurochkin I.O., Zubkov A.A. Diabetes mellitus and cardiovascular diseases. RMZh [Russian Medical Journal]. 2014; (13): 954. (in Russian)
9. Vaysman D. Sh. The system of analysis of mortality statistics according to the «Medical Death Certificates» and the reliability of registration of causes of death. Sotsial'nye aspekty zdorov'ya naseleniya [Social Aspects of Public Health]. 2013; (2). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/sistema-analiza-statistiki-smernosti-po-dannym-meditsinskih-svidetelstv-o-smerti-i-ostovernost-registratsii-prichin-smerti> (date of access March 30, 2023). (in Russian)
10. Dedov I.I., Frank G.A., Mokrysheva N.G., Shestakova N.G., Mel'nichenko G.A., Zayratyants O.V., et al. Agreed position of endocrinologists and pathologists on coding causes of death in patients with diabetes mellitus (expert opinion). Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2021; 24 (3): 300–9. URL: <https://doi.org/10.14341/DM12783> (in Russian)
11. Mokrysheva N.G., Shestakova M.V., Vikulova O.K., Elfimova A.R., Isakova M.A., Gins N.A., et al. Risk analysis of mortality in 337991 patients with diabetes mellitus who underwent COVID-19 for the period 2020–2022: an all-Russian retrospective study. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2022; 25 (5): 404–17. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12954> (in Russian)
12. Markova T.N., Ponomareva A.A., Samsonova I.V., Kichigin V.A., Aref'eva N.A. Risk factors for death in patients with type 2 diabetes mellitus and new coronavirus infection. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 1 (38). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/factory-riska-letalnogo-ishoda-u-bolnyh-saharnym-diabetom-2-tipa-i-novoy-koronavirusnoy-infektsii> (date of access July 15, 2023). (in Russian)



Эффективность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от индекса массы тела и времени введения препарата в амбулаторной практике: данные post-hoc анализа исследования SOLO

Анциферов М.Б.¹,
Демидов Н.А.²,
Балберова М.А.³,
Сафронова Т.И.⁴,
Мишра О.А.⁵

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская больница г. Московский Департамента здравоохранения города Москвы», 142784, г. Москва, Российская Федерация

³ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Больница “Кузнечики” Департамента здравоохранения города Москвы», 108824, г. Москва, Российская Федерация

⁴ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 12 Департамента здравоохранения города Москвы», 127276, г. Москва, Российская Федерация

⁵ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская поликлиника № 5» Департамента здравоохранения города Москвы, 107045, г. Москва, Российская Федерация

Ретроспективное когортное исследование SOLO было проведено в Москве (Россия) с использованием медицинских данных пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), которые начали получать терапию фиксированной комбинацией инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (иГларЛикси) в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г. В исследовании SOLO оценивали эффективность терапии препаратом иГларЛикси в условиях реальной амбулаторной практики. Настоящая работа – post-hoc анализ данного исследования.

Цель – оценить влияние времени введения препарата и исходного индекса массы тела (ИМТ) на эффективность препарата иГларЛикси у пациентов с СД2 в условиях амбулаторной практики (исследование SOLO).

Материал и методы. В исследование SOLO были включены взрослые (≥ 18 лет) пациенты с СД2, с уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c) до старта иГларЛикси $\geq 7\%$, при наличии доступной ретроспективной медицинской информации за период ≥ 180 дней до старта терапии иГларЛикси и в течение 150–210 дней после начала терапии. Post-hoc анализ проведен в подгруппах пациентов с различным временем применения иГларЛикси (перед завтраком, обедом, ужином) и в подгруппах с разными исходными значениями ИМТ (от 25 до <30 , от 30 до <35 , ≥ 35 кг/м²).

Ключевые слова:
фиксированная комбинация гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида; сахарный диабет 2-го типа; гларгин; ликсисенатид; иГларЛикси

Результаты. Назначение препарата иГларЛикси во всех анализируемых подгруппах пациентов (с разным уровнем ИМТ и разным временем введения препарата) через 6 и 12 мес привело к значимому улучшению показателей гликемического контроля – снижению уровня глюкозы плазмы натощак (ГПН) и HbA1c. У пациентов, получавших иГларЛикси до завтрака ($n=244$), уровень HbA1c снизился с $9,2\pm 1,2$ до $7,8\pm 0,9\%$ через 6 мес и до $7,4\pm 0,6\%$ через 12 мес. У получавших иГларЛикси перед обедом ($n=52$) уровень HbA1c снизился с $8,9\pm 0,9$ до $7,7\pm 0,7\%$ через 6 мес и до $7,4\pm 0,7\%$ через 12 мес. При введении препарата перед ужином ($n=87$) – с $9,0\pm 0,9$ до $7,8\pm 0,7\%$ через 6 и до $7,4\pm 0,6\%$ через 12 мес ($p<0,001$). В группе пациентов с ИМТ 25 и <30 кг/м² ($n=45$) уровень HbA1c через 6 мес снизился с $9,5\pm 1,4$ до $7,7\pm 0,6\%$, через 12 мес – до $7,4\pm 0,6\%$. В группе с ИМТ от 30 до <35 кг/м² ($n=132$) – с $9,0\pm 1,0$ до $7,7\pm 0,7\%$ через 6 мес и до $7,3\pm 0,6\%$ через 12 мес. В группе пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² ($n=196$) – с $9,1\pm 1,0$ до $7,8\pm 0,8\%$ через 6 мес и до $7,4\pm 0,7\%$ через 12 мес ($p<0,001$). Во всех анализируемых группах пациентов отмечено статистически значимое снижение массы тела от исходных значений. Назначение препарата иГларЛикси сопровождалось низким риском любых, в том числе тяжелых, гипогликемий.

Заключение. В реальной амбулаторной практике применения фиксированной комбинации гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с СД2 динамика снижения уровня HbA1c не зависела от времени введения иГларЛикси и исходного ИМТ.

Финансирование. Исследование спонсировалось компанией Sanofi, Париж, Франция. Спонсор принимал участие в разработке протокола. Первый черновой вариант рукописи был подготовлен ООО «Лиганд Ресерч» при поддержке компании Sanofi.

Конфликт интересов. Анциферов М.Б. входил в состав экспертных советов, организованных компаниями Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda, Lifescan, Novartis, MSD, Astellas, Merck, Abbott, AstraZeneca; участвовал в клинических исследованиях компаний Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis, MSD, Takeda, Герофарм, Bristol-Mayers Squibb; выступал в качестве председателя мероприятий в рамках конференций, съездов, конгрессов, организованных при участии компаний Eli Lilly, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Abbott, Lifescan, Ascensia, Roche, Astellas, Takeda, Mersk, Ipsen, Stada, Promomed; Демидов Н.А. входил в состав экспертных советов, организованных Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca и читал лекции для компаний Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca, Герофарм, MSD, Abbot, Medtronic, Элта; Сафронова Т.И. сотрудничала как лектор с компаниями Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi; Балберова М.А. и Мишра О.А. сообщили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., Сафронова Т.И., Мишра О.А. Эффективность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от индекса массы тела и времени введения препарата в амбулаторной практике: данные post hoc анализа исследования SOLO // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 12–19. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-12-19>

Статья поступила в редакцию 08.06.2023. **Принята в печать** 15.08.2023.

Real world effectiveness of fixed ratio combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes depending on body mass index and dose timing: post hoc analysis of the SOLO study

Antsiferov M.B.¹,

Demidov N.A.²,

Balberova M.A.³,

Safronova T.I.⁴,

Mishra O.A.⁵

¹ Endocrinological Dispensary, Department of Health of Moscow, 119034, Moscow, Russian Federation

² City Hospital, 142784, Moscow, Russian Federation

³ Hospital «Kusnechiki», Department of Health of Moscow, 108824, Moscow, Russian Federation

⁴ City Polyclinic No. 12, Department of Health of Moscow, 127276, Moscow, Russian Federation

⁵ City Polyclinic No. 5, Department of Health of Moscow, 107045, Moscow, Russian Federation

The SOLO study is a retrospective cohort study conducted in Moscow, Russia, using medical records of adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) who started treatment with a fixed ratio combination of insulin glargine 100 U/mL and lixisenatide (iGlarLixi) in the period from November 2018 to July 2020. The aim of the SOLO study was to evaluate the effectiveness of iGlarLixi therapy in a real outpatient practice. This article describes results of post hoc analysis of the SOLO study.

Aim. To evaluate the impact of the time of drug administration and baseline body mass index (BMI) on the effectiveness of iGlarLixi, a fixed-ratio combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide, in adults with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in real clinical practice, the SOLO study.

Material and methods. Available medical records of adults (≥ 18 years) with T2DM and glycated hemoglobin (HbA1c) $\geq 7\%$ for ≥ 180 days before and during 150–210 days after start of treatment with iGlarLixi were eligible. Post hoc analysis of main outcomes (HbA1c and body weight reduction, risk of hypoglycemia) was conducted in subgroups of adults with different iGlarLixi administration time (before breakfast, lunch or dinner) and in subgroups with different baseline BMI ($25 < 30$, $30 < 35$, ≥ 35 kg/m²).

Results. The use of iGlarLixi in all analyzed subgroups of patients (with different baseline BMI and dose timing) led to a significant improvement in glycemic control at 6 and 12 months – a decrease of FPG and HbA1c levels. In the group of patients who used iGlarLixi before breakfast ($n=244$), the HbA1c level decreased from $9.2 \pm 1.2\%$ at baseline to $7.8 \pm 0.9\%$ after 6 months and $7.4 \pm 0.6\%$ after 12 months. In the group of patients with use of iGlarLixi before lunch ($n=52$), the HbA1c level decreased from 8.9 ± 0.9 at baseline to 7.7 ± 0.7 and $7.4 \pm 0.7\%$ after 6 and 12 months, respectively; while using the drug before dinner ($n=87$) – from 9.0 ± 0.9 to $7.8 \pm 0.7\%$ after 6 months and up to $7.4 \pm 0.6\%$ after 12 months ($p < 0.001$). In the group of patients with BMI 25 and < 30 kg/m² ($n=45$), the level of HbA1c decreased from $9.5 \pm 1.4\%$ to $7.7 \pm 0.6\%$ after 6 months, to $7.4 \pm 0.6\%$ after 12 months. In the group with BMI $30 < 35$ kg/m² ($n=132$) from 9.0 ± 1.0 to $7.7 \pm 0.7\%$ after 6 months and to $7.3 \pm 0.6\%$ after 12 months; in patients with BMI ≥ 35 kg/m² ($n=196$) – from 9.1 ± 1.0 to $7.8 \pm 0.8\%$ after 6 months and to $7.4 \pm 0.7\%$ after 12 months ($p < 0.001$). In all groups of patients the weight decreased significantly. Treatment with iGlarLixi was associated with a low risk of hypoglycemia, including severe hypoglycemia.

Conclusion. In real clinical practice, the time of iGlarLixi administration and baseline BMI did not have an impact on HbA1c reduction. Most significant reduction in body weight was observed in patients who administrated iGlarLixi before breakfast, and in patients with higher baseline BMI values.

Funding. Sponsorship for this study was funded by Sanofi, Paris, France. The sponsor was involved in protocol development. The first draft of the manuscript was provided 000 “Ligand Research” was funded by Sanofi.

Conflict of interest. Antziferov M.B. was participating in committees on advisory panels for Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Takeda, Lifescan, Novartis, MSD, Astellas, Merck, Abbot, AstraZeneca, has been an investigator in clinical trials for Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Novartis, MSD, Takeda, Gerofarm, Bristol-Mayers Squibb; was the chairman of conferences, congresses, organized with the participation of companies Eli Lilly, AstraZeneca, Novartis, Novo Nordisk, MSD, Sanofi, Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Abbot, Lifescan, Ascensia, Roche, Astellas, Takeda, Merck, Ipsen, Stada, Promomed; Demidov N.A. has served on advisory panels for Boehringer Ingelheim, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca and has acted as a speaker for Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi, Novartis, Astra Zeneca, Gerofarm, MSD, Abbot, Medtronic, Elta; Safronova T.I. has acted as a speaker for Boehringer Ingelheim, Eli Lilly, Novo Nordisk, Sanofi; Mishra O.A. and Balberova M.A. reported no conflict of interest.

For citation: Antziferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Safronova T.I., Mishra O.A. Real world effectiveness of fixed ratio combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes depending on body mass index and dose timing: post hoc analysis of the SOLO study. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 12–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-12-19> (in Russian)

Received 08.06.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Keywords:
fixed ratio
combination
of insulin glargine
100 U/mL and
lixisenatide;
diabetes mellitus
type 2; glargine;
lixisenatide;
iGlarLixi

В 2022 г. были опубликованы результаты исследования рутинной клинической практики SOLO, согласно результатам которого перевод пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) на фиксированную комбинацию инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида (иГларЛикси) с терапии пероральными сахароснижающими препаратами в сочетании или без сочетания с базальным инсулином приводил к улучшению показателей гликемии без негативного влияния на массу тела и увеличения риска гипогликемии [1]. В дальнейшем был проведен субанализ в подгруппах пациентов с исходно разным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), а также у пациентов разных возрастных групп (< 65 и ≥ 65 лет), который представил улучшение показателей гликемического контроля без увеличения массы тела и числа гипогликемических событий во всех исследованных подгруппах [2].

Согласно современным рекомендациям, пациентам с СД2, недостаточно контролируемым на терапии пероральными сахароснижающими препаратами или на терапии этими же препаратами в сочетании с базальным инсулином, может быть

назначена комбинация с фиксированным соотношением агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и базального инсулина (БИ) [3, 4]. В Российской Федерации зарегистрированы для применения фиксированные комбинации инсулина деглудек с лираглутидом (препарат иДегЛира) и инсулина гларгин 100 ЕД/мл с ликсисенатидом (иГларЛикси). Введение двух компонентов в одну инъекцию увеличивает удобство для пациентов, тем самым способствуя повышению приверженности к терапии. Преимуществом фиксированных комбинаций агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 и БИ служит удобство терапии за счет введения 1 раз в день, что способствует повышению приверженности к лечению. Препарат иГларЛикси характеризуется хорошей сахароснижающей эффективностью и благоприятным профилем безопасности, что было продемонстрировано в ряде рандомизированных клинических исследований [5–7].

Исследование SOLO было проведено в Москве в 2020–2021 гг. и включало данные пациентов с СД2 из базы электронных медицинских карт. Дизайн SOLO – ретроспективное когортное исследование, в которое были включены только те

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов с разным временем введения иГларЛикси*

Показатель	Подгруппы пациентов с разным временем введения иГларЛикси		
	до завтрака (n=244)	до обеда (n=52)	до ужина (n=87)
Возраст, годы*	60,7±8,7	57,1±7,9	59,6±7,0
Женщины, n (%)	160 (65,6)	35 (67,3)	63 (72,4)
ИМТ, кг/м ²	36,3±6,4	36,6±6,9	36,3±5,6
HbA1c, %	9,2±1,2	8,9±0,9	9,0±0,9
ГПН, ммоль/л**	9,8±1,9	8,8±1,5	9,1±1,5
Средняя длительность СД2, годы***	9,6±6,3	9,3±6,4	11,7±6,3
Осложнения СД2, n (%)			
Нефропатия	83 (34,0)	17 (32,7)	27 (31,0)
Невропатия****	168 (68,8)	44 (84,6)	71 (81,6)
Ретинопатия**	69 (28,3)	17 (32,7)	46 (52,3)

Примечание. * – $p=0,009$; ** – $p<0,001$, *** – $p=0,026$; **** – $p=0,006$ (межгрупповые различия; результаты приведены в виде среднего ± стандартное отклонение, если не указано другое). Здесь и в табл. 2, 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

больные, которым назначена терапия препаратом иГларЛикси в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г. В дальнейшем эффективность терапии препаратом иГларЛикси оценивалась примерно через 6 и 12 мес.

В представленной работе был проведен апостериорный анализ эффективности и безопасности терапии препаратом иГларЛикси в отдельных подгруппах, включенных в исследование SOLO: пациентов с исходно разными значениями индекса массы тела (ИМТ) (от 25 до <30, от 30 до <35, ≥35 кг/м²), а также с разным временем введения иГларЛикси (перед завтраком, обедом или ужином).

Материал и методы

Дизайн исследования

Исследование SOLO – ретроспективное когортное исследование, проведенное в Москве в условиях реальной амбулаторной практики. В данной работе анализировались медицинские карты и истории болезни пациентов с СД2, которые в период с ноября 2018 г. по июль 2020 г. начали получать препарат иГларЛикси (дизайн исследования SOLO был опубликован ранее). Пациентов включали в исследование при условии наличия медицинских данных за период не менее чем 180 дней до момента назначения препарата (индексное событие). Эффективность препарата оценивали на основании изменения уровня HbA1c и глюкозы плазмы крови натощак (ГПН) через 6 мес после старта терапии иГларЛикси в отдельных подгруппах пациентов. В число вторичных конечных точек входили динамика уровня HbA1c и ГПН через 12 мес терапии, динамика массы тела через 6 и 12 мес, особенности титрации дозы препарата, частота гипогликемических событий (симптоматических и тяжелых).

В рамках данного апостериорного анализа параметры эффективности и безопасности иГларЛикси оценивали в отдельных подгруппах пациентов.

1. В группах с разным временем применения иГларЛикси (перед завтраком, обедом, ужином).

2. В группах пациентов с исходно разными значениями ИМТ (от 25 до <30, от 30 до <35, ≥35 кг/м²).

Результаты

Анализ в подгруппах пациентов с разным временем введения иГларЛикси

Анализ результатов проводился в трех подгруппах пациентов: с введением препарата иГларЛикси до завтрака (n=244), до обеда (n=52) и до ужина (n=87). Демографические и анамнестические данные пациентов по группам представлены в табл. 1. По полу, ИМТ, уровню HbA1c группы пациентов были сопоставимы. Статистически значимые отличия между группами выявлены по возрасту, уровню ГПН, длительности СД2 и наличию невро- и ретинопатии.

Эффективность терапии препаратом иГларЛикси

Через 6 и 12 мес терапии иГларЛикси значимое снижение HbA1c ($p<0,001$) отмечалось во всех группах пациентов вне зависимости от времени введения препарата.

На рис. 1 представлены изменения средних уровней HbA1c в описанных подгруппах.

Через 6 мес проведения терапии препаратом иГларЛикси снижение HbA1c составило –1,5±1,1% в группе введения препарата перед завтраком, –1,2±0,7% в группе применения перед обедом, и –1,2±0,6% перед ужином. Через 12 мес снижение HbA1c составило –1,8±1,0; –1,6±0,7 и –1,6±0,6% в трех группах соответственно.

Во всех группах с разным временем введения препарата отмечалось значимое снижение среднего уровня ГПН ($p<0,001$) через 6 и 12 мес после старта терапии препаратом иГларЛикси. В частности, среднее снижение ГПН через 12 мес составило –2,7, –2,0 и –2,1 ммоль/л при введении препарата иГларЛикси

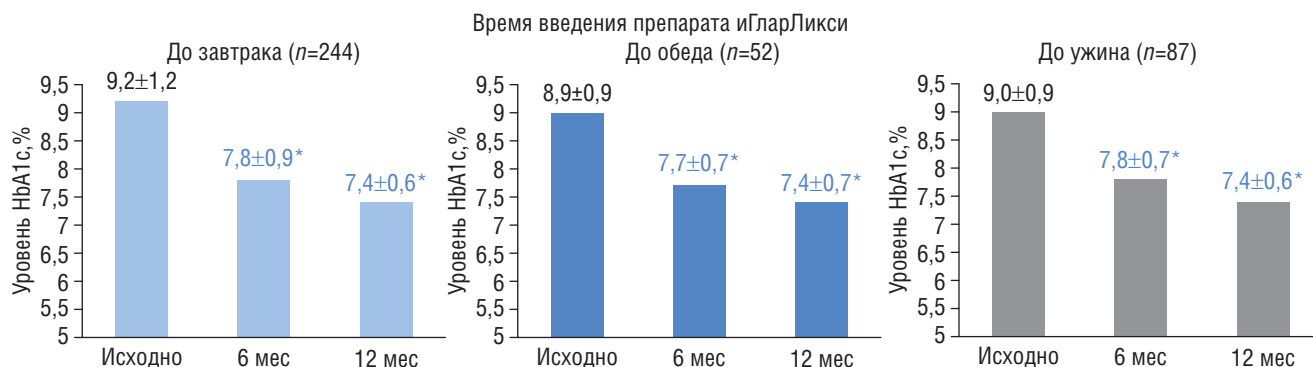


Рис. 1. Динамика HbA1c через 6 и 12 мес в подгруппах с разным временем введения иГларЛикси

* – $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; результаты на графике приведены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали во всех точках ($p > 0,05$).

до завтрака, до обеда и до ужина соответственно ($p < 0,001$ между группами).

Анализ в группах пациентов с разными исходными значениями индекса массы тела

Анализ результатов проводился в группах с разными исходными значениями ИМТ (от 25 до <30 , от 30 до <35 , ≥ 35 кг/м²). Группы были сопоставимы по уровню HbA1c и ГПН. Демографические и анамнестические данные пациентов представлены в табл. 2.

Эффективность терапии препаратом иГларЛикси

При анализе сахароснижающей эффективности иГларЛикси в группах пациентов с исходно разными значениями ИМТ было показано значимое снижение HbA1c ($p < 0,001$) через 6 и 12 мес терапии; на рис. 2 представлены изменения средних уровней HbA1c через 6 и 12 мес.

Терапия препаратом иГларЛикси в течение 12 мес привела к среднему снижению HbA1c в группе пациентов с ИМТ от 25

до <30 кг/м² на 2,1%, в группе с ИМТ от 30 до <35 кг/м² на 1,6% и в группе с ИМТ ≥ 35 кг/м² – на 1,7% ($p = 0,044$). Кроме того, перевод на терапию иГларЛикси в описанных подгруппах сопровождался статистически значимым снижением ГПН ($p < 0,001$) через 6 и 12 мес.

Динамика массы тела

В исследовании S010 отмечалось значимое снижение массы тела при переводе на терапию препаратом иГларЛикси во всех изучаемых группах пациентов (рис. 3 и 4).

Через 12 мес терапии в группе пациентов с введением препарата до завтрака среднее снижение массы тела составило -3,9 кг, в группе пациентов, введших препарат до обеда -2,1 кг, в группе до ужина -1,9 кг. Статистически значимые различия по динамике массы тела выявлены между группами с разным временем введения препарата через 6 и 12 мес ($p = 0,004$, $p < 0,001$). Таким образом, наиболее выраженное снижение массы тела отмечено у пациентов, получавших препарат иГларЛикси до завтрака.

Таблица 2. Исходные характеристики групп пациентов с разным индексом массы тела

Показатель	Группы пациентов в зависимости от ИМТ		
	от 25 до <30 кг/м ² (n=45)	от 30 до <35 кг/м ² (n=132)	≥ 35 кг/м ² (n=196)
Возраст, годы*	61,1±9,1	61,3±7,9	58,8±8,2
Женщины, n (%)**	25 (55,6)	84 (63,6)	141 (71,9)
ИМТ, кг/м ² ***	28,3±1,3	32,7±1,4	40,8±5,3
HbA1c, %	9,5±1,4	9,0±1,0	9,1±1,0
ГПН, ммоль/л**	10±2,3	9,2±1,8	9,5±1,6
Средняя длительность СД2, годы****	12,2±6,4	9,8±6,6	9,5±6,0
Наличие поздних осложнений СД2, n (%)			
Невропатия*****	30 (66,7)	92 (69,7)	155 (79,1)
Нефропатия*****	20 (44,4)	42 (31,8)	64 (32,6)
Ретинопатия	15 (33,3)	54 (40,9)	61 (31,1)

Примечание. * – $p = 0,043$; ** – $p = 0,023$; *** – $p < 0,001$; **** – $p = 0,009$; ***** – $p = 0,036$; ***** – $p = 0,019$ (межгрупповые различия). Результаты приведены в виде среднего \pm стандартное отклонение, если не указано другое. В данный анализ не были включены 7 пациентов, у которых отсутствовали данные по ИМТ и массе тела, а также 3 пациента с ИМТ <25 кг/м².

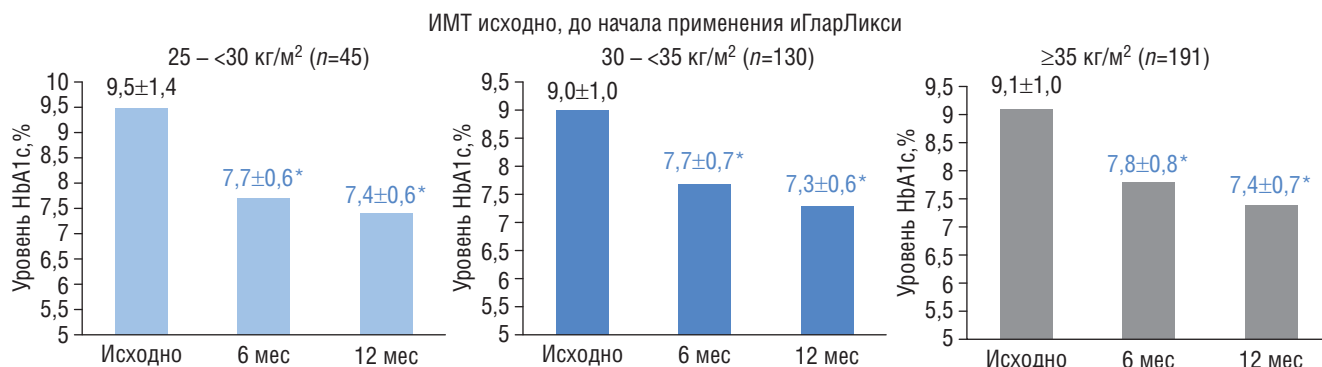


Рис. 2. Динамика HbA1c через 6 и 12 мес в подгруппах пациентов с разными исходными значениями индекса массы тела (ИМТ) * – $p < 0,001$ по сравнению с исходными значениями; результаты приведены в виде среднего \pm стандартное отклонение. Статистически значимые межгрупповые различия отсутствовали во всех точках ($p > 0,05$).

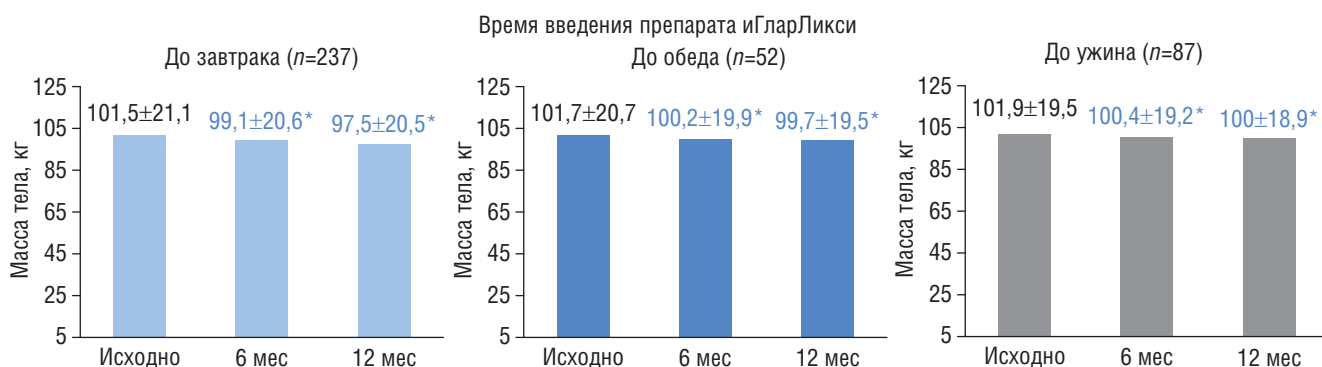


Рис. 3. Среднее изменение массы тела через 6 и 12 мес в группах с разным временем введения препарата иГларЛикси * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,003$ по сравнению с исходными значениями; исходно значимых отличий между группами не было ($p < 0,05$).

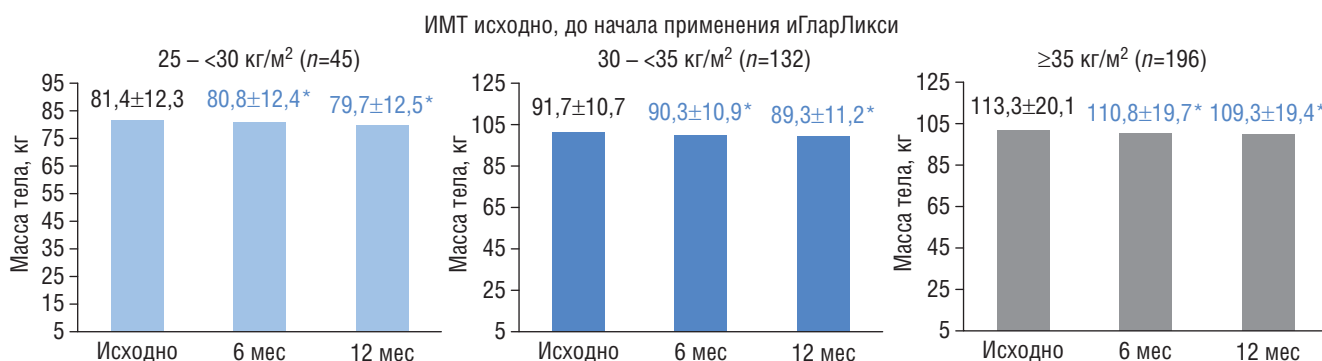


Рис. 4. Среднее изменение массы тела через 6 и 12 мес в группах с исходно разными значениями индекса массы тела (ИМТ) * – $p < 0,001$; ** – $p = 0,137$; *** – $p = 0,016$ по сравнению с исходными значениями.

Через 12 мес терапии в группе пациентов с ИМТ от 25 до <math><30 \text{ кг/м}^2</math> снижение массы тела составило $-1,2 \text{ кг}$, с ИМТ от 30 до <math><35 \text{ кг/м}^2</math> $-2,4 \text{ кг}$ и $\ge 35 \text{ кг/м}^2$ $-4,1 \text{ кг}$ ($p = 0,044$). Статистически значимые различия по динамике массы тела выявлены между группами с разным временем введения препарата через 6 и 12 мес ($p = 0,015$, $p = 0,012$). Таким образом, наиболее выраженное снижение массы тела отмечено у пациентов с исходно большим ИМТ.

Оценка безопасности

Гипогликемия

Частота гипогликемии также анализировалась отдельно в подгруппах пациентов с разным временем введения препарата иГларЛикси и у пациентов с исходно разными значениями ИМТ

(табл. 3). Количество пациентов, сообщавших о подтвержденных симптоматических гипогликемиях на фоне терапии препаратом иГларЛикси во всех описанных подгруппах, не превышало 1,64–2,04%. Тяжелых гипогликемий не зарегистрировано.

Обсуждение

При оценке эффективности было показано, что назначение препарата иГларЛикси во всех исследуемых группах пациентов (с разным временем введения и исходно разным ИМТ) через 6 и 12 мес было ассоциировано со значимым улучшением показателей гликемического контроля. Вместе с тем в клинической практике время введения иГларЛикси и исходный ИМТ не влияли на снижение HbA1c.

Таблица 3. Количество пациентов с подтвержденными гипогликемиями на протяжении исследования*

Группы пациентов	Пациенты с симптоматическими гипогликемиями (гликемия $\leq 3,9$ ммоль/л)		Пациенты с тяжелыми гипогликемиями	
	до начала терапии	на фоне терапии	до начала терапии	на фоне терапии
Группы с разным временем введения препарата иГларЛикси				
До завтрака	41 (16,8)	4 (1,64) $p < 0,001$	18 (7,38)	0 $p < 0,001$
До обеда	1 (1,92%)	0 (0) $p = 0,317$	0	0
До ужина	2 (2,3)	0 $p = 0,157$	0	0
Группы с исходно разным ИМТ				
От 25 до < 30 кг/м ²	3 (6,67)	0 $p = 0,083$	3 (6,67)	0 $p = 0,083$
От 30 до < 35 кг/м ²	19 (14,39)	0 $p < 0,001$	10 (7,58)	0 $p = 0,002$
≥ 35 кг/м ²	22 (11,22)	4 (2,04) $p < 0,001$	5 (2,55)	0 $p = 0,025$

Примечание. * – данные представлены в виде n (%) – количество и доля пациентов, у кого развился как минимум 1 эпизод гипогликемии.

Также во всех анализируемых подгруппах пациентов терапия препаратом иГларЛикси сопровождалась значимым снижением массы тела через 6 и 12 мес. При этом наиболее выраженное снижение массы тела наблюдалось у участников, которым вводили иГларЛикси перед завтраком, а также у пациентов с более высокими исходными значениями ИМТ.

Полученные результаты позволяют сделать вывод об эффективности применения иГларЛикси перед любым приемом пищи, в зависимости от предпочтений пациента. При этом у пациентов с более высоким исходным уровнем ИМТ выявлена более выраженная динамика массы тела в абсолютных значениях.

Назначение препарата иГларЛикси сопровождалось низким риском гипогликемий во всех подгруппах. Эпизоды тяжелых гипогликемий при использовании в терапии иГларЛикси зарегистрированы не были.

Ограничения данного субанализа: небольшой размер подгрупп, существенные различия в количестве пациентов

в подгруппах, что снижает статистическую мощность анализа, а также различия изначально между группами по ряду исходных характеристик пациентов (возраст, длительность СД2, ГПН, пол).

Заключение

В реальной амбулаторной практике назначение фиксированной комбинации гларгина 100 ЕД/мл и ликсисенатида пациентам с СД2 в группах с разным временем введения препарата и разными исходными уровнями ИМТ приводило к улучшению показателей гликемического контроля без увеличения частоты гипогликемических состояний. Сахароснижающая эффективность иГларЛикси не зависела от времени введения препарата или исходного ИМТ. Наиболее выраженное снижение массы тела было выявлено при введении препарата иГларЛикси перед завтраком, а также у пациентов с более высокими исходными значениями ИМТ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анциферов Михаил Борисович (Mikhail B. Antsiferov) – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист эндокринолог ДЗМ, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: antsiferov@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

Демидов Николай Александрович (Nikolay A. Demidov)* – кандидат медицинских наук, ГБУЗ «Городская больница г. Московский ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: nicolay13@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8289-0032>

* Автор для корреспонденции.

Балберова Мария Александровна (Mariya A. Balberova) – врач-эндокринолог ГБУЗ «Больница “Кузнечики” ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: maria_balberova@mail.ru

Сафронова Татьяна Ильдаровна (Tatyana I. Safronova) – заведующий отделением эндокринологии, врач-эндокринолог ГБУЗ «Городская поликлиника № 12 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: tatiainildarovna@mail.ru

Мишра Ольга Александровна (Olga A. Mishra) – врач-эндокринолог, заведующий консультативно-диагностическим отделением ГБУЗ «Городская поликлиника № 5 ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: endogr5@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА

1. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А. и др. Эффективность использования фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в условиях реальной амбулаторной практики: ретроспективное когортное исследование SOLO // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 2. С. 112–119. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12809>
2. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Сафронова Т.И., Мишра О.А. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации инсулина гларгин 100 ЕД/мл и ликсисенатида для больных сахарным диабетом 2 типа в зависимости от возраста пациентов и исходного HbA1c в исследовании SOLO // Фарматека. 2022. Т. 29, № 11/12. С. 41–46. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.11-12.41-46>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-е изд. // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 1. С. 1–148. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022 // Diabetes Care. 2022. Vol. 45, suppl. 1. P. S 4–S 7. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc22-Srev>
5. Lixisenatide and iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination) for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Electronic resource]. Food and Drug Administration, 2016. URL: <https://www.fda.gov/media/97767/download> (date of access October 2020, 29).
6. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C., Unger J., Bellido D., González-Gálvez G. et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial // Diabetes Care. 2016. Vol. 39, N 11. P. 1972–1980.
7. Blonde L., Rosenstock J., Del Prato S., Henry R., Shehadeh N., Frias J. et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial // Diabetes Care. 2019. Vol. 42, N 11. P. 2108–2116.

REFERENCES

1. Antsiferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Safronova T.I., Mishra O.A., Magomedova S.G. Real world effectiveness of fixed combination of glargine 100 U/ml and lixisenatide therapy in outpatients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study SOLO. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2022; 25 (2): 112–9. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12809> (in Russian)
2. Antsiferov M.B., Demidov N.A., Safronova T.I., Mishra O.A. Efficacy and safety of fixed combination insulin glargine 100 u/ml and lixisenatide in patients with type 2 diabetes mellitus depending on age and baseline HbA1c in the SOLO study. Farmateca [Pharmateca]. 2022; 29 (11/12): 41–6. DOI: <https://doi.org/10.18565/pharmateca.2022.11-12.41-46> (in Russian)
3. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. (eds). Standards of specialized diabetes care. 10th ed. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2021; 24 (S 1): 1–148. DOI: <https://doi.org/10.14341/DM12802> (in Russian)
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care. 2022; 45 (suppl 1): S 4–7. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc22-Srev>
5. Lixisenatide and iGlarLixi (insulin glargine/lixisenatide fixed-ratio combination) for the treatment of type 2 diabetes mellitus [Electronic resource]. Food and Drug Administration, 2016. URL: <https://www.fda.gov/media/97767/download> (date of access October 2020, 29).
6. Aroda V.R., Rosenstock J., Wysham C., Unger J., Bellido D., González-Gálvez G., et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: the LixiLan-L randomized trial. Diabetes Care. 2016; 39 (11): 1972–80.
7. Blonde L., Rosenstock J., Del Prato S., Henry R., Shehadeh N., Frias J., et al. Switching to iGlarLixi versus continuing daily or weekly GLP-1 RA in type 2 diabetes inadequately controlled by GLP-1 RA and oral antihyperglycemic therapy: the LixiLan-G randomized clinical trial. Diabetes Care. 2019; 42 (11): 2108–16.

Оценка влияния массы тела матери на течение беременности и исходы родов крупным плодом



Казанкина А.С.,
Ушанова Ф.О.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – охарактеризовать клинический портрет женщин, родивших крупных детей, а также оценить влияние массы тела матери на особенности течения беременности и исходы родов крупным плодом.

Материал и методы. Проведен анализ 107 историй болезни за 2021 г. пациенток роддома № 8 г. Москвы, родивших детей с массой тела ≥ 4000 г. Обследованных разделили на 2 группы: 64 (59,81%) женщины с индексом массы тела (ИМТ) < 25 кг/м² (1-я группа) и 43 (40,19%) женщины с ИМТ ≥ 25 кг/м² (2-я группа). Был проведен сравнительный анализ обеих групп по возрасту, антропометрии до беременности и перед родоразрешением, пельвиометрии, наличию сопутствующих заболеваний, фетометрии перед родами, массе тела новорожденного, а также по частоте осложнений в родах. Статистический анализ проводили с использованием Microsoft Office Excel 2019, программ Statistica 10 (StatSoft.Inc).

Результаты. Выявлена однородность групп по возрасту, сроку беременности на момент родоразрешения, общей прибавке массы тела, фетометрии плода, а также по массе тела новорожденного: 4200,0 [4075,0; 4325,0] г против 4170,0 [4090,0; 4330,0] г ($p > 0,05$). Самостоятельные роды зарегистрированы в 1-й группе у 78,13% женщин, а во 2-й – у 65,12%. Гестационный сахарный диабет (ГСД) почти в 2 раза чаще регистрировали у женщин во 2-й группе (30,23% случаев) по сравнению с 1-й группой (17,19% случаев). Частота осложнений в родах в 1,5 раза выше у пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² (60,47%), чем при ИМТ < 25 кг/м² (39,06%) ($p < 0,05$). В обеих группах выявлена сильная корреляционная зависимость между массой тела матери до беременности и перед родоразрешением. Во 2-й группе значимая корреляция наблюдалась между ИМТ до беременности и перед родоразрешением ($r > 0,75$; $p < 0,05$); в 1-й группе значимая зависимость обнаружена между массой тела до беременности и возрастом женщины, окружностью живота, ИМТ до беременности и после родоразрешения, а также общей прибавкой массы тела ($r > 0,25$; $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, несмотря на однородность групп женщин с разным исходным ИМТ, более высокие риски осложненного течения родов крупным плодом и развития ГСД выявлены в группе с более высоким ИМТ. При этом других значимых предикторов макросомии и ее рисков не определено, что требует проведения дополнительных исследовательских работ в этом направлении. Более тщательная прегравидарная подготовка необходима в группе пациенток с избыточной массой тела и ожирением, что может изменить метаболическое программирование плода во время беременности.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Казанкина А.С., Ушанова Ф.О. Оценка влияния массы тела матери на течение беременности и исходы родов крупным плодом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 20–25. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-20-25>

Статья поступила в редакцию 12.04.2023. Принята в печать 15.08.2023.

Ключевые слова:

ожирение;
беременность;
макросомия;
гестационный
сахарный диабет

Evaluation of the influence of maternal weight on the course of pregnancy and birth outcomes of fetuses with macrosomia

Kazankina A.S.,
Ushanova F.O.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

The purpose of the study. To characterize the clinical portrait of women who have given birth to large children, as well as to assess the influence of maternal weight on the peculiarities of pregnancy and birth outcomes of fetuses with macrosomia.

Material and methods. The analysis of 107 case histories of patients of Maternity Hospital No. 8, Moscow, who gave birth to children weighing ≥ 4000 g in 2021 was carried out. The subjects were divided into 2 groups: 64 (59.81%) had a body mass index (BMI) < 25 kg/m² (group 1), 43 (40.19%) had a BMI ≥ 25 kg/m² (group 2). A comparative analysis was carried out by age, anthropometry before pregnancy and before delivery, pelviometry, the presence of concomitant diseases, fetometry before childbirth, the weight of the newborn, as well as the frequency of complications in childbirth. Statistical analysis was carried out using Microsoft Office Excel 2019, Statistica 10 programs (StatSoft.Inc), EasyGV, version 9.

Results. The homogeneity of the groups by age, by gestation period at the time of delivery, total weight gain, fetometry of the fetus, as well as the weight of the newborn was revealed: 4200.0 [4075.0; 4325.0] g versus 4170.0 [4090.0; 4330.0] g ($p > 0.05$). Independent childbirth in group 1 was in 78.13%, and in group 2 in 65.12%, gestational diabetes mellitus was almost 2 times more often registered in women in group 2 in 30.23%, and in group 1 in 17.19%. The rate of complications in childbirth is 1.5 times higher in patients with a BMI ≥ 25 kg/m² of 60.47%, and with a BMI < 25 kg/m² – in 39.06% ($p < 0.05$). A strong correlation was revealed: in both groups between the weight of the mother before pregnancy and before delivery. In group 2, a significant correlation was observed between BMI before pregnancy and before delivery ($r > 0.75$, $p < 0.05$); in group 1, a significant relationship was found between pre-pregnancy weight and women's age, abdominal circumference, BMI before pregnancy and after delivery, as well as with overall weight gain ($r > 0.25$, $p < 0.05$).

Conclusion. Thus, despite the homogeneity of the groups of women with different initial BMI, higher risks of complicated delivery of a large fetus and the occurrence of gestational diabetes mellitus were observed in the group with a higher BMI. At the same time, no other significant predictors of macrosomia and its risks have been identified, which requires additional research in this direction. More thorough pre-gravidar preparation is necessary in the group of overweight and obese patients, which can change the metabolic programming of the fetus during pregnancy.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Kazankina A.S., Ushanova F.O. Evaluation of the influence of maternal weight on the course of pregnancy and birth outcomes of fetuses with macrosomia. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 20–5. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-20-25> (in Russian)

Received 12.04.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Keywords:
obesity; pregnancy;
macrosomy;
gestational diabetes
mellitus

Ожирение считается одним из наиболее распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, а во время беременности имеет краткосрочные и долгосрочные неблагоприятные последствия как для матери, так и для ребенка. При этом, несмотря на постоянную модернизацию антенатального наблюдения и родовспоможения, число беременных с данным диагнозом достигает 15,5–26,9% и постоянно прогрессирует, в связи с чем актуальность этой проблемы приобретает большую значимость [1]. Ожирение, как и избыточная масса тела, ассоциировано с бесплодием, а на ранних сроках беременности может привести к самопроизвольному выкидышу или к врожденным аномалиям плода. В последние годы также наблюдается тенденция к увеличению числа новорожденных, имеющих массу тела > 4000 г – до

20% случаев, а также сохраняется высокий риск осложнений в родах, перинатальных потерь и травм новорожденных [2]. Ожирение также стало одним из главных факторов риска развития нарушений углеводного обмена у беременных. При этом исследования последних десятилетий продемонстрировали, что гипергликемия во время беременности связана с развитием гестационных осложнений, включая макросомию, а также с увеличением риска развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) у матери, ожирения и СД2 у ребенка в будущем [3–5].

Одним из значимых предикторов развития макросомии считается избыточная исходная масса тела матери, а также чрезмерная общая прибавка массы тела в период беременности.

Таблица 1. Сравнительная характеристика динамики массы тела в группах беременных*

Показатель	Группы исследования		p
	1-я	2-я	
Масса тела до беременности, кг	60,66±0,86 (95% ДИ 58,94–62,37)	75,00 [71,00; 80,00]	<0,001
ИМТ до беременности, кг/м ²	21,79±0,23 (95% ДИ 21,32–22,26)	27,40 [26,00; 31,20]	<0,001
Масса тела перед родами, кг	76,42±1,04 (95% ДИ 74,34–78,51)	90,00 [86,00; 97,00]	<0,001
ИМТ перед родами, кг/м ²	27,59±0,33 (95% ДИ 26,93–28,24)	33,10 [31,60; 37,30]	<0,001

Примечание. * – здесь и в табл. 2–4: при нормальном распределении приведены значения среднего и 95% доверительный интервал (ДИ), при ненормальном распределении указаны медиана и 25-й и 75-й перцентили; ИМТ – индекс массы тела.

Учитывая, что ожирение стало одной из ведущих проблем репродуктивного возраста, включая беременных, **цель** настоящего исследования – формирование клинического портрета женщин, родивших крупных детей, а также оценка влияния материнской массы тела на течение беременности и краткосрочные исходы родов крупным плодом, что подтвердит важность проведения дополнительных исследований и составления рекомендаций по ведению данной группы пациенток на этапе прегравидарной подготовки.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ всех историй болезни за 2021 г. пациенток роддома № 8 г. Москвы, родивших детей с массой тела ≥ 4000 г. Обследованных разделили на 2 группы в зависимости от индекса массы тела (ИМТ): у 64 (59,81%) из 107 женщин выявлен нормальный ИМТ < 25 кг/м² (1-я группа), у 43 (40,19%) – избыточная масса тела и ожирение – ИМТ ≥ 25 кг/м² (2-я группа). Проанализированы возраст, антропометрические данные до беременности и перед родоразрешением, результаты пельвиометрии, акушерский анамнез, сопутствующие заболевания, показатели фетометрии перед родами, масса тела новорожденного, а также частота ослож-

нений в родах. Систематизацию исходной информации и полученных результатов осуществляли в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019. Статистический анализ проводили с использованием программ Statistica 10 (StatSoft.Inc).

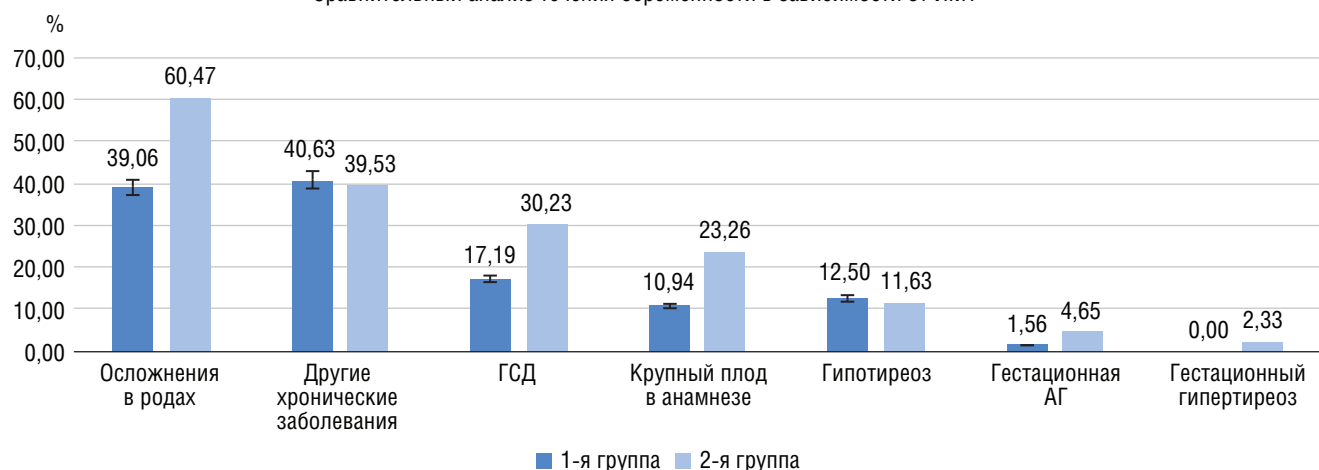
Результаты

В результате исследования установлено, что за 2021 г. в указанном ранее роддоме родились 107 младенцев, имеющих массу тела при рождении > 4000 г. Выполнен анализ клинико-лабораторного портрета женщин, у которых родились крупные дети, а также определены особенности в зависимости от ИМТ матери до наступления беременности. Проведена сравнительная характеристика динамики массы тела в данных группах (табл. 1–4). Статистически значимая разница отмечена в группах по массе тела, ИМТ до беременности и перед родами (табл. 1).

При сравнительном анализе выявлена однородность групп по сроку беременности на момент родоразрешения, общей прибавке массы тела, массе тела новорожденного (табл. 2), а также по данным фетометрии плода (табл. 3).

Самостоятельные роды в 1-й группе были у 50 (78,13%) из 64 женщин, а во 2-й – всего у 28 (65,12%) из 43 женщин

Сравнительный анализ течения беременности в зависимости от ИМТ



Сравнительный анализ течения беременности в зависимости от исходного индекса массы тела у женщин

ГСД – гестационный сахарный диабет; АГ – артериальная гипертония.

Таблица 2. Сравнительная характеристика групп по возрасту матери, сроку беременности на момент родоразрешения, общей прибавке массы и массе тела новорожденного

Показатель	Группы исследования		p
	1-я	2-я	
Возраст матери, годы	30,02±0,66 (95% ДИ 28,70–31,33)	31,00±0,79 (95% ДИ 29,41–32,59)	0,34
Срок беременности на момент родоразрешения, нед	40,40 [39,80; 40,60]	40,10±0,12 (95% ДИ 39,85–40,35)	0,51
Общая прибавка массы тела, кг	15,77±0,66 (95% ДИ 14,44–17,09)	14,42±0,77 (95% ДИ 12,87–15,97)	0,19
Масса тела новорожденного, г	4200,0 [4075,0; 4325,0]	4170,0 [4090,0; 4330,0]	0,81

Таблица 3. Сравнительная характеристика параметров фетометрии плода в группах, мм

Фетометрия	Группы исследования		p
	1-я	2-я	
BDP	97,48±0,48 (95% ДИ 96,53–98,44)	98,00±0,63 (95% ДИ 96,73–99,27)	0,51
FOD	117,36±0,85 (95% ДИ 115,67–119,06)	118,76±0,95 (95% ДИ 116,85–120,68)	0,28
K C	342,53±1,62 (95% ДИ 339,29–345,78)	345,62±1,88 (95% ДИ 341,81–349,42)	0,22
ABD	366,17±1,82 (95% ДИ 362,53–369,81)	366,17±2,27 (95% ДИ 361,59–370,74)	0,99
FEM	76,88±0,49 (95% ДИ 75,89–77,87)	77,60±0,48 (95% ДИ 76,62–78,57)	0,32

Таблица 4. Сравнительная характеристика параметров пельвиометрии в группах

Пельвиометрия	Группы исследования		p
	1-я	2-я	
<i>Distantia spinarum</i> , см	25,00 [25,00; 25,00]	25,00 [25,00; 26,00]	0,42
<i>Distantia cristarum</i> , см	28,00 [27,50; 28,00]	28,00 [28,00; 28,00]	0,64
<i>Distantia trochanterica</i> , см	30,00 [30,00; 30,50]	30,00 [30,00; 31,00]	0,40
<i>Conjugata externa</i> , см	20,00 [20,00; 21,00]	20,00 [20,00; 21,00]	0,50

($p>0,05$), при этом в обеих группах не выявлен анатомически узкий таз (табл. 4), а разница в окружности живота была значимой: в 1-й группе – 101,00 [100,00; 106,00] см, а во 2-й – 110,00 [103,00; 113,00] см ($p=0,000001$).

Рождение крупного плода в анамнезе встречалось в 2 раза чаще во 2-й группе ($p>0,05$), гестационный сахарный диабет (ГСД) почти в 2 раза чаще регистрировали у женщин во 2-й ($p>0,05$), встречаемость других заболеваний была сопоставимой в обеих группах. Частота осложнений в родах была в 1,5 раза выше у пациенток с ИМТ ≥ 25 кг/м² ($p<0,05$) (см. рисунок).

Необходимо отметить, что в обеих группах выявлена сильная корреляционная зависимость по критерию Спирмена между массой тела матери до беременности и перед родоразрешением ($r>0,75$, $p<0,05$), между окружностью головы плода и ее лобно-затылочным размером ($r>0,75$, $p<0,05$). Во

2-й группе значимая корреляция наблюдалась между ИМТ до беременности и перед родоразрешением ($r>0,75$, $p<0,05$); в 1-й группе значимая зависимость была обнаружена между массой тела до беременности и возрастом женщин, окружностью живота, ИМТ до беременности и после родоразрешения, а также с общей прибавкой массы тела ($r>0,25$, $p<0,05$). Обнаружено, что в 1-й группе увеличение окружности живота плода было ассоциировано с увеличением окружности живота матери ($r>0,25$, $p<0,05$), но не выявлено во 2-й группе.

Обсуждение

Общество акушеров-гинекологов определило рекомендуемую общую прибавку массы тела во время беременности: при нормальной массе тела – от 11,5 до 16 кг, при избыточной

массе тела – до 11 кг, при наличии ожирения – до 9 кг [6]. По результатам проведенного нами исследования данный показатель был сопоставим в обеих группах, что говорит о превышении целевой прибавки массы тела во 2-й группе и соответственно увеличении кратко- и долгосрочных рисков для матери и ребенка в группе с исходно высоким ИМТ. У обследуемых пациенток с избыточной массой тела и ожирением частота осложнений в родах была в 1,5 раза выше, чем у пациенток с нормальным ИМТ. По данным ретроспективного исследования, метаанализа, у беременных с избыточной массой тела по сравнению с беременными с нормальной массой тела в 1,5–2 раза возрастает частота сопутствующих заболеваний, в связи с чем повышается риск патологического течения беременности, родов и послеродового периода, увеличивается частота рождения детей с врожденными аномалиями, а также наступление перинатальной смертности [7, 10]. В ходе проведенного исследования было выявлено, что ГСД встречался на 13% чаще при наличии ожирения, и это увеличивает риски осложнений в виде развития СД2 в будущем. Кроме того, было выявлено, что, несмотря на относительно молодой возраст, женщины с ГСД становятся более уязвимыми в отношении развития серьезных сердечно-сосудистых событий в период от нескольких лет до нескольких десятилетий после родов [8].

В ходе проспективного исследования было доказано, что ожирение во время беременности было ассоциировано с уменьшением толщины коры головного мозга новорожденного в лобной области, в дальнейшем способным привести к когнитивным нарушениям [9]. По результатам нашего исследования, количество самостоятельно родоразрешившихся женщин на 13% больше в группе с нормальным ИМТ, что говорит о снижении риска осложнений в родах в данной группе. Также об этом говорит корреляционная зависимость, выявленная в 1-й группе, между массой тела матери до беременности и перед родоразрешением, между массой тела до беременности и возрастом женщин, окружностью живота, ИМТ до беременности и после родоразрешения, а также с общей прибавкой массы тела, в отличие от 2-й группы, что подтверждает необходимость проведения более тщательной

прегравидарной подготовки у женщин с избыточной массой тела, ожирением, и работы с беременными, имеющими ожирение. Описательное и ретроспективное исследование, проведенное в Испании в течение 11 лет среди 800 женщин, показало, что при наличии ГСД и интенсивного контроля, выполнения рекомендаций по питанию и физической нагрузке, у пациенток данной группы была более низкая распространенность макросомии, меньше осложнений со стороны плода и матери, в отличие от контрольной группы пациенток без ГСД [11]. Хотя не существует единого механизма, ответственного за неблагоприятные исходы, связанные с ожирением матери, выявлено, что у новорожденных от таких матерей отмечается избыточное накопление жировой ткани, что увеличивает риск развития детского ожирения [12].

Заключение

Таким образом, несмотря на достаточную однородность групп женщин с разным исходным ИМТ, более высокие риски осложненного течения родов крупным плодом и возникновения ГСД наблюдались в группе обследованных с более высоким ИМТ. При этом других значимых предикторов макросомии и ее рисков не выявлено, что требует проведения дополнительных исследовательских работ в этом направлении. Несмотря на выявленные краткосрочные осложнения у женщин с избыточной массой тела, ожирение не считается противопоказанием к беременности. Раннее вмешательство в образ жизни женщин репродуктивного возраста с данным заболеванием может изменить внутриутробную среду и принести долгосрочную пользу как матери, так и ребенку. При прегравидарной подготовке женщине необходимо тщательное обследование, включающее наблюдение не только акушера-гинеколога, но и эндокринолога, диетолога. Необходим постоянный контроль массы тела, уровня артериального давления, а также определение наличия углеводных и липидных нарушений. Также обязательным для женщины будет соблюдение принципов рационального питания и режима физических нагрузок, что может значительно снизить риск возникновения осложнений у матери и плода.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Казанкина Анастасия Сергеевна (Anastasiya S. Kazankina)* – клинический ординатор кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: nastyakazankina@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-9497-5049>

Ушанова Фатима Омариевна (Fatima O. Ushanova) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: fati_2526@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5512-6899>

ЛИТЕРАТУРА

1. Комшилова К.А., Дзгоева Ф.Х. Беременность и ожирение // Ожирение и метаболизм. 2009. № 4. С. 9–13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/beremennost-i-ozhirenie>

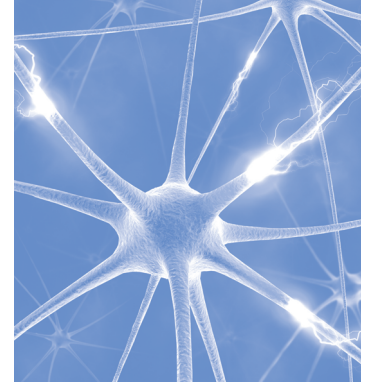
2. Рыжкова Д.С., Ершова Т.А., Фадеева Е.И. Крупный плод. Тактика ведения беременности и родов при макросомии // Молодой ученый. 2022. № 33 (428). С. 44–45. URL: <https://moluch.ru/archive/428/94490/>

* Автор для корреспонденции.

3. Rayanagoudar G., Hashi A.A., Zamora J., Khan K.S., Hitman G.A., Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women // *Diabetologia*. 2016. Vol. 59, N 7. P. 1403–1411. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3927-2>
4. Lowe W.L. Jr, Scholtens D.M., Kuang A., Linder B., Lawrence J.M., Leberthal Y. et al.; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS). Maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, N 3. P. 372–380. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>
5. Wei Q., Sun Z., Yang Y., Yu H., Ding H., Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 27, N 6. Article ID 19920. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep19920>
6. Клинические рекомендации. Нормальная беременность МКБ-10: Z32.1, Z33, Z34.0, Z34.8, Z35.0-Z35.9. Возрастная группа: взрослые/дети. ID: 288. 2020. Профессиональные ассоциации: Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ).
7. Denison F., Price J. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term // *BJOG*. 2008. Vol. 115. P. 720–725.
8. Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2018. Vol. 145. P. 193–199. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.008>
9. Na X., Phelan N.E., Tados M.R., Wu Z., Andres A., Badger T.M. et al. Maternal obesity during pregnancy is associated with lower cortical thickness in the neonate brain // *AJNR Am J. Neuroradiol.* 2021. Vol. 42, N 12. P. 2238–2244. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7316> Epub 2021 Oct 7. PMID: 34620592; PMCID: PMC 8805761.
10. Goldstein R.F., Abell S.K., Ranasinha S., Misso M., Boyle J.A., Black M.H. et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis // *JAMA*. 2017. Vol. 317, N 21. P. 2207–2225. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3635> PMID: 28586887; PMCID: PMC 5815056.
11. Violante-Ortiz R., Fernández-Ordóñez N.L., Requena-Rivera C.A., Mojarro-Bazán S.S., Alemán-Cabrera T. Desenlaces materno-fetales en mujeres con diabetes gestacional en un programa de control intensivo [Maternal-fetal outcomes in women with gestational diabetes in an intensive control program] // *Rev. Med. Inst. Mex. Seguro Soc.* 2023. Vol. 61, N 1. P. 61–67. PMID: 36542519. (in Spanish)
12. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child // *BMJ*. 2017. Vol. 356. P. j1. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1> PMID: 28179267; PMCID: PMC 6888512.

REFERENCES

1. Komshilova K.A., Dzgoeva F.K. Pregnancy and obesity. *Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]*. 2009; (4): 9–13. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/beremennost-i-ozhirenie> (in Russian)
2. Ryzhkova D.S., Ershova T.A., Fadeeva E.I. Large fruit. Tactics of pregnancy and childbirth with macrosomy. *Molodoy uchonyi [Young Scientist]*. 2022; 33 (428): 44–5. URL: <https://moluch.ru/archive/428/94490/> (in Russian)
3. Rayanagoudar G., Hashi A.A., Zamora J., Khan K.S., Hitman G.A., Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia*. 2016; 59 (7): 1403–11. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3927-2>
4. Lowe W.L. Jr, Scholtens D.M., Kuang A., Linder B., Lawrence J.M., Leberthal Y., et al.; HAPO Follow-up Study Cooperative Research Group. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS). Maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019; 42 (3): 372–80. DOI: <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>
5. Wei Q., Sun Z., Yang Y., Yu H., Ding H., Wang S. Effect of a CGMS and SMBG on maternal and neonatal outcomes in gestational diabetes mellitus: a randomized controlled trial. *Sci Rep.* 2016; 27 (6): 19920. DOI: <https://doi.org/10.1038/srep19920>
6. Clinical recommendations. Normal pregnancy ICD-10: Z32.1, Z33, Z34.0, Z34.8, Z35.0-Z35.9. Age group: adults/children. ID: 288. 2020. Professional associations: Russian Society of Obstetricians and Gynecologists (ROAG).
7. Denison F., Price J. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term. *BJOG*. 2008; 115: 720–5.
8. Retnakaran R. Hyperglycemia in pregnancy and its implications for a woman's future risk of cardiovascular disease. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018; 145: 193–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2018.04.008>
9. Na X., Phelan N.E., Tados M.R., Wu Z., Andres A., Badger T.M., et al. Maternal obesity during pregnancy is associated with lower cortical thickness in the neonate brain. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2021; 42 (12): 2238–44. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A7316> Epub 2021 Oct 7. PMID: 34620592; PMCID: PMC 8805761.
10. Goldstein R.F., Abell S.K., Ranasinha S., Misso M., Boyle J.A., Black M.H., et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017; 317 (21): 2207–25. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.3635> PMID: 28586887; PMCID: PMC 5815056.
11. Violante-Ortiz R., Fernández-Ordóñez N.L., Requena-Rivera C.A., Mojarro-Bazán S.S., Alemán-Cabrera T. Desenlaces materno-fetales en mujeres con diabetes gestacional en un programa de control intensivo [Maternal-fetal outcomes in women with gestational diabetes in an intensive control program]. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2023; 61 (1): 61–7. PMID: 36542519. (in Spanish)
12. Catalano P.M., Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017; 356: j1. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j1> PMID: 28179267; PMCID: PMC 6888512.



Висцеральное ожирение и инсулинорезистентность как факторы риска фолликулярной аденомы щитовидной железы

Халимова А.С.¹,
Квиткова Л.В.²,
Зинчук С.Ф.²,
Зинчук В.Г.²,
Вавин Г.В.¹

¹ Государственное автономное учреждение здравоохранения «Кузбасская областная клиническая больница имени С.В. Беляева», 650066, г. Кемерово, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 650056, г. Кемерово, Российская Федерация

Фолликулярные аденомы (ФА) щитовидной железы (ЩЖ) встречаются у 2–4,3% населения. До настоящего времени причины и механизмы развития неоплазий ЩЖ до конца не изучены, что препятствует их эффективной первичной и вторичной профилактике. В мире отмечается неуклонный рост ожирения и ассоциированных с ним заболеваний. Имеются убедительные доказательства взаимосвязи ожирения с некоторыми видами рака, в том числе рака ЩЖ. Однако в доступной литературе практически отсутствуют данные о роли висцерального ожирения и инсулинорезистентности в развитии доброкачественной неоплазии – ФА ЩЖ. Это послужило предпосылкой для проведения настоящего исследования.

Цель исследования – оценить частоту висцерального ожирения и инсулинорезистентности у пациенток с ФА ЩЖ с учетом массы тела.

Материал и методы. В исследование были включены 107 женщин в возрасте 20–60 лет, прооперированных по поводу ФА ЩЖ, диагноз подтвержден гистологически. Группа сравнения – 46 женщин в возрасте 20–60 лет, не имеющих тиреоидной и тяжелой соматической патологии. У пациенток оценивали антропометрические показатели [рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), соотношение ОТ и окружности бедер (ОБ) – ОТ/ОБ]; в плазме венозной крови – уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина методом иммуноферментного анализа (ИФА); уровень глюкозы в крови натощак реакцией Триндера с глюкозооксидазой по конечной точке с использованием набора реактивов ИФА; уровень инсулина натощак с использованием коммерческих тест-систем для ИФА; учет показателей проводили на приборе Abbott Architect с800 (США) в диапазоне длины волны 450 нм (длина сравнения 590 нм); рассчитывали индекс инсулинорезистентности HOMA-IR (от англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) по формуле: [инсулин натощак (мкМЕ/мл) × глюкоза натощак (ммоль/л)]/22,5. Всем женщинам проводили ультразвуковое исследование (УЗИ) ЩЖ. За референсные значения принимали: ИМТ 18,5–25 кг/м², ОТ ≤80 см, ОТ/ОБ ≤0,85, тиреотропный гормон – 0,4–4,0 мкМЕ/мл, свободный тироксин – 9,0–22 пмоль/л, уровень глюкозы в крови натощак – 3,5–6,1 ммоль/л, инсулина – 0,7–9,0 мкМЕ/мл, HOMA-IR <2,77, объем ЩЖ 9–18 см³. Результаты обработаны статистически с использованием программы Statistica 6.1. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. По ИМТ пациенток разделили на сопоставимые группы: с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

Результаты. Установлено, что более половины пациенток с ФА ЩЖ имели избыточную массу тела – 30,8% и ожирение – 38,4%. Преобладающий тип ожирения – висцеральный: ОТ >80 см – у 73,8%, ОТ/ОБ >0,85 – у 61,6% пациенток. Обращает внимание, что и при нормальной массе тела у значительной части пациенток с ФА ЩЖ отложение жировой ткани носит висцеральный характер: повышены показатели ОТ – у 35,5% и ОТ/ОБ – у 24,2%. Выявленная высокая частота гиперинсулинемии и повышенного индекса HOMA-IR указывали на распространенность инсулинорезистентности у пациенток с ФА ЩЖ. При нормальной массе тела их частота составила 27,3 и 30,3%, при избыточной массе – 48,5 и 51,5%

Ключевые слова:

фолликулярная аденома;
щитовидная железа;
ожирение;
инсулинорезистентность

при ожирении – 70,7 и 75,6%. В группе сравнения частота избыточной массы тела (30,4%) и ожирения (41,3%) не отличалась от основной группы ($p=0,97$, $p=0,38$ соответственно). Однако висцеральный характер отложения жира встречался значительно реже (повышенный уровень ОТ у 15,2%, индекса ОТ/ОБ у 10,9%, $p=0,001$), а гиперинсулинемия и высокие значения индекса HOMA-IR зарегистрированы только у 5,3% женщин с ожирением ($p=0,000$). Таким образом, полученные результаты указывают на важную роль висцерального ожирения и инсулинорезистентности в формировании ФА ЩЖ и на необходимость лечения ожирения с целью первичной профилактики ФА ЩЖ.

Финансирование. Исследование проведено при поддержке ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Халимова А.С., Квиткова Л.В., Зинчук С.Ф., Зинчук В.Г., Вавин Г.В. Висцеральное ожирение и инсулинорезистентность как факторы риска фолликулярной аденомы щитовидной железы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 26–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-26-32>

Статья поступила в редакцию 16.05.2023. **Принята в печать** 15.08.2023.

Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for follicular thyroid adenoma

Khalimova A.S.¹,

Kvitkova L.V.², Zinchuk S.F.²,

Zinchuk V.G.², Vavin G.V.¹

¹ Kemerovo Regional Clinical Hospital, 650066, Kemerovo, Russian Federation

² Kemerovo State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 650056, Kemerovo, Russian Federation

Follicular thyroid adenomas (thyroid adenomas) occur in 2–4.3% of the population. To date, the causes and mechanisms of thyroid neoplasia have not been fully studied, which prevents effective primary and secondary prevention. There is a steady increase in obesity and associated diseases in the world. There is convincing evidence of the relationship of obesity with some types of cancer, including thyroid cancer. However, there is practically no data in the available literature on the role of visceral obesity and insulin resistance in the development of benign neoplasia – follicular thyroid adenomas. This was a prerequisite for conducting this study.

Purpose of the study was to evaluate the incidence of visceral obesity and insulin resistance in patients with follicular adenoma of the thyroid gland, taking into account their body weight.

Material and methods. the study included 107 women aged 20–60 years who underwent surgery for follicular thyroid adenomas, the diagnosis was confirmed histologically. The comparison group consisted of 46 women aged 20–60 years who do not have thyroid and severe somatic pathology. Anthropometric parameters were evaluated in patients [height, body weight, body mass index (BMI), waist circumference, waist and hip circumference ratio]; in venous blood plasma – levels of thyroid-stimulating hormone (TSH) and free thyroxine (free T4) by enzyme immunoassay (ELISA); fasting glucose level by the Trinder reaction with glucose oxidase at the endpoint using a set of reagents by the ELISA method, fasting insulin level using commercial test systems for ELISA, indicators were taken into account on an ABBOTT ARCHI TECT c800 device (USA) in the wavelength range of 450 nm (comparison length 590 nm); the H0meostasis Model Assessment of Insulin Resistance (HOMA-IR) index was calculated by formula: $[\text{Fasting insulin (mcME/ml)} \times \text{fasting glucose (mmol/L)}] / 22.5$. All women underwent ultrasound of the thyroid gland. The reference values were taken as: BMI 18,5–25 kg/m², waist circumference ≤ 80 cm, waist and hip circumference ratio ≤ 0.85 , TSH – 0.4–4.0 $\mu\text{ed/ml}$, free T4–9.0–22 pmol/L, fasting glucose level – 3.5–6.1 mmol/L, insulin – 0.7–9,0 mcME/ml, HOMA-IR $< 2,77$, the volume of the thyroid gland is 9–18 cm³. The results were processed statistically using the Statistica 6.1 program. Differences were considered statistically significant at $p < 0.05$. According to BMI, the patients were divided into comparable groups: normal, overweight and obese.

Results. It was found that more than half of the patients with follicular thyroid adenomas were overweight – 30.8% and obese – 38.4%. The predominant type of obesity is visceral: waist circumference > 80 cm – in 73.8%, waist and hip circumference ratio > 0.85 – in 61.6% of patients. It draws attention to the fact that even with normal body weight, in a significant part of patients with follicular thyroid adenomas, the deposition of adipose tissue is visceral in nature: the indicators of circumference ratio – in 35.5% and waist and hip circumference ratio – in 24.2% are increased. The revealed high frequency of hyperinsulinemia and an increased HOMA-IR index indicated the prevalence of insulin resistance among people with follicular thyroid adenomas. With normal body weight, their frequency was 27.3% and 30.3%, with overweight – 48.5% and 51.5%, with obesity – 70.7 and 75.6%. In the comparison group, the frequency of

Keywords:

follicular adenoma;
thyroid gland;
insulin resistance;
obesity

overweight (30.4%) and obesity (41.3%) did not differ from the main group ($p=0.97$, $p=0.38$, respectively). However, the visceral nature of fat deposition was much less common (increased level of waist circumference in 15.2%, waist and hip circumference ratio in 10.9%, $p=0.001$), and hyperinsulinemia and high values of the HOMA-IR index were registered only in 5.3% of obese women ($p=0.000$). Thus, the results obtained indicate the important role of visceral obesity and insulin resistance in the formation of follicular thyroid adenomas and the need for the treatment of obesity for the primary prevention of follicular thyroid adenomas.

Funding. The study was conducted with the support of the Kemerovo State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Khalimova A.S., Kvitkova L.V., Zinchuk S.F., Zinchuk V.G., Vavin G.V. Visceral obesity and insulin resistance as risk factors for follicular thyroid adenoma. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 26–32. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-26-32> (in Russian)

Received 16.05.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Новое столетие ознаменовалось высокими показателями заболеваемости добро- и злокачественными опухолями щитовидной железы (ЩЖ) [1].

Фолликулярные аденомы (ФА) ЩЖ – разновидность доброкачественных новообразований, которые представлены чаще одиночными узлами без инвазии в капсулу и сосуды и встречаются у 2–4,3% населения [2]. Распространенность фолликулярной неоплазии по данным тонкоигольной аспирационной биопсии достигает 10–15% среди узловых образований ЩЖ. Более того, в 1 из 10–15 случаев фолликулярная неоплазия представлена уже злокачественным новообразованием – раком [3].

Одной из возможных причин стремительного роста распространенности опухолей ЩЖ стала доступность населению высокоточных методов диагностики, способных выявлять даже маленькие по размерам опухоли [4].

При этом дооперационная дифференциальная диагностика доброкачественных и злокачественных фолликулярных неоплазий ЩЖ с помощью ультразвукового исследования (УЗИ) и тонкоигольной аспирационной биопсии узла недостаточно информативны, что приводит к высокой частоте оперативного вмешательства и развитию послеоперационного гипотиреоза [4, 5].

До настоящего времени причины и механизмы развития неоплазий ЩЖ до конца не изучены, что препятствует их эффективной первичной и вторичной профилактике и делает данную проблему особенно актуальной для здравоохранения.

Среди вероятных причин развития фолликулярных неоплазий ЩЖ выделяют влияние неблагоприятных производственных факторов – канцерогенов (ионизирующего, ультрафиолетового, электромагнитного излучения, микроволн, тяжелых металлов и др.), вызывающих оксидативный стресс и свободнорадикальное повреждение мембран клеток, дезорганизацию структуры ДНК и накопление генных мутаций [6]. Установлена связь развития неоплазии ЩЖ с возрастом и женским полом, гиперэстрогенией и поздним наступлением менопаузы вследствие активации в тироцитах эстрогеновых рецепторов, инициации пролиферативных процессов посредством сигнальных путей MAP-киназы и фосфатидилинозитол-3-киназы (PI3K) [7]. Отдельно выделяют роль изолированного и комплексного дефицита эссенциальных микроэлементов:

йода, селена, цинка, меди, железа и т.д., играющих ключевую роль в антиоксидантной защите клеток, а также в процессах синтеза ДНК, деления и дифференцировки клеток [8–11].

В мире наблюдается неуклонный рост висцерального ожирения (ВО), инсулинорезистентности (ИР) и ассоциированных с ними заболеваний. Имеются убедительные доказательства взаимосвязи ожирения с некоторыми видами рака, в том числе рака ЩЖ [12, 14]. Однако исследования о взаимосвязи характера распределения жировой ткани, ВО и ИР с развитием ФА ЩЖ практически отсутствуют. Поиску ответов на данные вопросы было посвящено настоящее исследование.

Цель исследования – оценить частоту ВО и ИР у пациенток с ФА ЩЖ с учетом массы тела.

Материал и методы

Проведено обсервационное открытое одномоментное одноцентровое исследование. В течение 2 лет (2018, 2019) в исследование были включены пациентки, прооперированные в ГАУЗ ККОД им. М.С. Раппопорта и имеющие гистологически подтвержденный диагноз ФА ЩЖ – 107 женщин в возрасте 20–60 лет. Все пациентки до проведения настоящего исследования подписали форму информированного согласия, одобренную локальным этическим комитетом.

Критерии включения: женский пол, возраст 20–60 лет, гистологически подтвержденный диагноз ФА ЩЖ, состояние клинического и лабораторного эутиреоза. В исследование не включали мужчин, а также пациенток моложе 20 и старше 60 лет, имеющих гистологический диагноз рака ЩЖ, узлового коллоидного зоба, аутоиммунного тиреоидита или диффузного токсического зоба, находящихся в состоянии тиреотоксикоза или гипотиреоза, имеющих в анамнезе либо на момент исследования тяжелую соматическую патологию – рак любой локализации, инфекционные, психические, хронические заболевания в стадии декомпенсации, дыхательную, сердечно-сосудистую, почечную и гепатоцеллюлярную недостаточность, сахарный диабет или нарушения углеводного обмена, алкоголизм.

Группу контроля ($n=46$) формировали из списка пациенток, проходивших диспансеризацию. Из списка случайно выбирали каждую 3-ю женщину, не имевшую в анамнезе и на момент исследования заболеваний ЩЖ, нарушений углеводного обмена

и сахарного диабета, тяжелых заболеваний органов и систем, в том числе психических и инфекционных, а также рака различной локализации. Группы контроля и исследования были сопоставимы по возрасту (20–60 лет).

У всех пациенток оценивали антропометрические показатели [рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), соотношение ОТ и окружности бедер (ОБ) – ОТ/ОБ]; в плазме венозной крови – уровни тиреотропного гормона и свободного тироксина методом иммуноферментного анализа (ИФА); уровень глюкозы натощак определяли реакцией Триндера с глюкозооксидазой по конечной точке с использованием набора реактивов методом ИФА; определение уровня инсулина натощак выполнено с использованием коммерческих тест-систем для ИФА, учет показателей проводили на приборе Abbott Architect c800 (США) в диапазоне длины волны 450 нм (длина сравнения 590 нм); индекс НОМА-IR рассчитывали по формуле:

$$\text{НОМА-IR} = \text{инсулин натощак (мкМЕ/мл)} \times \\ \times \text{глюкоза натощак (ммоль/л)} / 22,5.$$

Всем женщинам проводили УЗИ ЩЖ. За референсные значения принимали: ИМТ 18,5–25 кг/м², ОТ ≤80 см, ОТ/ОБ ≤0,85, тиреотропный гормон – 0,4–4,0 мкМЕ/мл, свободный тироксин – 9,0–22 пмоль/л, уровень глюкозы натощак – 3,5–6,1 ммоль/л, инсулина – 0,7–9,0 мкМЕ/мл, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR (от англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) <2,77, объем ЩЖ 9–18 см³.

По ИМТ пациенток с ФА ЩЖ и без тиреоидной патологии разделили на группы – с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением. Среди пациенток с ФА ЩЖ у 33 (30,8%) была нормальная масса тела (ИМТ 25 кг/м²), у 33 (30,8%) женщин – избыточная (ИМТ 25,0–29,9 кг/м²), у 41 (38,4%) – ожирение (ИМТ >30 кг/м²). В группе контроля распределение было следующим: нормальная масса тела установлена у 13 (28,3%) женщин, избыточная – у 14 (30,4%), ожирение – у 19 (41,3%). Группы пациенток с ФА ЩЖ и сравнения были сопоставимы по ИМТ и возрасту, средний возраст пациенток с ФА ЩЖ составил 53 года (42; 60), в группе контроля – 53 года (42; 57), $p=0,06$.

Полученные цифровые данные проанализированы методами вариационной статистики с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 6.1. Количественные данные описаны медианой и интерквартильным размахом (25-й и 75-й процентиль). Для сравнения двух независимых групп использован критерий Манна–Уитни. Для сравнения распределения частот использовали критерий χ^2 . Для исследования зависимостей между переменными использовался коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при $p<0,05$.

Результаты

У большинства пациенток сравниваемых групп ИМТ был повышен или соответствовал критериям ожирения. В группе ФА ЩЖ пациенты с избыточной массой тела составили 30,8%, с ожирением – 38,4%, в группе контроля – соответственно

30,4% ($p=0,97$) и 41,3% ($p=0,38$). Средний ИМТ у пациенток группы с ФА ЩЖ составил 28 кг/м² (23,6; 42,0), в группе контроля – 28,4 кг/м² (24,7; 32,9), $p=0,22$.

При отсутствии различий по ИМТ характер распределения жировой ткани в обеих группах отличался. Так, при оценке показателей ОТ, ОТ/ОБ установлено, что у большинства пациенток с ФА ЩЖ отложение жировой ткани соответствовало висцеральному типу: показатель ОТ >80 см определен у 73,8% пациенток, индекс ОТ/ОБ >0,85 – у 61,6% пациенток, в то время как в группе контроля такие значения показателей встречались лишь у 15,2% ($p=0,001$) и у 10,9% женщин ($p=0,001$) соответственно.

Более того, у значительной части пациенток с ФА ЩЖ отложение жировой ткани носило висцеральный характер даже при нормальной массе тела: повышенные показатели ОТ зафиксированы у 35,5%, а ОТ/ОБ – у 24,2% женщин. С увеличением ИМТ превышение референсных значений показателей встречалось чаще. Так, при избыточной массе тела высокие показатели ОТ и ОТ/ОБ зарегистрированы у 81,8 и 60,6%, а при ожирении – у 100 и 92,6% пациенток соответственно. При этом в контрольной группе у женщин с нормальной массой тела данные показатели были в норме, при избыточной массе тела частота высоких показателей ОТ и индекса ОТ/ОБ достигала 7,1% ($p=0,006$) и 7,1% ($p=0,02$), при ожирении – 31,5% ($p=0,02$) и 21% ($p=0,008$) соответственно. Однако средние уровни ОТ и ОТ/ОБ были более низкими, чем у пациенток с ФА ЩЖ. Так, у пациенток с ФА ЩЖ средние значения показателей ОТ составили 92 см (80; 102), ОТ/ОБ – 0,86 (0,79; 0,90). В контрольной группе данные показатели соответствовали нормальным значениям: ОТ – 77 см (74; 80), $p=0,000$; ОТ/ОБ – 0,76 (0,73; 0,81), $p=0,000$.

У пациенток сравниваемых групп эутиреоз подтвержден клинически и лабораторно. В группе с ФА ЩЖ средний уровень тиреотропного гормона был равен 1,67 мкМЕ/мл (1,2; 2,4), средний уровень свободного тироксина – 14 пмоль/л (13,2; 15,4), в группе контроля показатели составили соответственно: тиреотропный гормон – 1,6 мкМЕ/мл (1,1; 2,2) ($p=0,1$) и свободный тироксин – 12,9 пмоль/л (12,3; 15,2) ($p=0,06$).

При оценке среднего уровня гликемии отклонений от референсных значений ни у женщин с ФА ЩЖ – 5,0 (4,5; 5,4), ни в группе контроля – 4,8 ммоль/л (4,3; 5,1) ($p=0,025$) не установлено, в то время как показатели инсулина натощак и индекса НОМА-IR в сравниваемых группах значимо отличались (табл. 1).

Так, в группе ФА ЩЖ средний уровень инсулина был выше референсных значений и составил 13,8 (8,3; 17,6) мкМЕ/мл, а в группе контроля данный показатель был в норме – 7,9 (6,5; 8,7) мкМЕ/мл ($p=0,000$) (рис. 1).

Анализируя показатели инсулина у пациенток с разным ИМТ, установлено, что в группе с ФА ЩЖ гиперинсулинемия (>9,0 мкМЕ/мл) встречалась даже у женщин с нормальной массой тела – 27,3%. При увеличенной массе тела показатели инсулина превышали норму у 48,5% пациенток, а при ожирении – у 70,7%. В группе контроля у женщин с нормальной и повышенной массой тела уровень инсулина соответствовал референсным значениям и лишь при ожирении превышал норму у 5,3% пациенток.

Таблица 1. Уровни глюкозы, инсулина венозной плазмы натощак и индекса HOMA-IR по группам исследования

Показатель	Me	25%	75%	M±s	Уровень достоверности
Глюкоза венозной плазмы натощак, ммоль/л					
1-я группа (ФА ЩЖ)	5,0	4,5	5,4	5,03±0,71	* $p_{1-2}=0,025$
2-я группа (контроль)	4,8	4,3	5,1	4,72±0,60	
Инсулин венозной плазмы натощак, мкМЕ/мл					
1-я группа (ФА ЩЖ)	13,8	8,3	17,6	13,86±7,45	* $p_{1-2}=0,000$
2-я группа (контроль)	7,9	6,5	8,7	9,89±7,62	
Индекс HOMA-IR					
1-я группа (ФА ЩЖ)	3,05	1,72	3,97	3,12±1,73	* $p_{1-2}=0,000$
2-я группа (контроль)	1,54	1,26	1,86	2,15±1,89	

Здесь и в табл. 2: расшифровка аббревиатур дана в тексте. *Различия между группами по этим параметрам статистически значимы при $p < 0,05$.

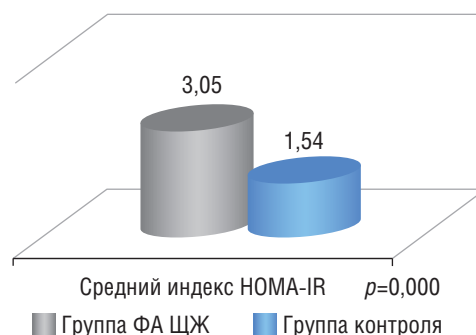
В результате оценки индекса HOMA-IR у большей части пациенток с ФА ЩЖ зафиксированы высокие значения данного показателя: у 75,6% в группе с ожирением, у 51,5% в группе с избыточной массой тела, у 30,3% – в группе с нормальной массой тела. Это указывало на наличие ИР у пациенток. В группе контроля повышенный индекс HOMA-IR выявлен лишь у 5,3% женщин с ожирением. Средний показатель индекса HOMA-IR в группе с ФА ЩЖ составил 3,05 (1,72; 3,97), в группе контроля средние значения индекса HOMA-IR соответствовали нормальным – 1,54 (1,26; 1,86) ($p=0,000$) (рис. 2).

Результаты корреляционного анализа подтвердили наличие ИР: установлена прямая корреляционная связь между показателями ОТ, индексом ОТ/ОБ, ИМТ, инсулином и индексом HOMA-IR. Корреляции были сильной и средней силы между ОТ и ОТ/ОБ, ОТ и ИМТ, ОТ/ОБ и ИМТ, инсулином и индексом HOMA-IR, глюкозой и индексом HOMA-IR. Корреляции слабой силы были между ИМТ и индексом HOMA-IR, ОТ и индексом HOMA-IR (табл. 2).

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало преобладание висцерального типа отложения жировой ткани, а также наличие ИР у большинства пациенток с ФА ЩЖ.

Обсуждение

Полученные в ходе исследования данные продемонстрировали возможную роль ВО и ИР в формировании ФА ЩЖ. Так, более половины пациенток с ФА ЩЖ имели избыточную массу тела и ожирение. У большинства из них зарегистрирован висцеральный тип отложения жировой ткани, на что указывали высокие значения показателей ОТ (>80 см) – 73,8% и индекса ОТ/ОБ (>0,85) – 61,6%. Более того, у значительной части пациенток выявлена гиперинсулинемия, характерная для ВО: у 48,5% – с избыточной массой тела, у 70,7% – с ожирением. При наличии ФА ЩЖ показатель был повышен также у каждой 4-й женщины с нормальной массой тела – 27,3%, но высокими значениями ОТ и ОТ/ОБ. Оценка индекса HOMA-IR подтверждала ИР у большинства женщин с ФА ЩЖ: у 75,6% с ожирением,

**Рис. 1.** Сравнение групп по уровню инсулина**Рис. 2.** Сравнение групп по уровню индекса HOMA-IR

у 51,5% с избыточной массой тела, у 30,3% с нормальной массой тела.

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие у пациенток с ФА ЩЖ прямой связи между показателями ОТ, индекса ОТ/ОБ, ИМТ и повышенными уровнями инсулина и индекса HOMA-IR, что характерно для ВО.

Установленные в ходе настоящего исследования данные о роли ВО и ИР в формировании новообразований ЩЖ согласуются с литературными. Однако результаты, представленные другими авторами, были получены главным образом при изучении пациенток со злокачественными новообразованиями ЩЖ или с доброкачественными узловыми зобами [15–18].

Таблица 2. Корреляции у пациенток группы фолликулярной аденомы щитовидной железы

Показатель	Спирмена R	*p
ОТ и ОТ/ОБ	0,702	0,000
ОТ и ИМТ	0,912	0,000
ОТ/ОБ и ИМТ	0,548	0,000
ИМТ и индекс НОМА-IR	0,250	0,009
Инсулин и индекс НОМА-IR	0,945	0,000
Глюкоза и индекс НОМА-IR	0,439	0,000
ОТ и индекс НОМА-IR	0,263	0,006

В литературе практически отсутствуют работы, посвященные изучению ФА ЩЖ у людей с ВО.

Так, согласно данным литературы, предрасположенность людей с ВО к онкогенезу объясняется изменением метаболизма жировой ткани с повышенной продукцией специфических воспалительных адипоцитокинов, ответственных за хроническое воспаление, сопровождающееся ускорением пролиферативных процессов в клетках. Хроническое воспаление, а также окислительный стресс, сопутствующие ВО, могут запускать онкогенез в ЩЖ [13, 19].

У людей с ВО и ИР доказана активация митогенных эффектов инсулина. По сигнальному пути митоген-активированной протеинкиназы (MAPK/RAS) инсулин активирует экспрессию генов, отвечающих за пролиферативные процессы, что сопровождается активацией митоза и синтеза ДНК, ускорением деления, дифференцировки клеток, а также блокированием апоптоза поврежденных клеток ЩЖ, возрастанием риска развития фолликулярной неоплазии ЩЖ [13].

Согласно крупному метаанализу, включающему 31 исследование, было обнаружено, что люди с избыточной массой тела и ожирением, особенно в женской популяции, более склонны к развитию рака ЩЖ [15]. Это подтверждается и результатами исследования Dung N. Nguyen и соавт.: женщины с ожирением и метаболическими нарушениями, а также с нормальной массой тела, но с метаболическими нарушениями, имели повышенный риск рака ЩЖ. При этом риск рака ЩЖ был выше у женщин с нормальной массой тела и одновременно большой ОТ (>80 см) [16]. Таким образом, висцеральный, метаболически нездоровый вариант ожирения играет важную роль в развитии рака ЩЖ.

Установлено, что ИР как основное проявление метаболического синдрома и метаболически нездорового ожирения

играет ключевую роль как в злоообразовании, так и в онкогенезе ЩЖ. У пациентов с узлами в ЩЖ более высокий индекс НОМА-IR, а между ИР и наличием узлового зоба существует прямая связь [17].

De-Tao Yin и соавт. в своем метаанализе подтвердили сходные взаимосвязи, но при раке ЩЖ: ИР и повышенный ИМТ значительно увеличивали риск рака ЩЖ [18].

Таким образом, полученные в ходе исследования результаты, а также данные литературы указывают на важную роль висцерального ожирения и ИР в формировании новообразований ЩЖ.

Выводы

1. У большинства пациенток с ФА ЩЖ выявлена избыточная масса тела (30,8%) или ожирение (38,4%).
2. Распределение жировой ткани у пациенток с ФА ЩЖ носит преимущественно висцеральный характер: при ожирении – у 92,6%, при избыточной массе тела – у 60,6%, при нормальной массе тела – у 24,2% человек.
3. Значительная часть женщин с ФА ЩЖ имеют высокий индекс НОМА-IR – каждая 3-я пациентка с нормальной массой тела и более половины с избыточной массой тела и ожирением.
4. ИР встречается у пациенток с ФА ЩЖ и при нормальной массе тела (30,3%), но чаще при избыточной массе тела (51,5%) и ожирении (75,6%).
5. Распространенность ВО и ИР у пациенток с ФА ЩЖ позволяет отнести их к возможным факторам риска ФА ЩЖ.
6. Высокая частота ВО и ИР у пациенток с ФА ЩЖ указывает на необходимость снижения массы тела с целью первичной профилактики ФА ЩЖ.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Халимова Анжелика Сергеевна (Anzhelika S. Khalimova)* – врач-эндокринолог ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева, Кемерово, Российская Федерация

E-mail: anguli@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3652-2954>

Квиткова Людмила Владимировна (Lyudmila V. Kvitkova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры факультетской терапии, профессиональных болезней и эндокринологии ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация

E-mail: kvitkova_lv@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-5128-3344>

* Автор для корреспонденции.

Зинчук Сергей Фадеевич (Sergey F. Zinchuk) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация

E-mail: sergzinchuk@rambler.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7774-4196>

Зинчук Валентина Георгиевна (Valentina G. Zinchuk) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры морфологии и судебной медицины ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, Кемерово, Российская Федерация

E-mail: zinchukval@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-8434-602X>

Вавин Григорий Валерьевич (Grigoriy V. Vavin) – кандидат медицинских наук, заместитель главного врача ГАУЗ КОКБ им. С.В. Беляева по клинико-диагностической службе, Кемерово, Российская Федерация

E-mail: okb-lab@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0179-0983>

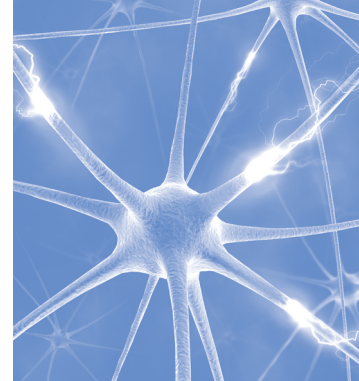
ЛИТЕРАТУРА

1. Яйцев С.В., Привалов В.А. Распространенность рака щитовидной железы // Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48. № 4. С. 13–16. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl11558>
2. Norris J.J., Farci F. Follicular adenoma // StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL : StatPearls Publishing, 2023 Jan.
3. Трошина Е.А., Мазурина Н.В., Абесадзе И.А. и др. Фолликулярная неоплазия щитовидной железы (лекция) // Проблемы эндокринологии. 2006. Т. 52. № 1. С. 22–25. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl200652122-25>.
4. Боберъ Е.Е., Фролова Е.Г., Чойнзонов Е.Л. и др. Современные возможности диагностики рака щитовидной железы (обзор литературы) // Сибирский онкологический журнал. 2013. Т. 59. № 5. С. 59–65.
5. McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland // Oncologist. 2011. Vol. 16, N 5. P. 585–93. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0405>
6. Зяблов Е.В., Чеснокова Н.П., Барсуков В.Ю. Рак щитовидной железы: современные концепции этиологии и патогенеза // Научное обозрение. 2016. № 3. С. 37–61.
7. Derwahl M., Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer // Endocr. Relat. Cancer. 2014. Vol. 21, N 5. P. 273–283. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0053>
8. Ванушко В.Э., Фадеев В.В. Узловой зоб (клиническая лекция) // Эндокринная хирургия. 2012. № 4. С. 11–16.
9. Кампилова Н.М., Садыхов Н.М., Алиев Ч.С. Диагностическое и прогностическое значение изучения влияния цинка, меди и селена на состояние здоровья человека // Биомедицина. 2016. № 4. С. 71–77.
10. Brady D.C., Crowe M.S., Turski M.L. et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis // Nature. 2014. Vol. 509, N 7501. P. 492–496. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13180>
11. Новикова И.А. Железо и иммунный ответ (лекция) // Проблемы здоровья и экологии. 2011. Т. 30. № 4. С. 42–48.
12. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer // J. Obes. 2013. Vol. 2013. Article ID 291546. 11 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/291546>
13. Malaguarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis // J. Oncol. 2012. Vol. 2012 Article ID 635614. 7 p. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/635614>
14. Assumpção J.A.F., Pasquarelli-do-Nascimento G., Saldanha Viegas Duarte M. et al. The ambiguous role of obesity in oncology by promoting cancer but boosting antitumor immunotherapy // J. Biomed. Sci. 2022. Vol. 29, N 1. P. 12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00796-0>
15. Youssef M.R., Reisner A.S.C., Attia A.S. et al. Obesity and the prevention of thyroid cancer: Impact of body mass index and weight change on developing thyroid cancer – pooled results of 24 million cohorts // Oral Oncol. 2021. Vol. 112. Article ID 105085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105085>
16. Nguyen D.N., Kim J.H., Kim M.K. Association of metabolic health and central obesity with the risk of thyroid cancer: data from the Korean Genome and Epidemiology Study // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. 2022. Vol. 31, N 3. P. 543–553. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0255>
17. Heidari Z., Mashhadi M.A., Nosratzehi S. Insulin resistance in patients with benign thyroid nodules // Arch. Iran. Med. 2015. Vol. 18, N 9. P. 572–576.
18. Yin D., He H., Yu K. et al. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis // Int. J. Surg. 2018. Vol. 57. P. 66–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.07.013>
19. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M. et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk // Int. J. Mol. Sci. 2019. Vol. 20, N 12. P. 2863. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20122863>

REFERENCES

1. Yaitsev S.V., Privalov V.A. Prevalence of thyroid cancer. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2002; 48 (4): 13–6. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl11558> (in Russian)
2. Norris J.J., Farci F. Follicular adenoma. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island, FL: StatPearls Publishing, 2023 Jan.
3. Troshina E.A., Mazurina N.V., Abesadze I.A., et al. Follicular neoplasia of the thyroid gland (lecture). Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2006; 52 (1): 22–5. DOI: <https://doi.org/10.14341/probl200652122-25> (in Russian)
4. Bober E.E., Frolova E.G., Choyznov E.L., et al. Modern possibilities of thyroid cancer diagnosis (literature review). Sibirskiy onkologicheskiy zhurnal [Siberian Journal of Oncology]. 2013; 59 (5): 59–65 (in Russian)
5. McHenry C.R., Phitayakorn R. Follicular adenoma and carcinoma of the thyroid gland. Oncologist. 2011; 16 (5): 585–93. DOI: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0405>
6. Zyablov E.V., Chesnokova N.P., Barsukov V. Yu. Thyroid cancer: modern concepts of etiology and pathogenesis. Nauchnoe obozrenie [Scientific Review]. 2016; (3): 37–61. (in Russian)
7. Derwahl M., Nicula D. Estrogen and its role in thyroid cancer. Endocr Relat Cancer. 2014; 21 (5): 273–83. DOI: <https://doi.org/10.1530/ERC-14-0053>
8. Vanushko V.E., Fadeev V.V. Nodular goiter (clinical lecture). Endokrinnyaya khirurgiya [Endocrine Surgery]. 2012; (4): 11–6. (in Russian)
9. Kamilova N.M., Sadykhov N.M., Aliiev Ch.S. Diagnostic and prognostic significance of studying the influence of zinc, copper and selenium on human health. Biomeditsina [Biomedicine]. 2016; (4): 71–7. (in Russian)
10. Brady D.C., Crowe M.S., Turski M.L., et al. Copper is required for oncogenic BRAF signalling and tumorigenesis. Nature. 2014; 509 (7501): 492–6. DOI: <https://doi.org/10.1038/nature13180>
11. Novikova I.A. Iron and the immune response (lecture). Problemy zdorov'ya i ekologii [Problems of Health and Ecology]. 2011; 30 (4): 42–8. (in Russian)
12. De Pergola G., Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. J Obes. 2013; 2013: 291546. DOI: <https://doi.org/10.1155/2013/291546>
13. Malaguarnera R., Morcavallo A., Belfiore A. The insulin and IGF-I pathway in endocrine glands carcinogenesis. J Oncol. 2012; 2012: 635614. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/635614>
14. Assumpção J.A.F., Pasquarelli-do-Nascimento G., Saldanha Viegas Duarte M., et al. The ambiguous role of obesity in oncology by promoting cancer but boosting antitumor immunotherapy. J Biomed Sci. 2022; 29 (1): 12. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12929-022-00796-0>
15. Youssef M.R., Reisner A.S.C., Attia A.S., et al. Obesity and the prevention of thyroid cancer: Impact of body mass index and weight change on developing thyroid cancer – pooled results of 24 million cohorts. Oral Oncol. 2021; 112: 105085. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2020.105085>
16. Nguyen D.N., Kim J.H., Kim M.K. Association of metabolic health and central obesity with the risk of thyroid cancer: data from the Korean Genome and Epidemiology Study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2022; 31 (3): 543–53. DOI: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-21-0255>
17. Heidari Z., Mashhadi M.A., Nosratzehi S. Insulin resistance in patients with benign thyroid nodules. Arch Iran Med. 2015; 18 (9): 572–6.
18. Yin D., He H., Yu K., et al. The association between thyroid cancer and insulin resistance, metabolic syndrome and its components: a systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2018; 57: 66–75. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.07.013>
19. Tumminia A., Vinciguerra F., Parisi M., et al. Adipose tissue, obesity and adiponectin: role in endocrine cancer risk. Int J Mol Sci. 2019; 20 (12): 2863. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20122863>

Роль заболеваний щитовидной железы в изменениях углеводного обмена (на модели Республики Дагестан)



Магомедова И.М.,
Камалов К.Г.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Дагестанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 367000, г. Махачкала, Российская Федерация

Учитывая, что не все исследования показывают однозначную связь между заболеваниями щитовидной железы, нарушением гликемии и инсулинорезистентностью, представляется интересным продемонстрировать изменения углеводного обмена при различных функциональных состояниях щитовидной железы на примере пациентов Республики Дагестан.

Цель исследования – рассмотреть влияние заболеваний щитовидной железы на углеводный обмен.

Материал и методы. В исследование включен 261 пациент, 56 мужчин и 205 женщин, которых разделили на группы: с первичным гипотиреозом – 62 пациента, с тиреотоксикозом – 28 пациентов и с эутиреоидными заболеваниями (диффузный, узловой, диффузно-узловой зоб) – 133 пациента, а также создана контрольная группа без заболеваний щитовидной железы – 38 пациентов.

Результаты и обсуждение. В ходе проведенного исследования было обнаружено влияние различных функциональных состояний щитовидной железы на уровни гликемии и гликированного гемоглобина (HbA1c), причем влияние отмечалось во всех трех группах обследованных пациентов. Отмечено достоверное увеличение уровня индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (от англ. Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance), кроме того, уровни инсулина у пациентов с гипотиреозом и С-пептида у пациентов с гипотиреозом и эутиреоидными заболеваниями также имели статистически значимые различия при сравнении с контрольной группой.

Заключение. Исходя из условий проведенного исследования (одним из критериев исключения из него было наличие у пациентов сахарного диабета), предполагается, что выявленные изменения углеводного обмена могут быть следствием заболеваний щитовидной железы, и при их своевременной коррекции можно избежать отрицательной прогрессии показателей углеводного обмена. По нашему мнению, было бы полезно оценивать уровень гликемии и определять чувствительность к инсулину у пациентов с заболеваниями щитовидной железы, учитывая, что данные методы определения этих нарушений доступны и достаточно чувствительны.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Магомедова И.М., Камалов К.Г. Роль заболеваний щитовидной железы в изменениях углеводного обмена (на модели Республики Дагестан) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 33–39. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-33-39>

Статья поступила в редакцию 16.05.2023. **Принята в печать** 15.08.2023.

Ключевые слова:

заболевания щитовидной железы; эутиреоз; гипотиреоз; тиреотоксикоз; углеводный обмен; индекс HOMA-IR; инсулин

Effect of thyroid diseases on carbohydrate metabolism (on the model of the Republic of Dagestan)

Magomedova I.M.,
Kamalov K.G.

Dagestan State Medical University, Ministry of Health of the
Russian Federation, 367000, Makhachkala, Russian Federation

Considering that not all studies show an unambiguous connection between thyroid diseases and impaired glycemia and insulin resistance, it is interesting to demonstrate changes in carbohydrate metabolism in various functional states of the thyroid gland on the example of patients from the Republic of Dagestan.

The purpose of the study is to consider the effect of thyroid diseases on carbohydrate metabolism.

Material and methods. The study included 261 patients (56 men, 205 women), who were divided into groups: the group with primary hypothyroidism – 62 patients; the group with thyrotoxicosis – 28 patients and the group with euthyroid diseases (diffuse, nodular, diffuse-nodular goiter) – 133 patients, the control group without thyroid diseases – 38 patients.

Results. The study revealed the influence of various functional states of the thyroid gland on the level of glycemia and glycated hemoglobin, and the effect was noted in all three groups of examined patients. In all three groups, there was a significant increase in the level of the HOMA-IR index, in addition, the levels of insulin in patients with hypothyroidism and C-peptide in patients with hypothyroidism and euthyroid diseases also had statistically significant differences when compared with the control group.

Conclusion. Based on the conditions of the study (one of the exclusion criteria from the study was the presence of diabetes mellitus in patients), it is assumed that the changes in carbohydrate metabolism identified in this study may be a consequence of thyroid diseases, and with timely correction, negative progression of carbohydrate metabolism indicators can be avoided. In our opinion, it would be useful to assess the level of glycemia and determine insulin sensitivity in patients with thyroid diseases, given that these methods for determining these disorders are quite accessible and sensitive.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Magomedova I.M., Kamalov K.G. Effect of thyroid diseases on carbohydrate metabolism (on the model of the Republic of Dagestan). *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 33–9. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-33-39> (in Russian)

Received 16.05.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Keywords:

thyroid diseases;
euthyroidism;
hypothyroidism;
thyrotoxicosis;
carbohydrate
metabolism;
HOMA-IR; insulin

Метаболизм белков, жиров и углеводов зависит от концентраций трийодтиронина и тироксина, так как последние оказывают влияние на активность ферментных систем, участвующих в обменных процессах [1].

Как известно, инсулинорезистентность проявляется снижением чувствительности тканей организма к инсулину и приводит к нарушению обмена глюкозы. Один из механизмов развития – инсулинорезистентность – может индуцироваться путем активации стресса эндоплазматического ретикулума, возникающего при высоком уровне трийодтиронина, что и приводит к снижению секреции инсулина β-клетками островков поджелудочной железы [2]. Однако и гипотиреоз способен инициировать процессы развития инсулинорезистентности путем изменения секреции адипокинов, которые становятся, возможно, одним из механизмов формирования серьезных метаболических нарушений [3].

В ходе одного из проведенных исследований было показано, что функциональное состояние щитовидной железы оказывает влияние на формирование метаболического синдрома [4]. Как известно, женщины с гипотиреозом, особенно в постменопаузе, имеют более высокий риск формирования метаболического синдрома, нежели мужчины [4]. Однако связь между субкли-

ническим гипотиреозом и параметрами метаболического синдрома под воздействием при этом различных факторов может меняться [5]. Некоторые авторы подтвердили повышенный риск развития метаболического синдрома у пациентов старше 50 лет даже с субклиническим гипотиреозом, также отмечено, что при манифестном и субклиническом гипертиреозе вероятность гипергликемии была значительно выше [6].

Кроме этого, дисфункция щитовидной железы, связанная с инсулинорезистентностью и нарушениями уровня глюкозы в крови, может способствовать более высокому риску сердечно-сосудистых заболеваний, наблюдаемых у этих пациентов [7]. Ряд исследований указывают на влияние функции щитовидной железы на липидный обмен [8], который, в свою очередь, может оказывать влияние на развитие инсулинорезистентности [9].

Возможное влияние субклинических форм как гипер-, так и гипотиреоза на нарушения углеводного обмена все еще обсуждается. При гипертиреозе нарушение толерантности к глюкозе может быть результатом главным образом за счет нарушения ингибирующего действия инсулина на глюконеогенез в печени, тогда как при гипотиреозе имеющиеся данные свидетельствуют о преобладании инсулинорезистентности

Таблица 1. Анализ индекса массы тела пациентов в зависимости от заболеваний щитовидной железы

Группа	Индекс массы тела, кг/м ²		p
	M±SD	95% доверительный интервал	
Контрольная (n=38)	27±4	26–29	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	27±6	25–28	0,682
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	25±6	23–27	0,100
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	28±5	27–29	0,482

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: * – различия показателей статистически значимы (p<0,05).

периферических тканей [10]. Однако в другом исследовании указывается, что именно при гипотиреозе отмечается печеночная инсулинорезистентность [11].

Кроме того, имеются данные, хоть и противоречивые, о взаимосвязи функции щитовидной железы и гестационного сахарного диабета [12].

Однако не все проведенные исследования показали однозначную связь между заболеваниями щитовидной железы, нарушением гликемии и инсулинорезистентностью [13]. Учитывая противоречивость этих данных, представляется интересным продемонстрировать изменения углеводного обмена при различных функциональных состояниях щитовидной железы на примере пациентов Республики Дагестан.

Цель исследования – рассмотреть влияние заболеваний щитовидной железы на углеводный обмен.

Материал и методы

Исследование проводили в течение 2022 г. Были обследованы пациенты с заболеваниями щитовидной железы: гипотиреозом, тиреотоксикозом, эндемическим зобом без нарушения функции. В исследование включен 261 пациент, 56 мужчин и 205 женщин. В контрольную группу включены 38 пациентов без заболеваний щитовидной железы; в группу с гипотиреозом – 62 пациента с первичным гипотиреозом; в группу с тиреотоксикозом – 28 пациентов с диффузным токсическим зобом и в группу с эутиреоидными заболеваниями – 133 пациента с диффузным, узловым и диффузно-узловым зобом. Средний возраст пациентов в контрольной группе составил 44 года, в группе гипотиреоза – 39 лет, в группе тиреотоксикоза – 47 лет, в группе эутиреоидных заболеваний – 49 лет. Пациенты, вошедшие в исследование, не получали препараты L-тироксина или тиреостатическую терапию.

Критерии включения в исследование: возраст старше 18 лет, наличие заболеваний щитовидной железы.

Критерии исключения из исследования: возраст младше 18 лет, наличие других эндокринных заболеваний, декомпенсация сопутствующих заболеваний, а также все случаи с сахарным диабетом, как диагностированным ранее, так и манифестировавшим в период проведения данного исследования.

Выборка формировалась простым случайным способом. Исследование было одноцентровым и одномоментным.

Дизайн – сравнительное наблюдательное исследование.

Были определены уровни биохимических и гормональных показателей: глюкозы в крови натощак, гликированного гемо-

глобина (HbA1c), общего холестерина, липопротеинов низкой и высокой плотности, триглицеридов, инсулина, С-пептида, индекса HOMA-IR. Лабораторные исследования проведены на биохимическом анализаторе STAT FAX 3300, ИФА-анализаторе mindray MR-96A.

Прокол исследования был рассмотрен и одобрен локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России № 5 от 17.09.2018. Все пациенты дали добровольное письменное согласие на проведение исследования.

Методы статистического анализа

Статистический анализ был проведен с помощью программы StatTech v. 3.1.4 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для оценки количественных показателей на предмет соответствия нормальному распределению использовали критерий Шапиро–Уилка или Колмогорова–Смирнова. Количественные показатели с нормальным распределением описывали с помощью средних арифметических величин (M), стандартных отклонений (SD), границ 95% доверительного интервала (ДИ), при отсутствии нормального распределения – с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). При описании категориальных данных использовали абсолютные значения и процентные доли. В случае сравнения двух групп по количественному показателю с нормальным распределением и при равенстве дисперсий использовали t-критерий Стьюдента, при неравных дисперсиях – t-критерий Уэлча. При распределении, отличающемся от нормального, сравнение проводили по U-критерию Манна–Уитни.

Результаты

В ходе проведенного исследования был выполнен анализ индекса массы тела (ИМТ) в зависимости от заболеваний щитовидной железы (табл. 1).

При сравнении ИМТ в зависимости от различных функциональных состояний щитовидной железы нам не удалось установить статистически значимых различий.

В табл. 2 представлены результаты сравнения липидного спектра у пациентов групп исследования.

Согласно полученным данным, при сравнении уровней холестерина в зависимости от гипотиреоза и эутиреоидных заболеваний были выявлены существенные различия (p=0,029 и 0,028 соответственно). В результате оценки липопротеинов высокой и низкой плотности в зависимости от эутиреоидных

Таблица 2. Анализ холестерина, липопротеинов высокой и низкой плотности, триглицеридов у пациентов в зависимости от заболеваний щитовидной железы

Группа	Холестерин, ммоль/л		p
	M±SD	95% доверительный интервал	
Контрольная (n=38)	5,0±1,1	4,7–5,4	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	5,6±1,2	5,3–5,9	0,029*
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	4,6±1,1	4,1–5,0	0,100
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	5,4±1,0	5,3–5,6	0,028*
	Липопротеины высокой плотности, ммоль/л		
	Me	Q₁–Q₃	
Контрольная (n=38)	1,3	1,2–1,6	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	1,3	1,1–1,6	0,895
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	1,4	1,0–1,7	0,564
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	1,5	1,4–1,7	0,015*
	Липопротеины низкой плотности, ммоль/л		
	Me	Q₁–Q₃	
Контрольная (n=38)	3,5	2,8–4,1	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	3,8	3,1–4,8	0,140
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	3,7	2,4–4,0	0,525
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	4,0	3,3–4,8	0,010*
	Триглицериды, ммоль/л		
	Me	Q₁–Q₃	
Контрольная (n=38)	1,1	0,8–1,8	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	1,5	1,1–2,5	0,007*
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	1,2	1,0–1,6	0,284
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	1,2	0,9–1,5	0,688

заболеваний также были установлены достоверные различия ($p=0,015$ и $p=0,010$ соответственно). При анализе уровня триглицеридов в группе гипотиреоза были выявлены существенные различия ($p=0,007$).

Был выполнен анализ глюкозы и HbA1c (табл. 3).

При сравнении глюкозы в крови в зависимости от гипотиреоза, тиреотоксикоза и эутиреоидных заболеваний были установлены достоверные различия между группами ($p=0,006$, $<0,002$ и $<0,001$ соответственно). При сопоставлении HbA1c во всех трех группах пациентов также были установлены статистически достоверные различия ($p=0,008$, $0,016$ и $<0,001$ соответственно). В ходе проведенного обследования у некоторых пациентов был отмечен уровень гликемии натощак $>6,1$ ммоль/л, однако при углубленном обследовании сахарный диабет не выявлен, была диагностирована нарушенная гликемия натощак (12 пациентов с гипотиреозом, 4 – с тиреотоксикозом и 26 – с эутиреоидными заболеваниями).

В табл. 4 представлен анализ уровней инсулина, С-пептида и индекса HOMA-IR в зависимости от вида заболеваний щитовидной железы.

В группе пациентов с гипотиреозом отмечены достоверные различия уровня инсулина по сравнению с контрольной группой ($p=0,033$). Согласно полученным данным, при сопоставлении С-пептида в группах пациентов с гипотиреозом и эутиреоидными заболеваниями были установлены существенные различия ($p=0,001$ и $0,042$ соответственно). По результатам расчета индекса HOMA-IR во всех трех группах (гипотиреоз, тиреотоксикоз, эутиреоидные заболевания), были установлены статистически значимые различия ($p=0,016$; $0,010$ и $0,018$ соответственно).

Обсуждение

В ходе проведенного исследования обнаружено воздействие различных функциональных состояний щитовидной железы на уровень гликемии и HbA1c. Несмотря на то что диапазон значений глюкозы в крови и HbA1c был в пределах референсных значений, все же при сравнении этих показателей с контрольной группой оказалось, что они были достоверно выше, причем влияние отмечалось

Таблица 3. Анализ уровня глюкозы в зависимости от заболеваний щитовидной железы

Группа	Глюкоза, ммоль/л		p
	M±SD/Me	95% доверительный интервал	
Контрольная (n=38)	5,1±0,4	4,9–5,2	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	5,4±1,0	5,2–5,7	0,006*
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	5,5	5,1–6,2	0,002*
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	5,6	5,3–6,0	<0,001*
	HbA1c, %		
	M±SD/Me	95% доверительный интервал	
Контрольная (n=38)	5,2±0,3	5,1–5,3	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	5,5±0,8	5,3–5,7	0,007*
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	5,6±0,7	5,3–5,9	0,005*
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	5,7±0,5	5,6–5,8	<0,001*

Таблица 4. Анализ уровней инсулина, С-пептида и индекса HOMA-IR в зависимости от вида заболеваний щитовидной железы

Группа	Инсулин, мкМЕ/мл		p
	Me	Q ₁ –Q ₃	
Контрольная (n=38)	11,6	8,0–16,6	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	15,8	10,0–24,4	0,033*
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	16,0	10,6–23,0	0,063
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	13,7	9,4–19,1	0,154
	С-пептид, нг/мл		
	Me	Q ₁ –Q ₃	
Контрольная (n=38)	1,6	0,8–3,2	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	3,3	2,1–4,6	0,001*
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	2,4	1,6–4,7	0,073
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	0,6	0,1–2,5	0,042*
	Индекс HOMA-IR		
	Me	Q ₁ –Q ₃	
Контрольная (n=38)	2,7	1,8–4,0	–
Пациенты с гипотиреозом (n=62)	3,8	2,3–5,9	0,016*
Пациенты с тиреотоксикозом (n=28)	4,2	2,8–5,1	0,010*
Пациенты с эутиреоидными заболеваниями (n=133)	3,3	2,4–5,0	0,018*

во всех 3 группах обследованных пациентов. Кроме того, во всех этих группах отмечено достоверное увеличение индекса НОМА (от англ. Homeostasis Model Assessment), а уровни инсулина у пациентов с гипотиреозом и С-пептида у пациентов с гипотиреозом и эутиреоидными заболеваниями также имели достоверные различия по сравнению с контрольной группой.

Полученные результаты подтверждаются в некоторых исследованиях [14], где отмечено, что повышение уровня гормонов щитовидной железы сопровождалось значительно более высокой концентрацией глюкозы в крови и инсулина натощак, а также сопровождалось увеличением значений индекса НОМА по сравнению с контрольной группой. В исследовании, проведенном в Корее, было выявлено, что как гипер-, так и гипотиреоз могут быть связаны с инсулинорезистентностью [15]. Также показано, что гипертиреоз коррелирует с повышенным индексом НОМА у мужчин и женщин в постменопаузе.

Помимо этого, у определенной части пациентов нарушенная толерантность к глюкозе сохранялась через 3 мес после нормализации гормонального статуса – это подчеркивает необходимость продолжения наблюдения [16, 17].

При субклиническом гипотиреозе также существенно отличались показатели инсулинорезистентности при сравнении с эутиреозом [18]. Даже при нормальном уровне тиреотропного

гормона в пределах референсных значений риск изменений углеводного обмена положительно коррелирует с возрастанием уровня тиреотропного гормона [17, 19].

У пациентов с аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы определяется нарушение не только углеводного, но и жирового обмена, а уровень гормонов щитовидной железы в сыворотке крови тесно коррелирует с липидным обменом крови, метаболизмом инсулина [20].

Заключение

Исходя из условий проведенного исследования (одним из критериев исключения из него был сахарный диабет у пациентов) предполагается, что изменения углеводного обмена, выявленные в нем, могут быть следствием заболеваний щитовидной железы, и при своевременной их коррекции можно избежать отрицательной прогрессии показателей углеводного обмена. По нашему мнению, было бы полезно оценивать уровень гликемии и определять чувствительность к инсулину у пациентов с заболеваниями щитовидной железы, учитывая, что данные методы определения этих нарушений достаточно доступны и чувствительны. Нам представляется интересным в будущем изучать распространенность и характер нарушений углеводного обмена при различных субклинических состояниях щитовидной железы.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Магомедова Исли Мурадхановна (Islī M. Magomedova)* – младший научный сотрудник НИИ экологической медицины ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Российская Федерация

E-mail: isli.m1@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-0955-8145>

Камалов Камал Гаджиевич (Kamal G. Kamalov) – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эндокринологии ФГБОУ ВО ДГМУ Минздрава России, Махачкала, Российская Федерация

E-mail: Kamalovkam@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-9432-6292>

ЛИТЕРАТУРА

1. Вильям М. Кэттайл. Патфизиология эндокринной системы : пер. с англ. / под ред. Ю.В. Наточина. Москва : БИКОМ, 2019. 335 с.
2. Liang B., Liu L., Huang H., Li L., Zhou J. High T3 induces β -cell insulin resistance via endoplasmic reticulum stress // *Mediators Inflamm.* 2020. Vol. 2020. Article ID 5287108. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5287108>
3. Вербовой А.Ф., Долгих Ю.А., Косарева О.В. и др. Инсулинорезистентность и тиреоидные гормоны // *Фарматека.* 2017. № 5 (338). С. 91–95.
4. He J., Lai Y., Yang J., Yao Y., Li Y., Teng W. et al. The relationship between thyroid function and metabolic syndrome and its components: a cross-sectional study in a Chinese population // *Front. Endocrinol. (Lausanne).* 2021. Vol. 12. Article ID 661160. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.661160>
5. Mehran L., Amouzegar A., Azizi F. Thyroid disease and the metabolic syndrome // *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.* 2019. Vol. 26, N 5. P. 256–265. DOI: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000500>
6. Mehran L., Amouzegar A., Rahimabad P.K., Tohidi M., Tahmasebinejad Z., Azizi F. Thyroid function and metabolic syndrome: a population-based thyroid study // *Horm. Metab. Res.* 2017. Vol. 49, N 3. P. 192–200. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-117279>
7. Srivastava S., Mathur G., Chauhan G., Kapoor P., Bhaskar P., Jain G. et al. Impact of thyroid dysfunction on insulin resistance: a study from a Tertiary Care Center in India // *J. Assoc. Physicians India.* 2021. Vol. 69, N 2. P. 49–53.
8. Wang J.J., Zhuang Z.H., Shao C.L., Yu C.Q., Wang W.Y., Zhang K. et al. Assessment of causal association between thyroid function and lipid metabolism: a Mendelian randomization study // *Chin. Med. J. (Engl.).* 2021. Vol. 134, N 9. P. 1064–1069. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001505> PMID: 33942801; PMCID: PMC 8116035.
9. Axelrod C.L., Fealy C.E., Erickson M.L., Davuluri G., Fujioka H., Dantas W.S. et al. Lipids activate skeletal muscle mitochondrial fission and quality control networks to induce insulin resistance in humans // *Metabolism.* 2021. Vol. 121. Article ID 154803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154803> Epub 2021 Jun 4. PMID: 34090870; PMCID: PMC 8277749.
10. Gierach M., Gierach J., Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders // *Endokrynol. Pol.* 2014. Vol. 65, N 1. P. 70–76. DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0010>
11. Mavromati M., Jornayvaz F.R. Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 23. Article ID 12797. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222312797>
12. Негматуллаева М.Н., Насырова Ш.Ш. Определение значимости патологии щитовидной железы в развитии нарушений углеводного обмена в период беременности // *Новый день в медицине.* 2022. № 9 (47). С. 19–23.
13. Stoica R.A., Ancuceanu R., Costache A., Stefan S.D., Stoian A.P., Guja C. et al. Subclinical hypothyroidism has no association with insulin resistance indices in adult females: a case-control study // *Exp. Ther. Med.* 2021. Vol. 22, N 3. P. 1033. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10465>
14. Al Doghather H.A., Alshaikh E.M., Omar U.M., Alsufiani H.M., Mansouri R.A., Tarbiah N.I. et al. Insulin resistance and its correlation with chemerin and visfatin in Saudi patients with hyperthyroidism // *Int. J. Health Sci. (Qassim).* 2019. Vol. 13, N 5. P. 18–21.

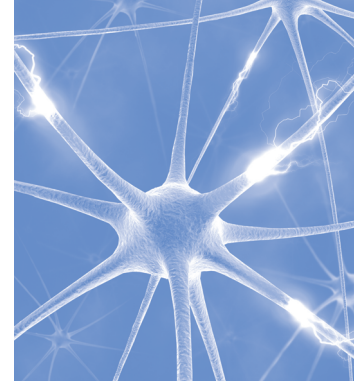
* Автор для корреспонденции.

15. Choi Y.M., Kim M.K., Kwak M.K., Kim D., Hong E.G. Association between thyroid hormones and insulin resistance indices based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. Article ID 21738. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01101-z>
16. Lakshmana Perumal N., Selvi J., Sridharan K., Sahoo J., Kamalanathan S. Insulin sensitivity and beta-cell function in Graves' disease and their changes with the carbimazole-induced euthyroid state // *Eur. Thyroid J.* 2019. Vol. 8, N 2. P. 59–63. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496924>
17. Gronich N., Deftereos S.N., Lavi I., Persidis A.S., Abernethy D.R., Rennert G. Hypothyroidism is a risk factor of new-onset diabetes: a cohort study // *Diabetes Care.* 2015. Vol. 38, N 9. P. 1657–1664.
18. Khan S.H., Fazal N., Ijaz A., Manzoor S.M., Asif N., Rafi T. et al. Insulin resistance and glucose levels in subjects with subclinical hypothyroidism // *J. Coll. Physicians Surg. Pak.* 2017. Vol. 27, N 6. P. 329–333.
19. Chaker L., Ligthart S., Korevaar T.I., Hofman A., Franco O.H., Peeters R.P. et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study // *BMC Med.* 2016. Vol. 14, N 1. P. 150. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0693-4>
20. Lei Y., Yang J., Li H., Zhong H., Wan Q. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease // *J. Clin. Lab. Anal.* 2019. Vol. 33, N 7. Article ID e22929. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22929> Epub 2019 Jul 27.

REFERENCES

1. Vil'ям M. Kettaji. Pathophysiology of the endocrine system. Transl. from Engl. In: Yu.V. Natchin (ed.). Moscow: BIKOM, 2019: 335 p. (in Russian)
2. Liang B., Liu L., Huang H., Li L., Zhou J. High T3 induces β -cell insulin resistance via endoplasmic reticulum stress. *Mediators Inflamm.* 2020; 2020: 5287108. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/5287108>
3. Verbovoy A.F., Dolgikh Yu.A., Kosareva O.V., et al. Insulin resistance and thyroid hormones. *Farmateka [Pharmateca]*. 2017; 5 (338): 91–5. (in Russian)
4. He J., Lai Y., Yang J., Yao Y., Li Y., Teng W., et al. The relationship between thyroid function and metabolic syndrome and its components: a cross-sectional study in a Chinese population. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021; 12: 661160. DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.661160>
5. Mehran L., Amouzegar A., Azizi F. Thyroid disease and the metabolic syndrome. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* 2019; 26 (5): 256–65. DOI: <https://doi.org/10.1097/med.0000000000000500>
6. Mehran L., Amouzegar A., Rahimabad P.K., Tohidi M., Tahmasebinejad Z., Azizi F. Thyroid function and metabolic syndrome: a population-based thyroid study. *Horm Metab Res.* 2017; 49 (3): 192–200. DOI: <https://doi.org/10.1055/s-0042-117279>
7. Srivastava S., Mathur G., Chauhan G., Kapoor P., Bhaskar P., Jain G., et al. Impact of thyroid dysfunction on insulin resistance: a study from a Tertiary Care Center in India. *J Assoc Physicians India.* 2021; 69 (2): 49–53.
8. Wang J.J., Zhuang Z.H., Shao C.L., Yu C.Q., Wang W.Y., Zhang K., et al. Assessment of causal association between thyroid function and lipid metabolism: a Mendelian randomization study. *Chin Med J (Engl)*. 2021; 134 (9): 1064–9. DOI: <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000001505> PMID: 33942801; PMCID: PMC 8116035.
9. Axelrod C.L., Fealy C.E., Erickson M.L., Davuluri G., Fujioka H., Dantas W.S., et al. Lipids activate skeletal muscle mitochondrial fission and quality control networks to induce insulin resistance in humans. *Metabolism.* 2021; 121: 154803. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154803> Epub 2021 Jun 4. PMID: 34090870; PMCID: PMC 8277749.
10. Gierach M., Gierach J., Junik R. Insulin resistance and thyroid disorders. *Endokrynol Pol.* 2014; 65 (1): 70–6. DOI: <https://doi.org/10.5603/EP.2014.0010>
11. Mavromati M., Jornayvaz F.R. Hypothyroidism-associated dyslipidemia: potential molecular mechanisms leading to NAFLD. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (23): 12797. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms222312797>
12. Negmatullaeva M.N., Nasyrova Sh. Sh. Determination of the significance of thyroid pathology in the development of carbohydrate metabolism disorders during pregnancy. *Noviy den' v medicine [A New Day in Medicine]*. 2022; 9 (47): 19–23. (in Russian)
13. Stoica R.A., Ancuceanu R., Costache A., Stefan S.D., Stoian A.P., Guja C., et al. Subclinical hypothyroidism has no association with insulin resistance indices in adult females: a case-control study. *Exp Ther Med.* 2021; 22 (3): 1033. DOI: <https://doi.org/10.3892/etm.2021.10465>
14. Al Doghaither H.A., Alshaikh E.M., Omar U.M., Alsufiani H.M., Mansouri R.A., Tarbiah N.I., et al. Insulin resistance and its correlation with chemerin and visfatin in Saudi patients with hyperthyroidism. *Int J Health Sci (Qassim)*. 2019; 13 (5): 18–21.
15. Choi Y.M., Kim M.K., Kwak M.K., Kim D., Hong E.G. Association between thyroid hormones and insulin resistance indices based on the Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 21738. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-01101-z>
16. Lakshmana Perumal N., Selvi J., Sridharan K., Sahoo J., Kamalanathan S. Insulin sensitivity and beta-cell function in Graves' disease and their changes with the carbimazole-induced euthyroid state. *Eur Thyroid J.* 2019; 8 (2): 59–63. DOI: <https://doi.org/10.1159/000496924>
17. Gronich N., Deftereos S.N., Lavi I., Persidis A.S., Abernethy D.R., Rennert G. Hypothyroidism is a risk factor of new-onset diabetes: a cohort study. *Diabetes Care.* 2015; 38 (9): 1657–64.
18. Khan S.H., Fazal N., Ijaz A., Manzoor S.M., Asif N., Rafi T., et al. Insulin resistance and glucose levels in subjects with subclinical hypothyroidism. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2017; 27 (6): 329–33.
19. Chaker L., Ligthart S., Korevaar T.I., Hofman A., Franco O.H., Peeters R.P., et al. Thyroid function and risk of type 2 diabetes: a population-based prospective cohort study. *BMC Med.* 2016; 14 (1): 150. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12916-016-0693-4>
20. Lei Y., Yang J., Li H., Zhong H., Wan Q. Changes in glucose-lipid metabolism, insulin resistance, and inflammatory factors in patients with autoimmune thyroid disease. *J Clin Lab Anal.* 2019; 33 (7): e22929. DOI: <https://doi.org/10.1002/jcla.22929> Epub 2019 Jul 27.

Неалкогольная жировая болезнь печени и ее взаимосвязь с автономной невропатией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа



Солдатенкова Н.А.¹,
Гурьева И.В.¹,
Мазурчик Н.В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации, 127486, г. Москва, Российская Федерация

² Центр изучения печени имени профессора П.П. Огурцова, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», 117198, г. Москва, Российская Федерация

В настоящий момент неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) занимает лидирующие позиции в списке наиболее распространенных заболеваний печени. По данным ряда исследований, одной из причин развития НАЖБП может быть автономная невропатия. Проведены немногочисленные исследования, посвященные данной проблеме, однако взаимосвязь автономной невропатии и НАЖБП изучена недостаточно. Вследствие этого **цель** данной статьи – рассмотрение автономной невропатии как одного из возможных этиологических факторов развития НАЖБП.

В 2020 г. панелью международных экспертов был опубликован консенсус, предполагающий новую трактовку заболевания, изменение критериев диагностики НАЖБП. Экспертами было введено новое адаптивное понятие «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени», которое, по мнению авторов консенсуса, позволило подчеркнуть системность и многофакторность заболевания.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Солдатенкова Н.А., Гурьева И.В., Мазурчик Н.В. Неалкогольная жировая болезнь печени и ее взаимосвязь с автономной невропатией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 40–45. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-40-45>

Статья поступила в редакцию 12.04.2023. **Принята в печать** 15.08.2023.

Ключевые слова:

метаболически ассоциированная жировая болезнь печени; неалкогольная жировая болезнь печени; автономная невропатия

Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus

Soldatenkova N.A.¹,
Gurieva I.V.¹, Mazurchik N.V.²

¹ Federal Bureau of Medical and Social Expertise, Ministry of Labor and Social Protection of the Russian Federation, 127486, Moscow, Russian Federation

² Center for the Study of the Liver named after Professor P.P. Ogurtsov, Peoples' Friendship University of Russia named after Patrice Lumumba, 117198, Moscow, Russian Federation

Currently, non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) occupies a leading position in the list of the most common liver diseases. According to a number of studies, one of the reasons for the development of NAFLD may be autonomic neuropathy. Few studies have been conducted on this problem, but the topic of

the correlation between autonomic neuropathy and NAFLD has not been sufficiently studied. As a result, **the purpose** of this article will be to consider autonomic neuropathy as one of the possible etiological factors of the development of NAFLD.

In 2020, a panel of international experts published a consensus suggesting a new interpretation of the disease, a change in the criteria for diagnosing NAFLD. The experts introduced a new adaptive term “metabolic associated fatty liver disease”, which, according to the consensus authors, allowed to emphasize the systemic and multifactorial nature of the disease.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Soldatenkova N.A., Gurieva I.V., Mazurchik N.V. Non-alcoholic fatty liver disease and its relationship with autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 40–5. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-40-45> (in Russian)

Received 12.04.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Keywords: metabolically associated fatty liver disease; non-alcoholic fatty liver disease; autonomic neuropathy

По данным Всемирной организации здравоохранения, за последние 20 лет во всем мире наблюдается отчетливая тенденция к росту числа заболеваний печени [1]. Одним из наиболее распространенных хронических заболеваний печени считается неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП). Термин «неалкогольная жировая болезнь печени» был введен в начале 1980-х гг. J. Ludwig. При исследовании печени пациентов, не употреблявших значимых доз алкоголя, была отмечена гистологическая картина, схожая с картиной алкогольного гепатита (выявлены признаки жировой дистрофии с лобулярным гепатитом) [2]. С тех пор термин «неалкогольная» стал одним из ведущих дифференциально-диагностических критериев заболевания.

В 2020 г. международные эксперты опубликовали консенсус, предполагающий новую трактовку заболевания, изменение критериев диагностики НАЖБП. Введено новое адаптивное понятие «метаболически ассоциированная жировая болезнь печени» (МАЖБП), которое, по мнению авторов консенсуса, позволило подчеркнуть системность и многофакторность заболевания. В качестве этиологических факторов развития МАЖБП стали рассматривать инсулинорезистентность, липотоксичность, дисбаланс цитокинов и адипокинов, активацию микробиоты, воздействие экологических и генетических факторов. В то время как НАЖБП рассматривали как 2 клинико-морфологические формы изменения печени – стеатоз (патологическое накопление жира более чем в 5% гепатоцитов) и неалкогольный стеатогепатит (хроническое диффузное заболевание печени, для которого характерны повышение активности ферментов печени в крови и морфологические изменения в биоптатах печени), авторы консенсуса предложили рассматривать МАЖБП как единый патологический процесс, без деления ее на формы [3]. Согласно новым рекомендациям, стало возможно сочетание МАЖБП с алкогольной жировой болезнью печени, а также с другими заболеваниями печени вирусной, аутоиммунной и другой этиологии [3]. Однако, несмотря на усовершенствованный подход к рассмотрению данного заболевания, новые рекомендации окончательно не утверждены в большинстве стран, в том числе в России, в связи с чем использование их в повседневной практической деятельности не рекомендовано [4].

Распространенность НАЖБП высока и имеет тенденцию к увеличению. По данным метаанализа M. Le и соавт. от 2019 г., проанализировавших результаты 245 исследований, общая ми-

ровая распространенность НАЖБП составила 29,8%. Наиболее высокие показатели НАЖБП выявлены в Южной и Северной Америке (35,7 и 35,3% соответственно) [5].

В Российской Федерации также отмечен высокий уровень заболеваемости. По данным исследования DIREG 1, проведенного в России в 2007 г., частота встречаемости НАЖБП у населения составила 27%. Среди них у 80,3% пациентов был выявлен стеатоз, у 16,8% – стеатогепатит, а у 2,9% отмечен цирроз печени. С 2013 по 2015 г. было проведено повторное исследование распространенности НАЖБП в России (DIREG 2) у амбулаторных пациентов. По его результатам выявлен значительный прирост патологии с 27 до 37,3%. Таким образом, заболеваемость НАЖБП в Российской Федерации за 7 лет увеличилась на 10% [6].

По данным ряда исследований, НАЖБП обладает целым спектром факторов риска, главными из них стали избыточная масса тела и ожирение. Установлена четкая взаимосвязь НАЖБП с инсулинорезистентностью, расстройствами углеводного обмена. По данным метаанализа 80 исследований в 20 странах, проведенных с января 1989 г. по сентябрь 2018 г., у выявленных 49 419 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) встречаемость НАЖБП составила 55,5% [7].

G.I. Smith и соавт. в 2020 г. в проведенном исследовании установили, что у пациентов с НАЖБП инсулинорезистентность усиливает липогенез печени *de novo*, приводя к развитию стеатоза [8].

По данным исследования L. Bozzetto и соавт., инсулинорезистентность – один из главных предикторов развития НАЖБП у пациентов с высоким сосудистым риском [9].

По данным немецкого исследования German Diabetes Study O. Zaharia и соавт., были описаны 5 подклассов сахарного диабета (СД) в зависимости от различных параметров: легкий возрастной СД (Mild age-related diabetes, MARD); легкий СД, связанный с ожирением (Mild obesity-related diabetes, MOD); тяжелый инсулинорезистентный СД (Severe insulin-resistant diabetes, SIRD), тяжелый инсулинодефицитный СД (Severe insulin-deficient diabetes, SIDD) и тяжелый аутоиммунный СД (Severe autoimmune diabetes, SAID). В результате проведенного анализа выявлено, что НАЖБП чаще встречается у пациентов из группы тяжелого инсулинорезистентного СД (26%), – у них отмечены самые высокие показатели триглицеридов и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR (Homeostasis model assessment of insulin resistance) [10].

Неалкогольная жировая болезнь печени и автономная невропатия

По данным ряда исследований, непосредственно одним из этиологических факторов риска развития НАЖБП может быть нарушение функционирования автономной нервной системы.

Печень иннервируется как парасимпатическими волокнами блуждающего нерва, так и симпатическими волокнами вегетативной нервной системы [11].

Симпатическая нервная система влияет на секрецию жировой тканью и печенью триглицеридов, липопротеинов, β -окисление жирных кислот, синтез кетоновых тел [12]. При возникновении дисбаланса между работой симпатического и парасимпатического отделов автономной нервной системы, расстройства иннервации печени, что характерно для инсулинорезистентности и СД2, происходит снижение β -окисления и утилизации жирных кислот гепатоцитами (угнетение процессов окисления жирных кислот в митохондриях), нарушение секреции липопротеинов печенью, и, таким образом, страдает весь спектр липидного обмена [12].

По данным E. Sabath и соавт., снижение утилизации жирных кислот гепатоцитами может происходить вследствие снижения уровня карнитинацилтрансферазы гепатоцита (фермента, который переносит длинноцепочечные жирные кислоты в митохондрии) [13]. Данное снижение было показано в исследовании F.R. Carreno и соавт. при денервации симпатических нервов печени у мышей [14].

Нарушение секреции липопротеинов печенью при автономной невропатии было изучено в ряде исследований, однако их результаты неоднозначны.

В исследовании E. Bruinstroop и соавт. сравнивали влияние симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на секрецию печенью липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) после ночного голодания. Было проведено 4 вида селективной денервации печени у мышей: 1-я группа – денервация парасимпатического отдела, иннервирующего печень; 2-я группа – денервация симпатического отдела; 3-я группа – денервация обеих ветвей вегетативной нервной системы; 4-я группа – контрольная. В результате секреция ЛПОНП значительно снизилась лишь в группе мышей с денервацией симпатического отдела. Эффективность симпатической денервации была подтверждена заметно сниженным уровнем норадреналина в ткани печени [15].

По данным другого исследования, проведенного M. Rasouli и соавт., было подтверждено влияние денервации симпатического отдела вегетативной нервной системы, иннервирующей печень, на секрецию ЛПОНП [16].

В связи с тем что исследования, посвященные данной теме, малочисленны, вопрос о взаимосвязи автономной невропатии с секрецией липопротеинов печенью требует дальнейшего изучения.

D. Houghton и соавт. показали взаимосвязь стеатоза печени и поражения автономной нервной системы. В исследовании изучали взаимосвязь поражения автономной нервной системы с неалкогольной и алкогольной жировой болезнью печени. У пациентов с подтвержденной методом магнитно-резонансной спектроскопии НАЖБП, а также с алкогольной жировой

болезнью печени, по данным анамнеза, была исследована вариабельность сердечного ритма. Результаты сравнивали с показателями контрольной группы. По итогам проведенного анализа в группе пациентов со стеатозом отмечены более высокие показатели парасимпатической активности сердечной деятельности – повышение процентного соотношения высокочастотных волн (High frequency, HF), отражающих влияние парасимпатической нервной системы на регуляцию сердечного ритма (49 vs 38% в группе контроля) [17]. Y.C. Liu и соавт. в своем исследовании выявили взаимосвязь НАЖБП со сниженным стандартным отклонением интервалов NN (Standard deviation of the NN interval, SDNN) ($3,50 \pm 0,39$ vs $3,64 \pm 0,38$ в группе контроля) – показателем иннервации кардиального ритма, отвечающим за баланс влияния симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы на регуляцию синусового узла. В исследование включили 176 пациентов с НАЖБП, подтвержденной по данным ультразвукового исследования, а также контрольную группу без диагноза НАЖБП в анамнезе. Всем пациентам было выполнено 5-минутное исследование вариабельности сердечного ритма с оценкой таких показателей, как SDNN, среднее квадратичное значение последовательных различий (Root mean square of the successive differences, rMSSD), волн высокой (HF) и низкой (Low frequency, LF) частоты. В результате проведенного анализа было выявлено снижение показателя SDNN у группы пациентов с НАЖБП, что указывает на дисбаланс иннервации симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы у пациентов с НАЖБП [18].

Терапия НАЖБП включает медикаментозные и немедикаментозные методы лечения.

К немедикаментозным методам относят в первую очередь коррекцию массы тела путем изменения образа жизни в плане здорового питания и физической активности. По данным метаанализа G. Musso и соавт., снижение массы тела более чем на 5% приводит к регрессу стеатоза печени, а более чем на 7% снижает индекс гистологической активности печени (показателя, оценивающего выраженность стеатоза, внутридолькового воспаления и баллонной дистрофии гепатоцитов, NAS) [19].

По данным E. Vilar-Gomez и соавт., умеренное снижение массы тела (более чем на 10%) на фоне изменения образа жизни коррелирует с уменьшением выраженности неалкогольного стеатогепатита (25% общего числа случаев) [20].

Основываясь на результатах вышеуказанных исследований в 2018 г., Американская ассоциация по изучению заболеваний печени (American Association for the Study of Liver Diseases, AASLD) выпустила практическое руководство по лечению НАЖБП, в котором указано, что для достижения регресса стеатоза печени необходимо снижение массы тела на 3–5%; для снижения выраженности стеатогепатита, редукции процессов воспаления в печени необходимо более выраженное снижение массы тела – на 7–10%; кроме того, требуются данные о ремиссии СД на 15% [21].

По данным Управления по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных средств (Food and Drug Administration, FDA), лекарственную терапию при развитии НАЖБП следует назначать на ранней стадии неалкогольного стеатогепатита с повышенным риском прогрессирования фиброза (к факторам

риска относят возраст >50 лет; метаболический синдром; СД [22]), а также при неалкогольном стеатогепатите с высокой степенью воспалительной активности [23].

В качестве терапии неалкогольного стеатогепатита могут рассматриваться такие группы сахароснижающих препаратов, как тиазолидиндионы [агонисты γ -рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом (PPAR- γ), повышающие чувствительность тканей к инсулину], инкретиномиметики (аналоги человеческого глюкагоноподобного пептида-1), оказывающие плейотропный эффект.

В 2010 г. в исследовании PIVENS был доказан положительный эффект терапии пиоглитазоном в дозе 30 мг в течение 96 дней на гистологические показатели неалкогольного стеатогепатита (за исключением фиброза) [24]. Также был отмечен положительный эффект пиоглитазона на уровни аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ) и показатели инсулинорезистентности.

В исследовании LEAN M.J. Armstrong и соавт. при применении ежедневных инъекций лираглутида в дозе 1,8 мг/сут в течение 48 нед была достигнута гистологическая ремиссия неалкогольного стеатогепатита без ухудшения фиброза [25].

В исследовании M. Shimizu и соавт. дапаглифлозин в дозе 5 мг/сут в течение 24 нед значительно улучшал параметры стеатоза у пациентов с СД2 [26].

Исследования II фазы показали положительное влияние подкожно вводимого семаглутида в дозе 0,4 мг/сут в течение 72 нед на разрешение стеатогепатита. В данной группе пациентов отмечалось наиболее выраженное снижение массы тела (на 12,5% от исходной) [27].

Витамин Е в дозе 800 МЕ/сут в течение 96 нед также показал свою клиническую эффективность в терапии неалкогольного стеатогепатита. В результате терапии витамином Е была достигнута первичная конечная точка исследования – снижение показателя активности НАЖБП (43 vs 19% плацебо), улучшились показатели АЛТ, печеночного стеатоза и воспаления [27]. Однако, по последним данным американских рекомендаций (AASLD, 2018), витамин Е не рекомендован в терапии НАЖБП пациентам с СД любого типа, НАЖБП, не подтвержденной биопсией, и НАЖБП на стадии цирроза печени [23].

Проведены многочисленные исследования эффекта урсодезоксихолевой кислоты в терапии НАЖБП.

K.D. Lindor и соавт. оценили влияние терапии урсодезоксихолевой кислотой в дозе 13 и 15 мг/кг в сутки на НАЖБП в течение 2 лет. Полученный в исследовании результат не показал никаких преимуществ терапии урсодезоксихолевой кислотой НАЖБП по сравнению с группой плацебо, авторы отметили возможность самопроизвольного спонтанного улучшения течения стеатогепатита без каких-либо вмешательств [28].

J.F. Dufour и соавт. сравнивали эффективность терапии НАЖБП урсодезоксихолевой кислотой 12–15 мг/кг в день и витамином Е 400 МЕ с монотерапией урсодезоксихолевой кислотой в дозе 12–15 мг/кг в день. Было отмечено значительное улучшение показателя уровня АЛТ в группе монотерапии по сравнению с плацебо. Комбинированная схема лечения с витамином Е приводила к снижению индекса гистологической активности печени [29].

В исследовании В.А. Neuschwander-Tetri и соавт. FLINT было показано положительное влияние обетихолевой кислоты – синтетического агониста фарнезоид-Х-рецепторов (рецептор желчных кислот, экспрессирующийся в печени, кишечнике, почках и жировой ткани, ответственный за синтез и транспорт желчных кислот, метаболизм липидов, гомеостаз глюкозы) в дозе 25 мг/сут в течение 72 нед у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом без цирроза на выраженность неалкогольного стеатогепатита и фиброз [24].

С.К. Argo и соавт. была исследована эффективность терапии ω -3 полиненасыщенными жирными кислотами в дозе 3000 мг/сут на протяжении года на течение НАЖБП. В исследовании отмечено снижение степени стеатоза печени. Однако не выявлено влияния терапии на снижение воспаления в печени у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом [25].

Имеются данные об эффективности ряда гиполипидемических препаратов в терапии НАЖБП. По данным исследования GREACE, терапия аторвастатином в различных дозах существенно снижала активность АЛТ и АСТ у пациентов с умеренным повышением (не более чем в 3 раза) этих ферментов (было отмечено снижение уровней АСТ на 35%, АЛТ – на 47%) [26].

По данным исследования Dallas heart study, целью которого стало определение связи между приемом статинов, уровнем стеатоза печени и показателем АЛТ, не выявлено связи между приемом статинов и увеличением частоты развития стеатоза (38 против 34%) или ростом уровня АЛТ (15 против 13%) [27]. Результаты данных исследований говорят о возможности и необходимости приема статинов для пациентов с НАЖБП (за исключением пациентов с повышением уровня трансаминаз более чем в 3 раза) с целью снижения сердечно-сосудистого риска.

Принимая во внимание возможную патогенетическую взаимосвязь НАЖБП и автономной невропатии, следует уделить внимание поиску путей воздействия на автономную дисфункцию.

В настоящий момент существует несколько подходов к лечению автономной невропатии при СД, основные из них – коррекция уровня гликемии, применение антиоксидантов и витаминов, обладающих нейропротективными свойствами.

В комплексную патогенетическую терапию диабетической автономной невропатии включается ряд препаратов, прежде всего α -липовая кислота и бенфотиамин (тиамин), а также требуется восполнять дефицит витаминов B_{12} , D и магния [30].

Доказательная база необходимости α -липовой кислоты выше, чем у тиамин. Она имеет центральное значение для нормального энергетического метаболизма клетки, снижает оксидативный стресс, предотвращает образование конечных продуктов гликозилирования.

Применение α -липовой кислоты улучшает клинические проявления диабетической автономной невропатии, показатели кардиальной автономной невропатии. По данным исследования DEKAN, применение α -липовой кислоты в дозе 800 мг/сут в течение 4 мес увеличивало общую мощность спектра вариабельности сердечного ритма [31].

По данным немногочисленных исследований, α -липовая кислота, воздействуя на такие факторы, как гипоксия и воспаление, может улучшать функциональное состояние печени. По

данным исследования А. Rahmanabadi и соавт., применение α -липовой кислоты в дозе 600 мг/сут в течение 12 нед у пациентов с НАЖБП не влияло на показатели стеатоза печени, уровни печеночных трансаминаз, однако улучшало показатели инсулинорезистентности, играющей важную роль в патогенезе НАЖБП [32].

Заключение

Проблема диагностики и лечения НАЖБП очень актуальна в наши дни в связи с высокой распространенностью у людей

ожирения и СД2. Исследования о взаимосвязи развития, течения НАЖБП и автономной невропатии малочисленны. Терапия НАЖБП заключается преимущественно в рекомендациях по коррекции массы тела и лечении стеатогепатита, однако убедительных методов воздействия пока нет. Таким образом, изучение механизмов взаимосвязи НАЖБП и автономной дисфункции, а также назначение патогенетически направленной терапии обоих состояний при СД может привести к замедлению прогрессирования данной патологии, предотвращению развития неалкогольного стеатогепатита и других фенотипов данного заболевания.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Солдатенкова Надежда Андреевна (Nadezda A. Soldatenkova)* – врач-эндокринолог, аспирант ФГБУ ФБ МСЭ России Минтруда России, Москва, Российская Федерация
E-mail: nadezhda03021995@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-1544-6422>

Гурьева Ирина Владимировна (Irina V. Gurieva) – доктор медицинских наук, заведующий научно-практическим сектором медико-социальной экспертизы и реабилитации при эндокринных заболеваниях ФГБУ ФБ МСЭ России Минтруда России, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: igurieva@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0003-2284-2893>

Мазурчик Наталья Владимировна (Natalya V. Mazurchik) – кандидат медицинских наук, врач-гепатолог, заместитель директора по научной работе Центра изучения печени им. профессора П.П. Огурцова КДЦ РУДН, доцент кафедры госпитальной терапии, Москва, Российская Федерация
E-mail: mazurchikn@ya.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2524-9203>

ЛИТЕРАТУРА

1. URL: <https://www.who.int/ru>
2. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease // *Mayo Clin. Proc.* 1980. Vol. 55, N 7. P. 434–438.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement // *J. Hepatol.* 2020. Vol. 73, N 1. P. 202–209. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
4. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации «Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых». URL: http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1
5. Le M.H., Yeo Y.H., Li X. et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: a systematic review and meta-analysis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2022. Vol. 20, N 12. P. 2809–2817.e28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
6. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и др. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. Т. 25, № 6. С. 31–41.
7. Younossi Z.M., Golabi P., Avila de L. et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 71, N 4. P. 793–801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
8. Smith G.I., Shankaran M., Yoshino M. et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical trial* // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, N 3. P. 1453–1460. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI134165>
9. Bozzetto L., Annuzzi G., Ragucci M. et al. Insulin resistance, postprandial GLP-1 and adaptive immunity are the main predictors of NAFLD in a homogeneous population at high cardiovascular risk. *Randomized controlled trial* // *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 2016. Vol. 26, N 7. P. 623–629. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numed.2016.01.011>
10. Zaharia O.P., Strassburger K., Strom A. et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study // *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019. Vol. 7, N 9. P. 684–694. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
11. Обухова Л.А. Автономная иннервация органов : учебно-методическое пособие / Новосибирский государственный университет. Новосибирск, 2020. 34 с.
12. Ермакова Н.Н. Патогенетическое обоснование использования симпатолитика в регуляции стволовых клеток и стимуляции регенерации при экспериментальной патологии : дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 2022. 297 с.
13. Sabath E., Báez-Ruiz A., Buijs R.M. Non-alcoholic fatty liver disease as a consequence of autonomic imbalance and circadian desynchronization. *Review* // *Obes. Rev.* 2015. Vol. 16, N 10. P. 871–882. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12308>
14. Carreno F.R., Seelaender M.C. Liver denervation affects hepatocyte mitochondrial fatty acid transport capacity // *Cell Biochem. Funct.* 2004. Vol. 22. P. 9–17.
15. Bruinstroop E., Pei L., Ackermans M.T. et al. Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) controls hepatic VLDL-triglyceride secretion in rats via the sympathetic nervous system // *Diabetes.* 2012. Vol. 61. P. 1043–1050.
16. Rasouli M., Mosavi-Mehr M., Tahmouri H. Liver denervation increases the levels of serum triglyceride and cholesterol via increases in the rate of VLDL secretion // *Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol.* 2012. Vol. 36. P. 60–65.
17. Houghton D., Zalewski P., Hallsworth K. et al. The degree of hepatic steatosis associates with impaired cardiac and autonomic function // *J. Hepatol.* 2019. Vol. 70, N 6. P. 1203–1213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.035>
18. Liu Y.C., Hung C.S., Wu Y.W., Lee Y.C. et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on autonomic changes evaluated by the time domain, frequency domain, and symbolic dynamics of heart rate variability // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 4. Article ID e61803. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061803>
19. Musso G., Cassader M., Rosina F., Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Review* // *Diabetologia.* 2012. Vol. 55, N 4. P. 885–904. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>
20. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L. et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis // *Gastroenterology.* 2015. Vol. 149. P. 367–378.e5.
21. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E. et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases // *Hepatology.* 2018. Vol. 67, N 1. P. 328–357. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>

* Автор для корреспонденции.

22. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D. et al. The histological course of non-alcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies // *J. Hepatol.* 2005. Vol. 42. P. 132–138.
23. Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J. et al. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases – U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. Practice Guideline // *Hepatology.* 2015. Vol. 61, N 4. P. 1392–1405. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27678>
24. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J. et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial // *Lancet.* 2015. Vol. 385. P. 956–965.
25. Argo C.K., Patrie J.T., Lackner C. et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial // *J. Hepatol.* 2015. Vol. 62. P. 190–197.
26. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D. et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Randomized Controlled Trial // *Lancet.* 2010. Vol. 376, N 9756. P. 1916–1922. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X)
27. Browning J.D. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study // *Hepatology.* 2006. Vol. 44, N 2. P. 466–471.
28. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J. et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial // *Hepatology.* 2004. Vol. 39, N 3. P. 770–778. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.20092>
29. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J. et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* 2006. Vol. 4, N 12. P. 1537–1543. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.025>
30. Ткачева О.Н., Зорина С.А., Хайбулина Э.Т. и др. Диабетическая автономная нейропатия: распространенность, патогенез, лечение // *ПМЖ.* 2005. № 20. С. 1329–1333.
31. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия: руководство для врачей. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 176 с.
32. Rahmanabadi A., Mahboob S., Amirkhizi F. et al. Oral α -lipoic acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: effects on adipokines and liver histology features. Randomized controlled trial // *Food Funct.* 2019. Vol. 10, N 8. P. 4941–4952. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo00449a>

REFERENCES

1. URL: <https://www.who.int/ru>
2. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc.* 1980; 55 (7): 434–8.
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: An international expert consensus statement. *J Hepatol.* 2020; 73 (1): 202–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039>
4. Ministry of Health of the Russian Federation. Clinical recommendations «Non-alcoholic fatty liver disease in adults». URL: http://cr.minzdrav.gov.ru/schema/748_1 (in Russian)
5. Le M.H., Yeo Y.H., Li X. et al. 2019 Global NAFLD Prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2022; 20 (12): 2809–17.e28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2021.12.002>
6. Ivashkin B.T., Drapkina O.M., Maev I.V., et al. Prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in out-patients of the Russian Federation: DIREG 2 study results. *Rossiyskiy zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii* [Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology]. 2015; 25 (6): 31–41. (in Russian)
7. Younossi Z.M., Golabi P., Avila de L., et al. The global epidemiology of NAFLD and NASH in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Hepatol.* 2019; 71 (4): 793–801. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021>
8. Smith G.I., Shankaran M., Yoshino M., et al. Insulin resistance drives hepatic de novo lipogenesis in nonalcoholic fatty liver disease. *Clinical trial. J Clin Invest.* 2020; 130 (3): 1453–60. DOI: <https://doi.org/10.1172/JCI134165>
9. Bozzetto L., Annuzzi G., Ragucci M., et al. Insulin resistance, postprandial GLP-1 and adaptive immunity are the main predictors of NAFLD in a homogeneous population at high cardiovascular risk. Randomized controlled trial. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2016; 26 (7): 623–9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2016.01.011>
10. Zaharia O.P., Strassburger K., Strom A., et al. Risk of diabetes-associated diseases in subgroups of patients with recent-onset diabetes: a 5-year follow-up study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019; 7 (9): 684–94. DOI: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30187-1](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30187-1)
11. Obukhova L.A. Autonomous innervation of organs. Tutorial. In: *Novosibirsk State University Novosibirsk*, 2020: 34 p. (in Russian)
12. Ermakova N.N. Pathogenetic substantiation of the use of sympatholytic in the regulation of stem cells and stimulation of regeneration in experimental pathology: *Diss. Tomsk*, 2022: 297 p. (in Russian)
13. Sabath E., Báez-Ruiz A., Buijs R.M. Non-alcoholic fatty liver disease as a consequence of autonomic imbalance and circadian desynchronization. *Review. Obes Rev.* 2015; 16 (10): 871–82. DOI: <https://doi.org/10.1111/obr.12308>
14. Carreno F.R., Seelaender M.C. Liver denervation affects hepatocyte mitochondrial fatty acid transport capacity. *Cell Biochem Funct.* 2004; 22: 9–17.
15. Bruinstroop E., Pei L., Ackermans M.T., et al. Hypothalamic neuropeptide Y (NPY) controls hepatic VLDL-triglyceride secretion in rats via the sympathetic nervous system. *Diabetes.* 2012; 61:1043–50.
16. Rasouli M., Mosavi-Mehr M., Tahmouri H. Liver denervation increases the levels of serum triglyceride and cholesterol via increases in the rate of VLDL secretion. *Clin Res Hepatol Gastroenterol.* 2012; 36: 60–5.
17. Houghton D., Zalewski P., Hallsworth K., et al. The degree of hepatic steatosis associates with impaired cardiac and autonomic function. *J Hepatol.* 2019; 70 (6): 1203–13. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.01.035>
18. Liu Y.C., Hung C.S., Wu Y.W., Lee Y.C., et al. Influence of non-alcoholic fatty liver disease on autonomic changes evaluated by the time domain, frequency domain, and symbolic dynamics of heart rate variability. *PLoS One.* 2013; 8 (4): e61803. DOI: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061803>
19. Musso G., Cassader M., Rosina F., Gambino R. Impact of current treatments on liver disease, glucose metabolism and cardiovascular risk in non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD): a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Review. Diabetologia.* 2012; 55 (4): 885–904. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2446-4>
20. Vilar-Gomez E., Martinez-Perez Y., Calzadilla-Bertot L., et al. Weight loss via lifestyle modification significantly reduces features of nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology.* 2015; 149: 367–78.e5.
21. Chalasani N., Younossi Z., Lavine J.E., et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2018; 67 (1): 328–57. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.29367>
22. Adams L.A., Sanderson S., Lindor K.D., et al. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol.* 2005; 42: 132–8.
23. Sanyal A.J., Friedman S.L., McCullough A.J., et al. Challenges and opportunities in drug and biomarker development for nonalcoholic steatohepatitis: findings and recommendations from an American Association for the Study of Liver Diseases – U.S. Food and Drug Administration Joint Workshop. Practice Guideline. *Hepatology.* 2015; 61 (4): 1392–405. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.27678>
24. Neuschwander-Tetri B.A., Loomba R., Sanyal A.J., et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2015; 385: 956–65.
25. Argo C.K., Patrie J.T., Lackner C., et al. Effects of n-3 fish oil on metabolic and histological parameters in NASH: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Hepatol.* 2015; 62: 190–7.
26. Athyros V.G., Tziomalos K., Gossios T.D., et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. Randomized Controlled Trial. *Lancet.* 2010; 376 (9756): 1916–22. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61272-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61272-X)
27. Browning J.D. Statins and hepatic steatosis: perspectives from the Dallas Heart Study. *Hepatology.* 2006; 44 (2): 466–71.
28. Lindor K.D., Kowdley K.V., Heathcote E.J., et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology.* 2004; 39 (3): 770–8. DOI: <https://doi.org/10.1002/hep.20092>
29. Dufour J.F., Oneta C.M., Gonvers J.J., et al. Randomized placebo-controlled trial of ursodeoxycholic acid with vitamin E in nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006; 4 (12): 1537–43. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2006.09.025>
30. Ткачева О.Н., Зорина С.А., Хаибулина Э.Т., etc. Diabetic autonomic neuropathy: prevalence, pathogenesis, treatment. *RMZh* [Russian Medical Journal]. 2005; (20): 1329–33. (in Russian)
31. Ткачева О.Н., Верткин А.Л. Диабетическая автономная нейропатия. A guide for physicians. Moscow: GEOTAR-Media, 2009: 176 p. (in Russian)
32. Rahmanabadi A., Mahboob S., Amirkhizi F. et al. Oral α -lipoic acid supplementation in patients with non-alcoholic fatty liver disease: effects on adipokines and liver histology features. Randomized controlled trial. *Food Funct.* 2019; 10 (8): 4941–52. DOI: <https://doi.org/10.1039/c9fo00449a>

Эволюция лечения сахарного диабета 1 типа



**Булгакова С.В.,
Долгих Ю.А.,
Шаронова Л.А.,
Косарева О.В.,
Тренева Е.В.,
Курмаев Д.П.,
Лебедева Е.А.,
Галкин Р.А.**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 443099, г. Самара, Российская Федерация

Сахарный диабет (СД) в настоящее время считается достаточно распространенным заболеванием, которое характеризуется высоким уровнем инвалидизации и смертности от осложнений. В данный период в России СД 1-го типа (СД1) страдают около 229 тыс. взрослых и около 48 тыс. детей и подростков. Для снижения рисков развития диабетических осложнений необходимо достижение компенсации СД и поддержание уровня глюкозы крови в целевом диапазоне. Однако это непростая задача. Лечение СД1 существенно снижает качество жизни, в связи с этим исследователями разных стран проводится поиск новых способов, которые могли бы поддерживать оптимальный контроль углеводного обмена, при этом не снижая качество жизни пациентов и не ограничивая их активность. Начиная с 1920-х гг. основным методом лечения СД1 – введение инсулина. С тех пор технологии производства инсулина совершенствуются. В 1946 г. был получен НПХ-инсулин, а в начале 2000-х гг. – аналоги инсулина (гларгин и детемир). Также важным аспектом лечения стала оптимизация способа введения инсулина. В 1981 г. появилась первая шприц-ручка, в 2017 г. – смарт-ручка со встроенным Bluetooth-соединением, которая записывает количество и время введения инсулина, отображает последнюю дозу, а также передает информацию в специальное мобильное приложение. Настоящим прорывом в терапии СД1 стало появление инсулиновой помпы, которая представляет собой программируемое устройство, осуществляющее непрерывную подачу инсулина ультракороткого действия. Такое устройство помогает достичь компенсации СД и улучшить качество жизни пациентов.

Перспективным и принципиально новым методом лечения СД1 считается трансплантация всей поджелудочной железы или ее части. Однако в этом случае требуется пожизненная иммуносупрессия, а также существует проблема наличия доноров островкового аппарата и выживаемости клеток после проведения процедуры. Рассматривается возможность использования стволовых клеток (СК) как источника α - и β -клеток, а также выращивания островков *in vitro*. Технология 3D-биопечати позволит обеспечить правильное распределение клеток в каркасе, что поможет решить проблемы создания естественной среды для островков поджелудочной железы с внеклеточным матриксом и сосудистой сетью. В настоящее время ведутся работы по совершенствованию данной технологии.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Булгакова С.В., Долгих Ю.А., Шаронова Л.А., Косарева О.В., Тренева Е.В., Курмаев Д.П., Лебедева Е.А., Галкин Р.А. Эволюция лечения сахарного диабета 1 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 46–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-46-53>

Статья поступила в редакцию 07.05.2023. **Принята в печать** 15.08.2023.

Ключевые слова:

сахарный диабет 1-го типа; инсулинотерапия; шприц-ручка; инсулиновая помпа; самоконтроль; трансплантация; стволовые клетки

The evolution of type 1 diabetes mellitus care

Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Kurmaev D.P., Lebedeva E.A., Galkin R.A. Samara State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 443099, Samara, Russian Federation

Diabetes mellitus is currently a common disease, which is characterized by a high level of disability and mortality from complications. Nowadays in Russia there are about 229 thousand people among the adult population suffer from type 1 diabetes mellitus (T1DM), and about 48 thousand people among children and adolescents. To reduce the risk of developing diabetic complications, it is necessary to achieve compensation for diabetes and maintain blood glucose levels in the target range. However, this is not an easy task. Treatment of T1DM significantly reduces the quality of life, so researchers from different countries are searching for new ways of T1DM treatment that could maintain optimal control of carbohydrate metabolism, while not reducing the quality of life of patients and not limiting them. Since the 1920s, the main treatment for T1DM has been insulin administration. Since then, insulin production technologies have improved. In 1946 NPH-insulin was obtained, and in the early 2000s insulin analogues (glargine and detemir) were produced. Also, an important aspect of treatment is the optimization of the method of insulin administration. The first insulin pen appeared in 1981. A smart Bluetooth-enabled insulin pen that records the amount and time of insulin administration, displays the last dose, and also transfers information to a special mobile application appeared in 2017. A real breakthrough in the treatment of T1DM was the development of an insulin pump – a programmable device that continuously delivers rapid-acting insulin. Such a device helps patients to achieve diabetes compensation and improve the quality of life.

A promising and fundamentally new method of treating T1DM is transplantation of the entire pancreas or part of it. However, in this case, lifelong immunosuppression is required, and there is also the problem of the availability of islet donors and cell survival after the procedure. The possibility of using stem cells as a source of α - and β -cells and growing islets in vitro is being considered. At the same time, 3D bioprinting technology will ensure the correct distribution of cells in the scaffold, which will help solve the problems of creating a natural environment for pancreatic islets with an extracellular matrix and a vascular network. Currently, work is underway to improve this technology.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Bulgakova S.V., Dolgikh Yu.A., Sharonova L.A., Kosareva O.V., Treneva E.V., Kurmaev D.P., Lebedeva E.A., Galkin R.A. The evolution of type 1 diabetes care. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 46–53. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-46-53> (in Russian)

Received 07.05.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Keywords:

type 1 diabetes mellitus; insulin therapy; syringe pen; insulin pump; self-control; transplantation; stem cells

Сахарный диабет (СД) был известен еще во II тысячелетии до н.э. В 30–90 гг. н.э. появился термин «диабет», отражающий один из важных симптомов заболевания – полиурию, и лишь в XVII в. он стал называться «сахарным» из-за сладкого вкуса мочи. В 1880 г. Л. Этьенн выделил 2 типа СД: легко поддающийся диетотерапии (*diabete gras*) и быстро прогрессирующий, резистентный ко всякому лечению (*diabete maigre*) [1]. В настоящее время СД считают наиболее распространенным эндокринным заболеванием. По данным регистра, количество больных СД в нашей стране составляет около 4,9 млн [2]. Из них с СД 1-го типа (СД1) – 229 тыс. взрослых и 48 тыс. детей и подростков [2]. СД1 – следствие аутоиммунной деструкции β -клеток поджелудочной железы, в связи с чем возникают абсолютная инсулиновая недостаточность и гипергликемия. Одна из главных проблем больных СД – возникновение сосудистых осложнений: ретинопатии,

нефропатии и невропатии, которые приводят к ранней инвалидизации и смерти пациентов. Для снижения рисков развития диабетических осложнений необходимо достижение компенсации СД1 и поддержание уровня глюкозы в крови в целевом диапазоне, что считается непростой задачей. Достижение адекватного гликемического контроля осложняется индивидуальной изменчивостью потребности в инсулине, особенно у детей и подростков. Риск гипогликемий также стал важным препятствием для оптимизации лечения, влияя на качество жизни и психологическое состояние пациентов [3, 4]. В настоящее время, к сожалению, лишь небольшая часть пациентов с СД1, особенно подростков и людей молодого возраста, достигают рекомендованных целевых показателей углеводного обмена [5, 6]. Данное заболевание характеризуется достаточно лабильным течением и поэтому требует соблюдения определенных рекомендаций по питанию, ежедневного

введения инсулина и частого самоконтроля глюкозы крови в течение дня. Все это, безусловно, накладывает определенные ограничения на жизнь пациентов и снижает ее качество. В связи с этим исследователями разных стран проводится поиск новых способов лечения СД1, которые могли бы поддерживать оптимальный контроль углеводного обмена, при этом не снижая качество жизни пациентов и не ограничивая их.

Открытие и эволюция инсулина

СД1 долгое время оставался смертельным заболеванием. Важным этапом борьбы с ним стало открытие инсулина. Это сделали ученые Фредерик Бантинг и Чарльз Бест при поддержке Джона Маклеода и Джеймса Коллипа в 1921 г. А уже в январе 1922 г. инсулин впервые был экспериментально введен мальчику 14 лет, страдающему СД1, с положительным эффектом [7]. За это открытие Фредерик Бантинг и профессор Маклеод в том же году получили Нобелевскую премию. Это событие кардинально изменило отношение к данной патологии. СД уже перестал быть приговором для пациентов, а инсулинотерапия стала использоваться при СД как 1-го, так и 2-го типа.

С тех пор препараты инсулина постоянно совершенствуются. Изначально инсулины были только животного происхождения. В 1946 г. с помощью технологии добавления к инсулину, полученному из поджелудочной железы крупного рогатого скота, протамина был получен НПХ-инсулин (НПХ – нейтральный протамин Хагедорна) – первый препарат пролонгированного инсулина. А в 1979 г. уже был получен человеческий инсулин. Для этого была проведена замена С-концевого аминокислотного остатка аланина в свином инсулине на остаток треонина с помощью реакции трансаминирования. Одновременно с этим путем генной инженерии был получен рекомбинантный инсулин человека в *E. coli*, а позже – с помощью дрожжевых культур *Saccharomyces cerevisiae* и *Pichia pastoris* [7–10]. В дальнейшем процесс развития инсулинов продолжился и в 2000 г. появился гларгин – первый пролонгированный аналоговый препарат инсулина. В 2005 г. был представлен детемир – второй аналог базального инсулина [11]. В настоящее время в практику врачей-эндокринологов вошли препараты II поколения аналогов базального инсулина – гларгин 300 ЕД/мл и деглудек [12, 13].

Способы введения инсулина

Помимо совершенствования фармакодинамики и фармакокинетики инсулинов, важный аспект лечения – оптимизация способа введения инсулина. В 1920-х гг. были испытаны различные способы, но все они были безуспешны. С тех пор основным методом применения инсулина считают подкожное введение. Конечно, стеклянные шприцы и стальные иглы, а также протирание мест инъекций промышленным спиртом (более чистой формой, чем хирургический спирт), которые были стандартным инъекционным оборудованием до середины 1970-х гг., уже ушли в прошлое [14]. Им на смену пришли одноразовые инсулиновые шприцы, а также инсулиновые шприц-ручки, которые впервые были представлены в 1981 г. [14]. Шприц-ручки позволяют делать инъекции инсулина одним нажатием кнопки. Они бывают одноразовыми (с предварительно заполненными картриджами)

или многоразовыми (со сменными инсулиновыми картриджами). Во всем мире введение инсулина с помощью шприца или шприц-ручки остается самым используемым методом лечения у большинства пациентов с СД1. Развитие современных технологий способствовало дальнейшей модернизации шприц-ручек. Так, в 2017 г. в США получила одобрение первая смарт-ручка со встроенным Bluetooth-соединением. Смарт-ручки могут записывать количество и время введения каждой дозы инсулина, отображать последнюю дозу, а также передавать информацию по беспроводной связи через Bluetooth в специальное мобильное приложение [15]. Кроме того, испанскими исследователями было разработано электронное устройство Insulclock, подключенное к инсулиновой шприц-ручке и связанное с приложением для смартфона. Insulclock отслеживает дату, время суток, дозу, тип инсулина, температуру и продолжительность инъекций инсулина. Информация хранится в памяти устройства и доступна для анализа пациентами и медицинскими работниками. Устройство Insulclock также имеет систему напоминаний с визуальными и звуковыми оповещениями, чтобы снизить риск пропуска инъекции инсулина [16].

Инсулиновая помпа

Настоящим прорывом в терапии СД1 стало внедрение устройств, осуществляющих непрерывную подачу инсулина ультракороткого действия – инсулиновых помп. Помпа представляет собой программируемое устройство с питанием от батареек, содержащее множество настроек, которые можно подобрать индивидуально для каждого человека. Врач может запрограммировать несколько параметров введения инсулина в зависимости от времени суток и в нескольких профилях для различных обстоятельств (например, во время болезни, при физической активности и т.д.). В профиле пользователя есть переменные базальные дозы для дня и ночи, предварительно запрограммированные соотношения углеводов/инсулина, а также отмечены чувствительность к инсулину и целевые диапазоны уровня глюкозы (калькуляторы болюсов) для облегчения расчета прандиальных и корректирующих болюсов. Расширенные болюсные профили могут включать немедленное и/или пролонгированное введение рассчитанной болюсной дозы для удовлетворения постпрандиальной потребности в инсулине, а также изменение базальной скорости при физической активности, которая обычно требует меньшего количества инсулина, или при болезни, когда требуется увеличение дозы [17, 18]. Инсулиновая помпа считается безопасным и эффективным вариантом лечения для всех возрастных групп, и ее использование неуклонно растет [19]. За десятилетия использования таких устройств было показано, что применение инсулиновых помп связано с улучшением гликемического контроля, более низкой частотой тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза [20, 21].

Способы самоконтроля гликемии

Для адекватной компенсации СД необходим ежедневный многократный самоконтроль уровня глюкозы в крови самим пациентом как перед приемом пищи, так и после. Частый са-

моконтроль гликемии значительно улучшает метаболический контроль и служит фундаментальным компонентом эффективного лечения и ежедневного ведения пациентов, получающих инсулинотерапию. Разработка небольших и простых в использовании глюкометров для применения в домашних условиях началась в 1980-х гг. Введение электрохимического принципа измерения уровня глюкозы в крови существенно изменило подход к лечению СД1, предоставив возможность пациенту самостоятельно измерять уровень глюкозы, контролировать и индивидуально корректировать дозы инсулина. Современные интеллектуальные глюкометры могут включать советников по болюсу для расчета доз инсулина, управляемый алгоритмом ответ на сообщение о каждом показателе глюкозы, и способны передавать данные по беспроводной сети врачу или родственнику пациента [22, 23].

Однако измерение глюкозы с помощью глюкометра имеет существенные недостатки, так как образцы крови берутся с перерывами, что не позволяет выявить текущие колебания уровня глюкозы в крови даже при частом выполнении. Следовательно, эпизоды гипер- и гипогликемии могут быть пропущены и не учтены при принятии решения об изменении терапии. Поэтому методика самоконтроля гликемии на этом не остановилась и продолжила свое развитие. Так появились системы для непрерывного мониторинга глюкозы (Continuous glucose monitor, CGM). Первое рандомизированное контролируемое исследование, демонстрирующее клинически значимое улучшение показателей углеводного обмена с использованием CGM в реальном времени у пациентов с СД1, было проведено D. Deiss и соавт. (2006) с использованием устройства Guardian RT (Medtronic MiniMed, Northridge, CA). Было выявлено, что применение данного метода контроля глюкозы крови улучшало гликемический контроль в течение 3 мес, что приводило к снижению гликированного гемоглобина (HbA1c) не менее чем на 1% у половины пациентов и не менее чем на 2% у четверти пациентов [24].

Такие системы в настоящее время состоят из одноразового датчика, который измеряет концентрацию глюкозы в интерстициальной жидкости (обычно с интервалом 1–5 мин), и передатчика, который отправляет и/или сохраняет значения датчика (обычно с интервалом 5–15 мин) в выделенный приемник и/или другие мобильные устройства (например, смартфон, смарт-часы, облачное хранилище, совместно используемое членами семьи) [25, 26]. Единственная в настоящее время одобренная имплантируемая система CGM имеет датчик, который полностью имплантируется под кожу и работает от 90 до 180 дней с визуализацией данных через устройство на теле [27]. Значения датчика CGM обычно узко коррелируют с концентрацией глюкозы в крови, когда она стабильна, со средней временной задержкой менее 5 мин. Однако во время эпизодов быстрых изменений уровня глюкозы, например после приема пищи с простыми углеводами или после физических упражнений, временная задержка может превышать 10 мин [28]. Эффективность и безопасность CGM была подтверждена в ряде клинических исследованиях [29–32]. Использование таких технологий позволило улучшить компенсацию СД1, снизить время гипогликемии, улучшить качество жизни [33]. Результаты этих исследований способствовали дальнейшему

развитию сенсорных технологий, которые стали более удобными, точными и доступными.

Отчеты данных непрерывного мониторинга глюкозы в крови в настоящее время значительно облегчают общение между врачом и пациентом. В дальнейшем CGM будут улучшаться и могут быть дополнены системами поддержки принятия решений и искусственным интеллектом, которые будут интегрировать поведенческие данные, выявлять проблемы и предлагать решения для улучшения компенсации СД. Так, уже сейчас имеется система поддержки принятия решений DreaMed Advisor Pro (Израиль), автоматизированные рекомендации которой существенно не отличаются от рекомендаций, данных врачами-эндокринологами в отношении коррекции дозирования инсулина [34].

Трансплантация поджелудочной железы и использование стволовых клеток

Принципиально новым подходом к лечению СД1 стали попытки трансплантации поджелудочной железы или ее части. Ранее успешность трансплантации островков поджелудочной железы составляла лишь 8%. Но все изменилось в 2000 г., когда A. Shapiro и соавт. (2000) сообщили о том, что у 7 пациентов с СД1 после инфузии достаточной массы островковых клеток на фоне иммуносупрессии без использования глюкокортикоидов наблюдались удовлетворительные показатели углеводного обмена как минимум в течение 1 года [35]. Такой способ лечения стал известен как эдмонтонский протокол. Он предполагает введение достаточно большого количества островков реципиенту. Трансплантация большого количества островков необходима для уменьшения риска потери β -клеток при неудачном приживлении, апоптозе или воспалении [36]. Однако в настоящее время трансплантация не решает всех проблем пациентов с СД1. Существуют определенные препятствия для ее повсеместного использования. Так, при проведении данной процедуры все равно требуется пожизненная иммуносупрессия, а также существует проблема наличия доноров островкового аппарата и выживаемости клеток после проведения процедуры. Кроме того, возможность обходиться без инсулина, которая наблюдается сразу после трансплантации, со временем снижается и пациентам вновь приходится возвращаться к инъекциям.

Еще один перспективный способ лечения СД1 – использование стволовых клеток (СК) как потенциального источника α - и β -клеток и их пересадка пациенту. СК способны трансформироваться в клетки всех зародышевых слоев (эктодерму, энтодерму или мезодерму) и имеют высокую скорость пролиферации, поэтому в теории они могут быть источником клеток любого типа [37, 38].

Существуют разные виды СК: эмбриональные, мезенхимальные и индуцированные плюрипотентные. Однако использование некоторых видов СК может иметь определенные трудности. Так, применение эмбриональных СК связано с этическими проблемами из-за их человеческого происхождения [39–41]. Также этот вид СК не может быть получен от самого пациента (кроме пациентов, появившихся с помощью методов экстракорпорального оплодотворения), в связи с чем их можно использовать только в виде аллотрансплантата, что требует

подавления иммунной системы пациента. Поэтому представляется целесообразным использовать СК взрослых пациентов, у которых наиболее часто используют мезенхимальные СК. Это веретенообразные клетки, изначально взятые как фибробласты [42] с экспрессированным набором специфических поверхностных белковых маркеров [43].

Мезенхимальные СК встречаются в жировой ткани [44], пуповине или пульпе зуба. Такие клетки можно получить непосредственно от больного, поэтому ретрансплантированные клетки будут обладать полной гистосовместимостью. В настоящее время ведутся работы по получению β -клеток из мезенхимальных СК [45, 46]. Существует 3 варианта применения мезенхимальных СК для лечения СД1. Первый вариант применения состоит в использовании клеток, полученных из мезенхимальных СК, которые смогут продуцировать инсулин и приводить к нормализации уровня глюкозы в крови. В ряде исследований было продемонстрировано, что клетки, продуцирующие инсулин, можно получить из мезенхимальных СК [45–48]. Второй вариант заключается в использовании недифференцированных клеток для получения β -клеток путем прямой трансдифференцировки *in vivo* уже после трансплантации. Однако этот подход изучался мало [49–51]. Было проведено 2 клинических исследования, в которых клетки – предшественники поджелудочной железы, полученные из мезенхимальных СК, сгенерированные *in vitro*, созревали в β -клетки после трансплантации [52, 53]. В результате наблюдалось увеличение концентрации С-пептида в сыворотке и улучшение уровня HbA1c. И, наконец, третий вариант применения мезенхимальных СК состоит в использовании недифференцированных для поддержания здоровья и выживания клеток островкового аппарата поджелудочной железы [54–56]. Мезенхимальные СК могут способствовать секреции факторов роста, защите от гипоксии и уменьшению воспаления [57–59].

Еще одним источником β -клеток могут быть индуцированные плюрипотентные СК. Это репрограммированные дифференцированные клетки, которые приобретают характеристики эмбриональных СК. Впервые такой вид СК был получен у мышей в 2006 г. японскими исследователями К. Takahashi и S. Yamanaka [60]. Их можно получить из клеток любого типа, поэтому они представляют большой интерес как неограниченные источники СК. Индуцированные плюрипотентные СК получают из таких легкодоступных источников клеток, как кожный трансплантат [61], периферическая кровь [62] или моча [63]. Также важно, что терапия на основе индуцированных плюрипотентных СК не ставит этических вопросов относительно их источника.

Кроме того, взрослые СК могут быть получены из самой поджелудочной железы. Отмечено, что экзокринные клетки поджелудочной железы, например эпителиальные клетки

протоков и ацинарные клетки, обладают потенциалом дифференцировки и могут рассматриваться как клетки – предшественники поджелудочной железы.

Однако недостаточно просто получить α - и β -клетки из любых СК. Важную роль играют взаимодействие клеток островков поджелудочной железы и их васкуляризация [64–66]. На данный момент предпринимаются попытки разработать функциональные *in vitro* модели панкреатических островков, в которых бы сохранялось клеточное микроокружение. Существует возможность культивирования и мониторинга клеток в проницаемой трехмерной среде. Объединение разных типов клеток друг с другом в биологически подходящих белковых гидрогелях позволяет формировать пространственные тканевые системы. Обеспечить правильное распределение клеток в каркасе позволяет технология 3D-биопечати. Благодаря такой технологии можно решить проблемы создания естественной среды для островков поджелудочной железы с внеклеточным матриксом и сосудистой сетью. В 2019 г. польскими исследователями была напечатана бионическая поджелудочная железа с полной сосудистой сетью с использованием панкреатических островков, биочернил с внеклеточным матриксом и эндотелиальных клеток. При этом островки внутри полученной бионической поджелудочной железы оказались жизнеспособными [67]. Таким образом, в будущем данная технология поможет создавать органы в полностью контролируемых условиях *in vitro*. Однако для широкого внедрения данной технологии не все вопросы еще решены и необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Заключение

С 1920-х гг. и по настоящее время непрерывно идет процесс совершенствования процесса лечения СД1. Разрабатываются более очищенные инсулины, модифицируются шприц-ручки, инсулиновые помпы и средства для самоконтроля. Прогресс в области фармакокинетики и фармакодинамики аналогов инсулина, а также способов доставки инсулина позволил разнообразить варианты заместительной инсулинотерапии, чтобы максимально приблизить ее к режиму физиологической секреции эндогенного инсулина. Появление цифровых технологий позволило сделать процесс лечения и самоконтроля СД более удобным как для пациента, так и для врача. Тем не менее, несмотря на все это, СД1 до сих пор остается одним из сложно контролируемых заболеваний, требующих постоянного наблюдения со стороны пациента. Развитие таких отраслей медицинской науки, как трансплантология и биоинженерия, представляется актуальным и, вероятно, в будущем поможет более эффективно бороться с СД1.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара, Российская Федерация:

Булгакова Светлана Викторовна (Svetlana V. Bulgakova)* – доктор медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой эндокринологии и гериатрии

E-mail: osteoporosis63@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-0027-1786>

* Автор для корреспонденции.

Долгих Юлия Александровна (Yuliya A. Dolgikh) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии
E-mail: yulyadoll@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6678-6411>

Шаронова Людмила Александровна (Lyudmila A. Sharonova) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

E-mail: l.a.sharonova@samsmu.ru

<https://orcid.org/0000-0001-8827-4919>

Косарева Ольга Владиславовна (Olga V. Kosareva) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии
E-mail: o.v.kosareva@samsmu.ru

<https://orcid.org/0000-0002-5754-1057>

Тренева Екатерина Вячеславовна (Ekaterina V. Treneva) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и гериатрии

E-mail: eka1006@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0003-0097-7252>

Курмаев Дмитрий Петрович (Dmitry P. Kurmaev) – ассистент кафедры эндокринологии и гериатрии

E-mail: geriatriy@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-4114-5233>

Лебедева Елена Алексеевна (Elena A. Lebedeva) – доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии

E-mail: endocrinolog63@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0001-6494-3778>

Галкин Рудольф Александрович (Rudolf A. Galkin) – доктор медицинских наук, профессор кафедры хирургических болезней № 1
E-mail: rg576@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0003-3665-3161>

ЛИТЕРАТУРА

1. Плаксин Н.С., Куприянова В.М., Богданова Т.М. Сахарный диабет: история открытия, осложнения, распространенность // Международный студенческий научный вестник. 2018. № 5. URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19223> (дата обращения 05.05.2023).
2. URL: <https://sd.diaregistry.ru/>
3. Jabbour G., Henderson M., Mathieu M.E. Barriers to active lifestyles in children with type 1 diabetes // *Can. J. Diabetes*. 2016. Vol. 40, N 2. P. 170–172.
4. Van Name M.A., Hilliard M.E., Boyle C.T. et al. Nighttime is the worst time: parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes // *Pediatr. Diabetes*. 2018. Vol. 19, N 1. P. 114–120.
5. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M. et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018 // *Diabetes Technol. Ther*. 2019. Vol. 21, N 2. P. 66–72.
6. Pettus J.H., Zhou F.L., Shepherd L. et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. Adult patients with type 1 diabetes: a real-world study // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, N 12. P. 2220–2227.
7. Аметов А.С., Пуговкина Я.В., Вовк П.С. Инсулинотерапия – история успеха длиной в век. Фокус на базальный инсулин // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 1. С. 26–33.
8. Goeddel D.V., Kleid D.G., Bolivar F., Heyneker H.L., Yansura D.G., Crea R. et al. Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin // *Proc. Natl Acad. Sci. USA*. 1979. Vol. 76. P. 106–110.
9. Miller W.L., Baxter J.D. Recombinant DNA – a new source of insulin // *Diabetologia*. 1980. Vol. 18. P. 431–436.
10. Cereghino G.P.L., Cregg J.M. Applications of yeast in biotechnology: protein production and genetic analysis // *Curr. Opin. Biotechnol*. 1999. Vol. 10. P. 422–427.
11. Окминян Г.Ф., Латышев О.Ю., Киселева Е.В., Касаткина Э.П., Самсонова Л.Н. Эволюция препаратов базального инсулина: от простого к сложному // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2021. Т. 10, № 1. С. 18–25.
12. Hirsch I.B., Juneja R., Beals J.M., Antalis C.J., Wright E.E. The Evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices // *Endocr. Rev*. 2020. Vol. 41, N 5. P. 733–755.
13. Pettus J., Santos Cavaiaola T., Tamborlane W.V., Edelman S. The past, present, and future of basal insulins // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2016. Vol. 32, N 6. P. 478–496.
14. Home P. The evolution of insulin therapy // *Diabetes Res. Clin. Pract*. 2021. Vol. 175. Article ID 108816.
15. Klonoff D.C., Aimbé F., Kerr D. Smart pens will improve insulin therapy // *J. Diabetes Sci. Technol*. 2018. Vol. 12, N 3. P. 551–553.
16. Gomez-Peralta F., Abreu C., Gomez-Rodríguez S. et al. A novel insulin delivery optimization and tracking system // *Diabetes Technol. Ther*. 2019. Vol. 21, N 4. P. 209–214.
17. Laffel L.M., Limbert C., Phelan H. et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes // *Pediatr. Diabetes*. 2018. Vol. 19, suppl. 27. P. 193–204.
18. Zaharieva D.P., McGaugh S., Pooni R., Vienneau T., Ly T., Riddell M.C. Improved open-loop glucose control with basal insulin reduction 90 minutes before aerobic exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion // *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42, N 5. P. 824–831.
19. Pozzilli P., Battelino T., Danne T. et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoconomics // *Diabetes Metab. Res. Rev*. 2016. Vol. 32, N 1. P. 21–39.
20. Misso M.L., Egberts K.J., Page M., O'Connor D., Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2010. Vol. 20, N 1. Article ID CD 005103.
21. Karges B., Schwandt A., Heidtmann B. et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes // *JAMA*. 2017. Vol. 318, N 14. P. 1358–1366.
22. Bollyky J.B., Bravata D., Yang J., Williamson M., Schneider J. Remote lifestyle coaching plus a connected glucose meter with certified diabetes educator support improves glucose and weight loss for people with type 2 diabetes // *J. Diabetes Res*. 2018. Vol. 2018. Article ID 3961730.
23. Christiansen M., Greene C., Pardo S. et al. A new, wireless-enabled blood glucose monitoring system that links to a smart mobile device: accuracy and user performance evaluation // *J. Diabetes Sci. Technol*. 2017. Vol. 11, N 3. P. 567–573.
24. Deiss D., Bolinder J., Riveline J.P. et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring // *Diabetes Care*. 2009. Vol. 29, N 12. P. 2730–2732.
25. Langendam M., Luijck Y.M., Hooft L., Devries J.H., Mudde A.H., Scholten R.J. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus // *Cochrane Database Syst. Rev*. 2012. Vol. 1, N 1. CD 008101.
26. Piona C., Dovc K., Mutlu G.Y. et al. Non-adjunctive flash glucose monitoring system use during summer-camp in children with type 1 diabetes: the free-summer study // *Pediatr. Diabetes*. 2018. Vol. 19, N 7. P. 1285–1293.
27. Deiss D., Itrace C., Carlson G., Tweden K.S., Kaufman F.R. Real-world safety of an implantable continuous glucose sensor over multiple cycles of use: a post-market registry study // *Diabetes Technol. Ther*. 2020. Vol. 22, N 1. P. 48–52.
28. Zaharieva D.P., Tursoy K., McGaugh S.M. et al. Lag time remains with newer real-time continuous glucose monitoring technology during aerobic exercise in adults living with type 1 diabetes // *Diabetes Technol. Ther*. 2019. Vol. 21, N 6. P. 313–321.
29. DeSalvo D.J., Miller K.M., Hermann J.M. et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: international comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative // *Pediatr. Diabetes*. 2018. Vol. 19, N 7. P. 1271–1275.

30. Dovc K., Cargnelutti K., Sturm A., Selb J., Bratina N., Battelino T. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes // *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2019. Vol. 147. P. 76–80.
31. Bergenstal R.M. Continuous glucose monitoring: transforming diabetes management by step // *Lancet.* 2018. Vol. 391, N 10 128. P. 1334–1336.
32. Kropff J., Choudhary P., Neupane S. et al. Accuracy and longevity of an implantable continuous glucose sensor in the PRECISE study: a 180-day, prospective, multicenter, pivotal trial // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, N 1. P. 63–68.
33. Polonsky W.H., Hessler D., Ruedy K.J. et al. The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with type 1 diabetes: further findings from the DIAMOND randomized clinical trial // *Diabetes Care.* 2017. Vol. 40, N 6. P. 736–741.
34. Nimri R., Ochs A.R., Pinsky J.E. et al. Decision support systems and closed loop // *Diabetes Technol. Ther.* 2019. Vol. 21, N 5. P. S 42–S 56.
35. Shapiro A.M.J., Lakey J.R.T., Ryan E.A. et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen // *N. Engl. J. Med.* 2000. Vol. 343, N 4. P. 230–238.
36. Docherty F.M., Sussel L. Islet regeneration: endogenous and exogenous approaches // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22, N 7. Article ID 3306.
37. Yang J., Liu H., Sun H., Wang Z., Zhang R., Liu Y. et al. construction of induced pluripotent stem cell line (ZZU0017-A) from the fibroblast cells of a female patient with CACNA1A mutation by unintegrated reprogramming approach // *Stem Cell Res.* 2020. Vol. 48. Article ID 101946.
38. Wobus A.M., Boheler K.R. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy // *Physiol. Rev.* 2005. Vol. 85, N 2. P. 635–678.
39. Klimanskaya I., Chung Y., Becker S., Lu S.J., Lanza R. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres // *Nature.* 2006. Vol. 444, N 7118. P. 481–485.
40. Baylis F. Human embryonic stem cell lines: the ethics of derivation // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2002. Vol. 24, N 2. P. 159–163.
41. Hovatta O., Stojkovic M., Nogueira M., Varela-Nieto I. European scientific, ethical, and legal issues on human stem cell research and regenerative medicine // *Stem Cells.* 2010. Vol. 28, N 6. P. 1005–1007.
42. Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V., Panasyuk A.F., Keiliss-Borok I.V. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues: cloning in vitro and retransplantation in vivo // *Transplantation.* 1974. Vol. 17, N 4. P. 331–340.
43. Sousa B.R., Parreira R.C., Fonseca E.A., Amaya M.J., Tonelli F.M.P., Lacerda S.M.S.N. et al. Human adult stem cells from diverse origins: an overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications // *Cytometry A.* 2014. Vol. 85, N 1. P. 43–77.
44. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J. et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies // *Tissue Eng.* 2001. Vol. 7, N 2. P. 211–228.
45. Prabakar K.R., Domínguez-Bendala J., Damaris Molano R., Pileggi A., Villate S., Ricordi C. et al. Generation of glucose-responsive, insulin-producing cells from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells // *Cell Transplant.* 2012. Vol. 21, N 6. P. 1321–1339.
46. Shivakumar S.B., Lee H.J., Son Y.B., Bharti D., Ock S.A., Lee S.L. et al. In vitro differentiation of single donor derived human dental mesenchymal stem cells into pancreatic β cell-like cells // *Biosci. Rep.* 2019. Vol. 39, N 5. Article ID BSR 20182051.
47. Kanafi M.M., Rajeshwari Y.B., Gupta S., Dadheech N., Nair P.D., Gupta P.K. et al. Transplantation of islet-like cell clusters derived from human dental pulp stem cells restores normoglycemia in diabetic mice // *Cytotherapy.* 2013. Vol. 15, N 10. P. 1228–1236.
48. Guo Q.S., Zhu M.Y., Wang L., Fan X.J., Lu Y.H., Wang Z.W. et al. Combined transfection of the three transcriptional factors, PDX-1, NeuroD 1, and MafA, causes differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into insulin-producing cells // *Exp. Diabetes Res.* 2012. Vol. 2012. Article ID 672013.
49. Lechner A., Yang Y.-G., Blacken R.A., Wang L., Nolan A.L., Habener J.F. No evidence for significant transdifferentiation of bone marrow into pancreatic-cells in vivo // *Diabetes.* 2004. Vol. 53, N 3. P. 616–623.
50. Choi J.B., Uchino H., Azuma K., Iwashita N., Tanaka Y., Mochizuki H. et al. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells // *Diabetologia.* 2003. Vol. 46, N 10. P. 1366–1374.
51. Ezquer F., Ezquer M., Contador D., Ricca M., Simon V., Conget P. The anti-diabetic effect of mesenchymal stem cells is unrelated to their transdifferentiation potential but to their capability to restore Th1/Th2 balance and to modify the pancreatic microenvironment // *Stem Cells.* 2012. Vol. 30, N 8. P. 1664–1674.
52. Dave S.D., Vanikar A.V., Trivedi H.L., Thakkar U.G., Gopal S.C., Chandra T. Novel therapy for insulin-dependent diabetes mellitus: infusion of in vitro-generated insulin-secreting cells // *Clin. Exp. Med.* 2015. Vol. 15, N 1. P. 41–45.
53. Thakkar U.G., Trivedi H.L., Vanikar A.V., Dave S.D. Insulin-secreting adipose-derived mesenchymal stromal cells with bone marrow-derived hematopoietic stem cells from autologous and allogeneic sources for type 1 diabetes mellitus // *Cytotherapy.* 2015. Vol. 17, N 7. P. 940–947.
54. Intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to treat type 1 diabetic mellitus in mice: an evaluation of grafted cell doses // *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018. Vol. 1083. P. 145–156.
55. Li L., Hui H., Jia X., Zhang J., Liu Y., Xu Q., Zhu D. Infusion with human bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves β -cell function in patients and non-obese mice with severe diabetes // *Sci. Rep.* 2016. Vol. 6. Article ID 37894.
56. Yaochite J.N.U., Caliar-Oliveira C., de Souza L.E.B., Neto L.S., Palma P.V.B., Covas D.T. et al. Therapeutic efficacy and biodistribution of allogeneic mesenchymal stem cells delivered by intrasplenic and intrapancreatic routes in streptozotocin-induced diabetic mice // *Stem Cell Res. Ther.* 2015. Vol. 6, N 1. P. 31.
57. Chen J., Chen J., Cheng Y., Fu Y., Zhao H., Tang M. et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect beta cells against hypoxia-induced apoptosis via MiR-21 by alleviating ER stress and inhibiting P38 MAPK phosphorylation // *Stem Cell Res. Ther.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 97.
58. Mesplès A., Majeed N., Zhang Y., Xiang H. Early immunotherapy using autologous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: preliminary results // *Med. Sci. Monit.* 2013. Vol. 19. P. 852–857.
59. Carlsson P.O., Schwarcz E., Korsgren O., le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells // *Diabetes.* 2015. Vol. 64, N 2. P. 587–592.
60. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors // *Cell.* 2006. Vol. 126, N 4. P. 663–676.
61. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors // *Cell.* 2007. Vol. 131, N 5. P. 861–872.
62. Okit K., Yamakawa T., Matsumura Y., Sato Y., Amano N., Watanabe A. et al. An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripotent stem cells from cord blood and peripheral blood cells // *Stem Cells.* 2013. Vol. 31, N 3. P. 458–466.
63. Xue Y., Cai X., Wang L., Liao B., Zhang H., Shan Y. et al. Generating a non-integrating human induced pluripotent stem cell bank from urine-derived cells // *PLoS One.* 2013. Vol. 8, N 8. Article ID e70573.
64. Moede T., Leibiger I.B., Berggren P.O. Alpha cell regulation of beta cell function // *Diabetologia.* 2020. Vol. 63, N 10. P. 2064–2075.
65. Adams M.T., Gilbert J.M., Hinojosa Paiz J., Bowman F.M., Blum B. Endocrine cell type sorting and mature architecture in the islets of langerhans require expression of roundabout receptors in β cells // *Sci. Rep.* 2018. Vol. 8, N 1. Article ID 10876.
66. Caicedo A. Paracrine and autocrine interactions in the human islet: more than meets the eye // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2013. Vol. 24, N 1. P. 11–21.
67. URL: <https://habr.com/ru/post/445020/>

REFERENCES

1. Plaksin N.S., Kupriyana V.M., Bogdanova T.M. Diabetes mellitus: history of discovery, complications, prevalence. *Mezhdunarodniy studentcheskiy nauchniy vestnik [International Student Scientific Bulletin]*. 2018; (5). URL: <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=19223> (date of access May 05, 2023). (in Russian)
2. URL: <https://sd.diaregistry.ru/>
3. Jabbour G., Henderson M., Mathieu M.E. Barriers to active lifestyles in children with type 1 diabetes. *Can J Diabetes.* 2016; 40 (2): 170–2.
4. Van Name M.A., Hilliard M.E., Boyle C.T., et al. Nighttime is the worst time: parental fear of hypoglycemia in young children with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19 (1): 114–20.
5. Foster N.C., Beck R.W., Miller K.M., et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019; 21 (2): 66–72.
6. Pettus J.H., Zhou F.L., Shepherd L., et al. Incidences of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis and prevalence of microvascular complications stratified by age and glycemic control in U.S. Adult patients with type 1 diabetes: a real-world study. *Diabetes Care.* 2019; 42 (12): 2220–7.
7. Ametov A.S., Pugovkina Ya.V., Vovk P.S. Insulin therapy is a century-long success story. Focus on basal insulin. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2021; 10 (1): 26–33. (in Russian)
8. Goeddel D.V., Kleid D.G., Bolivar F., Heyneker H.L., Yansura D.G., Crea R., et al. Expression in *Escherichia coli* of chemically synthesized genes for human insulin. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1979; 76: 106–10.
9. Miller W.L., Baxter J.D. Recombinant DNA – a new source of insulin. *Diabetologia.* 1980; 18: 431–6.
10. Cereghino G.P.L., Clegg J.M. Applications of yeast in biotechnology: protein production and genetic analysis. *Curr Opin Biotechnol.* 1999; 10: 422–7.
11. Okmynyan G.F., Latyshev O. Yu., Kiseleva E.V., Kasatkina E.P., Samsonova L.N. The evolution of basal insulin preparations: from simple to complex. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]*. 2021; 10 (1): 18–25. (in Russian)
12. Hirsch I.B., Juneja R., Beals J.M., Antalis C.J., Wright E.E. The Evolution of insulin and how it informs therapy and treatment choices // *Endocr. Rev.* 2020. Vol. 41, N 5. P. 733–755.
13. Pettus J., Santos Cavaioia T., Tamborlane W.V., Edelman S. The past, present, and future of basal insulins. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (6): 478–96.
14. Home P. The evolution of insulin therapy. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021; 175: 108816.
15. Klonoff D.C., Aime F., Kerr D. Smart pens will improve insulin therapy. *J Diabetes Sci Technol.* 2018; 12 (3): 551–3.

16. Gomez-Peralta F., Abreu C., Gomez-Rodriguez S., et al. A novel insulin delivery optimization and tracking system. *Diabetes Technol Ther.* 2019; 21 (4): 209–14.
17. Laffel L.M., Limbert C., Phelan H., et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2018: sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19 (suppl 27): 193–204.
18. Zaharieva D.P., McGaugh S., Pooni R., Vienneau T., Ly T., Riddell M.C. Improved open-loop glucose control with basal insulin reduction 90 minutes before aerobic exercise in patients with type 1 diabetes on continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabetes Care.* 2019; 42 (5): 824–31.
19. Pozzilli P., Battelino T., Danne T., et al. Continuous subcutaneous insulin infusion in diabetes: patient populations, safety, efficacy, and pharmacoeconomics. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016; 32 (1): 21–39.
20. Misso M.L., Egberts K.J., Page M., O'Connor D., Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010; 20 (1): CD 005103.
21. Karges B., Schwandt A., Heidtmann B., et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA.* 2017; 318 (14): 1358–66.
22. Bollyky J.B., Bravata D., Yang J., Williamson M., Schneider J. Remote lifestyle coaching plus a connected glucose meter with certified diabetes educator support improves glucose and weight loss for people with type 2 diabetes. *J Diabetes Res.* 2018; 2018: 3961730.
23. Christiansen M., Greene C., Pardo S., et al. A new, wireless-enabled blood glucose monitoring system that links to a smart mobile device: accuracy and user performance evaluation. *J Diabetes Sci Technol.* 2017; 11 (3): 567–73.
24. Deiss D., Bolinder J., Riveline J.P., et al. Improved glycemic control in poorly controlled patients with type 1 diabetes using real-time continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2009; 29 (12): 2730–2.
25. Langendam M., Luijck Y.M., Hooft L., Devries J.H., Mudde A.H., Scholten R.J. Continuous glucose monitoring systems for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 1 (1): CD 008101.
26. Piona C., Dovc K., Mutlu G.Y., et al. Non-adjunctive flash glucose monitoring system use during summer-camp in children with type 1 diabetes: the free-summer study. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19 (7): 1285–93.
27. Deiss D., Irace C., Carlson G., Tweden K.S., Kaufman F.R. Real-world safety of an implantable continuous glucose sensor over multiple cycles of use: a post-market registry study. *Diabetes Technol Ther.* 2020; 22 (1): 48–52.
28. Zaharieva D.P., Turksy K., McGaugh S.M., et al. Lag time remains with newer real-time continuous glucose monitoring technology during aerobic exercise in adults living with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther.* 2019; 21 (6): 313–21.
29. DeSalvo D.J., Miller K.M., Hermann J.M., et al. Continuous glucose monitoring and glycemic control among youth with type 1 diabetes: international comparison from the T1D Exchange and DPV Initiative. *Pediatr Diabetes.* 2018; 19 (7): 1271–5.
30. Dovc K., Cargnelutti K., Sturm A., Selb J., Bratina N., Battelino T. Continuous glucose monitoring use and glucose variability in pre-school children with type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 147: 76–80.
31. Bergenstal R.M. Continuous glucose monitoring: transforming diabetes management step by step. *Lancet.* 2018; 391 (10128): 1334–6.
32. Kropff J., Choudhary P., Neupane S., et al. Accuracy and longevity of an implantable continuous glucose sensor in the PRECISE study: a 180-day, prospective, multicenter, pivotal trial. *Diabetes Care.* 2017; 40 (1): 63–8.
33. Polonsky W.H., Hessler D., Ruedy K.J., et al. The impact of continuous glucose monitoring on markers of quality of life in adults with type 1 diabetes: further findings from the DIAMOND randomized clinical trial. *Diabetes Care.* 2017; 40 (6): 736–41.
34. Nimri R., Ochs A.R., Pinsky J.E., et al. Decision support systems and closed loop. *Diabetes Technol Ther.* 2019; 21 (S 1): S 42–56.
35. Shapiro A.M.J., Lakey J.R.T., Ryan E.A., et al. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med.* 2000; 343 (4): 230–8.
36. Docherty F.M., Sussel L. Islet regeneration: endogenous and exogenous approaches. *Int J Mol Sci.* 2021; 22 (7): 3306.
37. Yang J., Liu H., Sun H., Wang Z., Zhang R., Liu Y., et al. construction of induced pluripotent stem cell line (ZZU0017-A) from the fibroblast cells of a female patient with CACNA1A mutation by unintegrated reprogramming approach. *Stem Cell Res.* 2020; 48: 101946.
38. Wobus A.M., Boheler K.R. Embryonic stem cells: prospects for developmental biology and cell therapy. *Physiol Rev.* 2005; 85 (2): 635–78.
39. Klimanskaya I., Chung Y., Becker S., Lu S.J., Lanza R. Human embryonic stem cell lines derived from single blastomeres. *Nature.* 2006; 444 (7118): 481–5.
40. Baylis F. Human embryonic stem cell lines: the ethics of derivation. *J Obstet Gynaecol Can.* 2002; 24 (2): 159–63.
41. Hovatta O., Stojkovic M., Nogueira M., Varela-Nieto I. European scientific, ethical, and legal issues on human stem cell research and regenerative medicine. *Stem Cells.* 2010; 28 (6): 1005–7.
42. Friedenstein A.J., Chailakhyan R.K., Latsinik N.V., Panasyuk A.F., Keiliss-Borok I.V. Stromal cells responsible for transferring the microenvironment of the hemopoietic tissues: cloning in vitro and retransplantation in vivo. *Transplantation.* 1974; 17 (4): 331–40.
43. Sousa B.R., Parreira R.C., Fonseca E.A., Amaya M.J., Tonelli F.M.P., Lac- erda S.M.S.N., et al. Human adult stem cells from diverse origins: an overview from multiparametric immunophenotyping to clinical applications. *Cytometry A.* 2014; 85 (1): 43–77.
44. Zuk P.A., Zhu M., Mizuno H., Huang J., Futrell J.W., Katz A.J., et al. Multilineage cells from human adipose tissue: implications for cell-based therapies. *Tissue Eng.* 2001; 7 (2): 211–28.
45. Prabakar K.R., Domínguez-Bendala J., Damaris Molano R., Pileggi A., Vil- late S., Ricordi C., et al. Generation of glucose-responsive, insulin-producing cells from human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells. *Cell Transplant.* 2012; 21 (6): 1321–39.
46. Shivakumar S.B., Lee H.J., Son Y.B., Bharti D., Ock S.A., Lee S.L., et al. In vitro differentiation of single donor derived human dental mesenchymal stem cells into pancreatic β cell-like cells. *Biosci Rep.* 2019; 39 (5): BSR 20182051.
47. Kanafi M.M., Rajeshwari Y.B., Gupta S., Dadheech N., Nair P.D., Gupta P.K., et al. Transplantation of islet-like cell clusters derived from human dental pulp stem cells restores normoglycemia in diabetic mice. *Cytotherapy.* 2013; 15 (10): 1228–36.
48. Guo Q.S., Zhu M.Y., Wang L., Fan X.J., Lu Y.H., Wang Z.W., et al. Combined transfection of the three transcriptional factors, PDX-1, NeuroD 1, and MafA, causes differentiation of bone marrow mesenchymal stem cells into insulin-producing cells. *Exp Diabetes Res.* 2012; 2012: 672013.
49. Lechner A., Yang Y.-G., Blacken R.A., Wang L., Nolan A.L., Habener J.F. No evi- dence for significant transdifferentiation of bone marrow into pancreatic-cells in vivo. *Diabetes.* 2004; 53 (3): 616–23.
50. Choi J.B., Uchino H., Azuma K., Iwashita N., Tanaka Y., Mochizuki H., et al. Little evidence of transdifferentiation of bone marrow-derived cells into pancreatic beta cells. *Diabetologia.* 2003; 46 (10): 1366–74.
51. Ezquer F., Ezquer M., Contador D., Ricca M., Simon V., Conget P. The antidi- abetic effect of mesenchymal stem cells is unrelated to their transdifferentiation po- tential but to their capability to restore Th1/Th2 balance and to modify the pancreatic microenvironment. *Stem Cells.* 2012; 30 (8): 1664–74.
52. Dave S.D., Vanikar A.V., Trivedi H.L., Thakkar U.G., Gopal S.C., Chandra T. Novel therapy for insulin-dependent diabetes mellitus: infusion of in vitro-generated insulin- secreting cells. *Clin Exp Med.* 2015; 15 (1): 41–5.
53. Thakkar U.G., Trivedi H.L., Vanikar A.V., Dave S.D. Insulin-secreting adipose- derived mesenchymal stromal cells with bone marrow-derived hematopoietic stem cells from autologous and allogenic sources for type 1 diabetes mellitus. *Cytotherapy.* 2015; 17 (7): 940–7.
54. Intravenous infusion of human adipose tissue-derived mesenchymal stem cells to treat type 1 diabetic mellitus in mice: an evaluation of grafted cell doses. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1083: 145–56.
55. Li L., Hui H., Jia X., Zhang J., Liu Y., Xu Q., Zhu D. Infusion with human bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves β -cell function in patients and non- obese mice with severe diabetes. *Sci Rep.* 2016; 6: 37894.
56. Yaochite J.N.U., Caliri-Oliveira C., de Souza L.E.B., Neto L.S., Palma P.V.B., Covas D.T., et al. Therapeutic efficacy and biodistribution of allogeneic mesenchymal stem cells delivered by intrasplenic and intrapancreatic routes in streptozotocin-in- duced diabetic mice. *Stem Cell Res Ther.* 2015; 6 (1): 31.
57. Chen J., Chen J., Cheng Y., Fu Y., Zhao H., Tang M., et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes protect beta cells against hypoxia-induced apoptosis via MiR-21 by alleviating ER stress and inhibiting P38 MAPK phosphorylation. *Stem Cell Res Ther.* 2020; 11 (1): 97.
58. Mesples A., Majeed N., Zhang Y., Xiang H. Early immunotherapy using autolo- gous adult stem cells reversed the effect of anti-pancreatic islets in recently diagnosed type 1 diabetes mellitus: preliminary results. *Med Sci Monit.* 2013; 19: 852–7.
59. Carlsson P.O., Schwarcz E., Korsgren O., le Blanc K. Preserved β -cell function in type 1 diabetes by mesenchymal stromal cells. *Diabetes.* 2015; 64 (2): 587–92.
60. Takahashi K., Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell.* 2006; 126 (4): 663–76.
61. Takahashi K., Tanabe K., Ohnuki M., Narita M., Ichisaka T., Tomoda K., Ya- manaka S. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. *Cell.* 2007; 131 (5): 861–72.
62. Okit K., Yamakawa T., Matsumura Y., Sato Y., Amano N., Watanabe A., et al. An efficient nonviral method to generate integration-free human-induced pluripo- tent stem cells from cord blood and peripheral blood cells. *Stem Cells.* 2013; 31 (3): 458–66.
63. Xue Y., Cai X., Wang L., Liao B., Zhang H., Shan Y., et al. Generating a non- integrating human induced pluripotent stem cell bank from urine-derived cells. *PLoS One.* 2013; 8 (8): e70573.
64. Moede T., Leibiger I.B., Berggren P.O. Alpha cell regulation of beta cell func- tion. *Diabetologia.* 2020; 63 (10): 2064–75.
65. Adams M.T., Gilbert J.M., Hinojosa Paiz J., Bowman F.M., Blum B. Endocrine cell type sorting and mature architecture in the islets of langerhans require expression of roundabout receptors in β cells. *Sci Rep.* 2018; 8 (1): 10876.
66. Caicedo A. Paracrine and autocrine interactions in the human islet: more than meets the eye. *Semin Cell Dev Biol.* 2013; 24 (1): 11–21.
67. URL: <https://habr.com/ru/post/445020/>

Ситаглиптин с позиции современной клинической практики



Терехова А.Л.

Общество с ограниченной ответственностью «Клиника системной медицины», 119146, г. Москва, Российская Федерация

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью, вызванной дисфункцией β -клеток и инсулинорезистентностью соответствующих органов. Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) регулярно публикует данные о распространенности сахарного диабета. Прогрессирующий рост заболевания связан с широкой распространенностью избыточной массы тела, ожирения и метаболического синдрома. Уже более 15 лет в терапии пациентов с СД2 применяют ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). Данный класс препаратов зарекомендовал себя как эффективный и безопасный не только согласно данным клинических исследований III фазы, но и в ряде наблюдательных программ, т.е. в реальной клинической практике. Ситаглиптин – высокоселективный иДПП-4, который стал первым в группе иДПП-4, одобренных к применению у пациентов с СД2. Ранняя комбинированная терапия ситаглиптином + метформином считается патогенетически обоснованной, воздействующей на несколько звеньев патогенеза СД2 – дисфункцию β -клеток, гиперпродукцию глюкагона α -клетками, инсулинорезистентность. Помимо этого, терапия, включающая ситаглиптин, может оказывать длительное (в течение 10 лет) нефропротективное и протективное воздействие на β -клетки. Ингибиторы ДПП-4 эффективны в сочетании не только с метформином, но и с ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, улучшая показатели общей выживаемости и нивелируя нежелательные явления при терапии последними.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Терехова А.Л. Ситаглиптин с позиции современной клинической практики // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 54–57. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-54-57>

Статья поступила в редакцию 10.07.2023. **Принята в печать** 15.08.2023.

Ключевые слова:

сахарный диабет; β -клетки; глюкагон; α -клетки; инсулинорезистентность; иДПП-4; комбинированная терапия

Sitagliptin in real clinical practice today

Terekhova A.L.

Clinic of System Medicine, LLC, 119146, Moscow, Russian Federation

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is characterized by relative insulin deficiency caused by pancreatic β -cell dysfunction and insulin resistance in target organs. The International Diabetes Federation (IDF) publishes data on the prevalence of diabetes mellitus on a regular basis. The continuing progressive growth of the disease is associated with the high prevalence of overweight, obesity and metabolic syndrome. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (DPP-4i) are widely used for more than 15 years in clinical practice. This class of drugs has proven to be effective and safe not only according to data from phase III clinical trials, but also in a number of observational programs. Sitagliptin is a highly selective DPP-4i and first in class approved for clinical use in patients with T2DM. Early combination therapy of sitagliptin + metformin is pathogenetically substantiated, affecting several links in the pathogenesis of T2DM – β -cell dysfunction, hyperglucagonemia, insulin resistance. In addition, sitagliptin-based therapy, can have a long-term (for 10 years) renoprotective and β -cell protective effects. DPP-4i is not only a beneficial partner for metformin, but also for sodium-glucose transport protein 2 inhibitors, improving overall survival and decreasing adverse events on the sodium-glucose transport protein 2 inhibitors therapy.

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Terekhova A.L. Sitagliptin in real clinical practice today. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 54–7. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-54-57> (in Russian)

Received 10.07.2023. **Accepted** 15.08.2023.

Keywords:

diabetes mellitus; β -cells; glucagon; α -cells; insulinresistance; DPP-4i; combination therapy

Международная диабетическая федерация (International Diabetes Federation, IDF) на регулярной основе публикует данные о распространенности сахарного диабета. Прогрессирующий рост заболевания связан с широкой распространенностью избыточной массы тела, ожирения и метаболического синдрома среди населения [1].

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) характеризуется относительной инсулиновой недостаточностью, вызванной дисфункцией β -клеток и инсулинорезистентностью соответствующих органов [2]. На сегодняшний день хорошо известно, что у пациентов с СД2, с одной стороны, снижается секреция инсулина β -клетками, а с другой – неадекватно повышается секреция глюкагона α -клетками, что, в свою очередь, приводит к гиперпродукции глюкозы печенью.

Уже более 15 лет в терапии пациентов с СД2 применяют ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4). Данный класс препаратов зарекомендовал себя как эффективный и безопасный не только согласно данным клинических исследований III фазы, но и в ряде наблюдательных программ, т.е. в реальной клинической практике. Основным сахароснижающим эффектом препаратов достигается за счет ингибирования фермента ДПП-4, который разрушает инкретины, вырабатываемые в клетках кишечника в ответ на поступление пищи, содержащей углеводы – глюкагоноподобный пептид-1 и глюкозозависимый инсулиноотропный пептид [3].

Ситаглиптин – высокоселективный иДПП-4, который в группе иДПП-4 стал первым препаратом, одобренным к применению у пациентов с СД2. Препарат начинает действовать в течение 30 мин после приема и ингибирует активность ДПП-4 в течение 24 ч [4]. В России препарат был зарегистрирован в 2007 г. В ис-

следованиях с включением здоровых добровольцев, пациентов с СД2 и пациентов с ожирением без СД постпрандиальные уровни глюкагоноподобного пептида-1 и глюкозозависимого инсулиноотропного пептида на фоне приема ситаглиптина возрастали в 2–3 раза [5]. Согласно последней версии алгоритмов по терапии пациентов с СД Российской ассоциации эндокринологов, комбинация иДПП-4 + метформин на старте терапии СД2 имеет преимущества для долгосрочного гликемического контроля (сохранение инсулиносекретирующей функции) (рис. 1) [6].

Эффективность и безопасность комбинированной терапии ситаглиптин + метформин у пациентов с впервые выявленным СД2 изучалась в 2-летнем исследовании. В нем пациенты получали различные варианты старта терапии. Наиболее эффективной оказалась комбинированная терапия 100 мг ситаглиптина + 2000 мг метформина в сутки. Через 1 год терапии у пациентов среднее снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) относительно исходного составило 1,8%, к концу 2-го года (исходный уровень HbA1c – 8,6%) среднее снижение уровня HbA1c – 1,7% [7]. В этом контексте следует также отметить результаты программы «ДИА-ДА», в которой комбинированная терапия ситаглиптин + метформин привела к выраженному снижению уровня HbA1c (на 4,1% при исходном показателе $\geq 10,0\%$), снижению массы тела на 3,6 кг к 6-му месяцу терапии, а также к высокой удовлетворенности терапией как врачей, так и пациентов с СД [8].

Длительная эффективность в отношении сохранения гликемического контроля и нефропротективное действие ситаглиптина были продемонстрированы в 10-летнем исследовании, проведенном в Японии. В исследование были включены

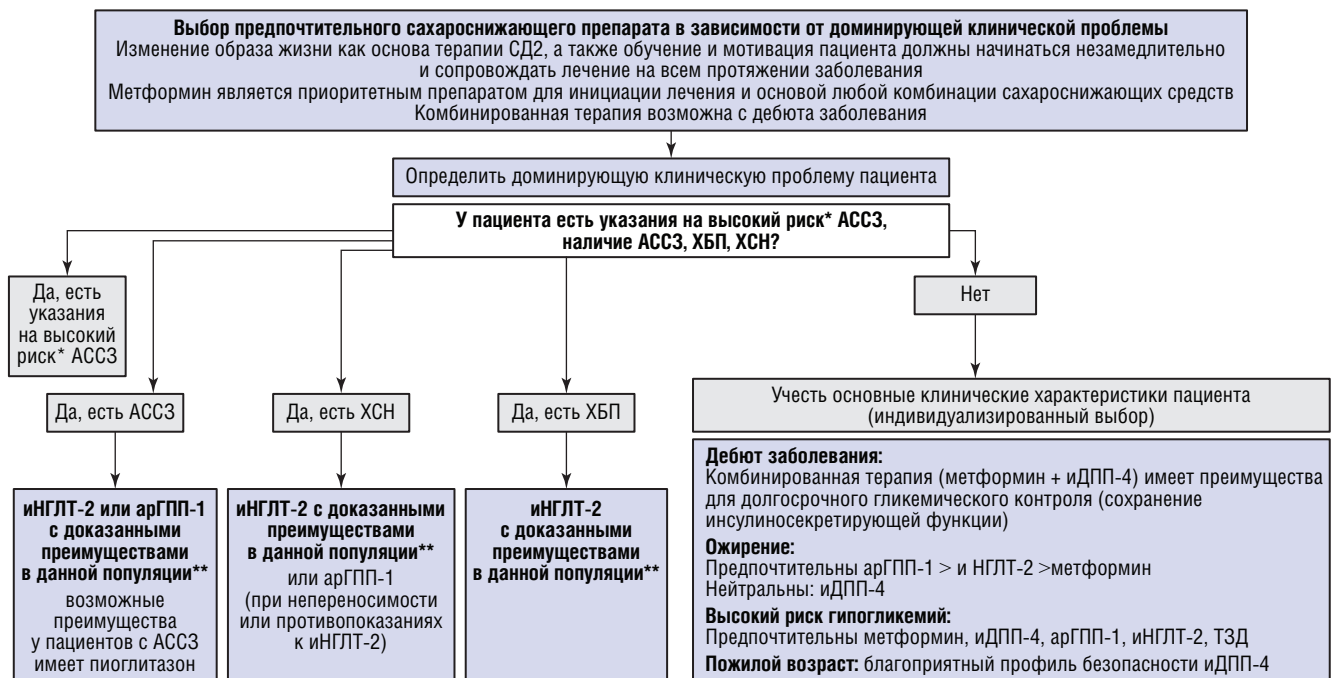


Рис. 1. Выбор предпочтительного сахароснижающего препарата в зависимости от доминирующей клинической проблемы [6]
* – указания на высокий риск АССЗ: возраст ≥ 55 лет с наличием 50% стеноза коронарных, каротидных артерий или артерий нижних конечностей либо гипертрофия левого желудочка; ** – см. таблицу, разд. 6.1.6.2 «Персонализация выбора сахароснижающих препаратов в зависимости от доминирующей клинической проблемы пациента» [6]. АССЗ – атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания; ХБП – хроническая болезнь почек; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; арГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; ТЗД – тиазолидиноны; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа.

60 пациентов с СД2 в возрасте от 20 до 75 лет, со средним уровнем HbA1c 6,5–8,0%, средним креатинином <1,2 мг/дл. Все пациенты были рандомизированы в 2 группы терапии: 1-я группа получала ситаглиптин в моно- или комбинированной терапии (группа ситаглиптина), 2-я – получала моно- или комбинированную терапию другими сахароснижающими препаратами (группа контроля). В группе ситаглиптина не наблюдалось статистически достоверных отличий по динамике массы тела, индексу массы тела, окружности талии от исходного состояния к 5-му и 10-му годам терапии. Терапия ситаглиптином приводила к статистически достоверному снижению уровней гликемии натощак, HbA1c, систолического и диастолического артериального давления через 6 мес терапии, далее данный эффект сохранялся на протяжении всего периода наблюдения. В группе ситаглиптина не выявлено статистически значимых изменений в отношении показателей липидного спектра крови (триглицериды, липопротеины низкой и высокой плотности, общий холестерин), однако зарегистрировано статистически достоверное снижение уровня высокочувствительного С-реактивного белка через 6 мес терапии, которое продолжалось в течение всего периода наблюдения, что свидетельствует о снижении воспаления на фоне применения препарата. Указанных изменений в группе контроля не было. В группе терапии ситаглиптином (рис. 2), в отличие от группы контроля (рис. 3), наблюдалось снижение отношения альбумин/креатинин мочи через 6 мес после начала приема ситаглиптина, и данный эффект возрастал в течение всего последующего периода наблюдения. Следует также отметить, что при этом не выявлено изменения скорости клубочковой фильтрации. Индекс инсулинорезистентности (Homeostatic model assessment of β -cell function, HOMA- β) улучшился в группе ситаглиптина через 24 мес наблюдения и продолжал расти на протяжении всего периода наблюдения, что свидетельствует об улучшении секреторной функции β -клеток. Индекс инсулинорезистентности (Homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR) оставался в пределах референсного диапазона в течение всего исследования. Таким образом можно заключить, что раннее назначение ситаглиптина пациентам с СД2 способно оказывать длительное нефропротективное и протективное воздействие на β -клетки [9].

Интересными на сегодняшний день можно считать результаты ретроспективного исследования, проведенного венгерскими учеными в 2020 г. Авторы в ходе своего исследования сделали нижеследующие выводы.

1. Терапия ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) ассоциируется с более низкими показателями общей смертности, госпитализации по причине сердечной недостаточности, риска онкологических заболеваний и распространенности инсульта в сравнении с терапией иДПП-4.

2. Добавление иНГЛТ-2 к иДПП-4 приводит к значительно более низким показателям общей смертности в сравнении с заменой иДПП-4 на иНГЛТ-2.

3. Добавление иНГЛТ-2 к терапии иДПП-4 в сравнении с заменой иДПП-4 на иНГЛТ-2 приводит к дополнительному снижению показателей общей смертности, а также к сниже-

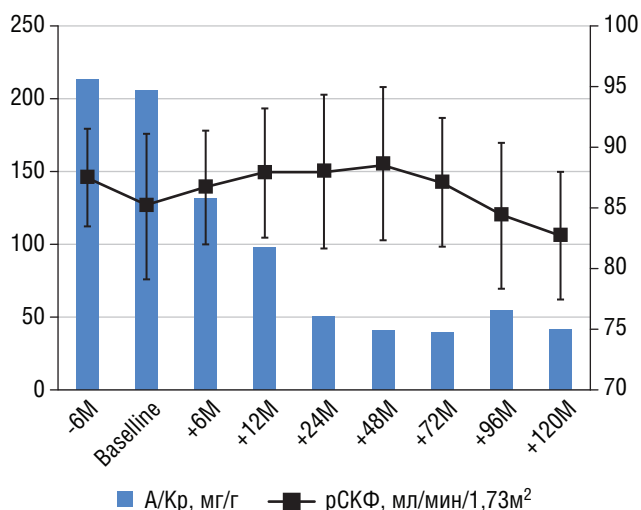


Рис. 2. Изменение отношения концентрации альбумина и креатинина (А/Кр) мочи и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в группе ситаглиптина в течение 10 лет наблюдения

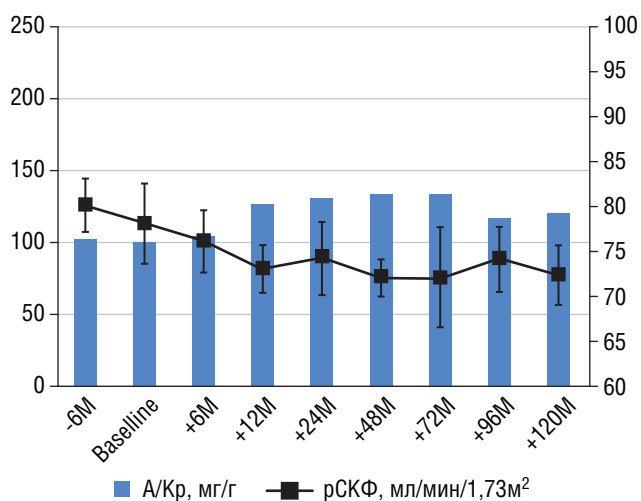


Рис. 3. Изменение отношения концентрации альбумина и креатинина (А/Кр) мочи и расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) в группе контроля в течение 10 лет наблюдения

нию рисков ампутаций нижних конечностей, возникающих на фоне терапии иНГЛТ-2. Результаты данного исследования демонстрируют эффекты различных вариантов замены терапии в реальной клинической практике и определяют дальнейшие перспективы для исследовательской работы в целях профилактики осложнений и предупреждения смертности у пациентов с СД [10].

В заключение хотелось бы отметить, что ранняя комбинированная терапия ситаглиптин + метформин считается патогенетически обоснованной, воздействующей на несколько звеньев патогенеза СД2 – дисфункцию β -клеток, гиперпродукцию глюкагона α -клетками, инсулинорезистентность. Помимо этого, терапия, включающая ситаглиптин, может оказывать длительное (в течение 10 лет) нефропротективное и протективное воздействие на β -клетки. иДПП-4 в сочетании с метформином и с иНГЛТ-2 улучшают показатели общей

выживаемости, нивелируя нежелательные явления при терапии последними.

Появление качественного генерика ситаглиптина препарата Ситадиаб® (производитель – ОАО «Гедеон Рихтер», Венгрия) делает его применение в широкой клинической практике

более доступным. Ситадиаб® выпускают в таблетках в дозировке 100 мг, 28 таблеток в упаковке. Препарат необходимо принимать 1 раз в сутки вне зависимости от приема пищи. Таблетка с риской, что позволяет ее делить при необходимости применения меньшей дозы препарата [11].

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Терехова Анна Леонтьевна (Anna L. Terekhova) – кандидат медицинских наук, врач-эндокринолог ООО «КСМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: terexova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1232-3099>

ЛИТЕРАТУРА

1. Diabetes Atlas 10th ed. International Diabetes Federation, 2021. Online version of IDF Diabetes Atlas. URL: www.diabetesatlas.org
2. Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. Type 2 diabetes // *Lancet*. 2017. Vol. 389, N 10 085. P. 2239–2251.
3. Cahn A., Cernea S., Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes // *Expert Opin. Emerg. Drugs*. 2016. Vol. 21, N 4. P. 409–419.
4. Goldstein B.J., Feinglos M.N., Luncford J.K., Johnson J., Williams-Herman D.E. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Care*. 2007. Vol. 30, N 8. P. 1979–1987.
5. Scott L.J. Sitagliptin: a review in type 2 diabetes // *Drugs*. 2017. Vol. 77. P. 209–224.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. Москва, 2023.
7. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes // *Diabetes Obes. Metab.* 2010. Vol. 12, N 5. P. 442–451.
8. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2-го типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да» // *Сахарный диабет*. 2010. № 3. С. 57–60.
9. Hattori S. Ten-year follow-up of sitagliptin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetol. Metab. Syndr.* 2021. Vol. 13. P. 1–7.
10. Sūto G., Molnár G.A., Rokszi G. et al. Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study // *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021. Vol. 9, N 1. Article ID e001765.
11. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Ситадиаб®. ЛП-№ (000724)-(PF-RU)-220422.

REFERENCES

1. Diabetes Atlas. 10th ed. International Diabetes Federation, 2021. Online version of IDF Diabetes Atlas. URL: www.diabetesatlas.org
2. Chatterjee S., Khunti K., Davies M.J. Type 2 diabetes. *Lancet*. 2017; 389 (10 085): 2239–51.
3. Cahn A., Cernea S., Raz I. An update on DPP-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Expert Opin Emerg Drugs*. 2016; 21 (4): 409–19.
4. Goldstein B.J., Feinglos M.N., Luncford J.K., Johnson J., Williams-Herman D.E. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30 (8): 1979–87.
5. Scott L.J. Sitagliptin: a review in type 2 diabetes. *Drugs*. 2017; 77: 209–24.
6. Dedov I.I., Shestakova M.V. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 11th issue. Moscow, 2023. (in Russian)
7. Williams-Herman D., Johnson J., Teng R., et al. Efficacy and safety of sitagliptin and metformin as initial combination therapy and as monotherapy over 2 years in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2010; 12 (5): 442–51.
8. Shestakova M.V. Experience with sitagliptin (the first DPP-4 inhibitor) application to the treatment of type 2 diabetes mellitus in the Russian Federation: results of the DIA-DA observation program. *Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]*. 2010; (3): 57–60. (in Russian)
9. Hattori S. Ten-year follow-up of sitagliptin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetol Metab Syndr*. 2021; 13: 1–7.
10. Sūto G., Molnár G.A., Rokszi G., et al. Risk of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitor and/or dipeptidyl peptidase-4 inhibitor: a nationwide study. *BMJ Open Diabetes Res. Care*. 2021; 9 (1): e001765.
11. Instructions for the medical use of the drug Sitadiab®. LP-No. (000724)-(RG-RU)-220422. (in Russian)

Уважаемые читатели!

19 апреля 2023 г. состоялась ежегодная научно-практическая конференция молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» в рамках VII Международного научного конгресса «Глобалистика-2023».

Доклады, подготовленные молодыми учеными, получили высокую оценку организаторов и жюри мероприятия. Представляем вашему вниманию тезисы победителей категории аспирантов и врачей, а также победителей постерной сессии.



Категория «аспиранты и врачи»

1-е место

Мишарова Алина Павловна – аспирант 3-го года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

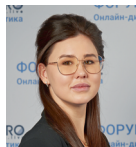
2-е место



Кованцев Сергей Дмитриевич – научный сотрудник, врач-хирург отделения экстренной хирургической помощи № 76 ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация



Слепухова Диана Витальевна – врач-хирург, аспирант кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация



Пичугина Наталья Владимировна – врач ультразвуковой диагностики, младший научный сотрудник ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация



Ковалева Мария Валерьевна – врач-хирург, клинический ординатор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация



Цыреторова Сэсэг Самбуевна – ассистент кафедры эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация



Васильева Валерия Александровна – научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва, Российская Федерация



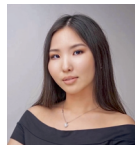
Пронин Евгений Вячеславович – врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация



Тимкина Наталья Владимировна – младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация



Тихомирова Полина Александровна – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация



Гоголева Сайына Петровна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация



Категория «постерные доклады»

1-е место

Вовк Полина Сергеевна – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

2-е место



Макаренко Ирина Валериевна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация



Калякина Надежда Ивановна – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация



3-е место

Первушина Елена Сергеевна – врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация



Давтян Лаура Меружановна – врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация



Братова Инна Назировна – клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Материалы ежегодной научно-практической конференции молодых ученых-медиков с международным участием «Трансляционная медицина: возможное и реальное» в рамках VII Международного научного конгресса «Глобалистика-2023»*

Подходы к терапии гестационного сахарного диабета в реальной клинической практике

Братова И.Н.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Исследование посвящено основному методу управления гестационным сахарным диабетом (ГСД), в основе которого лежит коррекция питания и лишь в небольшом проценте случаев необходима медикаментозная коррекция гипергликемии. На сегодняшний день проанализировано отсутствие специфических диетических рекомендаций, предусмотренных для беременных.

* Начало см. в журнале «Эндокринология: новости, мнения, обучение» № 2, 2023.

В ряде стран в случае неэффективности диетотерапии при ГСД, кроме инсулинотерапии, могут использоваться некоторые пероральные сахароснижающие препараты.

Ключевые слова: гестационный сахарный диабет; беременные; инсулинотерапия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Братова И.Н. Подходы к терапии гестационного сахарного диабета в реальной клинической практике // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 59–61.

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. **Принята в печать** 07.08.2023.

Approaches to gestational diabetes mellitus therapy in real clinical practice

Bratova I.N.

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

The study is dedicated to the main methods of gestational diabetes mellitus management, which is based on dietary intervention, and only in a small percentage of cases medical treatment of hyperglycemia is necessary. To date, the absence of specific dietary recommendations provided for pregnant women has been analyzed. In a number of countries in case of inefficiency of nutrition therapy for gestational diabetes mellitus, some oral hypoglycemic drugs can be used in addition to insulin therapy.

Keywords: gestational diabetes mellitus; pregnant women; insulin therapy

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Bratova I.N. Approaches to gestational diabetes mellitus therapy in real clinical practice. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 59–61. (in Russian)

Received 30.06.2023. **Accepted** 07.08.2023.

Цель исследования – оценить особенности лечения гестационного сахарного диабета (ГСД) в реальной клинической практике и выявить предикторы потребности в инсулинотерапии при ГСД.

Материал и методы

В исследование включены 510 беременных с ГСД, установленным на разных сроках гестации. Средний возраст женщин, которым был диагностирован ГСД, составил 32 (29; 36) года. Работа выполнена на базе роддома № 8 ГБУЗ «ГКБ им. В.П. Демидова ДЗМ» (Москва).

Результаты

По результатам проведенного нами исследования, диагноз ГСД часто выставлялся на достаточно ранних сроках беременности, медиана значений срока установления диагноза составила 14 (10; 25) нед гестации (минимум – 5 нед, максимум – 39 нед). Большинству обследованных беременных (47,5%) ГСД был установлен сразу после того, как их ставили на учет в женской консультации в I триместре (до 13 нед гестации включительно), во II триместре (14–26 нед гестации) – 33,3%. В 19,2% случаев диагноз был установлен в III триместре (≥ 27 нед гестации). Методы лечения ГСД в анализируемой группе: диетотерапия – 84,1% ($n=429$), инсулинотерапия – 15,9% ($n=81$), из них: терапия инсулином в базальном режиме – 10,2% ($n=52$); терапия инсулином в базис-болюсом режиме – 4,9% ($n=25$); терапия инсулином в болюсом режиме (перед приемами пищи) – 0,78% ($n=4$). При назначении инсулинотерапии во всех случаях использовались аналоги человеческого инсулина ультракороткого действия (аспарт) и длительного действия (детемир).

По данным нашего исследования, в 59 (72,8%) случаях инсулинотерапия была назначена беременным с более ранним дебютом ГСД, в 22 (27,2%) случаях инсулин назначали при развитии заболевания после 24-й недели гестации, однако при оценке связи срока манифестации ГСД с вероятностью назначения инсулина статистически значимая корреляция не отмечена ($p=0,59$, коэффициент V Крамера 0,02). В то же время было отмечено, что одним из значимых факторов, связанных с назначением инсулина в исследуемой группе, было наличие ожирения [коэффициент V Крамера 0,2, $p=0,01$, отношение шансов 1,97 (1,3; 3,1)]. Возраст женщин старше 30 лет также положительно коррелировал с вероятностью назначения инсулина [$p=0,02$, коэффициент V Крамера 0,1, отношение шансов 1,8 (1,1; 3,0)].

Заключение

Полученные нами данные частично совпадают с представленной в литературе информацией. Неэффективность диетотерапии и необходимость в инсулинотерапии при ГСД оказались связаны с некоторыми предрасполагающими факторами, такими как ранняя диагностика ГСД (<24 нед гестации), более старший возраст матери, избыточная масса тела женщины, предшествующий ГСД, семейный анамнез сахарного диабета.

Сведения об авторе

Братова Инна Назировна (Inna N. Bratova) – клинический ординатор кафедры эндокринологии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: Bratova.i@bk.ru

Научные руководители

Демидова Татьяна Юльевна (Tatiana Yu. Demidova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: t.y.demidova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

Ушанова Фатима Омариевна (Fatima O. Ushanova) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Москва, Российская Федерация
E-mail: fati_2526@mail.ru

Оценка показателей стабилотрии у пациентов с ожирением после проведения курса медицинской реабилитации

Васильева В.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 121099, г. Москва, Российская Федерация

Исследование посвящено изучению нарушения функции равновесия с помощью стабилотрии у взрослых пациентов с ожирением. Имеются данные, что при избыточной массе тела у людей снижается мышечная сила, что приводит к нарушениям двигательной функции и функции равновесия. Особый интерес представляет изучение влияния комплексных программ медицинской реабилитации на двигательные и координационные способности у людей с ожирением.

Ключевые слова: ожирение; кинезогидротерапия; реабилитация; стабилотрия; равновесие

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Васильева В.А. Оценка показателей стабилотрии у пациентов с ожирением после проведения курса медицинской реабилитации // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 61–62.

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. **Принята в печать** 07.08.2023.

Evaluation of stabilometric indicators in patients with obesity after a course of medical rehabilitation

Vasileva V.A.

National Medical Research Center of Rehabilitation and Balneology, 121099, Moscow, Russian Federation

The research is dedicated to the study of impaired balance using stabilometry in adult patients with obesity. There is evidence that overweight people have decreased muscle strength, which leads to motor and balance impairment. Of particular interest is the study of the effect of complex medical rehabilitation programs on motor and coordination abilities in obese individuals.

Keywords: obesity; kinesis hydrotherapy; rehabilitation; stabilometry; balance

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Vasileva V.A. Evaluation of stabilometric indicators in patients with obesity after a course of medical rehabilitation. Endocrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 61–2. (in Russian)

Received 30.06.2023. **Accepted** 07.08.2023.

Цель исследования – изучить влияние нового комплексного метода лечебной физкультуры с включением балансотерапии с биологической обратной связью и кинезогидротерапии на двигательные способности и функцию равновесия у пациентов с ожирением после завершения лечения и в отдаленном периоде.

Материал и методы

В исследование были включены 80 пациентов (мужского и женского пола) в возрасте от 40 до 65 лет с индексом массы тела ≥ 30 кг/м². Методом простой рандомизации всех пациентов разделили на 2 группы – основную (1-я группа) и группу сравнения (2-я группа). Пациенты обеих групп прошли 2-недельный курс медицинской реабилитации на фоне низкокалорийной диеты. Пациенты 1-й группы прошли лечение с использованием нового комплекса реабилитации, включающего 4 метода лечебной физкультуры: 1) балансотерапию (сенсомоторную тренировку) на тренажере с биологической обратной связью Стабилан (ЗАО «ОКБ Ритм», Россия), ежедневно, дли-

тельностью по 15–20 мин, курсом 10 процедур; 2) групповые занятия кинезогидротерапией в бассейне с пресной водой температурой 28–30 °С, ежедневно, длительностью 30 мин, курсом 10 процедур; 3) групповые занятия специальным комплексом лечебной гимнастики в зале, включающем общеразвивающие упражнения, специальные дыхательные упражнения, упражнения для мышц брюшного пресса, укрепления осанки и корпуса, ежедневно, длительностью 30 мин, курсом 10 процедур; 4) аэробные упражнения на велотренажере или беговой дорожке (в зависимости от индивидуальных показаний) ежедневно длительностью по 25–30 мин, курсом 10 процедур. Пациенты 2-й группы проходили лечение только с использованием занятий аэробными упражнениями и лечебной гимнастикой в зале по той же методике и с тем же количеством процедур, что и в основной группе. Динамическое наблюдение проводили исходно и через 14 дней.

Результаты

В результате проведенной рандомизации 80 пациентов, включенных в исследование, в основную группу вошли 40 человек с ожирением (11 мужчин и 29 женщин). Группу сравнения составили также 40 пациентов с ожирением (5 мужчин и 35 женщин). По своим исходным характеристикам группы были равнозначны и статистически не различались ($p>0,05$) ни по одному из вышеуказанных показателей. Согласно полученным результатам, в 1-й группе мы получили данные об улучшении показателей на 14-й день исследования по разбросу по фронтالي ($p=0,028$) и по сагиттالي ($p=0,043$). Также достоверно улучшились показатели в 1-й группе по изменению площади эллипса ($p=0,018$). Во 2-й группе не получено достоверных подтверждений по улучшению показателей стабиллометрии через 14 дней.

Заключение

Новая комплексная программа способствует улучшению параметров статического равновесия по данным стабиллометрии в сравнении со стандартным методом реабилитации.

Сведения об авторе

Васильева Валерия Александровна (Valeriia A. Vasileva) – научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: valeri08.00@bk.ru
<https://orcid.org/0000-0002-6526-4512>

Научный руководитель

Марченкова Лариса Александровна (Larisa A. Marchenkova) – доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, заведующий отделом соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия ФГБУ «НМИЦ РК» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Комплексная диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического анализа

Вовк П.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

В ходе исследования был проведен комплексный диагностический анализ данных 53 пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. В общепринятый диагностический перечень также входила молекулярно-генетическая оценка наличия мутаций генов. По результатам исследования наличие мутаций генов *NRAS*, *KRAS* показало численное преимущество у пациентов с доброкачественными узловыми образованиями, в том числе с фолликулярной аденомой щитовидной железы. Мутации гена *BRAF* были зафиксированы у пациентов с такими диагнозами, как узловое коллоидное зоб, папиллярный рак, первично-множественный синхронный рак (фолликулярная карцинома щитовидной железы, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы).

Результаты исследования проиллюстрировали возможности использования молекулярно-генетического анализа в качестве дополнительного метода в рамках комплексной диагностики узловых образований щитовидной железы у пациентов, в том числе с целью дифференциальной диагностики фолликулярных опухолей.

Ключевые слова: щитовидная железа; узловое образование щитовидной железы; диагностика; молекулярно-генетическое исследование

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Вовк П.С. Комплексная диагностика узловых образований щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического анализа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 62–64.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-62-64>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. Принята в печать 07.08.2023.

Comprehensive diagnosis of thyroid nodules using molecular genetic analysis

Vovk P.S.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

In the course of the study, a comprehensive diagnostic analysis of data from 53 patients with thyroid nodular disease was performed. The conventional diagnostic list also included molecular genetic testing of the presence of gene mutations. According to the results of the study, the presence of mutations of *NRAS*, *KRAS* genes showed a numerical advantage in patients with benign nodules, including follicular thyroid adenoma. *BRAF* gene mutations have been reported in patients with diagnoses such as nodular colloid goiter, papillary cancer, synchronous multiple primary cancer: follicular thyroid carcinoma, papillary thyroid microcarcinoma.

The results of the study illustrated the possibilities of using molecular genetic analysis as an additional method within the framework of complex diagnostics of patients with thyroid nodules, including for the purpose of differential diagnostics of follicular tumours.

Keywords: thyroid; thyroid nodules; diagnosis; molecular genetic testing

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Vovk P.S. Comprehensive diagnosis of thyroid nodules using molecular genetic analysis. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 62–4. (in Russian)

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-62-64> (in Russian)

Received 30.06.2023. **Accepted** 07.08.2023.

Ряд диагностических возможностей узловых образований щитовидной железы весьма широк, однако до сих пор возникают споры и вопросы в точности постановки диагноза на диагностическом этапе. Все больший интерес в настоящее время уделяют целесообразности использования генетического тестирования в качестве диагностического метода исследования, в том числе и в тиреологии. Поиск ассоциированных генов, мутаций и различных маркеров может привести к необходимости усовершенствования точности постановки диагноза и персонализации стратегии терапии.

Цель – усовершенствование и развитие персонализации подхода в комплексной диагностике узловых образований щитовидной железы с использованием молекулярно-генетического анализа.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 53 пациента с узловыми образованиями щитовидной железы, у которых была проведена комплексная лабораторно-инструментальная диагностика на предоперационном этапе, а также оценка наличия мутаций ряда генов с помощью молекулярно-генетического исследования по данным гистологического материала пациентов, получивших хирургическое лечение. Все испытуемые проходили обследование на базе клиники ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Пациенты соответствовали критериям включения по наличию одного или нескольких узловых образований щитовидной железы, соответствующих категориям 2–5 по классификации Европейской системы описания и оценки образований щитовидной железы (EU-TIRADS).

У всех пациентов была проведена оценка наличия предрасполагающих факторов развития узлового процесса щитовидной железы на основании данных анамнеза, результатов лабораторных, инструментальных исследований, а также исследования на носительство мутаций генов *BRAF*, *NRAS* и *KRAS*.

Результаты

Гендерное преимущество среди испытуемых имели женщины ($n=47$). Численное преимущество было у пациентов среднего возраста – 47% ($n=25$), а самой немногочисленной возрастной группой оказались пациенты старческого возраста – 3,8% ($n=2$).

Среди женщин сопутствующий диагноз миомы матки был в анамнезе у 7 пациенток. У 8 пациентов анамнез был отягощен онкологической патологией, включая 5 случаев рака молочной железы, а также кожи туловища, шейки матки, почки и предстательной железы.

У 7 (13%) пациентов имелся наследственный риск развития узлового зоба, в том числе отягощенная наследственность по раку щитовидной железы.

Пациенты прошли комплекс лабораторно-инструментальных исследований, в том числе оценку уровня кальцитонина сыворотки крови. При этом у 2 человек уровень кальцитонина превышал референсные значения. Также выявлено повышение ряда лабораторных показателей в предоперационном периоде: тиреоглобулин – 41,5% ($n=22$), антитела к тиреопероксидазе – 28% ($n=15$), антитела к тиреоглобулину – 15% ($n=8$).

У всех пациентов определяли наличие мутаций генов *KRAS*, *NRAS*, *BRAF* в ткани щитовидной железы методом полимеразной цепной реакции в реальном времени. Биологическим материалом для экстракции геномной дезоксирибонуклеиновой кислоты послужило 10 мг нативной ткани из образования щитовидной железы. При сопоставлении результатов генетического анализа с данными послеоперационного гистологического исследования были получены следующие результаты: наличие мутации гена *KRAS* было отмечено у 5 пациентов с диагнозом «коллоидный узловой зоб», а также у 4 пациентов с фолликулярной аденомой щитовидной железы. При этом у 1 пациента с папиллярным раком отмечался сомнительный результат наличия мутации данного гена.

Мутация гена *NRAS* была зафиксирована у 5 пациентов с коллоидным зобом и у 6 пациентов с фолликулярной аденомой щитовидной железы. У пациентов с папиллярным раком отмечался 1 достоверный случай мутации данного гена и 1 сомнительный результат.

При этом в 4 случаях у пациентов с фолликулярной аденомой отмечалось сочетание мутаций генов *KRAS* и *NRAS*.

Мутации гена *BRAF* оказались самыми немногочисленными и показали следующие результаты: 1 сомнительный случай у пациента с коллоидным зобом, 1 случай при папиллярном раке, а также 1 – при первично-множественном синхронном раке (фолликулярная карцинома щитовидной железы, папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, pTm1bNoMo, I стадия).

Заключение

Молекулярно-генетическое исследование в комплексе с общепризнанными методами диагностики узлового зоба может иметь глобальное значение в тактике ведения пациентов с узловыми образованиями щитовидной железы. Данный метод позволяет с большей точностью установить верный диагноз на раннем этапе диагностики и выбрать рациональный метод лечения, а также дифференцировать фолликулярные опухоли, что стало одной из ведущих нерешенных проблем современной диагностики узлов щитовидной железы.

Сведения об авторе

Вовк Полина Сергеевна (Polina S. Vovk) – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: polina.vovk95@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7295-9267>

Научный руководитель

Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov) – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: alexander.ametov@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Коррекция липотоксичности ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа

Гоголева С.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Дисфункция жирового обмена, в том числе нарушение синтеза и выработки адипокинов, ожирение и т.д. ведут к развитию инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа.

Целью данного исследования была оценка эффективности терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в коррекции нарушений как углеводного, так и жирового обмена у пациентов с декомпенсированным сахарным диабетом 2-го типа.

Ключевые слова: адипокины; дапаглифлозин; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2; жировая ткань; метаболически нездоровое ожирение

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Для цитирования: Гоголева С.П. Коррекция липотоксичности ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 64–65.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-64-65>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. **Принята в печать** 07.08.2023.

Lipotoxicity treatment with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes therapy

Gogoleva S.P.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

Dysfunction of lipid metabolism, including impaired synthesis and production of adipokines, and obesity lead to the insulin resistance development and type 2 diabetes mellitus. The main purpose of this study is to evaluate the effectiveness of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors therapy in treatment of both carbohydrate and lipid metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: adipokines; dapagliflozin; iSGLT2; adipose tissue; metabolically unhealthy obesity

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Gogoleva S.P. Lipotoxicity treatment with SGLT2 inhibitors in type 2 diabetes therapy. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 64–5. (in Russian)

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-64-65> (in Russian)

Received 30.06.2023. **Accepted** 07.08.2023.

Если раньше основной парадигмой лечения сахарного диабета (СД) считалась компенсация углеводного обмена, современные алгоритмы рекомендуют достижение индивидуальных целевых значений гликемии. Также большое внимание уделяется кардио- и ренопротективным свойствам препаратов. Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ2) имеют доказанную эффективность в снижении общей смертности пациентов до 32%, а также в снижении частоты возникновения основных сердечно-сосудистых событий на 11%. При этом иНГЛТ-2 обладают умеренным влиянием на углеводный обмен. Вопрос, какие механизмы лежат в основе этих явлений, все еще мало изучен.

Цель данного исследования – оценка эффективности дапаглифлозина в коррекции липотоксичности.

Материал и методы

60 пациентов с подтвержденным диагнозом СД 2-го типа и повышенной массой тела или ожирением в течение 6 мес получали дапаглифлозин в дозировках 5 и 10 мг в дополнение к уже проводимой терапии. Динамику углеводного обмена оценивали путем измерения гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Исследование динамики липидного обмена включало измерение уровней общего холестерина, липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов, липопротеина (а), малой атерогенной субъединицы ЛПНП (sЛПНП). Для оценки состояния жирового обмена использовали измерение индекса массы тела (ИМТ), биоимпедансное сканирование состава тела и исследование уровней адипонектина, лептина, иризина, интерлейкина-6 (ИЛ-6) в крови.

Результаты

Было выявлено снижение уровня HbA_{1c} в среднем на 0,6%. Также отмечено статистически значимое снижение уровней общего холестерина, триглицеридов и ЛПНП ($p=0,001$). Масса тела пациентов снизилась на $3,3\pm 1,6$ кг ($p<0,05$), жировая масса уменьшилась на $3,0\pm 1,1$ кг ($p=0,001$), что коррелировало с уменьшением уровня лептина на $0,7\pm 3,5$ нг/мл ($p=0,073$) и увеличением уровней адипонектина и иризина на $1,6\pm 2,8$ и $13,3\pm 9,7$ нг/мл соответственно ($p<0,05$ для обоих показателей).

Заключение

Дапаглифлозин способствовал на первый взгляд незначительному снижению уровня HbA_{1c}, однако обращало на себя внимание улучшение показателей жирового обмена. Тенденция к снижению уровней лептина и ИЛ-6, а также к повышению уровней иризина и адипонектина коррелирует с уменьшением площади висцерального жира и увеличением площади мышечной ткани, что предполагает возможность перехода метаболически нездорового в метаболически здоровое ожирение. Также обращает на себя внимание положительная динамика показателей липидного обмена. Механизмы в основе данных эффектов до сих пор остаются неизученными и требуют дальнейшего исследования.

Сведения об авторе

Гоголева Сайына Петровна (Saiyuna P. Gogoleva) – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: saina.gogoleva@inbox.ru

<https://orcid.org/0000-0002-7371-6726>

Усовершенствованный алгоритм диагностики фолликулярной опухоли щитовидной железы

Кованцев С.Д.¹, Слепухова Д.В.², Пичугина Н.В.¹, Ковалева М.В.²

¹ Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, г. Москва, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

В последние десятилетия отмечается постоянный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями щитовидной железы. Диагностика карциномы щитовидной железы шагнула вперед из-за введения в широкую практику тонкоигольной аспирации.

рациональной биопсии с классификацией цитологического материала по системе Bethesda. Однако выявление в цитологическом материале фолликулярной опухоли (категория IV по Bethesda) остается серой зоной диагностики, так как не позволяет достоверно классифицировать материал как доброкачественный или злокачественный. Предложенный алгоритм дооперационного обследования позволяет увеличить диагностику злокачественных образований щитовидной железы и выделить оптимальную для оперативного вмешательства группу пациентов.

Ключевые слова: фолликулярная опухоль; щитовидная железа; гипопаратиреоз; парез гортанного нерва; рак щитовидной железы

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Кованцев С.Д., Слепухова Д.В., Пичугина Н.В., Ковалева М.В. Усовершенствованный алгоритм диагностики фолликулярной опухоли щитовидной железы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 65–67. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-65-67>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. **Принята в печать** 07.08.2023.

Modified algorithm for diagnosing of follicular thyroid tumor

Covantsev S.D.¹, Slepukhova D.V.², Pichugina N.V.¹, Kovaleva M.V.²

¹ City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, Moscow Health Department, 125284, Moscow, Russian Federation

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

Recently, there has been a constant increase in the incidence of malignant thyroid neoplasms. However, the detection of a follicular tumor in the cytological material (category IV according to Bethesda) remains a gray zone of diagnosis, because it does not allow to classify the material as benign or malignant. The proposed algorithm for preoperative examination makes it possible to diagnose malignant tumors of the thyroid gland and select the optimal group of patients for surgical treatment.

Keywords: follicular tumor; thyroid gland; hypoparathyroidism; laryngeal nerve paresis; thyroid cancer

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Covantsev S.D., Slepukhova D.V., Pichugina N.V., Kovaleva M.V. Modified algorithm for diagnosing of follicular thyroid tumor. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 65–7. (in Russian) DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-65-67> (in Russian)

Received 30.06.2023. **Accepted** 07.08.2023.

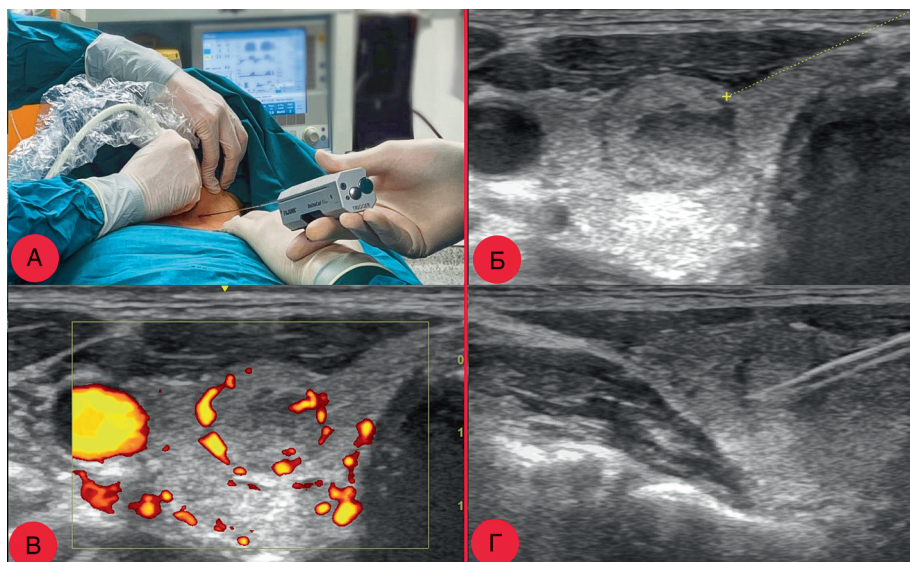
Цель – оценить эффективность диагностики нового алгоритма обследования при фолликулярных опухолях щитовидной железы.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 155 пациентов с предоперационным диагнозом «фолликулярная опухоль» (Bethesda IV), проходивших лечение с 2020 по 2022 г. в ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ. Средний возраст пациентов составил 44,6±15,2 года, из них 31 мужчина и 124 женщин. Средние размеры образования составили 19,96±9,82 на 16,73±8,76 и 16,51±8,58 мм. Тиреоидэктомия была выполнена в 46 случаях, а гемитиреоидэктомия – в 109. В 20 случаях в предоперационном периоде выполнялась трепанобиопсия щитовидной железы. Всем пациентам трепанобиопсия выполнялась под ультразвуковым (УЗ) контролем с обязательной оценкой кровоснабжения в режиме цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии (см. рисунок, А–Г). Манипуляция проводилась по срединной линии шеи через перешеек щитовидной железы. Забор материала проводился минимум из 2 участков: один – через ткань опухоли, второй – по краю опухоли с захватом капсулы иглой 18G. При выявлении подозрительного в отношении малигнизации участка образования выполнялись дополнительные биопсии. Хирургическое вмешательство дополнялось центральной лимфодиссекцией в 8 случаях. Всем пациентам выполнялось срочное гистологическое исследование на свежемороженых срезах. После операции оценивался уровень общего и ионизированного кальция у пациентов. Всех пациентов осматривал врач-оториноларинголог с обязательным выполнением непрямой ларингоскопии для оценки подвижности голосовых связок. Анализ полученных данных проводился с использованием статистической программы SPSS (IBM Statistics) с помощью тестов Колмогорова–Смирнова и Краскела–Уоллиса. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

При анализе полученных результатов лечения больных злокачественные новообразования были выявлены в 20 случаях (12,9%), из которых в 6 (3,87%) встречались микрокарциномы в контралатеральной доле или перешейке. Папиллярный рак был выявлен у 11 (7,09%) пациентов, инкапсулированный вариант папиллярного рака – у 3 (1,94%), фолликулярный вариант папиллярного рака – у 2 (1,29%), минимально инвазивный фолликулярный рак – у 3 (1,94%) и метастаз светлоклеточного рака почки – у 1 (0,65%) больного. Срочное гистологическое исследование не позволило выявить злокачественные новообразования.



Трепан-биопсия щитовидной железы: А – методом «свободной руки»; Б – оценка расстояния до образования по УЗИ; В – оценка кровоснабжения узла по УЗИ в режиме доплеровского картирования; Г – трепанобиопсия щитовидной железы под УЗ-контролем

образования во время операции. Трепанобиопсия щитовидной железы позволила выявить злокачественные новообразования во всех случаях классического, инкапсулированного и фолликулярного варианта папиллярного рака, но не позволила дифференцировать фолликулярный рак от аденомы. У 10 (6,45%) пациентов выполнялось оперативное вмешательство ввиду компрессионного синдрома. Средний уровень общего кальция после операции в группе гемитиреоидэктомии составил $2,29 \pm 0,13$ ммоль/л, в группе тиреоидэктомии – $2,25 \pm 0,18$ ммоль/л. Средний уровень ионизированного кальция в группе гемитиреоидэктомии составил $1,09 \pm 0,15$ ммоль/л, а тиреоидэктомии – $1,08 \pm 0,13$ ммоль/л. Послеоперационная гипокальциемия была более характерна для группы с тиреоидэктомией ($p=0,02$). Центральная лимфодиссекция не влияла на послеоперационный уровень кальция ($p>0,05$). Транзиторный гипопаратиреоз был зафиксирован у 49 (31,61%) больных, а транзиторный парез гортанного нерва – у 2 (1,29%).

Заключение

Действующие стандарты лечения пациентов с фолликулярной неоплазией щитовидной железы предусматривают хирургическое вмешательство в объеме гемитиреоидэктомии со срочным гистологическим исследованием. При этом злокачественные новообразования, по результатам нашего исследования, встречаются только у 12,9% пациентов, а оперативное вмешательство сопряжено с риском развития таких осложнений, как гипопаратиреоз и повреждение возвратного гортанного нерва. При этом трепанобиопсия щитовидной железы позволяет выявить папиллярный рак во всех случаях классического, инкапсулированного и фолликулярного его вариантов. Дифференциальная диагностика фолликулярной карциномы и аденомы требует дополнительного исследования с целью оценки оптимальных иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров.

Сведения об авторах

Кованцев Сергей Дмитриевич (Sergei D. Kovantsev)* – научный сотрудник, врач-хирург отделения экстренной хирургической помощи № 76 БУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: kovantsev.s.d@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0001-7236-5699>

Слепухова Диана Витальевна (Diana V. Slepukhova) – врач-хирург, аспирант кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: dia.slepuhova@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-8121-6713>

Пичугина Наталья Владимировна (Natalia V. Pichugina) – врач ультразвуковой диагностики, младший научный сотрудник БУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: chooga@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4778-0273>

Ковалева Мария Валерьевна (Maria V. Kovaleva) – врач-хирург, клинический ординатор кафедры хирургии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация

E-mail: mary_kovalevaa@mail.ru

* Автор для корреспонденции.

Оценка распространенности депрессии у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от его типа, пола, возраста, длительности заболевания

Макаренко И.В., Калякина Н.И.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 394036, г. Воронеж, Российская Федерация

Данное исследование было проведено с целью оценки распространенности депрессии у пациентов с сахарным диабетом (СД) в зависимости от его типа, пола, возраста и длительности заболевания. Участникам было предложено ответить на вопросы шкалы депрессии Бека. На момент обследования депрессия была выявлена у 2/5 опрошенных: почти у половины пациентов с СД 1-го типа и более чем у трети пациентов с СД 2-го типа. Среди женщин депрессия встречалась чаще, чем среди мужчин. Количество пациентов с депрессией возрастало при увеличении длительности СД.

Ключевые слова: сахарный диабет; депрессия; шкала депрессии Бека

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Макаренко И.В., Калякина Н.И. Оценка распространенности депрессии у пациентов с сахарным диабетом в зависимости от его типа, пола, возраста, длительности заболевания // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 68–69.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-68-69>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. Принята в печать 07.08.2023.

Assessment of the prevalence of depression in patients with diabetes mellitus depending on its type, gender, age, duration of the disease

Makarenko I.V., Kalyakina N.I.

N.N. Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 394036, Voronezh, Russian Federation

The study assessed the prevalence of depression in patients with diabetes mellitus, depending on the type of diabetes mellitus, gender, age and duration of the disease. The participants answered the questions of the Beck Depression Inventory. At the time of the survey depression was diagnosed in 2/5 of the respondents: almost half of the patients with type 1 diabetes and more than a third of the patients with type 2 diabetes. Depression was more common among women than among men. The number of patients with depression increased with increasing duration of diabetes.

Keywords: diabetes mellitus; depression; Beck Depression Inventory

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Makarenko I.V., Kalyakina N.I. Assessment of the prevalence of depression in patients with diabetes mellitus depending on its type, gender, age, duration of the disease. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 68–9. (in Russian)

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-68-69> (in Russian)

Received 30.06.2023. Accepted 07.08.2023.

Распространенность депрессии и сахарного диабета (СД) растет во всем мире. Депрессия увеличивает риск развития СД, а СД – риск развития депрессии со склонностью к ее хроническому и рецидивирующему течению. Сочетание депрессии с СД расценивается как более тяжелое состояние, чем ее сочетание с другой соматической патологией.

Цель исследования – определить депрессию у пациентов, страдающих СД, а также ее распространенность в зависимости от типа СД, пола, возраста, длительности заболевания.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 102 пациента с СД в возрасте от 18 до 82 лет (49 мужчин – 48% и 53 женщины – 52%), находящихся на стационарном лечении на базе БУЗ ВО «ВГКБСМП № 10» (Воронеж). Средний возраст составил 54,7±14,5 года (с СД 1-го типа – 45,1±14,6; с СД 2-го типа – 60,3±11,1). СД 1-го типа был диагностирован у 36,3% опрошенных ($n=37$), СД 2-го типа – у 63,7% ($n=65$). Средняя длительность СД 1-го типа составила 12,6±11,1 года, СД 2-го типа – 7,7±6,9 года. Пациентам было предложено ответить на вопросы шкалы депрессии Бека. Опрошенные были разделены на группы в зависимости от типа СД, пола и возраста (<44 лет – молодой, 44 года – 59 лет – средний, 60 лет – 74 года – пожилой, 75–90 лет – старческий) и длительность СД (<5, 6–15, 16–45 лет). Статистическую обработку результатов исследований проводили с помощью пакета прикладных программ Statistica и Microsoft Excel.

Результаты

В результате анкетирования у 40 (39%) пациентов была выявлена депрессия; у 55% диагностирована ее легкая форма, у 42,5% умеренная и у 2,5% выраженная.

Почти у половины пациентов с СД 1-го типа ($n=17$; 46%) была выявлена депрессия (из них 59% имели легкую форму депрессии, 35% умеренную и 6% выраженную). Среди пациентов с СД 2-го типа депрессия была выявлена у 23 (35%): у 52% легкая, у 48% умеренная.

Депрессия была выявлена у 51% женщин ($n=27$) и у 26% мужчин ($n=13$). Среди пациентов с СД 1-го типа 9 (56%) женщин страдали от депрессии (67% от легкой, 22% от умеренной, 11% от выраженной) и 8 (38%) мужчин (по 50% от легкой и умеренной форм). Среди опрошенных с СД 2-го типа 18 (49%) женщин имели депрессию (50% легкую, 50% умеренную) и 5 (18%) мужчин (60% легкую, 40% умеренную).

Среди пациентов с СД 1-го типа депрессия была выявлена у 7 (35%) опрошенных молодого возраста (у 57% умеренная, у 29% легкая, у 14% выраженная), у 8 (73%) среднего (у 100% легкая) и у 50% ($n=2$) пожилого возраста (у 100% умеренная). Среди опрошенных старческого возраста ($n=2$) депрессии не выявлено. Среди пациентов с СД 2-го типа депрессия была выявлена у 7 (37%) опрошенных среднего возраста (у 71% легкая, у 29% умеренная); у 9 (26%) пациентов пожилого возраста (56% легкая, 44% умеренная); у 7 (100%) опрошенных старческого возраста (у 71% умеренная, у 29% легкая). Среди опрошенных молодого возраста ($n=5$) депрессии не выявлено.

Среди пациентов с СД 1-го типа депрессия была выявлена у 3 (27%) опрошенных с длительностью заболевания <5 лет (у 100% умеренная); у 9 (53%) с длительностью СД 6–15 лет (у 56% легкая, у 33% умеренная, у 11% выраженная); у 5 (56%) опрошенных с длительностью СД 16–45 лет (у 100% легкая форма). Среди пациентов с СД 2-го типа депрессия была выявлена у 8 (28%) опрошенных с длительностью заболевания <5 лет (у 62,5% легкая, у 37,5% умеренная); у 7 (25%) с длительностью СД 6–15 лет (у 43% легкая, 57% умеренная); у 100% опрошенных с длительностью СД 16–45 лет (у 50% легкая, у 50% умеренная).

Заключение

Депрессия была выявлена у 2/5 опрошенных: почти у половины пациентов с СД 1-го типа и более чем у 1/3 пациентов с СД 2-го типа. У пациентов с СД 2-го типа легкая и умеренная депрессия встречается приблизительно с одинаковой частотой. У большинства пациентов с СД 1-го типа выявлена легкая депрессия, но при этом в группе пациентов с СД 1-го типа был выявлен пациент с явно выраженной депрессивной симптоматикой. У половины опрошенных женщин и у 1/4 мужчин была выявлена депрессия. Депрессия встречается почти в 2 раза чаще у мужчин с СД 1-го типа, чем с СД 2-го типа. При СД 1-го типа депрессия преобладает среди опрошенных среднего возраста, при СД 2-го типа – среди пациентов старческого возраста. Количество пациентов, имеющих депрессию, возрастает с увеличением длительности СД. Все пациенты с длительным течением СД 2-го типа (>16 лет) и более половины пациентов с СД 1-го типа длительностью 6–15 лет имеют депрессию. Необходимо уделять особое внимание своевременному выявлению депрессии у больных СД. Пациентам с депрессивной симптоматикой рекомендована консультация профильного специалиста.

Сведения об авторах

Макаренко Ирина Валериевна (Irina V. Makarenko)* – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

E-mail: IrinaVM97@yandex.ru

<https://orcid.org/0009-0006-2812-0348>

Калякина Надежда Ивановна (Nadezhda I. Kalyakina) – врач-ординатор кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

E-mail: Kalyakina_nadezhda@mail.ru

<https://orcid.org/0009-0003-1015-1785>

Научный руководитель

Волынкина Анна Петровна (Anna P. Volynkina) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной терапии и эндокринологии ФГБОУ ВО ВГМУ им. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Воронеж, Российская Федерация

E-mail: anna-volynkina@mail.ru

Влияние эмпаглифлозина на жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Мишарова А.П.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

В настоящее время продолжается изучение негликемических эффектов препаратов из группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа. В данном исследовании изучали жировой обмен у 39 пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

* Автор для корреспонденции.

и ожирением. 2 группы пациентов рандомизированы случайным образом по виду лечения. Основная группа ($n=17$), получающая комбинированное лечение метформин+эмпаглифлозин, сравнивалась с контрольной группой на монотерапии метформином ($n=22$). По результатам в группе комбинированной терапии установлено статистически значимое увеличение уровня адипонектина и положительная динамика некоторых показателей жирового обмена.

Ключевые слова: сахарный диабет; ожирение; адипонектин; жировой обмен; эмпаглифлозин

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Мишарова А.П. Влияние эмпаглифлозина на жировой обмен у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 69–71.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-69-71>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. Принята в печать 07.08.2023.

Effect of empagliflozin on lipid metabolism in patient with type 2 diabetes mellitus and obesity

Misharova A.P.

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

Currently, the study of the non-glycemic effects of drugs from the group of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors is ongoing. This study examined lipid metabolism in 39 patients with type 2 diabetes mellitus and obesity. 2 groups of patients were randomized by type of treatment. The main group ($n=17$) taking metformin + empagliflozin was compared with the control group taking metformin ($n=22$). According to the results in the combination group, we found statistically significant increase in the level of adiponectin and positive trend in some indicators of lipid metabolism.

Keywords: diabetes mellitus; obesity; adiponectin; lipid metabolism; empagliflozin

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Misharova A.P. Effect of empagliflozin on lipid metabolism in patient with type 2 diabetes mellitus and obesity. Endocrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 69–71. (in Russian)

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-69-71> (in Russian)

Received 30.06.2023. Accepted 07.08.2023.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – заболевание, характеризующееся нарушением практически всех процессов метаболизма, ассоциированное с ожирением, артериальной гипертензией и дислипидемией. Дислипидемия является одним из наиболее важных факторов риска развития сердечно-сосудистых осложнений, способствуя значительному ухудшению течения основного заболевания и существенному сокращению продолжительности жизни у пациентов с СД2.

Революционные результаты исследования EMPA-REG OUTCOME показали снижение риска 3 основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий на 14% (смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, нефатального инфаркта и нефатального инсульта) при использовании препарата эмпаглифлозин в качестве стандартной сахароснижающей терапии.

Цель исследования – изучить влияние эмпаглифлозина на углеводный и жировой обмен у пациентов с СД2 и ожирением.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 39 пациентов (8 мужчин и 31 женщина) в возрасте от 37 до 69 лет с ранее установленным СД2 и ожирением. Из 39 пациентов 33 получали гипотензивную терапию и 4 из них терапию статинами (розувастатин в дозах 5 и 10 мг и аторвастатин в дозах 20 и 40 мг). Методом случайных чисел пациенты были рандомизированы на 2 группы: основная группа на терапии метформином 2000 мг/сут + эмпаглифлозином 25 мг ($n=17$), группа контроля на терапии метформином 2000 мг/сут ($n=22$). Через 6 мес оценивали в динамике гликированный гемоглобин, массу тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ), уровень адипонектина, липидный профиль: уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП), липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Значение $p<0,05$ считалось статистически значимым.

Результаты

Через 6 мес в группе комбинированной терапии нами отмечена статистически незначимая тенденция к снижению уровня HbA1c (с $6,17\pm 0,58$ до $5,89\pm 0,56\%$, $p=0,677$). В группе контроля статистически значимой динамики уровня HbA1c не выявлено (исходно $5,83\pm 0,62$, через 6 мес – $6,08\pm 0,67\%$, $p=0,109$).

Параметры жирового обмена в динамике через 6 мес оказались статистически значимыми только в группе комбинированной терапии: снижение массы тела в среднем составило 6,5 кг (с $94,8\pm 11,8$ до $88,1\pm 9,6$ кг, $p=0,035$), ОТ – 6 см (с $110\pm 10,8$ до $106\pm 9,13$ см, $p=0,04$), ИМТ уменьшился с $36,2\pm 2,1$ до $32,7\pm 1,64$ кг/м² ($p=0,005$), по сравнению с группой пациентов на монотерапии метформином: масса тела исходно $92,3\pm 9,98$ кг, через 6 мес – $92,1\pm 11,6$ кг ($p=0,379$), ОТ $110\pm 9,82$ см, через 6 мес – $110\pm 10,3$ см ($p=0,421$), ИМТ $35,7\pm 4,02$ кг/м², через 6 мес – $35,3\pm 4,45$ кг/м² ($p=0,349$).

Важно отметить, что в динамике у 58,8% пациентов в группе комбинированной терапии статистически значимо увеличился уровень адипонектина: с $9,70 \pm 2,5$ до $13,0 \pm 3,18$ мкг/мл, $p=0,002$. В настоящее время высокомолекулярный адипонектин – основной маркер метаболического здоровья за счет противовоспалительного и антиатерогенного эффектов, а также снижения инсулинорезистентности. При изучении липидного профиля в группе комбинированной терапии нами установлено статистически значимое снижение уровня ТГ с $3,27 \pm 0,92$ до $2,12 \pm 0,67$ ммоль/л ($p=0,026$) и повышение уровня ХС ЛПВП с $1,53 \pm 0,35$ до $1,68 \pm 0,49$ ммоль/л ($p=0,035$). Корреляционный анализ показал статистически значимую положительную взаимосвязь ХС ЛПВП с адипонектином ($r=0,61$, $p=0,032$) и отрицательную между ТГ и адипонектином ($r=-0,67$, $p=0,029$) в группе комбинированной терапии, что имеет важное значение. В группе контроля статистически значимого увеличения уровня адипонектина не выявлено: $6,3 \pm 2,02$ и $8,73 \pm 2,5$ мкг/мл соответственно ($p=0,132$).

Заключение

Полученные результаты подтверждают клинически значимую эффективность влияния эмпаглифлозина на некоторые показатели жирового обмена у пациентов с СД2 и ожирением.

Сведения об авторе

Мишарова Алина Павловна (Alina P. Misharova) – аспирант 3-го года кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: gggalinamish@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-5816-3476>

Научный руководитель

Аметов Александр Сергеевич (Alexander S. Ametov) – заслуженный деятель науки РФ, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии, заведующий сетевой кафедрой ЮНЕСКО по теме «Биоэтика сахарного диабета как глобальная проблема» ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: alexander.ametov@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>

Особенности состава тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих различную сахароснижающую терапию

Первушина Е.С., Давтян Л.М.

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 117997, г. Москва, Российская Федерация

Цель – по данным биоимпедансометрии оценить особенности соотношения жировой и мышечной массы пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих различную сахароснижающую терапию.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; биоимпеданс; инсулинотерапия

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Первушина Е.С., Давтян Л.М. Особенности состава тела у пациентов с сахарным диабетом 2 типа, получающих различную сахароснижающую терапию // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 71–73.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-71-73>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. **Принята в печать** 07.08.2023.

Features of the body composition in patients with type 2 diabetes mellitus receiving various antidiabetic therapy

Pervushina E.S., Davtyan L.M.

Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation

The study is devoted to the assessment of the relation of the taken antihyperglycemic therapy and body composition according to bioimpedance data in patients with type 2 diabetes mellitus.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; bioimpedance; insulin therapy

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Pervushina E.S., Davtyan L.M. Features of the body composition in patients with type 2 diabetes mellitus receiving various antidiabetic therapy. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 71–3. (in Russian)

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-71-73> (in Russian)

Received 30.06.2023. **Accepted** 07.08.2023.

Сахарный диабет и ожирение считаются серьезной проблемой общественного здравоохранения во всем мире, особенно с учетом экспоненциального роста ожирения в последние десятилетия. Согласно опубликованному в 2017 г. исследованию Global Burden of Disease, каждый год более 4 млн человек умирают от последствий избыточной массы тела или ожирения. Примерно 4,8 млн человек в России страдают сахарным диабетом, из них 92,5% имеют сахарный диабет 2-го типа (СД2). СД2 очень тесно связан с ожирением, и ожидается, что к 2025 г. распространенность диабета, связанного с ожирением, удвоится до 300 млн человек во всем мире. В связи с этим крайне важно расширять знания о СД2 при ожирении с целью улучшения протоколов профилактики, контроля и лечения данных заболеваний.

Цель исследования – оценить особенности соотношения жировой и мышечной массы у пациентов с СД2, получающих различную сахароснижающую терапию.

Материал и методы

В исследовании приняли участие 60 пациентов с длительностью СД2 не менее 2 лет и сопутствующим ожирением, получающих базис-болюсную инсулинотерапию (ИТ) менее или более 5 лет либо пероральную сахароснижающую терапию (ПССП). У пациентов был проведен биоимпедансный анализ состава тела, измерены объемы талии и бедер.

Результаты

В группе ПССП средняя масса тела составила $99,6 \pm 2,67$ кг [95% доверительный интервал (ДИ) 94–105], индекс массы тела (ИМТ) $32,1 \pm 0,558$ кг/м² (95% ДИ 31–33,3); в группе ИТ <5 лет средняя масса тела составила $105 \pm 2,09$ кг (95% ДИ 101–110), ИМТ $33,5 \pm 0,785$ (95% ДИ 31,8–35,2); ИТ >5 лет: средняя масса тела составила $114 \pm 3,19$ кг (95% ДИ 107–121), ИМТ $38,7 \pm 0,825$ кг/м² (95% ДИ 37–40,4). Масса тела и ИМТ были статистически значимо выше в группе пациентов, получающих ИТ >5 лет, по сравнению с другими группами ($p=0,002$ и $<0,001$ соответственно). Соотношение объема талии/бедер оказалось ниже у пациентов, получающих ПССП, чем ИТ, однако статистически значимой разницы не обнаружено: $0,984 \pm 0,0186$ и $1,02 \pm 0,0237$, $1,03 \pm 0,0201$ более и менее 5 лет соответственно ($p=0,085$). Также не выявлено статистически значимой разницы по количеству мышечной массы ($p=0,256$), среднее значение в группе с ПССП $40,7 \pm 1,6$ кг (95% ДИ 37,4–44), получающих ИТ <5 лет – $40,6 \pm 1,5$ кг (95% ДИ 37,4–43,7), >5 лет – $43,7 \pm 1,46$ кг (95% ДИ 40,7–46,7). Кроме того, установлено, что пациенты группы ИТ более 5 лет характеризовались большим количеством жировой массы в сравнении с остальными, статистически значимая разница была подтверждена ($p<0,001$), среднее значение в данной группе составило $42,3 \pm 1,65$ кг (95% ДИ 38,8–45,7), в группе с ИТ <5 лет – $33 \pm 1,5$ кг (95% ДИ 29,8–36,2), в группе ПССП – $28,3 \pm 1,4$ кг (95% ДИ 25,3–31,2).

Заключение

Известно, что СД2 и ожирение связаны с риском сердечно-сосудистых заболеваний, более высокой смертностью, низким качеством жизни и увеличением расходов здравоохранения. Результаты исследования UKPDS показали, что хороший гликемический контроль, достигнутый благодаря интенсивной терапии, достоверно снижает прогрессирование микрососудистых осложнений СД2 и риск любого связанного с СД2 фатального исхода. Базис-болюсный режим ИТ является одним из самых эффективных методов достижения целевых показателей гликемии. Представленные результаты настоящего исследования свидетельствуют о статистически значимом увеличении массы тела, ИМТ и жировой массы у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, получающих базис-болюсную ИТ более 5 лет. В связи с вышеперечисленным требуется строгий контроль массы тела, что может стать ключевым фактором, определяющим эффективность лечения СД.

Сведения об авторах

Первушина Елена Сергеевна (Elena S. Pervushina)* – врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: butakova2121@gmail.com

Давтян Лаура Меружановна (Laura M. Davtyan) – врач-ординатор кафедры эндокринологии ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Научные руководители

Демидова Татьяна Юльевна (Tatiana Yu. Demidova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: t.y.demidova@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0001-6385-540X>

* Автор для корреспонденции.

Скуридина Дарья Викторовна (Dar'ya V. Skuridina) – ассистент кафедры эндокринологии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: shurpesha@mail.ru

Сравнительная оценка количественных показателей относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями

Пронин Е.В.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация

Представлены результаты сопоставления показателей клинко-морфологического и радиологического анализа у больных с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями. Показано, что данные неоплазии различаются между собой по рецепторному фенотипу, величине относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-взвешенных магнитно-резонансных (МР) изображениях (T2-ВИ), а также по чувствительности к аналогам соматостатина 1-й генерации (АС1). Внедрение неинвазивного метода количественного определения ОИОС на T2-ВИ в клиническую практику позволит улучшить диагностику акромегалии и оптимизировать лечебную стратегию.

Ключевые слова: акромегалия; соматотрофные опухоли; подтипы соматостатиновых рецепторов; T2-взвешенные МР-изображения; иммуногистохимический анализ; медикаментозная терапия; аналоги соматостатина

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Пронин Е.В. Сравнительная оценка количественных показателей относительной интенсивности опухолевого сигнала на T2-взвешенных МР-изображениях у пациентов с плотно- и редкогранулированными соматотрофными опухолями // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 73–75.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-73-75>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. Принята в печать 07.08.2023.

Comparative assessment of quantitative indicators of the relative intensity of the tumor signal on T2-weighted MR images in patients with densely and sparsely granulated somatotrophic tumors

Pronin E.V.

Endocrinology Dispensary of the Moscow Health Department, 119034, Moscow, Russian Federation

The report presents the results of a comparison of clinical, morphological and radiological indicators analysis in patients with densely and sparsely granulated somatotrophic tumors. It has been shown that these neoplasias differ from each other in terms of receptor phenotype, relative intensity of the tumor signal on T2-weighted MR images, as well as sensitivity to 1st generation somatostatin analogues. The introduction of a non-invasive method for quantitative determination of the relative intensity of the tumor signal on T2-weighted MR images in clinical practice will improve the diagnosis of acromegaly and optimize the treatment strategy.

Keywords: acromegaly; somatotrophic tumors; subtypes of somatostatin receptors; T2-weighted MR images; immunohistochemical analysis; drug therapy; somatostatin analogues

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

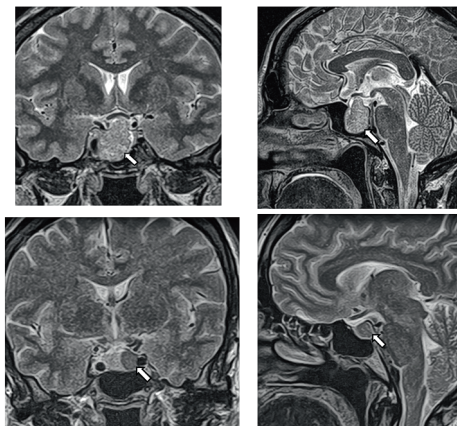
For citation: Pronin E.V. Comparative assessment of quantitative indicators of the relative intensity of the tumor signal on T2-weighted MR images in patients with densely and sparsely granulated somatotrophic tumors. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 73–5. (in Russian)

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-73-75> (in Russian)

Received 30.06.2023. Accepted 07.08.2023.

Дифференцированное лечение соматотрофных опухолей (СО) предполагает необходимость выделения специфических предикторов, отражающих морфофункциональные особенности различных гистологических подтипов и их чувствительность к традиционной терапии аналогами соматостатина 1-й генерации (АС1). Наиболее распространенными подтипами являются плотно- и редкогранулированные опухоли, принципиально различающиеся по рецепторному фенотипу, клиническому течению и чувствительности к АС1. Современный метод иммунотипирования является «золотым стандартом» морфологической диагностики, но облигатно сопряжен с оперативным лечением, требующим согласия больного и отсутствия противопоказаний.

В качестве неинвазивного предиктора структурного состава опухоли успешно используется метод магнитно-резонансной томографии (МРТ), способный регистрировать вариабельность относительной интенсивности опухолевого сигнала (ОИОС) на T2-ВИ. Гипоинтенсивный опухолевый сигнал указывает на наличие плотногранулированной соматотрофной опухоли



Примеры корональных (слева) и сагиттальных (справа) T2-взвешенных магнитно-резонансных изображений у пациентов с акромегалией

(PCO) с относительно доброкачественным течением и хорошей чувствительностью к АС1, тогда как наличие гиперинтенсивного сигнала на T2-ВИ свидетельствует о присутствии редкогранулированной соматотрофной опухоли (PCO), отличающейся агрессивным поведением, рецидивирующим течением и резистентностью к АС1. Ниже представлен первый в России опыт дифференциальной диагностики соматотрофных опухолей с помощью цифрового анализа T2-ВИ МРТ. В отличие от визуального способа, использованный в работе метод количественной радиометрии позволяет оценивать интенсивность опухолевого сигнала (по сравнению с серым веществом головного мозга) на T2-ВИ и проводить математический сопоставительный анализ.

Цель исследования – сравнительная оценка ОИОС на T2-ВИ у больных с PCO и PCO.

Материал и методы

Ретроспективно обследованы 16 пациентов с акромегалией, перенесших нерадикальное хирургическое пособие и длительно получающих АС1 пролонгированного действия (ланреотид 120 мг/28–56 дней или октреотид 10–30 мг/28 дней). Эффективность долгосрочной фармакотерапии оценивалась по уровню инсулиноподобного ростового фактора-1 (ИРФ-1) и ИРФ-1 индекса (ИИ) – величине превышения уровня ИРФ-1 выше верхней возрастной нормы – и сравнивалась с полученными позднее данными морфологического и иммуногистохимического анализа (ИГА) биопсийного материала, а также показателями ОИОС на T2-ВИ МРТ.

Реанализ до- и послеоперационных протоколов МРТ был проведен в ГБУЗ «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий ДЗМ» (Москва, Россия). Патоморфологический анализ был проведен в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии Минздрава России».

Согласно результатам ИГА, были выделены 2 равные группы пациентов с акромегалией, имеющих PCO и PCO. Полученные данные включали T2-взвешенные режимы высокого разрешения, применяемые при сканировании гипоталамо-гипофизарной области (см. рисунок). Был использован метод соотношения сигналов между зонами интереса опухолей на T2-ВИ и серым веществом головного мозга согласно формуле:

$$\text{Sотн} = (\text{Sоп} - \text{Sсв}) / \text{Sсв} \times 100\%,$$

где Sотн – относительная интенсивность МР-сигнала опухоли в % по сравнению с сигналом от серого вещества, Sоп – МР-сигнал от опухоли, Sсв – МР-сигнал от серого вещества. Выраженность инвазии в окружающие анатомические структуры оценивалась по шкалам Knosp и Hardy. Объем опухоли вычисляли по формуле Di Chiro & Nelson:

$$A \times B \times C \times \pi / 6,$$

где А – сагиттальный, В – фронтальный, С – аксиальный размеры, см.

Сравнительный анализ двух групп проводили по критерию Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

В ходе проведения количественного анализа установлено, что PCO имеют статистически значимую низкую ОИОС на T2-ВИ по сравнению с PCO: $-22,2 \pm 18,8$ против $28,6 \pm 26,5$ ($p=0,0011$).

При сравнении исследуемых показателей выявлено значимое межгрупповое различие между количеством баллов 2-го подтипа (п/т) соматостатиновых рецепторов (СР) по IRS [$10,6 \pm 1,9$ против $5,7 \pm 3,4$ ($p=0,0031$)], а также между разницей и соотношением 2-го и 5-го п/т СР [$7,6 \pm 2,7$ против $0,6 \pm 4,8$ ($p=0,041$) и $5,5 \pm 3,7$ против $1,7 \pm 1,9$ ($p=0,0216$)] у больных с гипоинтенсивными (PCO) и гиперинтенсивными (PCO) опухолями соответственно. Представленные данные указывают на возможность с помощью оценки ОИОС при МРТ предсказывать рецепторный фенотип СО и лечебный прогноз. Выявленное доминирование 2-го п/т СР ассоциировалось с эффективностью фармакотерапии АС1: итоговая величина ИИ у больных с относительно гипоинтенсивным сигналом соответствовала $0,97 \pm 0,19$ против $1,36 \pm 0,52$ у пациентов с гиперинтенсивным опухолевым сигналом ($p=0,0157$). Таким образом, гипоинтенсивные опухоли отличаются большей чувствительностью к АС1 по сравнению с гиперинтенсивными соматотропинами, что следует учитывать при обсуждении фармакотерапии.

Вывод. Представленные пилотные данные подтверждают наличие статистически значимых цифровых различий ОИОС на T2-ВИ между ПСО и РСО, что в дальнейшем может быть использовано в дифференциальной диагностике СО и прогнозировании долгосрочной эффективности АС1. Представляется практически важным включение количественного показателя ОИОС на T2-ВИ в унифицированный протокол радиологического анализа.

Сведения об авторе

Пронин Евгений Вячеславович (Evgeniy V. Pronin) – врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация

E-mail: r-wp@mail.ru

<http://orcid.org/0000-0001-6094-3623>

Научный руководитель

Анциферов Михаил Борисович (Mikhail B. Antsiferov) – доктор медицинских наук, профессор, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», главный внештатный специалист-эндокринолог ДЗМ, Москва, Российская Федерация

E-mail: antsiferov@rambler.ru

<http://orcid.org/0000-0002-9944-2997>

Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на костный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа

Тимкина Н.В.^{1,2}, Тихомирова П.А.²

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197341, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

² Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

При сахарном диабете 2-го типа (СД2) риск низкотравматичных переломов повышен, несмотря на нормальную и даже повышенную минеральную плотность костной ткани. Микроархитектоника костной ткани может ухудшаться за счет влияния гипергликемии и провоспалительных цитокинов, а также за счет электролитных нарушений. С другой стороны, хронические осложнения СД (диабетическая полиневропатия, ретинопатия) могут приводить к повышению риска падений. Роль сахароснижающих препаратов во влиянии на костный обмен в настоящее время остается предметом исследований. Проведенный анализ влияния ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа на параметры костного обмена у больных СД2 не показал значимого влияния данных препаратов на лабораторные параметры костного ремоделирования и показатели двухэнергетической абсорбционной рентгеновской денситометрии.

Ключевые слова: сахарный диабет; остеопороз; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Тимкина Н.В., Тихомирова П.А. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа на костный обмен у больных сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 75–77. DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-75-77>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. **Принята в печать** 07.08.2023.

Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus

Timkina N.V.^{1,2}, Tikhomirova P.A.²

¹ Almazov National Medical Research Centre, 197341, Saint-Petersburg, Russian Federation

² Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 197022, Saint-Petersburg, Russian Federation

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) increases the risk of low-trauma fractures despite bone mineral density (BMD) is normal or even elevated. The bone microarchitecture can deteriorate due to the influence of hyperglycemia and pro-inflammatory cytokines, as well as electrolyte disorders. On the other hand, chronic complications of DM (diabetic polyneuropathy, retinopathy) may lead to an increased risk of falls. The role of hypoglycemic drugs in bone metabolism is currently the subject of research. The analysis of the effect of sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors on bone metabolism parameters in patients T2DM did not show a significant effect of these drugs on laboratory parameters of bone remodeling and as well as on dual-energy X-ray absorptiometry parameters.

Keywords: diabetes mellitus; osteoporosis; sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Timkina N.V., Tikhomirova P.A. Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on bone metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 75–7. (in Russian)
DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-75-77> (in Russian)

Received 30.06.2023. **Accepted** 07.08.2023.

Цель исследования – изучить изменение лабораторных параметров костного ремоделирования, минеральной плотности костной ткани (МПК) и трабекулярного костного индекса (ТКИ) на фоне терапии препаратами группы ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 50 больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), среди них 27 женщин в возрасте 45–75 лет с нецелевым индивидуальным уровнем гликированного гемоглобина (HbA1c), получавших терапию метформином.

Критерии не включения: прием колекальциферола в дозе выше профилактической, расчетная скорость клубочковой фильтрации (СКФ) <45 мл/мин/1,73 м², тяжелые сопутствующие заболевания, низкотравматичные переломы в анамнезе.

Терапия была усилена препаратами группы иНГЛТ-2 (35 пациентов получали эмпаглифлозин, 10 – дапаглифлозин, 5 – канаглифлозин). При включении в исследование и через 6 мес терапии оценивали уровни 25(OH)D (Abbot, США), остеопротегерина (Biomedica, Австрия), лиганда рецептора активатора ядерного фактора каппа-бета (RANKL, Biomedica, Австрия), паратиреоидного гормона (DIAsource ImmunoAssay, Бельгия), фактора роста фибробластов-23 (Biomedica, Австрия), остеокальцина (IDS, Великобритания). 17 пациентам исходно и через 1 год терапии выполнена DXA с исследованием трабекулярного костного индекса (ТКИ). Всем пациентам к терапии добавлен колекальциферол в дозе 2000 МЕ/сут. Для описания выборки использовали медиану и межквартильный размах, для сравнения связанных выборок – критерий Вилкоксона, а для исследования корреляций – критерий Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Возраст пациентов составил 64 (58; 67) года, длительность заболевания – 5 (1; 10) лет, уровень HbA1c 8,2% (7,4; 8,9). Большинство пациентов имели ожирение [индекс массы тела (ИМТ) составил 34 (30; 38) кг/м²]. 10-летний общий риск переломов, рассчитанный по шкале FRAX, составил 6,5% (5,6; 9), а риск переломов бедра – 0,4% (0,1; 0,6). При коррекции на ТКИ 10-летний общий риск переломов, составил 7,6% (6,1; 9,7), а риск переломов бедра – 0,3% (0,1; 0,5), однако различия рисков с учетом значения ТКИ и без него не были статистически достоверными. Остеопоротические переломы в анамнезе были критерием исключения, однако деградированная микроархитектоника костной ткани (ТКИ <1,2) была обнаружена у 5 (29,4%) пациентов, частично деградированная (ТКИ 1,2–1,35) – у 6 (35,3%) пациентов; микроархитектоника была нормальной (ТКИ от 1,35) у 6 (35,3%) пациентов. Уровень HbA1c, а также ИМТ не коррелировали ни с МПК, ни с ТКИ. За 6 мес терапии уровень HbA1c снизился с 8,2 (7,4; 8,9) до 7,8% (7,2; 8,1), ИМТ с 34 (30; 38) до 33 (20; 37) кг/м². За 6 мес терапии не произошло значимых изменений в концентрации кальция, фосфора, паратиреоидного гормона, 25(OH)D, СКФ, RANKL, остеопротегерина. Отмечено повышение уровня остеокальцина с 10,4 (8,1; 13,6) до 11,4 (10,2; 14,3) нг/мл на уровне статистической тенденции ($p = 0,06$) и фактора роста фибробластов-23 (ФРФ-23) с 1,0 (0,98; 1,3) до 1,2 (1,0; 1,4) пмоль/л, $p = 0,025$. За 1 год терапии не зафиксировано низкотравматичных переломов, параметры МПК и ТКИ также значимо не поменялись.

Заключение

Лечение препаратами группы иНГЛТ-2 не приводит к значимым изменениям лабораторных параметров костного ремоделирования и показателей DXA. Повышение концентрации остеокальцина может быть обусловлено усилением костеобразования на фоне снижения гликемии. Нарастание ФРФ-23, вероятно, носит случайный характер, так как не ассоциировано с изменением концентрации паратиреоидного гормона и фосфора.

Сведения об авторах

Тимкина Наталья Владимировна (Natalya V. Timkina)* – младший научный сотрудник НИЛ клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, аспирант кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: n.timkina2014@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-9836-5427>

Тихомирова Полина Александровна (Polina A. Tikhomirova) – студент лечебного факультета ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: tikhomirova.polina2010@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0002-4113-1459>

* Автор для корреспонденции.

Научный руководитель

Каронова Татьяна Леонидовна (Tatyana L. Karonova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии, руководитель НИЛ клинической эндокринологии ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, профессор кафедры факультетской терапии с курсом эндокринологии и кардиологии им. академика Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация

E-mail: karonova@mail.ru

<https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>

Цитокиновый статус у пациентов с острым инфарктом миокарда и нарушениями углеводного обмена

Цыреторова С.С.

Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования – филиал Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 664049, г. Иркутск, Российская Федерация

Исследование посвящено изучению характера воспалительного ответа у пациентов с острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST) и сахарным диабетом 2-го типа (СД2), нарушенной толерантностью к глюкозе/нарушенной гликемией натощак (НТГ/НГН). Анализ результатов исследования показал выраженное повышение уровней интерлейкина-1 β , интерлейкина-6, интерлейкина-10 у больных как СД2 и ОИМпST, так НТГ/НГН и ОИМпST относительно контрольной группы.

Ключевые слова: сахарный диабет; инфаркт миокарда; воспаление; цитокины

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликтов интересов.

Для цитирования: Цыреторова С.С. Цитокиновый статус у пациентов с острым инфарктом миокарда и нарушениями углеводного обмена // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 3. С. 77–78.

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-77-78>

Статья поступила в редакцию 30.06.2023. Принята в печать 07.08.2023.

Cytokine status in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and carbohydrate metabolism disorders

Tsyretorova S.S.

Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education – Branch Campus of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 664049, Irkutsk, Russian Federation

The paper is dedicated to the study of the nature of the inflammatory response in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) and type 2 diabetes mellitus (T2DM), impaired glucose tolerance/impaired fasting glycemia (IGT/IFG). Analysis of the results showed a marked increase in the levels of interleukin-1 β , interleukin-6, and interleukin-10 in patients with both T2DM and STEMI, as well as IGT/IFG and STEMI relative to the control group.

Keywords: diabetes mellitus; myocardial infarction; inflammation; cytokines

Funding. The study had no sponsor support.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Tsyretorova S.S. Cytokine status in patients with ST-segment elevation myocardial infarction and carbohydrate metabolism disorders. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie* [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (3): 77–8. (in Russian)

DOI: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-3-77-78> (in Russian)

Received 30.06.2023. Accepted 07.08.2023.

По данным Международной диабетической федерации, распространенность сахарного диабета 2-го типа (СД2) продолжает быстро увеличиваться [1]. В Российской Федерации численность больных СД2 составляет около 4,5 млн. Согласно данным Федерального регистра СД, основной причиной смерти являются сердечно-сосудистые заболевания [2]. При СД формируется системное низкодифференцированное воспаление, связанное с эндотелиальной дисфункцией и сосудистой реакцией с негативным влиянием на течение инфаркта миокарда (ИМ) [3, 4]. Повышенная экспрессия провоспалительных цитокинов у больных с такими коморбидными заболеваниями может рассматриваться в качестве предиктора коронарных осложнений с неблагоприятным исходом [5].

Цель исследования – оценить характер воспалительной реакции у больных с СД2, нарушенной толерантностью к глюкозе/нарушенной гликемией натощак (НТГ/НГН) и острым инфарктом миокарда (ОИМ) с подъемом сегмента ST (ОИМпST).

Материал и методы

В исследовании приняли участие 69 человек. 1-я группа состояла из 21 пациента с СД2 и ОИМпСТ (10 мужчин и 11 женщин), медиана возраста составила 60,00 (52,00; 66,00) лет. Во 2-ю группу НТГ/НГН и ОИМпСТ вошли 26 человек (16 мужчин и 10 женщин), медиана возраста составила 58,00 (55,00; 64,00) лет. Группу контроля составили 22 человека без выраженной соматической патологии, нарушений углеводного обмена и сердечно-сосудистых заболеваний (11 мужчин и 11 женщин), медиана возраста – 62,50 (55,00; 68,00) года. У всех участников исследования определяли уровни цитокинов: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), интерлейкин-10 (ИЛ-10), при ОИМпСТ в первые 24 ч от начала ишемии.

Результаты

У больных СД2 и с ОИМпСТ цитокиновый статус характеризовался повышением провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β [0,99 (0,07; 1,20) пг/мл] и ИЛ-6 [12,30 (6,69; 30,20) пг/мл] относительно показателей контрольной группы [0,04 (0,03; 0,08) и 1,35 (0,63; 2,69) пг/мл соответственно] ($p < 0,001$). Параллельно у пациентов с СД2 и ОИМпСТ отмечено повышение противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [6,99 (3,66; 12,00) пг/мл] по сравнению с группой контроля [0,52 (0,06; 1,25) пг/мл] ($p < 0,001$). У пациентов с НТГ/НГН и ОИМпСТ также зарегистрировано повышение ИЛ-1 β [0,64 (0,03; 1,43) пг/мл] и ИЛ-6 [7,30 (4,11; 14,30) пг/мл] относительно показателей контрольной группы ($p < 0,05$). Кроме того, у больных НТГ/НГН и ОИМпСТ установлено повышение ИЛ-10 – 2,51 (0,53; 4,08) пг/мл в сравнении с показателем ИЛ-10 контрольной группы – 0,52 (0,06; 1,25) пг/мл ($p < 0,001$).

Заключение

У больных с ОИМпСТ состояние цитокинового статуса зависит от степени нарушений углеводного обмена. Так, выраженная воспалительная реакция с одновременным повышением ИЛ-1 β и ИЛ-6 относительно показателей контрольной группы характерна для СД2 ($p < 0,001$). У пациентов с НТГ/НГН и ОИМпСТ относительно контрольной группы степень активации провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ИЛ-6 была менее выражена ($p < 0,05$).

Сведения об авторе

Цыреторова Сэсэг Самбуевна (Seseg S. Tsyretorova) – ассистент кафедры эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

E-mail: tsyretorova.seseg@yandex.ru

<https://orcid.org/0000-0001-7957-5277>

Научный руководитель

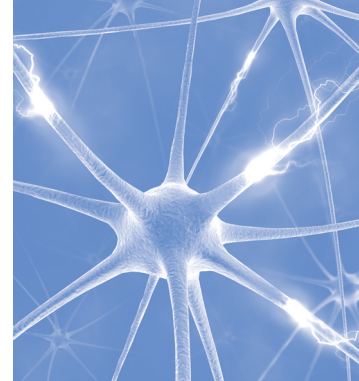
Бардымова Татьяна Прокопьевна (Tatyana P. Bardymova) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой эндокринологии ИГМАПО – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Иркутск, Российская Федерация

Литература

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // Сахарный диабет. 2021. Т. 24, № 3. С. 204–221.
3. Laichuthai N., Abdul-Ghani M., Kosiborod M. et al. Newly discovered abnormal glucose tolerance in patients with acute myocardial infarction and cardiovascular outcomes: a meta-analysis // Diabetes Care. 2020. Vol. 8. P. 1958–1966.
4. Lee J., Lee S., Zhang H., Hill M.A. et al. Interaction of IL-6 and TNF- α contributes to endothelial dysfunction in type 2 diabetic mouse hearts // PLoS One. 2017. Vol. 12, N 11. P. 0187189.
5. Kalinskaya A., Dukhin O., Lebedeva A. et al. Circulating cytokines in myocardial infarction are associated with coronary blood flow. Front. Immunol. 2022; 13. P. 837642.

References

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021.
2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K., et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. Sakharni diabet [Diabetes Mellitus]. 2021; 24 (3): 204–21. (in Russian)
3. Laichuthai N., Abdul-Ghani M., Kosiborod M., et al. Newly discovered abnormal glucose tolerance in patients with acute myocardial infarction and cardiovascular outcomes: a meta-analysis. Diabetes Care. 2020; 8: 1958–66.
4. Lee J., Lee S., Zhang H., Hill M.A., et al. Interaction of IL-6 and TNF- α contributes to endothelial dysfunction in type 2 diabetic mouse hearts. PLoS One. 2017; 12 (11): 0187189.
5. Kalinskaya A., Dukhin O., Lebedeva A., et al. Circulating cytokines in myocardial infarction are associated with coronary blood flow. Front Immunol. 2022; 13: 837642.



Сравнение сердечно-сосудистых исходов между группами приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа при сахарном диабете*

Сузуки Ю.^{1,2},
Канеко Х.^{1,3},
Окада А.⁴, Итох Х.¹,
Матсуока С.¹,
Фуйиу К.^{1,3},
Мичихата Н.⁵,
Йо Т.⁵, Такеда Н.¹,
Морита Х.¹, Камия К.²,
Матсунага А.², Аю Ю.⁶,
Ноде К.⁷, Ясунага Х.⁸,
Комуро И.¹

¹ Кафедра сердечно-сосудистой медицины, Токийский университет, Хонго, Бунке-ку, 113–8655, г. Токио, Япония

² Кафедра реабилитационных наук, Высшая школа медицинских наук Университета Китасато, г. Сагамихара, Япония

³ Кафедра современной кардиологии, Токийский университет, г. Токио, Япония

⁴ Кафедра профилактики диабета и заболеваний, связанных с образом жизни, Высшая школа медицины, Токийский университет, г. Токио, Япония

⁵ Департамент исследований в области здравоохранения, Токийский университет, г. Токио, Япония

⁶ Кафедра сердечно-сосудистой медицины, медицинский факультет Университета Китасато, г. Сагамихара, Япония

⁷ Кафедра сердечно-сосудистой медицины, Университет Сага, г. Сага, Япония

⁸ Кафедра клинической эпидемиологии и экономики здравоохранения, Школа общественного здравоохранения, Токийский университет, г. Токио, Япония

Имеется недостаточно данных, сравнивающих сердечно-сосудистые исходы на фоне приема отдельных ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Авторы стремились сравнить последующий сердечно-сосудистый риск у отдельных иНГЛТ-2.

Методы. Проанализированы данные 25 315 пациентов с сахарным диабетом (СД), впервые принимавших иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин – 5302 пациента, дапаглифлозин – 4681 пациент, канаглифлозин – 4411 пациентов, другие иНГЛТ-2 – 10 921 пациент). Проведено сравнение рисков развития сердечной недостаточности (СН), инфаркта миокарда (ИМ), стенокардии, инсульта и фибрилляции предсердий (ФП) у отдельных иНГЛТ-2.

Результаты. Медиана возраста составила 52 года, в 82,5% случаев – мужчины. Медианы уровней глюкозы в плазме натощак и гликированного гемоглобина (HbA1c) составили 149 (Q1–Q3: 127–182) мг/дл и 7,5 (Q1–Q3: 6,9–8,6)%. За средний период наблюдения 814±591 сут было зарегистрировано 855 случаев СН, 143 ИМ, 815 стенокардии, 340 инсультов и 139 ФП. По сравнению с эмпаглифлозином риск развития СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП значимо не отличался при применении дапаглифлозина, канаглифлозина и других иНГЛТ-2. Отношение рисков развития СН при применении дапаглифлозина, канаглифлозина и других иНГЛТ-2 по сравнению с эмпаглифлозином составляло 1,02 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,81–1,27], 1,08 (95% ДИ 0,87–1,35) и 0,88 (95% ДИ 0,73–1,07) соответственно.

Ключевые слова:

ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; сердечно-сосудистые заболевания; сахарный диабет

* © Автор(-ы), 2022.

Эта статья находится под лицензией Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), которая разрешает использование, совместное использование, адаптацию, распространение и воспроизведение на любом носителе или в любом формате при условии, что будут указаны авторы и источник, были ли внесены изменения и предоставлена ли ссылка на лицензию Creative Commons. Изображения или другие сторонние материалы в этой статье включены в лицензию Creative Commons на статью, если иное не указано в строке авторства. Если материал не включен в лицензию Creative Commons статьи, а предполагаемое использование не разрешено законом или превышает разрешенное использование, необходимо получить разрешение непосредственно от правообладателя. Отказ Creative Commons от права на общественное достояние (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) применяется к данным, представленным в этой статье, если иное не указано в строке их источника.

Критерии Вальда (Wald test) показали отсутствие значимой разницы в риске развития СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП у отдельных иНГЛТ-2. Авторы подтвердили надежность этих результатов с помощью множества анализов чувствительности.

Заключение. Риски последующего развития СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП были сопоставимы у отдельных иНГЛТ-2. Это первое исследование, сравнивающее широкий диапазон сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД, получавших лечение отдельными иНГЛТ-2, с использованием крупномасштабных реальных данных.

Для цитирования: Suzuki Y., Kaneko H., Okada A., et al. Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21 (1): 67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01508-6>

PMID: 35585590

Comparison of cardiovascular outcomes between SGLT2 inhibitors in diabetes mellitus

Suzuki Y.^{1,2},

Kaneko H.^{1,3}, Okada A.⁴,

Itoh H.¹, Matsuoka S.¹,

Fujiu K.^{1,3}, Michihata N.⁵,

Jo T.⁵, Takeda N.¹, Morita H.¹,

Kamiya K.², Matsunaga A.²,

Ako J.⁶, Node K.⁷,

Yasunaga H.⁸, Komuro I.¹

¹ Department of Cardiovascular Medicine, University of Tokyo, Hongo, Bunkyo-ku, 113–8655, Tokyo, Japan

² Department of Rehabilitation Sciences, Kitasato University Graduate School of Medical Sciences, Sagamihara, Japan

³ Department of Advanced Cardiology, University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁴ Department of Prevention of Diabetes and Lifestyle-Related Diseases, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁵ Department of Health Services Research, University of Tokyo, Tokyo, Japan

⁶ Department of Cardiovascular Medicine, Kitasato University School of Medicine, Sagamihara, Japan

⁷ Department of Cardiovascular Medicine, Saga University, Saga, Japan

⁸ Department of Clinical Epidemiology and Health Economics, School of Public Health, University of Tokyo, Tokyo, Japan

Background. There have been scarce data comparing cardiovascular outcomes between individual sodium-glucose cotransporter-2 (SGLT2) inhibitors. We aimed to compare the subsequent cardiovascular risk between individual SGLT2 inhibitors.

Methods. We analyzed 25 315 patients with diabetes mellitus (DM) newly taking SGLT2 inhibitors (empaglifozin: 5302, dapaglifozin: 4681, canaglifozin: 4411, other SGLT2 inhibitors: 10 921). We compared the risks of developing heart failure (HF), myocardial infarction (MI), angina pectoris (AP), stroke, and atrial fibrillation (AF) between individual SGLT2 inhibitors.

Results. Median age was 52 years, and 82.5% were men. The median fasting plasma glucose and HbA1c levels were 149 (Q1–Q3: 127–182) mg/dL and 7.5% (Q1–Q3: 6.9–8.6%). During a mean follow-up of 814±591 days, 855 HF, 143 MI, 815 AP, 340 stroke, and 139 AF events were recorded. Compared with empaglifozin, the risk of developing HF, MI, AP, stroke, and AF was not significantly different in dapaglifozin, canaglifozin, and other SGLT inhibitors. For developing HF, compared with empaglifozin, hazard ratios of dapaglifozin, canaglifozin, and other SGLT2 inhibitors were 1.02 [95% confidence interval (CI) 0.81–1.27], 1.08 (95% CI 0.87–1.35), and 0.88 (95% CI 0.73–1.07), respectively. Wald tests showed that there was no significant difference in the risk of developing HF, MI, AP, stroke, and AF among individual SGLT2 inhibitors. We confirmed the robustness of these results through a multitude of sensitivity analyses.

Conclusion. The risks for subsequent development of HF, MI, AP, stroke, and AF were comparable between individual SGLT2 inhibitors. This is the first study comparing the wide-range cardiovascular outcomes of patients with DM treated with individual SGLT2 inhibitors using large-scale real-world data.

Keywords:

SGLT2 inhibitor; cardiovascular disease; diabetes mellitus

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) представляют собой противодиабетические препараты для приема внутрь, которые способствуют выведению глюкозы с мочой путем ингибирования реабсорбции глюкозы в проксимальных канальцах почек, тем самым снижая уровень глюкозы в плазме крови. Рандомизированные клинические исследования показали, что иНГЛТ-2 могут улучшать сердечно-сосудистые исходы у пациентов с сахарным диабетом (СД) [1–3]. В частности, беспрецедентный интерес вызывает влияние иНГЛТ-2 на предотвращение сердечной недостаточности (СН). Например, сообщается, что эмпаглифлозин снижает риск госпитализации по поводу СН на 35% у пациентов с СД 2-го типа по сравнению с группой плацебо [1]. Благодаря накопленным клиническим данным иНГЛТ-2 в настоящее время считаются ключевыми препаратами для лечения СД с точки зрения профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) в будущем [4, 5]. Соответственно, частота назначения иНГЛТ-2 больным СД заметно возрастает [6, 7]. Так, в США доля пациентов с СД 2-го типа, которым назначены иНГЛТ-2, увеличилась с 3,8% в 2015 г. до 11,9% в 2019 г. [6]. Однако величина сердечно-сосудистых преимуществ отдельных иНГЛТ-2 отличалась в разных исследованиях [1–3, 8]. Более того, в нескольких исследованиях сообщалось о возможной разнице в фармакологических эффектах и результатах воздействия отдельных иНГЛТ-2, в основном из-за различной селективности последних [9–13]. Тем не менее данные о результатах сравнения сердечно-сосудистых исходов при приеме различных иНГЛТ-2 в реальных клинических условиях, мало, поэтому остается неясно, влияет ли класс иНГЛТ-2 на сердечно-сосудистые исходы. Учитывая широкое использование иНГЛТ-2 в клинической

практике, необходимо оценить сопоставимость сердечно-сосудистых исходов на фоне применения отдельных препаратов этого класса. Ингибиторы НГЛТ-2 впервые были введены в практику в Японии в 2014 г., и в настоящее время насчитывается 6 коммерчески доступных иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, тофоглифлозин и лусеоглифлозин). Мы проанализировали крупномасштабный набор реальных данных, включающий примерно 25 000 пациентов с СД, которым недавно были назначены иНГЛТ-2. Это исследование направлено на сравнение последующего сердечно-сосудистого риска, включая СН, инфаркт миокарда (ИМ), стенокардию, инсульт и фибрилляцию предсердий (ФП), у отдельных иНГЛТ-2.

Методы

Участники исследования

Проведено ретроспективное когортное исследование с использованием базы данных по претензиям JMDC (JMDC Inc., Токио, Япония), которая представляет собой базу данных медицинских осмотров и страховых случаев с января 2005 г. по апрель 2021 г. [14, 15]. База данных JMDC включает записи медицинских осмотров отдельных пациентов, в том числе данные об артериальном давлении (АД), индексе массы тела (ИМТ), истории болезни, принимаемых лекарственных средствах, а также сведения о страховых выплатах, включая диагностику сердечно-сосудистых событий в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Были извлечены данные 37 283 человек с СД (коды МКБ-10: E10–E14), которые начали принимать иНГЛТ-2 по крайней мере через 4 мес после регистрации (страховое покрытие). Был установлен 4-месячный ретро-

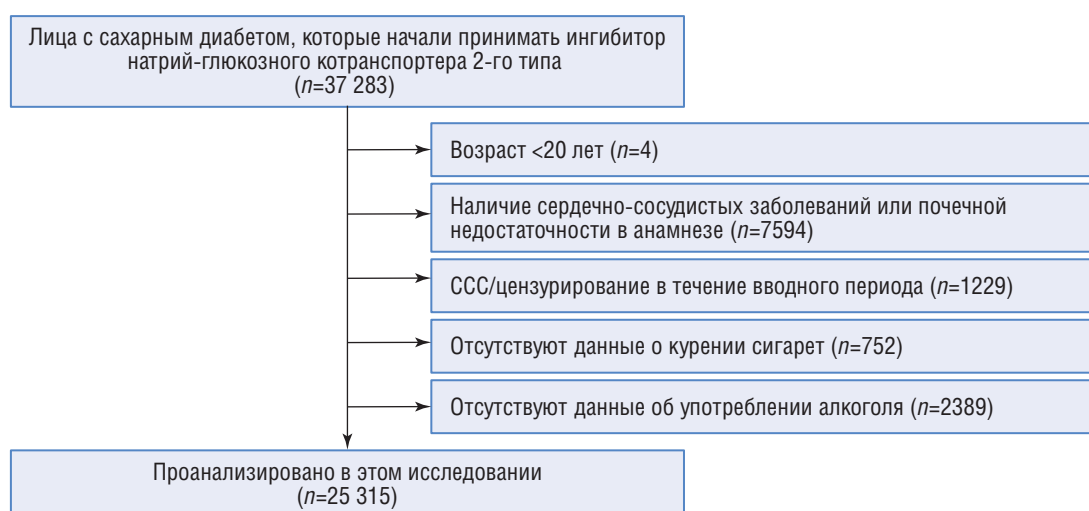


Рис. 1. Схема исследования

Авторы извлекли данные о 37 283 пациентах с сахарным диабетом (коды Международной классификации болезней 10-го пересмотра: E10–E14), которые начали принимать ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа по крайней мере через 4 мес после регистрации (страховое покрытие). Из них исключили пациентов моложе 20 лет ($n=4$), пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями или почечной недостаточностью в анамнезе ($n=7594$), тех, у кого зарегистрированы какие-либо сердечно-сосудистые события или которые подвергались цензуре в течение вводного периода (1 мес) ($n=1229$), а также тех, у кого отсутствовали сведения о курении сигарет ($n=752$) и употреблении алкоголя ($n=2389$). Всего в этом исследовании проанализировали данные 25 315 человек.

спективный период, поскольку максимальный срок рецепта на лекарства в Японии составляет 3 мес. Были исключены пациенты моложе 20 лет ($n=4$), пациенты с ССЗ или почечной недостаточностью в анамнезе ($n=7594$), те, у кого были зарегистрированы какие-либо сердечно-сосудистые события или данные которых подвергались цензурированию в течение вводного периода (1 мес) ($n=1229$), а также те, у кого отсутствовали сведения о курении сигарет ($n=752$) и употреблении алкоголя ($n=2389$). В результате в этом исследовании проанализированы данные 25 315 человек (дополнительный файл 1: рис. S1 и рис. 1).

Этические нормы

Исследование было одобрено Этическим комитетом Токийского университета (№ 2018-10862) и проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией. Требование об информированном согласии было отменено, поскольку все данные, включенные в базу данных, обезличены. Базу данных может использовать любой человек, купивший ее у JMDC Inc. (<https://www.jmdc.co.jp/en/index>).

Измерения и определения

Были получены результаты медицинских осмотров, собранные в течение 6 мес, до того как впервые назначили иНГЛТ-2. К ним относятся следующие данные: ИМТ, АД, уровень глюкозы в крови натощак, холестерин липопротеинов низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицериды. Также мы учитывали сведения об уровне HbA1c при их наличии. Информацию о курении сигарет (текущем или в анамнезе) и употреблении алкоголя (ежедневно или не каждый день) мы получили из анкет, которые заполняли сами пациенты во время медицинских осмотров. Из записей административных претензий мы узнали о наличии ССЗ (СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП), почечной недостаточности (диализ и трансплантация почки) и осложнений СД (нефропатия, ретинопатия и невропатия) на дату назначения иНГЛТ-2. Также была собрана информация о принимаемых лекарственных препаратах на дату назначения иНГЛТ-2. Избыточную массу тела/ожирение определяли как ИМТ ≥ 25 кг/м². Дислипидемию определяли при уровнях холестерина ЛПНП ≥ 140 мг/дл, холестерина ЛПВП < 40 мг/дл, триглицеридов ≥ 150 мг/дл либо при использовании гиполипидемических препаратов [16].

Исходы

Данные об исходах исследования были получены с января 2005 г. по апрель 2021 г. Основные показатели включали СН (коды по МКБ-10: I500, I501, I509 и I110), ИМ (I210–I214 и I219), стенокардию (I200, I201, I208 и I209), инсульт (I630, I631–I636, I638, I639, I600–I611, I613–I616, I619, I629 и G459) и ФП (I480–I484 и I489) (отдельно).

Статистический анализ

Непрерывные переменные были представлены как медианы (межквартильный интервал, Q1 и Q3), а категориальные переменные описаны как числа (проценты). Участников исследования классифицировали по отдельным иНГЛТ-2 (эмплаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин и др.).

Учитывая частоту назначений, размеры выборки и статус глобального одобрения, в одну группу объединили ипраглифлозин, тофоглифлозин и лусеоглифлозин. Статистическая значимость различий между группами была рассчитана с использованием дисперсионного анализа для непрерывных переменных и критерия χ^2 для категориальных переменных. Для определения связи между отдельными иНГЛТ-2 и последующей частотой каждого сердечно-сосудистого события применяли регрессионный анализ Кокса. Эмплаглифлозин использовался как референтный препарат. Модель 1 включала только отдельные иНГЛТ-2 (нескорректированная модель). Модель 2 включала отдельные иНГЛТ-2, возраст и пол, а также был проведен многомерный регрессионный анализ Кокса (модель с принудительным вводом данных). В дальнейшем для модели 3 мы добавили к модели 2 ИМТ, артериальную гипертензию, уровень глюкозы в плазме крови натощак, дислипидемию, курение сигарет, употребление алкоголя, диабетическую нефропатию, диабетическую ретинопатию, диабетическую невропатию; использование инсулина, ингибитора дипептидилпептидазы-4, агониста рецептора глюкагонподобного пептида-1, бигуанидов, производных сульфаниламочевина, ингибиторов α -глюкозидазы, тиазолидинов, глинидов, а также год их назначения, и провели многомерный регрессионный анализ Кокса (модель с принудительным вводом данных). Для сравнения отношения рисков (ОР) между отдельными иНГЛТ-2 применяли критерии Вальда (Wald test).

Для проверки надежности наших выводов было проведено 9 анализов чувствительности. В 1-м мы исследовали связь между иНГЛТ-2 и сердечно-сосудистыми событиями только у пациентов, которые продолжали принимать один и тот же иНГЛТ-2 более 3 мес. Во 2-м продлили вводный период с 30 до 90 сут. В 3-м провели множественные вменения для отсутствующих данных, как описано ранее [15]. В 4-м, поскольку смерть следует рассматривать как риск, конкурирующий с сердечно-сосудистыми событиями, мы выполнили моделирование пропорциональных рисков Кокса для конкретных причин смерти в качестве анализа конкурирующих рисков [15]. В 5-м сравнили смертность от всех причин среди отдельных иНГЛТ-2. В 6-м была скорректирована исходная расчетная скорость клубочковой фильтрации (pСКФ). В 7-м проанализировали данные пациентов с диагнозом «СД 2-го типа» (код по МКБ-10: E11). В 8-м отдельно сравнили сердечно-сосудистые исходы между 6-м анализом чувствительности иНГЛТ-2. Наконец, мы провели анализ подгрупп, стратифицированных по возрасту, полу и исходным уровням HbA1c. Нулевая гипотеза отклонялась для (двусторонних) значений $p < 0,05$. Все статистические анализы проводили с использованием программного обеспечения Stata v17 (StataCorp LLC, Колледж-Стейшн, Техас, США).

Результаты

Клинические характеристики

В таблице обобщены клинические характеристики участников исследования. В целом медиана возраста составила 52 (47–58) года, 20 875 (82,5%) пациентов – мужчины. Медианы уровней глюкозы в плазме натощак и HbA1c составили 149

Исходные характеристики участников исследования

Показатель	Всего (n=25 315)	Эмпаглифлозин (n=5302)	Дапаглифлозин (n=4681)	Канаглифлозин (n=4411)	Другие иНГЛТ-2 (n=10 921)	p
Возраст, годы	52 (47–58)	52 (46–58)	52 (46–57)	52 (46–58)	52 (47–58)	0,037
Мужчины, n (%)	20 875 (82,5)	4392 (82,8)	3838 (82,0)	3710 (84,1)	8935 (81,8)	0,005
Индекс массы тела, кг/м ²	27,8 (25,1–31,1)	27,8 (25,1–31,2)	27,9 (25,3–31,2)	27,7 (25,0–31,1)	27,7 (25,0–31,0)	0,025
Систолическое АД, мм рт.ст.	129 (120–140)	129 (120–140)	129 (120–140)	130 (121–139)	129 (120–140)	0,74
Диастолическое АД, мм рт.ст.	82 (75–89)	82 (74–89)	82 (75–89)	82 (75–89)	82 (74–89)	0,52
Курение сигарет, n (%)	8634 (34,1)	1761 (33,2)	1625 (34,7)	1526 (34,6)	3722 (34,1)	0,37
Употребление алкоголя, n (%)	5106 (20,2)	1058 (20,0)	937 (20,0)	930 (21,1)	2181 (20,0)	0,43
Сопутствующие заболевания						
Избыточная масса тела/ ожирение, n (%)	19 205 (75,9)	4050 (76,4)	3626 (77,5)	3321 (75,3)	8208 (75,2)	0,011
Артериальная гипертензия, n (%)	14 909 (58,9)	3099 (58,4)	2781 (59,4)	2619 (59,4)	6410 (58,7)	0,67
Дислипидемия, n (%)	20 465 (80,8)	4314 (81,4)	3775 (80,6)	3570 (80,9)	8806 (80,6)	0,71
Диабетическая нефропатия, n (%)	3889 (15,4)	892 (16,8)	629 (13,4)	639 (14,5)	1729 (15,8)	<0,001
Диабетическая ретинопатия, n (%)	5770 (22,8)	1276 (24,1)	990 (21,1)	871 (19,7)	2633 (24,1)	<0,001
Диабетическая невропатия, n (%)	804 (3,2)	181 (3,4)	142 (3,0)	124 (2,8)	357 (3,3)	0,32
Лекарственные средства						
Инсулины, n (%)	2081 (8,2)	444 (8,4)	446 (9,5)	278 (6,3)	913 (8,4)	<0,001
Ингибиторы дипептидилпептидазы-4, n (%)	14 001 (55,3)	2876 (54,2)	2370 (50,6)	2510 (56,9)	6245 (57,2)	<0,001
Агонисты рецептора глюкагонподобного пептида-1, n (%)	528 (2,1)	139 (2,6)	107 (2,3)	73 (1,7)	209 (1,9)	0,003
Бигуаниды, n (%)	11 723 (46,3)	2649 (50,0)	2089 (44,6)	1928 (43,7)	5057 (46,3)	<0,001
Производные сульфонилмочевины, n (%)	4765 (18,8)	888 (16,7)	840 (17,9)	763 (17,3)	2274 (20,8)	<0,001
Ингибиторы α-глюкозидазы, n (%)	2378 (9,4)	459 (8,7)	423 (9,0)	352 (8,0)	1144 (10,5)	<0,001
Тиазолидины, n (%)	2392 (9,4)	406 (7,7)	450 (9,6)	376 (8,5)	1160 (10,6)	<0,001
Глиниды, n (%)	757 (3,0)	180 (3,4)	107 (2,3)	126 (2,9)	344 (3,1)	0,007

Показатель	Всего (n=25 315)	Эмпаглифлозин (n=5302)	Дапаглифлозин (n=4681)	Канаглифлозин (n=4411)	Другие иНГЛТ-2 (n=10 921)	p
Лабораторные данные						
Глюкоза, мг/дл	149 (127–182)	149 (128–183)	148 (126–183)	147 (125–181)	149 (127–182)	0,011
HbA1c, %	7,5 (6,9–8,6)	7,5 (6,9–8,6)	7,5 (6,9–8,6)	7,5 (6,8–8,5)	7,6 (6,9–8,6)	0,001
Холестерин ЛПНП, мг/дл	123 (103–145)	123 (103–146)	124 (103–146)	124 (103–146)	122 (103–144)	0,076
Холестерин ЛПВП, мг/дл	49 (43–58)	49 (42–57)	49 (43–57)	49 (43–57)	49 (43–58)	0,079
Триглицериды, мг/дл	140 (99–206)	141 (100–210)	140 (99–206)	142 (102–206)	139 (97–203)	0,014

Примечание. Данные представлены в виде медиан (межквартильный интервал) или абсолютных чисел (%), где подходит. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

(Q1–Q3 127–182) мг/дл и 7,5 (Q1–Q3 6,9–8,6)% соответственно. Распространенность избыточной массы тела/ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии составила 75,9; 58,9 и 80,8% соответственно. Диабетические нефропатия, ретинопатия и невропатия зарегистрированы у 15,4; 22,8 и 3,2% пациентов соответственно. Ингибиторы дипептидилпептидазы-4 и инсулин использовались более чем у половины и у 8,2% участников исследования соответственно. Участники были разделены на 4 группы в зависимости от используемого иНГЛТ-2: эмпаглифлозин (n=5302), дапаглифлозин (n=4681), канаглифлозин (n=4411) и другие иНГЛТ-2 (n=10 921: ипраглифлозин – 5275, тофоглифлозин – 3074 и лусеоглифлозин – 2572).

Риск сердечно-сосудистых событий на фоне приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

За средний период наблюдения 814 ± 591 сут было зарегистрировано 855 случаев СН, 143 ИМ, 815 случаев стенокардии, 340 инсультов и 139 ФП. В нескорректированной модели (модель 1) по сравнению с эмпаглифлозином для дапаглифлозина, канаглифлозина и других иНГЛТ-2 риски в отношении СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП статистически не различались. В многомерной скорректированной модели (модель 3) по сравнению с эмпаглифлозином риск развития СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП не различался у дапаглифлозина, канаглифлозина и других иНГЛТ-2 (рис. 2). Критерии Вальда показали отсутствие существенной разницы в отношении риска развития СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП на фоне приема отдельных иНГЛТ-2.

Анализ чувствительности

Частота прекращения лечения через 3 мес после первого назначения составила 18,7% для эмпаглифлозина, 19,2% для дапаглифлозина, 16,1% для канаглифлозина и 17,3% для других иНГЛТ-2. В анализ были включены данные 20 819 участников, которые продолжали использовать один и тот же иНГЛТ-2 в течение 3 мес, и обнаружили, что риск развития каждого сердечно-сосудистого события был сопоставим между отдельными иНГЛТ-2 (дополнительный файл 1: рис. S2). Во 2-м анализе, как уже говорилось, мы продлили вводный период с 30 до 90 сут, в нем участвовали 23 688 пациентов. В этой популяции риск развития ССЗ был сопоставим между отдельными иНГЛТ-2 (дополнительный файл 1: рис. S3). В 3-й анализ, после множественного вменения отсутствующих данных, мы включили 28 456 пациентов. Существенной разницы в риске сердечно-сосудистых событий у отдельных иНГЛТ-2 в этой популяции не обнаружено (дополнительный файл 1: рис. S4). В 4-м – после анализа конкурирующих рисков полученные результаты не изменились (дополнительный файл 1: рис. S5). В 5-м – риск смертности не различался у отдельных иНГЛТ-2. В 6-й анализ мы включили 12 957 пациентов с доступными данными о рСКФ. Даже после поправки на рСКФ риск каждого сердечно-сосудистого события был сопоставим между отдельными иНГЛТ-2 (дополнительный файл 1: рис. S7). В 7-м – проанализированы данные 18 194 участников с диагнозом «СД 2-го типа», было обнаружено, что риск каждого сердечно-сосудистого события не различался между отдельными иНГЛТ-2 (дополнительный файл 1: рис. S8). В 8-м – риск развития СН, ИМ, стенокардии,

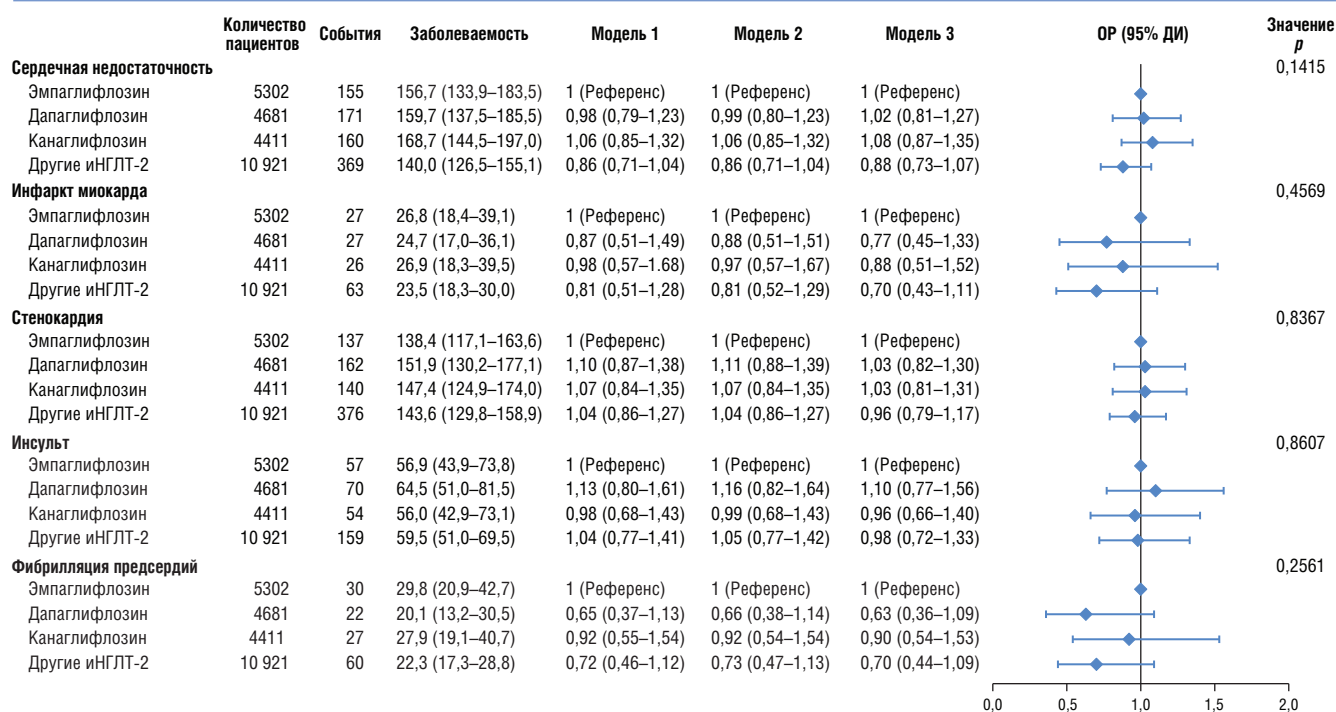


Рис. 2. Риск сердечно-сосудистых событий на фоне приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2). Авторы сравнили риски СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП между отдельными иНГЛТ-2. Показатели заболеваемости представлены в пересчете на 10 000 человеко-лет.

инсульта и ФП не различался между 6 отдельными иНГЛТ-2 (дополнительный файл 1: рис. S9). Риск развития СН был сопоставим между отдельными иНГЛТ-2, независимо от возраста, пола или исходного уровня HbA1c (рис. 3).

Обсуждение

В настоящем исследовании проанализированы данные 25 315 пациентов с СД, начавших принимать иНГЛТ-2. Было продемонстрировано отсутствие значимой разницы в риске развития СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП у пациентов, принимавших эмпаглифлозин, дапаглифлозин, канаглифлозин и другие иНГЛТ-2. Различные анализы чувствительности подтвердили полученные результаты. Насколько нам известно, это первое исследование, в котором проводилось широкомасштабное сравнение сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД, получавших лечение отдельными иНГЛТ-2, с использованием большого количества данных реальной практики.

СД повышает риск различных сердечно-сосудистых событий (например, СН, ишемической болезни сердца, ФП) и смерти от ССЗ [17–19], так что клинические исследования, демонстрирующие надежные сердечно-сосудистые преимущества иНГЛТ-2 у пациентов с СД, произвели революцию в клинической практике [1–3]. Наиболее примечательное открытие состояло в благотворном влиянии иНГЛТ-2 на СН. Сообщалось также, что иНГЛТ-2 снижают смертность и заболеваемость от атеросклеротических ССЗ у пациентов с СД 2-го типа [1, 2, 20]. Анализ новых пользователей иНГЛТ-2 показал, что прием этих препаратов был связан с более низким риском ИМ (ОР 0,81, 95% ДИ 0,74–0,88) и инсульта (ОР 0,68, 95% ДИ 0,55–0,84) [20]. ИНГЛТ-2 могут предотвращать развитие ФП [21, 22]. Анализ DECLARE-TIMI 58 показал, что применение дапаглифлозина

снижает будущий риск ФП/трепетания предсердий на 19% у пациентов с СД 2-го типа [21]. Хотя накопилось множество исследований иНГЛТ-2 и сердечно-сосудистых исходов, данных о сравнении риска сердечно-сосудистых событий у иНГЛТ-2 было недостаточно. Недавно проведенный ретроспективный когортный анализ в Тайване, сравнивший сердечно-сосудистые исходы дапаглифлозина и эмпаглифлозина, показал, что дапаглифлозин может оказывать более благоприятное влияние на СН, чем эмпаглифлозин [9]. В другом исследовании сообщалось, что канаглифлозин и эмпаглифлозин были наиболее эффективны для предотвращения госпитализации по поводу СН [10]. Поэтому привлекает внимание вопрос о том, различается ли риск сердечно-сосудистых событий при приеме отдельных иНГЛТ-2.

Наше исследование отличается от предыдущих тем, что мы сравнили риск развития специфических сердечно-сосудистых исходов у пациентов с СД при приеме коммерчески доступных иНГЛТ-2, используя значительный набор данных реальной практики в Японии, и обнаружили, что существенной разницы в риске развития СН, ИМ, стенокардии, инсульта и ФП при применении отдельных иНГЛТ-2 не было. В то же время наша работа поднимает дополнительные исследовательские вопросы.

Во-первых, в этом исследовании мы проанализировали данные пациентов с СД без ССЗ в анамнезе, таким образом, оно фокусируется на сердечно-сосудистых исходах в условиях первичной профилактики. Несмотря на то что польза для сердечно-сосудистой системы от применения иНГЛТ-2 в условиях первичной профилактики была показана в различных исследованиях [20, 23, 24], она была бы более очевидной в условиях вторичной профилактики [8, 25]. В связи с этим необходимы дальнейшие исследо-

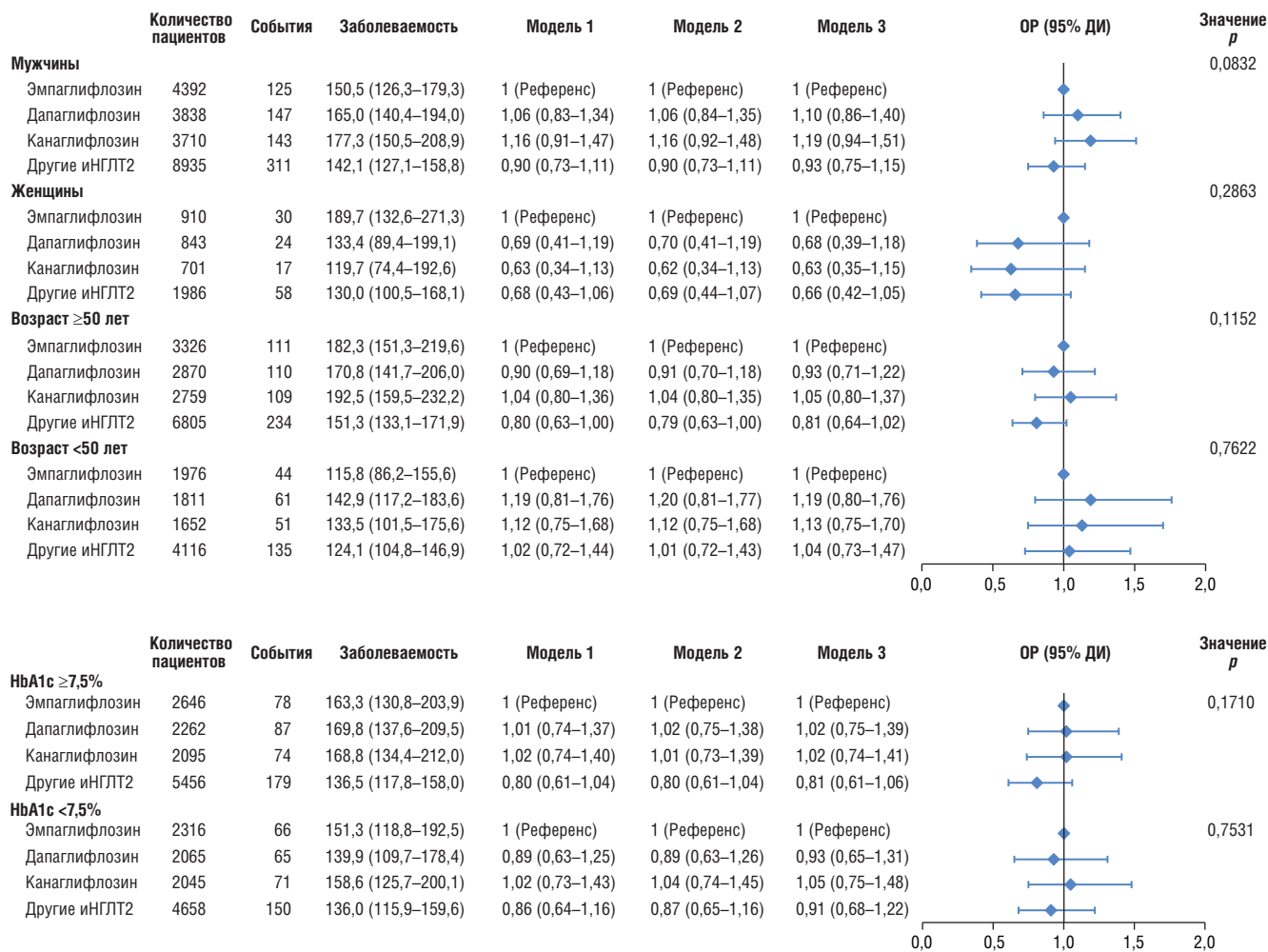


Рис. 3. Риск сердечной недостаточности у пациентов на фоне ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (анализ по подгруппам)

Авторы сравнили риск сердечной недостаточности между отдельными ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2), стратифицированными по полу, возрасту и исходному уровню HbA1c. Пол был исключен из скорректированных переменных в анализе подгрупп, стратифицированных по полу. Исключили 1772 человека с отсутствующими данными о HbA1c из анализа подгрупп, стратифицированных по уровню HbA1c. Показатели заболеваемости представлены в пересчете на 10 000 человеко-лет.

вания, включающие пациентов с СД и ССЗ в анамнезе, для сравнения сердечно-сосудистых исходов между иНГЛТ-2 в условиях вторичной профилактики ССЗ. Во-вторых, иНГЛТ-2 уменьшают риск не только сердечно-сосудистых, но и почечных событий [26–30]. Однако клинических данных, сравнивающих почечные исходы между иНГЛТ-2, недостаточно. Клинический интерес представляет вопрос «Будет ли преимущество для почечных исходов отличаться для каждого иНГЛТ-2?». В-третьих, нельзя игнорировать возможные нежелательные явления иНГЛТ-2, кроме того, не развеяны опасения о конкретных нежелательных явлениях при их использовании (например, ампутация нижних конечностей, переломы костей, мочеполовая инфекция, кетоацидоз) [2, 31, 32]. Хотя частота отмены была одинаковой у иНГЛТ-2, вероятность этих клинических нежелательных явлений необходимо сравнивать у отдельных иНГЛТ-2. Для подтверждения наших выводов и разрешения вышеупомянутых вопросов идеальным вариантом будет проведение рандомизированного клинического исследования. В то же время,

учитывая требуемый размер выборки, период наблюдения и затраты, это было бы неосуществимо на практике. Поэтому необходимы дальнейшие исследования с использованием эпидемиологических показателей (включая данные административных претензий, таких как наши).

Наше исследование имеет несколько сильных сторон. Мы провели его, используя значительный набор данных по административным претензиям, который обеспечил достаточный размер выборки для статистического анализа. Такой большой размер выборки позволяет проводить множество анализов чувствительности, что повышает надежность нашего основного результата. Еще одним преимуществом послужила высокая степень удержания участников исследования в базе данных претензий JMDC, которая включает сведения о страховых исках. Следовательно, теоретически можно отслеживать все клинические события. Пациенты с СД обращаются к разным врачам в связи со множественными сопутствующими заболеваниями и осложнениями, что приводит к потере диспансерного наблюдения. Таким образом, использование этой

базы данных будет способствовать получению надежных результатов.

Это исследование имеет также ряд ограничений. Мы провели многомерный регрессионный анализ Кокса. Однако нельзя было устранить возможность неизмеренных вмешивающихся факторов и остаточную систематическую погрешность. Так, в базе данных претензий JMDC недоступна информация о длительности СД. Точно так же в этой базе не было данных о социально-экономическом статусе, который мог бы повлиять на риск сердечно-сосудистых событий. Учитывая, что JMDC – база данных претензий, в том числе для пациентов, попадающих под действие Кепро*, которая представляет собой систему медицинского страхования для сотрудников, и большинство людей, зарегистрированных в ней, – сотрудники относительно крупных японских компаний (или члены их семей), социально-экономический статус которых в этой базе данных существенно не отличается. Тем не менее отсутствие данных о социально-экономическом статусе следует считать ограничением данного исследования. База данных претензий JMDC не включает людей старше 75 лет, поэтому необходимы дальнейшие исследования для подтверждения полученных результатов у пожилых пациентов с СД. Как упоминалось выше, настоящее исследование было сосредоточено на условиях первичной профилактики, и количество случаев ССЗ было не таким большим. Поэтому было бы трудно распространить наши результаты на другие группы населения с высоким риском ССЗ. Использование кодов МКБ-10 для диагностики ССЗ также следует рассматривать как серьезное ограничение исследования. В реальных клинических условиях врачи могут регистрировать определенные названия болезней (используя коды МКБ-10) только для возмещения расходов, что приведет к переоценке частоты ССЗ. Если эхокардиографию выполняли человеку с возможной СН, большинство врачей в Японии регистрируют «подозрение на СН». В связи с этим для обеспечения достоверности мы исключили пациентов, чье заболевание кодируется как «подозрение». Кроме того, известно, что точность диагностических кодов в японских административных данных высока [33, 34], а частота сердечно-сосудистых событий в базе данных заявлений JMDC сопоставима с другими эпидемиологическими данными в Японии [35, 36]. Следовательно, мы считаем, что возможная переоценка диагноза ССЗ не окажет столь существенного влияния на основные результаты нашего исследования. Однако диагнозы, зафиксированные в наборах данных административных претензий (таких как наш набор данных), в целом следует считать менее подтвержденными, и остается неопределенность в отношении точности диагноза ССЗ. Несмотря на то что смертность от всех причин была сопоставима между отдельными иНГЛТ-2, база данных претензий JMDC не включает данные о смерти от ССЗ. Для подтверждения наших результатов необходимы дальнейшие исследования с более длительным периодом наблюдения, поскольку в этом исследовании средний период наблюдения был относительно коротким.

Заключение

Проведенный нами анализ общенациональной базы данных реальной практики показал, что риск сердечно-сосудистых

событий, включая СН, ИМ, стенокардию, инсульт и ФП, будет сопоставим между отдельными иНГЛТ-2.

Дополнительные материалы

Онлайн-версия статьи содержит дополнительные материалы, доступные по по ссылке <https://doi.org/10.1186/s12933-022-01508-6>.

Дополнительный файл 1. Рис. S1. Дизайн исследования. **Рис. S2.** Риск сердечно-сосудистых событий среди иНГЛТ-2 (группа непрерывного назначения). **Рис. S3.** Риск сердечно-сосудистых событий среди иНГЛТ-2 (вводный период ≥ 90 дней). **Рис. S4.** Риск сердечно-сосудистых событий среди иНГЛТ-2 (множественное вменение отсутствующих данных). **Рис. S5.** Риск сердечно-сосудистых событий среди иНГЛТ-2 (модель конкурирующих рисков). **Рис. S6.** Смертность от всех причин среди иНГЛТ-2. **Рис. S7.** Риск сердечно-сосудистых событий среди иНГЛТ-2 (с поправкой на рСКФ). **Рис. S8.** Риск сердечно-сосудистых событий среди иНГЛТ-2 (лица с диагнозом СД 2-го типа). **Рис. S9.** Риск сердечно-сосудистых событий среди иНГЛТ-2 (сравнение 6 иНГЛТ-2).

Благодарности

Нет.

Раскрытие информации

Финансирование исследований и стипендиальные фонды (Hidehiro Kaneko и Katsuhito Fujii) от Medtronic Japan; Biotronik Japan; SIMPLEX QUANTUM; Boston Scientific Japan и Fukuda Denshi, Central Tokyo. Akira Okada является членом Департамента профилактики сахарного диабета и заболеваний, связанных с образом жизни, который представляет собой совместную программу Токийского университета и компании Asahi Mutual Life Insurance Company. Остальные авторы не имеют информации для раскрытия.

Вклад авторов

Концепция и дизайн: Н.К., А.О., К.Ф., К.Н. и И.К. Анализ данных: Y.S., А.О., Н.И., С.М., Н.М., Т.Т. Интерпретация данных: Н.К., А.О., Н.Т., Н.М., К.К., А.М., J.A., К.Н., Н.У. и И.К. Написание черновика статьи: Н.К., А.О. и Н.У. Критический пересмотр важного интеллектуального содержимого: Н.Т., Н.М., К.Н., Н.У. и И.К. Окончательное утверждение представленной рукописи: Н.У. и И.К. Все авторы прочитали и одобрили окончательный вариант рукописи.

Финансирование

Эта работа была поддержана грантами Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения Японии (21AA2007) и Министерства образования, культуры, спорта, науки и технологий Японии (20H03907, 21H03159 и 21K08123). Источники финансирования не участвовали в настоящем исследовании.

Доступность данных и материалов

База данных претензий JMDC доступна всем, кто купит ее у JMDC Inc (<https://www.jmdc.co.jp/en/index>).

* Кепро – Японская ассоциация медицинского страхования, прежнее название: Социальное страхование. – Прим. ред.

Заявления

Этическое одобрение и согласие на участие

Настоящее исследование было одобрено Этическим комитетом Токийского университета (номер: 2018-10862). Мы провели это исследование в соответствии с Хельсинкской декларацией. Поскольку все данные, включенные в этот набор данных, были анонимны и обезличены, требование об информированном согласии каждого участника было отменено.

Согласие пациентов на публикацию

Не требовалось.

АВТОР ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Канеко Хидехиро (Hidehiro Kaneko) – кафедра сердечно-сосудистой медицины, кафедра современной кардиологии Токийского университета, Токио, Япония

E-mail: kanekohidehiro@gmail.com

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2015; 373: 2117–28.
- Neal B., Perkovic V., Mahaffey K.W., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal events in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2017; 377: 644–57.
- Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2019; 380: 347–57.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., et al. Update to management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2019; 43 (2020): 487–93.
- Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., et al. Update to management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2019; 63 (2020): 221–8.
- Eberly L.A., Yang L., Eneanya N.D., et al. Association of race/ethnicity, gender, and socioeconomic status with sodium glucose cotransporter 2 inhibitor use among patients with diabetes in the US. *JAMA Netw Open.* 2021; 4: e216139.
- Bouchi R., Sugiyama T., Goto A., et al. Retrospective nationwide study on the trends in first-line antidiabetic medication for patients with type 2 diabetes in Japan. *J Diabetes Investig.* 2021; 13 (2): 280–91.
- Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019; 393: 31–9.
- Shao S.C., Chang K.C., Lin S.J., et al. Differences in outcomes of hospitalizations for heart failure after SGLT2 inhibitor treatment: effect modification by atherosclerotic cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 213.
- Wei X.B., Wei W., Ding L.L., et al. Comparison of the effects of 10 GLP-1 RA and SGLT2 inhibitor interventions on cardiovascular, mortality, and kidney outcomes in type 2 diabetes: a network meta-analysis of large randomized trials. *Prim Care Diabetes.* 2021; 15: 208–11.
- Lin Y.H., Huang Y.Y., Hsieh S.H., et al. Renal and glucose-lowering effects of empagliflozin and dapagliflozin in different chronic kidney disease stages. *Front Endocrinol.* 2019; 10: 820.
- Tager T., Frankenstein L., Atar D., et al. Influence of receptor selectivity on benefits from SGLT2 inhibitors in patients with heart failure: a systematic review and head-to-head comparative efficacy network meta-analysis. *Clin Res Cardiol.* 2021; 111 (4): 428–39.
- Nakagaito M., Joho S., Ushijima R., et al. Comparison of canagliflozin, dapagliflozin and empagliflozin added to heart failure treatment in decompensated heart failure patients with type 2 diabetes mellitus. *Circ Rep.* 2019; 1: 405–13.
- Kaneko H., Itoh H., Yotsumoto H., et al. Association of isolated diastolic hypertension based on the cutoff value in the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guidelines with subsequent cardiovascular events in the general population. *J Am Heart Assoc.* 2020; 9: e017963.
- Kaneko H., Yano Y., Itoh H., et al. Association of blood pressure classification using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association blood pressure guideline with risk of heart failure and atrial fibrillation. *Circulation.* 2021; 143: 2244–53.
- Kinoshita M., Yokote K., Arai H., et al. Japan Atherosclerosis Society (JAS) guidelines for prevention of atherosclerotic cardiovascular diseases 2017. *J Atheroscler Thromb.* 2018; 25: 846–984.
- Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet.* 2010; 375: 2215–22.
- Almdal T., Scharling H., Jensen J.S., et al. The independent effect of type 2 diabetes mellitus on ischemic heart disease, stroke, and death: a population-based study of 13,000 men and women with 20 years of follow-up. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1422–6.
- Kaneko H., Itoh H., Kiriya H., et al. Fasting plasma glucose and subsequent cardiovascular disease among young adults: analysis of a nationwide epidemiological database. *Atherosclerosis.* 2021; 319: 35–41.
- Kosiborod M., Lam C.S.P., Kohsaka S., et al. Cardiovascular events associated with SGLT-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL 2 study. *J Am Coll Cardiol.* 2018; 71: 2628–39.
- Zelniker T.A., Bonaca M.P., Furtado R.H.M., et al. Effect of dapagliflozin on atrial fibrillation in patients with type 2 diabetes mellitus: insights from the DECLARE-TIMI 58 trial. *Circulation.* 2020; 141: 1227–34.
- Li W.J., Chen X.Q., Xu L.L., et al. SGLT2 inhibitors and atrial fibrillation in type 2 diabetes: a systematic review with meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *Cardiovasc Diabetol.* 2020; 19: 130.
- Mahaffey K.W., Jardine M.J., Bompont S., et al. Canagliflozin and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease in primary and secondary cardiovascular prevention groups. *Circulation.* 2019; 140: 739–50.
- McMurray J.J.V., Wheeler D.C., Stefansson B.V., et al. Effect of dapagliflozin on clinical outcomes in patients with chronic kidney disease, with and without cardiovascular disease. *Circulation.* 2021; 143: 438–48.
- Chen S., Coronel R., Hollmann M.W., et al. Direct cardiac effects of SGLT2 inhibitors. *Cardiovasc Diabetol.* 2022; 21: 45.
- Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M., et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016; 375: 323–34.
- Perkovic V., Jardine M.J., Neal B., et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019; 380: 2295–306.
- Nagasu H., Yano Y., Kanegae H., et al. Kidney outcomes associated with SGLT2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs in real-world clinical practice: the Japan chronic kidney disease database. *Diabetes Care.* 2021; 44: 2542–51.
- Heerspink H.J.L., Stefansson B.V., Correa-Rotter R., et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2020; 383: 1436–46.
- Giugliano D., Longo M., Scappaticcio L., et al. SGLT-2 inhibitors and cardiorenal outcomes in patients with or without type 2 diabetes: a meta-analysis of 11 CVOTs. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20: 236.
- Khoury C., Cracowski J.L., Roustit M. SGLT-2 inhibitors and the risk of lower-limb amputation: is this a class effect? *Diabetes Obes Metab.* 2018; 20: 1531–4.
- Ueda P., Svanstrom H., Melbye M., et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors and risk of serious adverse events: nationwide register based cohort study. *BMJ.* 2018; 363: k4365.
- Yamana H., Moriwaki M., Horiguchi H., et al. Validity of diagnoses, procedures, and laboratory data in Japanese administrative data. *J Epidemiol.* 2017; 27: 476–82.
- Fujihara K., Yamada-Harada M., Matsubayashi Y., et al. Accuracy of Japanese claims data in identifying diabetes-related complications. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2021; 30: 594–601.
- Saito I., Yamagishi K., Kokubo Y., et al. Association between mortality and incidence rates of coronary heart disease and stroke: The Japan Public Health Center-based prospective (JPHC) study. *Int J Cardiol.* 2016; 222: 281–6.
- Miura K., Nakagawa H., Ohashi Y., et al. Four blood pressure indexes and the risk of stroke and myocardial infarction in Japanese men and women: a meta-analysis of 16 cohort studies. *Circulation.* 2009; 119: 1892–8.

Конфликты интересов

Финансирование исследований и стипендиальные фонды (Hidehiro Kaneko и Katsuhito Fujii) от Medtronic Japan; Biotronik Japan; SIMPLEX QUANTUM; Boston Scientific Japan и Fukuda Denshi, Central Tokyo. Akira Okada является членом Департамента профилактики сахарного диабета и заболеваний, связанных с образом жизни, который представляет собой совместную программу Токийского университета и компании Asahi Mutual Life Insurance Company. Остальные авторы не имеют конфликтов интересов.

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОМБИНАЦИИ АНТИОКСИДАНТОВ ДЛЯ ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ, ЭНДОКРИННЫХ И КЛИНИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОК С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

DOI: <https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2227277>

Ключевые слова:

S-аденозил-L-метионин; антиоксидант; клиническая практика; метаболические показатели; добавки

Источник:

Pingarrón Santofimia C., Poyo Torcal S., López Verdú H., et al. Evaluation of the efficacy of an antioxidant combination for the modulation of metabolic, endocrine, and clinical parameters in patients with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol.* 2023; 39 (1): 2227277.

PMID: 37356455.

Цель – оценить эффективность пищевых добавок с комбинацией антиоксидантов (липовая кислота, N-ацетилцистеин, витамин В₆ и S-аденозил-L-метионин) для улучшения метаболических, эндокринных и клинических показателей по сравнению с приемом оральных контрацептивов у женщин без диабета с впервые выявленным синдромом поликистозных яичников (СПКЯ).

Материал и методы. Проведено проспективное частично рандомизированное многоцентровое исследование, в котором женщины без диабета с СПКЯ были набраны в условиях обычной клинической практики и распределены на 3 группы для получения следующего лечения в течение 6 мес: 1) комбинация антиоксидантов (группа MN); 2) оральная контрацепция (группа ОК); 3) оральная контрацепция и комбинация антиоксидантов (группа MN+ОК). Всем пациенткам были даны общие рекомендации по здоровому питанию и регулярным физическим упражнениям. Метаболические, эндокринные, клинические параметры и показатели качества жизни регистрировали исходно и через 6 мес терапии.

Результаты. Всего в исследование были включены 96 женщин с СПКЯ. Через 6 мес терапии показатель гомеостатической модельной оценки инсулинорезистентности (НОМА-IR) снизился только в группе MN со значительным средним снижением -0,92 балла. Андростендион был значительно снижен во всех группах. Клиническими параметрами, которые значительно улучшились во всех группах без статистических различий между ними, были гирсутизм, акне, нерегулярный менструальный цикл и качество жизни.

Заключение. Согласно результатам исследования, комбинация антиоксидантов может быть подходящей терапией для пациентов с СПКЯ, когда оральные контрацептивы не показаны, потому что клинические показатели, нерегулярный менструальный цикл, уровень андростендиона и качество жизни были значительно улучшены во всех группах без статистической разницы между ними.

Ключевые слова:

баростат; растяжение желудка; глюкагоноподобный пептид-1; глюкозозависимый инсулинотропный полипептид; инкретин; внутрижелудочный баллон

Источник:

Jalleh R.J., Trahair L.G., Wu T., et al. Effect of gastric distension with concurrent small intestinal saline or glucose infusion on incretin hormone secretion in healthy individuals: A randomized, controlled, crossover study. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25 (7): 1849–54.

PMID: 36864654.

ВЛИЯНИЕ РАСТЯЖЕНИЯ ЖЕЛУДКА ПРИ ОДНОВРЕМЕННОЙ ИНФУЗИИ СОЛЕВОГО РАСТВОРА ИЛИ ГЛЮКОЗЫ В ТОНКУЮ КИШКУ НА СЕКРЕЦИЮ ИНКРЕТИНОВ У ЗДОРОВЫХ ЛЮДЕЙ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15042>

Цель – оценить влияние растяжения желудка, индуцированного с помощью желудочного баростата, на секрецию глюкозозависимого инсулинотропного полипептида (ГИП) и глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) при наличии и отсутствии питательных веществ в тонкой кишке у здоровых людей.

Материал и методы. 8 здоровых участников (2 женщины и 6 мужчин, средний возраст 69,3±1,2 года, индекс массы тела – 23,5±0,8 кг/м²) были исследованы в 4 ситуациях, когда они получали интрадуоденальную инфузию либо (I) 0,9% физиологического раствора, либо (II) глюкозы, вводимую со скоростью 3 ккал/мин как с внутрижелудочным баллоном, так и без него, с давлением на 8 мм рт.ст. выше внутрижелудочного минимального давления растяжения.

Результаты. После интрадуоденальной инфузии физиологического раствора или глюкозы не было различий в уровне ГПП-1 в плазме с растяжением желудка или без него ($p=1,00$ как для инфузий физиологического раствора, так и для инфузий глюкозы). Также не было различий в уровне ГИП плазмы с растяжением желудка или без него ($p=1,00$ для инфузии физиологического раствора и $p=0,99$ для инфузии глюкозы).

Заключение. Растяжение стенок желудка как само по себе, так и при воздействии глюкозы на тонкую кишку не вызывает существенной стимуляции секреции инкретиннов у здоровых людей.

© 2023 Авторы. *Diabetes Obes Metab*, опубликовано John Wiley & Sons Ltd.

ЛИРАГЛУТИД МЕНЯЕТ ПОСТПРАНДИАЛЬНЫЕ ОТВЕТЫ КИШЕЧНЫХ ГОРМОНОВ, УЧАСТВУЮЩИХ В РЕГУЛЯЦИИ МОТОРИКИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ

DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15017>

Ключевые слова:

аналог ГПП-1; ГПП-1; клиническое исследование; физиология инкретинов; инкретиновая терапия; лираглутид

Источник:

Nerild H.N., Brønden A., Gether I.M., et al. Liraglutide changes postprandial responses of gut hormones involved in the regulation of gallbladder motility. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25 (6): 1632–7.

PMID: 36781820.

Цель – лечение лираглутидом связано с расстройствами желчного пузыря; было показано, что лираглутид замедляет постпрандиальное наполнение желчного пузыря. Кишечные гормоны холецистокинин (ССК), фактор роста фибробластов 19 (FGF19) и глюкагоноподобный пептид-2 (ГПП-2), как известно, регулируют моторику желчного пузыря и могут быть вовлечены в его расстройства, связанные с лечением лираглутидом.

Материал и методы. В двойном слепом 12-недельном исследовании 52 участника с ожирением [50% мужчины, возраст $47,6 \pm 10,0$ года, индекс массы тела – $32,6 \pm 3,4$ кг/м² (среднее значение \pm стандартное отклонение)] были рандомизированы 1:1 для подкожного введения лираглутида 1 раз в сутки (с увеличением дозы с 0,6 до 3,0 мг 1 раз в сутки) или плацебо. Во время проб с жидкой пищей, проведенных исходно, после первой дозы и после 12 нед лечения мы оценили постпрандиальную моторику желчного пузыря и ответы ССК, FGF19 и ГПП-2 плазмы.

Результаты. Лираглутид снижал постпрандиальный FGF19 после первой дозы [площадь под кривой (AUC)_{0–240 мин} 24,8 против 48,0 мин \times нг/мл, отношение типов лечения (TR) 95% доверительный интервал (ДИ) 0,52 (0,39; 0,69)] и после 12 нед лечения [AUC_{0–240 мин} 33,7 против 48,5 нг/мл \times мин, TR 0,69 (0,52; 0,93)]. Лираглутид также снижал постпрандиальные ответы ГПП-2 (AUC_{0–240 мин} 3650 против 4894 мин \times пмоль /л, TR 0,75 (0,62; 0,90)] после первой дозы, а также через 12 нед [AUC_{0–240 мин} 3760 против 4882 мин \times пмоль /л, TR 0,77 (0,60; 0,99)]. Лираглутид повышал постпрандиальные ответы ССК после первой дозы [AUC_{0–240 мин} 762 против 670 мин \times пмоль /л; TR 1,14 (0,97; 1,33)] и после 12 нед лечения [AUC_{0–240 мин} 873 против 628 мин \times пмоль /л; TR 1,39 (1,12; 1,73)].

Заключение. По сравнению с плацебо лечение лираглутидом снижало постпрандиальные концентрации FGF19 и ГПП-2 и повышало постпрандиальные концентрации ССК, что может объяснить замедленное постпрандиальное наполнение желчного пузыря у пациентов с ожирением, получавших лираглутид.

© 2023 Авторы. *Diabetes Obes Metab*, опубликовано John Wiley & Sons Ltd.

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ СМЕСИ НА ОСНОВЕ РИСА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ДИАБЕТА НА ПОСТПРАНДИАЛЬНУЮ ГЛЮКОЗУ И ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНЫЕ ГОРМОНЫ: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ МНОГОГРУППОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПЕРЕКРЕСТНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1141497>

Ключевые слова:

ГПП-1; перекрестное испытание; диабет; глюкоза; гликемический индекс; инсулин; лечебное питание; рис

Источник:

Chaiyakul S., Ketkham N., Chaichana C., et al. Effects of a novel rice-based diabetes-specific formula on postprandial glucose and gastrointestinal hormones: a double-blinded multi-arm randomized crossover trial. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023; 14: 1141497.

PMID: 37293492.

Авторы разработали новую порошковую смесь для лечебного питания при диабете (ЛПД) на основе риса с использованием местных ингредиентов Таиланда, которая потенциально может улучшить доступ пациентов к специализированному лечебному питанию при диабете (СЛПД) за счет снижения стоимости и повышения доступности.

Цели исследований состояли в том, чтобы: 1) измерить гликемический индекс (ГИ) и гликемическую нагрузку (ГН) порошковой смеси ЛПД у здоровых людей; 2) оценить постпрандиальную глюкозу, инсулин, насыщение, голод и ответ гормонов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) у взрослых с предиабетом или недавно выявленным сахарным диабетом 2-го типа после употребления ЛПД по сравнению с коммерчески доступной стандартной смесью (СС) и СЛПД.

Материал и методы. В первом исследовании гликемический ответ оценивали с помощью площади под кривой (AUC), которая использовалась для расчета ГИ и ГН. Второе исследование – двойное слепое многогрупповое рандомизированное перекрестное, в которое были включены участники с предиабетом или сахарным диабетом 2-го типа длительностью ≤ 6 лет. Во время каж-

дого исследовательского визита участники употребляли ЛПД, СС или СЛПД, которые содержали 25 г углеводов. Чувство голода и насыщения оценивали с помощью визуально-аналоговой шкалы. Глюкозу, инсулин и гормоны ЖКТ оценивали с помощью АУС.

Результаты. Все участники хорошо переносили ЛПД без побочных эффектов. В первом исследовании GI составил 39 ± 6 (низкий GI), а ГН – 11 ± 2 (средняя ГН). Во втором исследовании глюкоза и инсулин были значительно ниже после ЛПД по сравнению с СС (значение $p < 0,01$ для обоих), однако были схожи между ЛПД и СЛПД. ЛПД подавляло голод, способствовало насыщению, стимулировало активность ГПП-1, ГИП и пептида YY, а также подавляло активный грелин, хотя эти изменения были сходны с СС и СЛПД.

Заключение. ЛПД имеет низкий GI и среднюю ГН. У людей с предиабетом или недавно выявленным сахарным диабетом 2-го типа ЛПД вызывало снижение ответа глюкозы и инсулина по сравнению с СС. ЛПД на основе риса может быть вариантом для пациентов с риском развития постпрандиальной гипергликемии.

Регистрационные данные. Исследование зарегистрировано в реестре клинических испытаний: https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR_20210731001, идентификатор TCTR 20210731001; https://www.thaiclinicaltrials.org/show/TCTR_20210730007, идентификатор TCTR 20210730007.

© 2023 Chaiyakul, Ketkham, Chaichana, Khumkhana, Deekum, Wongshaya, Suwanmalai, Hutchinson and Pramyothin.

ЛЕЧЕНИЕ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА, ВЫЯВЛЕННОГО НА РАННИХ СРОКАХ БЕРЕМЕННОСТИ

DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214956>

До конца не ясно, улучшает ли здоровье матери и ребенка лечение гестационного сахарного диабета (ГСД) до 20-й недели беременности.

Материал и методы. Авторы случайным образом распределили в соотношении 1:1 женщин со сроком беременности от 4 до 19 нед и 6 дней, у которых был фактор риска гипергликемии и диагноз ГСД (по критериям Всемирной организации здравоохранения 2013 г.), для получения немедленного или отсроченного лечения по поводу ГСД или без лечения, в зависимости от результатов повторного перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) на сроке 24–28 нед (контрольное исследование). Исследование включало 3 первичные конечные точки: сочетание неблагоприятных неонатальных исходов (роды на сроке < 37 нед, родовая травма, масса тела при рождении ≥ 4500 г, респираторный дистресс-синдром, фототерапия, мертворождение, или неонатальная смерть, или плечевая дистоция), артериальная гипертензия (АГ) при беременности (преэклампсия, эклампсия или гестационная гипертензия) и тощая масса тела новорожденного.

Результаты. Всего были рандомизированы 802 женщины; 406 были распределены в группу немедленной инициации терапии, 396 – в контрольную группу; последующее наблюдение получили 793 (98,9%) женщины. Первоначально ПГТТ был проведен при среднем (\pm стандартное отклонение) сроке беременности $15,6 \pm 2,5$ нед. Неблагоприятный неонатальный исход отмечен у 94 (24,9%) из 378 женщин в группе немедленного лечения и у 113 (30,5%) из 370 женщин в контрольной группе [скорректированная разница рисков -5,6 процентных пункта; 95% доверительный интервал (ДИ) от -10,1 до -1,2]. АГ при беременности развилась у 40 (10,6%) из 378 женщин в группе немедленного лечения и у 37 (9,9%) из 372 женщин в контрольной группе (скорректированная разница риска – 0,7 процентных пункта; 95% ДИ от -1,6 до 2,9). Средняя тощая масса тела новорожденного составила 2,86 кг в группе немедленного лечения и 2,91 кг в контрольной группе (скорректированная средняя разница -0,04 кг; 95% ДИ от -0,09 до 0,02). Различий между группами в отношении серьезных нежелательных явлений, связанных со скринингом и лечением, не наблюдалось.

Заключение. Немедленная инициация терапии ГСД до 20-й недели беременности привела к несколько более низкой частоте неблагоприятных неонатальных исходов, чем отсутствие немедленного лечения; существенных различий не наблюдалось в отношении АГ при беременности или тощей массы тела новорожденного (исследование финансируется Национальным советом по здоровью и медицинским исследованиям и другими организациями; TOBOGM Australian New Zealand Clinical Trials Registry number, ACTRN 12616000924459).

© 2023 Массачусетское медицинское общество.

Источник:

Simmons D., Immanuel J., Hague W.M., et al. Treatment of gestational diabetes mellitus diagnosed early in pregnancy. *N Engl J Med.* 2023; 388 (23): 2132–44.

PMID: 37144983.

МЕДИАЦИОННЫЙ АНАЛИЗ ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ ТЕСТОСТЕРОНОМ ДЛЯ ПРЕДОТВРАЩЕНИЯ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ИССЛЕДОВАНИИ «ТЕСТОСТЕРОН ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА»

DOI: <https://doi.org/10.1093/ejendo/lvad074>

Ключевые слова:

сахарный диабет; глюкоза; медиационный анализ; тестостерон

Источник:

Robledo K.P., Marschner I.C., Handelsman D.J., et al. Mediation analysis of the testosterone treatment effect to prevent type 2 diabetes in the Testosterone for Prevention of Type 2 Diabetes Mellitus trial. *Eur J Endocrinol.* 2023; 188 (7): 613–20.

PMID: 37406250.

Цель – определить, опосредован ли эффект лечения тестостероном на гликемию через изменения жировой массы тела, массы абдоминального жира, скелетной мышечной массы, силы хвата кисти недоминантной руки, эстрадиола (E2) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ).

Дизайн. Проведен медиационный анализ рандомизированного плацебо-контролируемого исследования тестостерона.

Материал и методы. 6 австралийских центров специализированной помощи набрали 1007 мужчин 50–74 лет с окружностью талии ≥ 95 см, общим тестостероном сыворотки ≤ 14 нмоль/л (иммуноанализ) и либо с нарушением толерантности к глюкозе, либо с впервые выявленным сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в ходе перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Участники были включены в программу изменения образа жизни и рандомизированы 1:1 для инъекций 1000 мг ундеканата тестостерона 1 раз в 3 мес или плацебо в течение 2 лет. Полные данные были доступны для 709 (70%) участников. Выполнен анализ медиации первичных конечных точек: СД2 через 2 года (глюкоза через 2 ч в ходе ПГТТ $\geq 11,1$ ммоль/л и изменение уровня глюкозы через 2 ч от исходного), включая потенциальные медиаторы: изменения жировой массы тела, процент абдоминального жира, скелетной мышечной массы, силы хвата кисти недоминантной руки, E2 и ГСПГ.

Результаты. Для СД2 через 2 года нескорректированное отношение шансов (ОШ) для лечения было 0,53 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,35–0,79], а после поправки на ковариаты стало 0,48 (95% ДИ 0,30–0,76). Включение потенциальных медиаторов ослабляло лечебный эффект (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,44–1,35; прямое действие) с 65% медиационным эффектом. Только жировая масса тела оставалась прогностической в полной модели (ОШ 1,23; 95% ДИ 1,09–1,39; $p < 0,001$).

Заключение. Обнаружено, что по крайней мере часть эффекта лечения тестостероном опосредована изменениями жировой массы, абдоминального жира, скелетной мышечной массы, силы хвата, ГСПГ и E2, но преимущественно изменениями жировой массы.

© Автор(-ы) 2023. Опубликовано Oxford University Press от имени Европейского общества эндокринологов.

Ключевые слова:

аналог ГПП-1; клиническое исследование; дулаглутид; лираглутид; семаглутид; сахарный диабет 2-го типа

Источник:

Takahashi Y., Nomoto H., Yokoyama H., et al. Improvement of glycaemic control and treatment satisfaction by switching from liraglutide or dulaglutide to subcutaneous semaglutide in patients with type 2 diabetes: A multicentre, prospective, randomized, open-label, parallel-group comparison study (SWITCH-SEMA 1 study). *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25 (6): 1503–11.

PMID: 36722623.

УЛУЧШЕНИЕ ГЛИКЕМИЧЕСКОГО КОНТРОЛЯ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЕМ ПУТЕМ ПЕРЕХОДА С ЛИРАГЛУТИДА ИЛИ ДУЛАГЛУТИДА НА СЕМАГЛУТИД ПОДКОЖНО У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: МНОГОЦЕНТРОВОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ РАΝДОМИЗИРОВАННОЕ ОТКРЫТОЕ СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ С ПАРАЛЛЕЛЬНЫМИ ГРУППАМИ (ИССЛЕДОВАНИЕ SWITCH-SEMA 1)

DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.14998>

Цель – изучить влияние перехода с лираглутида или дулаглутида на семаглутид 1 раз в неделю на гликемический контроль и удовлетворенность лечением у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа.

Материал и методы. В этом многоцентровом открытом проспективном рандомизированном сравнительном исследовании с параллельными группами пациентов, получавших лираглутид 0,9–1,8 мг/сут (план А) или дулаглутид 0,75 мг/нед (план В), переводили на семаглутид или продолжали текущую терапию. Первичной конечной точкой было среднее изменение гликированного гемоглобина через 24 нед. Вторичные конечные точки включали изменения показателей опросника удовлетворенности лечением при диабете, массы тела и метаболических показателей.

Результаты. Всего в исследование были включены 110 пациентов, 10 исключены; таким образом, 37 пациентов в плане А и 63 пациента в плане В завершили исследование. Уровни гликированного

гемоглобина были значительно снижены в группе семаглутида в обеих группах [план А: с $7,8 \pm 1,0$ до $7,8 \pm 0,7\%$ (лираглутид) по сравнению с $7,9 \pm 0,7$ до $7,3 \pm 0,7\%$ (семаглутид), $p < 0,01$; план В: от $7,8 \pm 1,0$ до $7,9 \pm 1,2\%$ (дулаглутид) против $7,8 \pm 0,8$ до $7,1 \pm 0,6\%$ (семаглутид), $p < 0,01$]. Семаглутид также улучшил показатели опросника удовлетворенности лечением при диабете в обеих группах (план А: +0,1 против +8,3, $p < 0,01$; план В: -1,2 против +3,5, $p < 0,01$). Переход с дулаглутида привел к большему снижению массы тела и улучшению метаболических параметров.

Заключение. Прием семаглутида 1 раз в неделю улучшал контроль гликемии и удовлетворенность лечением после перехода с лираглутида или дулаглутида. Эти результаты выявили эффективный вариант лечения пациентов с метаболическими нарушениями, несмотря на лечение агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1.

© 2023 John Wiley & Sons Ltd.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ЭНАВОГЛИФЛОЗИНА ПО СРАВНЕНИЮ С ДАПАГЛИФЛОЗИНОМ, ДОБАВЛЕННОГО К ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ С ГЕМИГЛИПТИНОМ, У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ РАΝДОМИЗИРОВАННОЕ СРАВНИТЕЛЬНО-АКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ENHANCE-D

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2023.101440>

Цель. В данном исследовании оценивали эффективность и безопасность нового ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа энавоглифлозина по сравнению с дапаглифлозином у корейских пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), недостаточно контролируемым метформином и гемиглиптином.

Материал и методы. В этом многоцентровом двойном слепом рандомизированном исследовании пациенты, не достигшие терапевтических целей на терапии метформином (≥ 1000 мг/сут) в комбинации с гемиглиптином (50 мг/сут), были рандомизированы для получения энавоглифлозина 0,3 мг/сут ($n=134$) или дапаглифлозина 10 мг/день ($n=136$) в дополнение к терапии метформином с гемиглиптином. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c от исходного уровня на 24-й неделе.

Результаты. Оба препарата значительно снижали уровень HbA1c на 24-й неделе ($-0,92\%$ в группе энавоглифлозина, $-0,86\%$ в группе дапаглифлозина). Группы энавоглифлозина и дапаглифлозина не различались по изменениям уровня HbA1c [разница между группами: $-0,06\%$, 95% доверительный интервал (ДИ) от $-0,19$ до $0,06$] и уровню глюкозы плазмы натощак [разница между группами: $-3,49$ мг/дл ($-8,08$; $1,10$)]. Увеличение соотношения глюкозы и креатинина в моче было значительно больше в группе энавоглифлозина, чем в группе дапаглифлозина ($60,2$ г/г по сравнению с $43,5$ г/г, $p < 0,0001$). Частота нежелательных явлений, возникших на фоне лечения, была одинаковой между группами ($21,64$ против $23,53\%$).

Заключение. Энавоглифлозин, добавленный к метформину с гемиглиптином, хорошо переносился и был так же эффективен, как дапаглифлозин, при лечении пациентов с СД2.

© 2023 Автор(-ы). Опубликовано Elsevier Masson SAS. Все права защищены.

Ключевые слова:

энавоглифлозин; HbA1c; исследование III фазы; рандомизированное контролируемое исследование; ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; сахарный диабет 2-го типа

Источник:

Kim K.S., Han K.A., Kim T.N., et al. Efficacy and safety of enavogliflozin versus dapagliflozin added to metformin plus gemigliptin treatment in patients with type 2 diabetes: A double-blind, randomized, comparator-active study: ENHANCE-D study. *Diabetes Metab.* 2023; 49 (4): 101440.

PMID: 36906135.

ГИБРИДНАЯ СИСТЕМА ЗАКРЫТОЙ ПЕТЛИ УМЕНЬШАЕТ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОПУЩЕННЫХ ИЛИ НЕДОСТАТОЧНЫХ ПИЩЕВЫХ БОЛЮСОВ НА ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА ПО СРАВНЕНИЮ С ИНСУЛИНОВОЙ ПОМПОЙ С МОНИТОРИНГОМ ГЛЮКОЗЫ

DOI: <https://doi.org/10.1089/dia.2022.0518>

Неясно, ослабляет ли гибридная система закрытой петли (hybrid closed-loop – HCL) метаболическое воздействие пропущенного или недостаточного болюса инсулина на еду по сравнению с инсулиновой помпой с мониторингом глюкозы (sensor-augmented pump – SAP) у детей с сахарным диабетом 1-го типа в условиях обычной жизни.

Ключевые слова:

пропуск болюса; дети; гибридная система закрытой петли; пищевой болюс; неправильное лечение; сахарный диабет 1-го типа

Источник:

Coutant R., Bismuth E., Bonnemaison E., et al. Hybrid closed loop overcomes the impact of missed or suboptimal meal boluses on glucose control in children with type 1 diabetes compared to sensor-augmented pump therapy. *Diabetes Technol Ther.* 2023; 25 (6): 395–403.

PMID: 36927054.

Материал и методы. Это дополнительное исследование многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования, в котором сравнивали HCL в режиме 24/7 с HCL вечером и ночью (В/Н) в течение 36 нед у детей в возрасте от 6 до 12 лет. В настоящем исследовании 60 детей из группы В/Н прошли фазы: SAP, HCL В/Н в течение 18 нед, затем HCL 24/7 в течение 18 нед с продлением еще на 36 нед. Последние 28–30 дней каждой из 4 фаз были проанализированы в отношении управления болюсами на еду (суммарно 6817 дней). Первичной конечной точкой был процент времени в целевом диапазоне (TIR, 70–180 мг/дл) в соответствии с количеством пропущенных болюсов в день.

Заключение. TIR составлял $54 \pm 10\%$ с SAP, $63 \pm 7\%$ с В/Н HCL и стабильно $67 \pm 7\%$ с 24/7 HCL. От фазы SAP до 72 нед HCL количество дней с хотя бы одним пропущенным пищевым болюсом увеличилось с 12 до 22%. Оцененное предельное (ЕМ) среднее TIR, когда болюс не пропустился, составляло 54% [95% доверительный интервал (ДИ) 53–56] в SAP и было на 13% выше (95% ДИ 11–15) в фазе 24/7 HCL. ЕМ среднее TIR с 1 и ≥ 2 пропущенными болюсами в день составило 49,5% (95% ДИ 46–52) и 45% (95% ДИ 39–51) в периоде SAP, и на 15% (95% ДИ 14–16) и 17% выше (95% ДИ 6–28) соответственно в фазе 24/7 HCL ($p < 0,05$ для всех сравнений с SAP).

Вывод. HCL стойко улучшает гликемический контроль по сравнению с SAP, даже в случае пропуска болюса на еду. [ClinicalTrials.gov \(NCT03739099\)](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01369-9).

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ САКСАГЛИПТИНОМ И ВИТАМИНОМ D ДЛЯ СОХРАНЕНИЯ ФУНКЦИИ β -КЛЕТОК ПРИ АУТОИММУННОМ ДИАБЕТЕ ВЗРОСЛЫХ: МНОГОЦЕНТРОВОЕ РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: <https://doi.org/10.1038/s41392-023-01369-9>

Источник:

Yan X., Li X., Liu B., et al. Combination therapy with saxagliptin and vitamin D for the preservation of β -cell function in adult-onset type 1 diabetes: a multi-center, randomized, controlled trial. *Signal Transduct Target Ther.* 2023; 8 (1): 158.

PMID: 37076476.

Терапия, модифицирующая заболевание и направленная на сохранение функции β -клеток у пациентов с аутоиммунным диабетом взрослых, отсутствует. Авторы провели многоцентровое рандомизированное контролируемое исследование для оценки эффекта сохранения β -клеток саксаглиптином отдельно и саксаглиптином в комбинации с витамином D в качестве дополнительной терапии при аутоиммунном диабете 1-го типа взрослых. В этом исследовании с тремя группами 301 участник был случайным образом назначен на 24-месячный курс стандартной терапии (метформин с инсулином или без него) или дополнительно к стандартной терапии саксаглиптином или саксаглиптином с витамином D. Первичной конечной точкой было изменение уровня С-пептида натощак от исходного уровня до 24 мес. Вторичные конечные точки включали площадь под кривой «концентрация–время» (AUC) для уровня С-пептида в 2-часовом тесте на толерантность к смешанной пище (ММТТ), гликемический контроль, потребность в суточной дозе инсулина и безопасность соответственно. Первичная конечная точка не была достигнута в группе саксаглиптина с витамином D ($p=0,18$) и в группе саксаглиптина ($p=0,26$). Однако по сравнению со стандартной терапией 2-часовая AUC С-пептида от 24 мес до исходного уровня снижалась в меньшей степени при применении саксаглиптина с витамином D (-276 против -419 пмоль/л; $p=0,01$), и не в такой же степени, как при монотерапии саксаглиптином (-314 пмоль/л; $p=0,14$). Отмечено, что у участников с более высоким уровнем антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты (анти-GAD) снижение функции β -клеток было намного меньше в группе саксаглиптина с витамином D, чем в группе стандартной терапии ($p=0,001$). Суточная доза инсулина была значительно снижена в обеих группах активного лечения по сравнению с группой стандартной терапии, несмотря на то что все группы имели одинаковый гликемический контроль. Комбинация саксаглиптина и витамина D сохраняет функцию β -клеток поджелудочной железы при аутоиммунном диабете взрослых, данная комбинация особенно эффективна у людей с более высоким уровнем анти-GAD. Наши результаты свидетельствуют о наличии нового дополнения к инсулину и метформину в качестве потенциальной терапии аутоиммунного диабета взрослых (идентификатор [ClinicalTrials.gov: NCT02407899](https://doi.org/10.1038/s41392-023-01369-9)).

© 2023. Автор(-ы).

ВВЕДЕНИЕ ГОРМОНОВ КИШЕЧНИКА НЕ МЕНЯЕТ ПРЕДПОЧТЕНИЯ В ЕДЕ ИЛИ ВОСПРИЯТИЕ СЛАДКОГО У ДОБРОВОЛЬЦЕВ С ОЖИРЕНИЕМ И ПРЕДИАБЕТОМ/ ДИАБЕТОМ, НО СПОСОБСТВУЕТ ОГРАНИЧЕНИЮ ПРИЕМА ПИЩИ: ВТОРИЧНЫЙ АНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННОГО ПРОСТОГО СЛЕПОГО ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

DOI: <https://doi.org/10.1111/dom.15028>

Цель – выяснить, вызывает ли повышение постпрандиальной концентрации кишечных гормонов глюкагоноподобного пептида-1 (GLP-1), оксинтомодулина (ОХМ) и пептида YY (PYY) изменения в пищевых предпочтениях, в восприятии сладкого и в пищевом поведении после обходного желудочного анастомоза по Ру (RYGB).

Материал и методы. Проведен вторичный анализ рандомизированного простого слепого исследования, в котором мы вводили GLP-1, ОХМ, PYY (GOP) или 0,9% физиологический раствор подкожно в течение 4 нед 24 пациентам с ожирением и предиабетом/диабетом, чтобы воспроизвести пиковые постпрандиальные концентрации, измеренные через 1 мес после RYGB в подобранной когорте (ClinicalTrials.gov NCT01945840). Были заполнены 4-дневный пищевой дневник и валидированные опросники пищевого поведения. Восприятие сладкого вкуса измеряли методом постоянных раздражителей. Была зарегистрирована правильная идентификация сахарозы (скорректированная частота совпадений), а пороги обнаружения сладкого вкуса (ЕС 50: полумаксимальная эффективная концентрация) получены из кривых концентрации. Интенсивность и окончательное впечатление от сладкого вкуса оценивались с использованием обобщенной маркированной шкалы силы ощущений.

Результаты. Среднее суточное потребление калорий снизилось на 27% в группе GOP, но существенных изменений в пищевых предпочтениях не наблюдалось, в то время как после RYGB наблюдалось снижение потребления жиров и увеличение потребления белков. Не было никаких изменений в скорректированной частоте совпадений или порогах обнаружения для сахарозы после введения GOP. Кроме того, GOP не изменил интенсивность или окончательную оценку сладкого вкуса. Значительное уменьшение порций пищи, сравнимое с группой RYGB, наблюдалось в группе GOP.

Заключение. Повышение концентрации GOP в плазме крови после RYGB вряд ли опосредует изменения в пищевых предпочтениях и в восприятии сладкого вкуса после операции, но может способствовать ограничению приема пищи.

© 2023 Авторы. Diabetes Obes Metab, опубликовано John Wiley & Sons Ltd.

Ключевые слова:

ГПП-1; препарат против ожирения; бариатрическая хирургия; лечение ожирения; рандомизированное исследование; контроль массы тела

Источник:

Behary P., Alessimii H., Miras A.D., et al. Tripeptide gut hormone infusion does not alter food preferences or sweet taste function in volunteers with obesity and prediabetes/diabetes but promotes restraint eating: A secondary analysis of a randomized single-blind placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metab.* 2023; 25 (6): 1731–9.

PMID: 36811311.

ДВОЙНОЙ ГОРМОН: СДЕРЖИВАЮЩАЯ РОЛЬ ЛИЧНОСТИ И ПРИВЯЗАННОСТИ ПО ОТНОШЕНИЮ К ЭФФЕКТУ ОБЛЕГЧЕНИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОКСИТОЦИНОМ

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2023.106074>

Исследования, изучающие потенциальное усиливающее действие окситоцина на пациентов с психическими расстройствами, до сих пор сообщали о смешанных эффектах. Однако эффект окситоцина может различаться у пациентов с разными межличностными характеристиками. Это исследование было направлено на изучение сдерживающей роли привязанности и личностных черт при назначении окситоцина на терапевтический альянс и симптоматические изменения среди госпитализированных пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями.

Материал и методы. Пациенты ($n=87$) были случайным образом распределены для получения окситоцина или плацебо в качестве дополнения к психотерапии в течение 4 нед в 2 стационарных отделениях. Терапевтический альянс и симптоматические изменения фиксировали еженедельно, а свойства личности и привязанность оценивали до и после вмешательства.

Результаты. Применение окситоцина было значимо связано с уменьшением депрессии ($B=2,12$, $SE=0,82$, $t=2,56$, $p=0,012$) и суицидальных мыслей ($B=0,03$, $SE=0,01$, $t=2,44$, $p=0,016$) у пациентов с низкой открытостью к опыту и низкой экстраверсией соответственно. Тем не

Ключевые слова:

привязанность; окситоцин; личность; психотерапия; рандомизированное контролируемое исследование

Источник:

Tzur Bitan D., Grossman-Giron A., Sedoff O., Zilcha-Mano S., Nitzan U., Maoz H. A double-edged hormone: The moderating role of personality and attachment on oxytocin's treatment facilitation effect. *Psychoneuroendocrinology.* 2023; 151: 106074.

PMID: 36905736.

менее терапия окситоцином также была значимо связана с ухудшением рабочего альянса у пациентов с высоким уровнем экстраверсии ($B = -0,11$, $SE = 0,04$, $t = -2,73$, $p = 0,007$), низким уровнем невротизма ($B = 0,08$, $SE = 0,03$, $t = 2,01$, $p = 0,047$) и низким уровнем доброжелательности ($B = 0,11$, $SE = 0,04$, $t = 2,76$, $p = 0,007$).

Заключение. Окситоцин может действовать как обоюдоострый меч, когда речь идет о его влиянии на процесс лечения и его исходы. Будущие исследования должны быть сосредоточены на подходах к характеристике пациентов, которые могут извлечь наибольшую пользу из такой аугментации.

Регистрационные данные. Предварительная регистрация на сайте ClinicalTrials.com: NCT03566069; Министерство здравоохранения Израиля: M0H_2017-12-05_002003.

© 2023 Elsevier Ltd. Все права защищены.