ЭНДОКРИНОЛОГИЯ

НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

журнал для непрерывного
медицинского образования врачей

Том 12, № 4 (45), 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 ВИНИТИ, eLibrary.ru, Ulrich's Periodicals Directory, EBSCO

ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»

ЭНДОКРИНОЛОГИЯ
НОВОСТИ • МНЕНИЯ • ОБУЧЕНИЕ

Том 12, № 4 (45), 2023

Тема номера
Пациентоориентированный подход в эндокринологии

Журнал издается совместно с ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России

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)
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)
Шестакова Екатерина Алексеевна – доктор медицинских наук, доцент, профессор (Москва, Российской Федерации)

Редакционный совет

Базарбекова Римма Базарбековна – доктор медицинских наук, профессор (Алматы, Кахахстан)
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)
Carallidy Janaka – MD, Professor (London, United Kingdom)
Lehmann Roger – MD, Professor (Zurich, Switzerland)
Raz Itamar – Professor, Full Professor of Internal Medicine (Jerusalem, Israel)
Schernthaner 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
ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа»
115035, Москва, ул. Садовническая, д. 11, стр. 12
Телефон: (495) 921-39-07, www.geotar.ru
© ООО Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа», 2023. Все права защищены.
Медицинский редактор Ефимова Ольга, myahar@geotar.ru
Верстка Ветров С.М.
Корректор Маурина Е.В.
Перевод с английского Андропова М.А.
Выпускающий редактор Красникова Ольга, krasnikova@geotar.ru

Подписано в печать 08.12.2023. Выход в свет: 20.12.2023.
Тираж 5000 экземпляров. Формат 60×90 $^{1}/_{8}$.

Печать офсетная. Печ. л. 18. Отпечатано в ООО Центр полиграфических услуг Радуга: 117105, г. Москва, Варшавское ш., 28А.
Заказ № 207.
Цена свободная.

Endocrinology
News • Opinions • Training

Topic of the issue
Patient-centered approach in endocrinology

Volume 12, Issue 4 (45), 2023

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

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)
Vorobev Sergey V. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Rostov-on-Don, Russian Federation)
Galstyan Gagik R. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, 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)
Mkrtumyan Ashot M. – Doctor of Medical Sciences, Professor (Moscow, Russian Federation)
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)
Shestakova Ekaterina A. – Doctor of Medical Sciences, Associate Professor, 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)
Chebotareva 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 08.12.2023. Publication date: 20.12.2023.
Circulation of 5000 copies. Format 60×90 1/8.
Offset printing. 18 sh. LLC "Center for Printing Services «RADUGA"": 117105, Moscow, Warshawskoye Highway, 28A. Technopark NAGATINO.
Order N 207.
Uncontrolled price.

СОДЕРЖАНИЕ

ОТ РЕДАКЦИИ

К 90-летию Марии Борисовны Хайкиной 6

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А., Антонова К.В.
Влияние дапаглифлозина на маркеры метаболического здоровья при сахарном диабете 2 типа 8

Анциферов М.Б., Лысенко М.А., Маркова Т.Н., Зелтынь-Абрамов Е.М., Белавина Н.И., Овчинникова М.А., Анчутина А.А., Иванова И.А.
Эволюция распространенности кардиоренального континуума у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике (опыт городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения города Москвы) 16

Мозгунова В.С., Семикова Г.В., Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Монаршенко А.В., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Баландов С.Г.
Роль глюкагоноподобного пептида-1 в ремиссии сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением после метаболической хирургии 28

Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Авдеева Е.М., Долинская Ю.А., Малютина С.К.
Факторы риска и частота фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа экстремального и очень высокого риска 35

Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Полякова Е.Ю.
Изучение возможностей 3D-моделирования поверхности тела для проведения клинической антропометрии и определения состава тела у лиц с высоким метаболическим риском 42

Хрипун И.А., Кузьменко Н.А., Ахмедова А.С.
Риск развития дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина 50

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ

Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Румер В.Б.
Сахарный диабет и рак поджелудочной железы: обзор литературы 55

Семикова Г.В., Халимов Ю.Ш.
Интенсификация терапии сахарного диабета 2 типа: новые акценты традиционных подходов 63

Аметов А.С., Анциферова Д.М., Пьяных О.П.
Роль и место дулаглутида в управлении сахарным диабетом 2 типа 72

CONTENTS

EDITORIAL

To the 90th anniversary of Mariya B. Khaikina 6

ORIGINAL RESEARCHES

Gogoleva S.P., Ametov A.S., Shabalina A.A., Antonova K.V.
Dapagliflozin induced metabolic health markers dynamics in patients with type 2 diabetes mellitus 8

Antsiferov M.B., Lysenko M.A., Markova T.N., Zeltyn-Abramov E.M., Belavina N.I., Ovchinnikova M.A., Anchutina A.A., Ivanova I.A.
Evolution of the prevalence of the cardiorenal continuum in hospitalized patients with type 2 diabetes in real clinical practice (experience of Moscow City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Health Department) 16

Mozgunova V.S., Semikova G.V., Volkova A.R., Khalimov Yu.Sh., Monarshenko A.V., Vasilevskiy D.I., Anisimova K.A., Balandov S.G.
The role of glucagon-like peptide-1 in the remission of type 2 diabetes mellitus in obese patients after metabolic surgery 28

Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Mustafina S.V., Simonova G.I., Avdeeva E.M., Dolinskaya Yu.A., Malyutina S.K.
Risk factors and rates of fatal cardiovascular events in patients with extreme and very high risk type 2 diabetes mellitus 35

Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Gubkina V.A., Polyakova E.Yu.
Exploring the possibilities of 3D body scanning for clinical anthropometry and body composition measurement in persons with a high metabolic risk 42

Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Akhmedova A.S.
Risk of testosterone deficiency in men with type 2 diabetes depending on the level of glycated hemoglobin 50

REVIEWS

Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Antsiferova D.M., Rumer V.B.
Diabetes mellitus and pancreatic cancer: a literature review 55

Semikova G.V., Khalimov Yu.Sh.
Intensification of type 2 diabetes therapy: new emphasis of traditional approaches 63

Ametov A.S., Antsiferova D.M., Pyanykh O.P.
Role and place of dulaglutide in type 2 diabetes mellitus management 72

Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Митченко Ю.И.
Выбор режима инсулинотерапии: пациентоориентированный подход

Аметов А.С., Туркина С.В.
Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые осложнения: что их объединяет?

Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Аметов А.С.
Гипертриглицеридемия – новое и важное настоящее

Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н.
Биология теломер и мишень-ориентированный подход в коррекции инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом

Романцова Т.И.
Лираглутид и сибутрамин: сходства и различия при фармакотерапии ожирения

Гродницкая Е.Э.
Патология щитовидной железы у женщин с синдромом поликистозных яичников

НОВОСТИ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

78 *Pashkova E.Yu., Antsiferova D.M., Mitchenko Yu.I.*
Choosing an insulin regimen: a patient-centered approach

87 *Ametov A.S., Turkina S.V.*
Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular complications: what do they have in common?

99 *Tsygankova O.V., Apartseva N.E., Ametov A.S.*
Hypertriglyceridemia – a new and important present

112 *Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N.*
Telomere biology and target-based approach in correction of insulin resistance in patients with prediabetes

117 *Romantsova T.I.*
Liraglutide and sibutramine: similarities and differences in pharmacotherapy of obesity

132 *Grodnitskaya E.E.*
Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome patients

137 NEWS OF ENDOCRINOLOGY

К 90-летию Марии Борисовны Хайкиной

1 ноября 2023 г. свой 90-летний юбилей отметила Мария Борисовна Хайкина – заслуженный врач РФ, кандидат медицинских наук, заведующий эндокринологическим отделением Центральной клинической больницы Гражданской авиации (ЦКБ ГА).

Мария Борисовна успешно возглавляет эндокринологическое отделение ЦКБ ГА, которое было сформировано и открыто под ее руководством благодаря отличным организаторским способностям и большому профессиональному опыту.

Мария Борисовна грамотно организовала работу врачей в отделении на очень высоком уровне, создала благоприятную атмосферу для обследования, лечения и реабилитации эндокринологических больных в необходимом объеме и с максимальной эффективностью.

М.Б. Хайкиной проведена большая работа по изучению аутоиммунных процессов при заболеваниях щитовидной железы. Результаты этих исследований позволили внедрить в практику обследования больных различные иммунологические методы, уточняющие патогенез заболевания, определяющие тактику выбора метода терапии.

С 1965 по 1986 г. Мария Борисовна была главным внештатным специалистом по эндокринологии Главного врачебно-санитарного управления Министерства путей сообщения, участвовала в педагогическом процессе кафедры эндокринологии Центрального института усовершенствования врачей (в настоящее время ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России).

Она принимает участие в разработке методов диагностики, врачебно-летной экспертизы по вопросам эндокринологии у представителей летных профессий. Читает лекции по клинической эндокринологии на кафедре авиационной и космической медицины ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, продолжает работу с клиническими ординаторами кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, являясь наставником молодых специалистов, помогая им в работе и словом, и личным примером.

За период работы в ЦКБ ГА М.Б. Хайкиной проведена большая работа по профилактике, лечению, реабилитации больных сахарным диабетом, внедрен метод трансплантации β-клеток поджелудочной железы в комплексном лечении сахарного диабета. По инициативе Марии Борисовны открыта школа международной программы «Диабет», где пациенты обучаются здоровому образу жизни при этом заболевании, организованы Школа больных сахарным диабетом и стационар на дому.

Мария Борисовна принимает непосредственное участие в оказании консультативной и лечебной помощи работникам гражданской авиации для их врачебно-летной экспертизы с целью медицинского обеспечения безопасности полетов.

Мария Борисовна владеет всеми методиками обследования и лечения эндокринологических больных. Ведет большую диспансерную работу. Консультирует больных из всех медико-санитарных частей авиаузлов. Хорошо знает экспертизу летного состава. Принимает участие в тематических исследованиях клинических кафедр ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России (клинической базой для которых является ЦКБ ГА), в научных исследованиях, конференциях, конгрессах, съездах эндокринологов различных уровней.

М.Б. Хайкина сочетает практическую деятельность с научной, являясь автором более 100 печатных работ в области клинической эндокринологии. В 1998 г. получила патент на изобретение № 2100966 «Способ хирургического лечения сахарного диабета», которое успешно применяется в практической деятельности лечебных учреждений РФ.

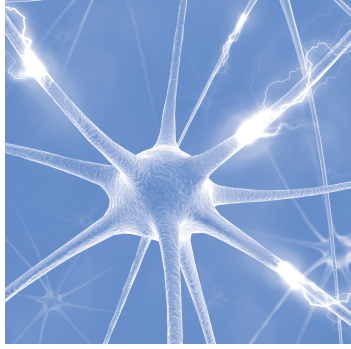
К своей работе Мария Борисовна относится ответственно и творчески, систематически повышает свой профессиональный уровень по клинической специальности, на должном уровне поддерживает качество оказания медицинской помощи, активно участвует в мероприятиях, направленных на недопущение распространения новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Мария Борисовна добрый и чуткий человек, в обращении с коллегами по работе всегда вежлива, тактична, доброжелательна и отзывчива, пользуется заслуженным авторитетом и уважением в коллективе больницы и среди пациентов.

Мария Борисовна, от всей души поздравляем Вас с прекрасным юбилеем! Трудно переоценить Ваш вклад в развитие и организацию эндокринологической помощи в нашей стране! Вызывают восхищение Ваши уникальная одаренность, клиническое мышление, трудолюбие, чувство справедливости, мудрость, проницательность, природное обаяние и талант организатора.

Желаем Вам крепкого здоровья, счастья, благополучия, дальнейших успехов в выполнении всех намеченных целей, оптимизма, приумножения накопленного опыта, умных и талантливых учеников!

Коллектив эндокринологического отделения ЦКБ ГА
и кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО
Минздрава России



Влияние дапаглифлозина на маркеры метаболического здоровья при сахарном диабете 2 типа

Гоголева С.П.[1],
Аметов А.С.[1],
Шабалина А.А.[2],
Антонова К.В.[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация
[2] Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научный центр неврологии», 125367, г. Москва, Российская Федерация

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа в ряде исследований продемонстрировали выраженный кардио- и ренопротективный эффекты, которые нельзя объяснить только сахароснижающим действием препаратов. В связи с этим представляет определенный интерес изучение влияния этого класса препаратов на жировой обмен, в первую очередь в связи с тем, что 85% пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) имеют ожирение.

Цель исследования – изучить влияние дапаглифлозина на жировой обмен у пациентов, страдающих СД2.

Материал и методы. Обследованы 60 человек с СД2 и ожирением. В качестве сахароснижающей терапии пациенты получали метформин. К метформину был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг. Исследование продолжалось в течение 6 мес. Наряду с традиционными показателями состояния углеводного (глюкоза плазмы натощак, гликированный гемоглобин) и липидного обмена [общий холестерин, липопротеины низкой плотности (ЛПНП) и высокой плотности, триглицериды, липопротеин (а), малая атерогенная субъединица ЛПНП, коэффициент атерогенности], изучали маркеры жирового обмена: антропометрические данные, биоимпедансное сканирование состава тела, уровни адипонектина, лептина, интерлейкина 6, иризина.

Результаты. Установлены достоверное повышение уровней адипонектина (p=0,04) и иризина (p=0,05) вместе со снижением массы тела, окружности талии и жировой массы, а также тенденция к снижению содержания лептина.

Заключение. В ответ на назначение сахароснижающего препарата дапаглифлозина были получены результаты, свидетельствующие о его выраженном положительном действии на жировой обмен. Снижение массы тела и уменьшение массы жировой ткани коррелировали со снижением уровня лептина. Параллельно этим результатам было зафиксировано увеличение содержания адипонектина и иризина.

Ключевые слова: адипонектин; лептин; иризин; интерлейкин-6; дапаглифлозин; метаболическое здоровье

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов. Концепция статьи – Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А.; концепция и дизайн исследования – Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А., Антонова К.В.; написание текста, сбор и обработка материала, обзор литературы, перевод на английский язык, статистическая обработка – Гоголева С.П.; анализ материала – Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А., Антонова К.В.; редактирование – Гоголева С.П., Аметов А.С.; утверждение окончательного варианта статьи – Аметов А.С.

Для цитирования: Гоголева С.П., Аметов А.С., Шабалина А.А., Антонова К.В. Влияние дапаглифлозина на маркеры метаболического здоровья при сахарном диабете 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 8–15. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-8-15
Статья поступила в редакцию 08.08.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Dapagliflozin induced metabolic health markers dynamics in patients with type 2 diabetes mellitus

Gogoleva S.P.[1],
Ametov A.S.[1],
Shabalina A.A.[2],
Antonova K.V.[2]

[1] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation
[2] Research Center of Neurology, 125367, Moscow, Russian Federation

Sodium-glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT2) have demonstrated significant cardio- and renoprotective effects that cannot be explained only by the hypoglycemic effect of these drugs in a number of studies. Thus, it is important to study the effect of this class of drugs on fat metabolism, primarily due to the fact that 85% of patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) are obese.

Aim. To evaluate the effect of dapagliflozin on fat metabolism in patients with T2DM.

Material and methods. We examined 60 people with DM2 and obesity. As a hypoglycemic treatment patients received metformin. Dapagliflozin was added to metformin at a dose of 10 mg. The study lasted for 6 months. Along with the traditional indicators of carbohydrate (fasting plasma glucose, glycated hemoglobin) and lipid metabolism [total cholesterol, low-density lipoproteins (LDL), high-density lipoproteins (HDL), triglycerides, lipoprotein (a), small, LDL, atherogenic index, we studied markers of fat metabolism: anthropometric data, bioimpedance body composition analysis, levels of adiponectin, leptin, interleukin-6, and irisin.

Results. Along with a decrease in body weight, waist circumference and fat mass, a significant increase in the levels of adiponectin (p=0.04) and irisin (p=0.05), as well as a tendency to decrease of the leptin level was documented.

Conclusion. In response to hypoglycemic drug dapagliflozin addition significant positive effects on fat metabolism were obtained. A decrease in body weight and adipose tissue mass correlated with a decrease in leptin levels. Simultaneously an increase in the level of adiponectin and irisin was documented.

Keywords: adiponectin; leptin; irisin; interleukin-6; dapagliflozin; metabolic health

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Contribution. Concept of the article – Gogoleva S.P., Ametov A.S., Shabalina A.A.; study concept and design – Gogoleva S.P., Ametov A.S., Shabalina A.A., Antonova K.V.; text development, collection and processing of material, literature review, translation into English, statistical processing – Gogoleva S.P.; material analysis – Gogoleva S.P., Ametov A.S., Shabalina A.A., Antonova K.V.; editing – Gogoleva S.P., Ametov A.S.; approval of the final version of the article – Ametov A.S.

For citation: Gogoleva S.P., Ametov A.S., Shabalina A.A., Antonova K.V. Dapagliflozin induced metabolic health markers dynamics in patients with type 2 diabetes mellitus. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 8–15. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-8-15 (in Russian)
Received 08.08.2023. **Accepted** 16.10.2023.

По данным Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF), около 537 млн человек (в том числе трудоспособного возраста) страдают диабетом. Несмотря на наличие широкого спектра антидиабетических лекарственных средств, которые могут обеспечить стойкий контроль углеводного обмена, по данным 2021 г. от осложнений сахарного диабета (СД) умерли 6,7 млн людей [1, 2]. Известно, что прием некоторых сахароснижающих препаратов может быть ассоциирован с увеличением частоты возникновения сердечно-сосудистых событий [3].

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) в ряде исследований продемонстрировали выраженный кардио- и ренопротективный эффекты. Снижение общей смертности пациентов на фоне терапии достигает 32% [1, 4, 5], снижение частоты возникновения основных нежелательных сердечно-сосудистых явлений – 11% [6], частота госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности (ХСН) – 31% [7]. Эти эффекты нельзя объяснить только сахароснижающим действием препаратов, уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) в среднем на фоне терапии иНГЛТ-2 снижался на 0,5–0,8% [8]. В связи с этим представляет определенный интерес изучение влияния данного класса препаратов на жировой обмен и липотоксичность, в первую очередь из-за того, что 85% пациентов с СД 2-го типа (СД2) имеют ожирение [9].

Цель исследования – изучить влияние дапаглифлозина на жировой обмен у пациентов с СД2.

Материал и методы

Обследованы 60 человек (24 мужчины и 36 женщин) с СД2 и ожирением [средний индекс массы тела (ИМТ) 31,1±1,3 кг/м^2],

средний возраст группе составил 40,2±8,3 года (39–77 лет). В табл. 1 представлена более подробная клиническая характеристика пациентов. В качестве сахароснижающей терапии пациенты получали метформин. К метформину был добавлен дапаглифлозин в дозе 10 мг. Пациентов также обучали принципам рационального питания [10]. Исследование продолжалось в течение 6 мес. Наряду с традиционными показателями состояния углеводного [глюкоза плазмы натощак (ГПН), HbA1c] и липидного обмена [общий холестерин, липопротеины низкой (ЛПНП) и высокой плотности (ЛПВП), триглицериды, липопротеин (а), малая атерогенная субъединица ЛПНП], изучали маркеры жирового обмена: антропометрические данные [динамика массы тела, ИМТ и окружность талии (ОТ)], биоимпедансное сканирование состава тела, уровни адипонектина, лептина и иризина в сыворотке крови, а также интерлейкина 6 (ИЛ-6) в плазме крови.

При анализе результатов исследования в качестве контроля использовали исходные значения показателей углеводного и жирового обмена, зафиксированные в скрининговый визит до инициации терапии дапаглифлозином. Из исследования были исключены пациенты, ранее получавшие терапию иНГЛТ-2, со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) <30 мл/мин/1,73 м^2 по формуле CKD-EPI[1], а также с увеличением активности аланинаминотрасферазы и/или аспартатаминотрнсферазы в 2,5 раза на фоне лечения. Для оценки динамики использовали критерий Вилкоксона. Различия считали значимыми при p <0,05.

Таблица 1. Клиническая характеристика пациентов исследуемой группы

Показатель	Исходное значение	Референсные значения
HbA1c, %	8,1±1,2	<6,5
ГПН, ммоль/л	7,9±0,7	4,1–5
ИМТ, кг/м^2	31,1±1,3	<25,0
Окружность талии, см	93±10,4	<80 у женщин, <94 у мужчин
Масса тела, кг	78,3±5,3	
Лептин, нг/мл	19,5±4,4	2,5–5,6 у мужчин, 3,7–11,1 у женщин
Адипонектин, мкг/мл	14,2±2,5	При ИМТ <25 кг/м^2: 5–37; при ИМТ 25–30 кг/м^2: 5–28; при ИМТ >30 кг/м^2: 2–20

Здесь и в табл. 2, 3: расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Результаты

Углеводный обмен

После добавления к терапии дапаглифлозина было отмечено достоверное снижение уровня HbA1c в среднем по группе на 0,6% (p=0,08), показатель составил 7,5±0,7% через 6 мес (p=0,06) (рис. 1).

Концентрация ГПН по полученным результатам снизилась до 7,1±0,7 ммоль/л. Среднее снижение показателя составило 0,8 ммоль/л (p<0,05) (рис. 2).

Липидный обмен

На рис. 3 представлены данные о динамике показателей, характеризующих состояние липидного обмена на фоне терапии. Так, было отмечено статистически значимое снижение уровней триглицеридов (p=0,001), общего холестерина и ЛПНП (p=0,001 для обоих показателей). Статистически значимой динамики содержания ЛПВП, липопротеина (а), малой атерогенной субъединицы ЛПНП не получено. По формуле (общий холестерин – ЛПВП)/ЛПВП был рассчитан коэффициент атерогенности (КА), составивший до инициации терапии в среднем 3,8±0,8, а через 6 мес после добавления дапаглифлозина – 3,3±0,7 (p=0,05).

Жировой обмен

В табл. 2 приведена динамика показателей антропометрии после добавления к терапии дапаглифлозина. Наряду со снижением ОТ, массы тела и ИМТ важно отметить увеличение массы скелетной мускулатуры при уменьшении жировой массы по результатам биоимпедансного сканирования состава тела (рис. 4). В среднем доля скелетной мускулатуры увеличилась с 51,3 до 52,6% (p=0,048).

После изучения динамики стандартных показателей жирового обмена были исследованы маркеры метаболического здоровья – адипокины. Зафиксировано статистически значимое увеличение уровня адипонектина в плазме крови в среднем на 1,6 мкг/мл, показатель увеличился с 14,2±2,5 до 15,8±2,05 мкг/мл (p=0,04). Кроме того, были получены данные о статистически значимом увеличении уровня иризина в среднем на 1,33 нг/мл, с 2,47±1,62 до 3,8±1,78 нг/мл (p=0,05), что соответствовало полученной положительной динамике антропометрических данных и результатов биоимпедансометрии. Увеличение уровня иризина (гормона, ответственного за «коричневение» жировой ткани) на фоне терапии иНГЛТ-2 может свидетельствовать о том, что стимуляция его синтеза возможна не только при интенсивных физических нагрузках, но и при назначении терапии, влияющей на метаболизм жира.

Уровень лептина на 24-й неделе наблюдения снизился в среднем на 0,7 нг/мл, показатель составил 18,8±2,8 нг/мл (p>0,05). Также было отмечено статистически не значимое снижение концентрации ИЛ-6 с 11,3±4,2 до 11,1±3,4 пг/мл (p>0,05) (рис. 5).

В табл. 3 приведены данные корреляционного анализа взаимосвязи маркеров метаболического здоровья (адипокинов) с другими параметрами углеводного, липидного и жирового обмена. Была установлена заметная взаимосвязь лептина с ГПН (p=0,01), а также с уровнями HbA1c, триглицеридов, ОТ, ИМТ и КА. Была выявлена сильная обратная взаимосвязь уровня лептина с ЛПВП и долей скелетной мускулатуры по данным биоимпедансного сканирования состава тела (p=0,05 и p=0,02

[1] *CKD-EPI (от англ. Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration Formula) – формула общества Сотрудничества в области эпидемиологии хронических заболеваний почек.*

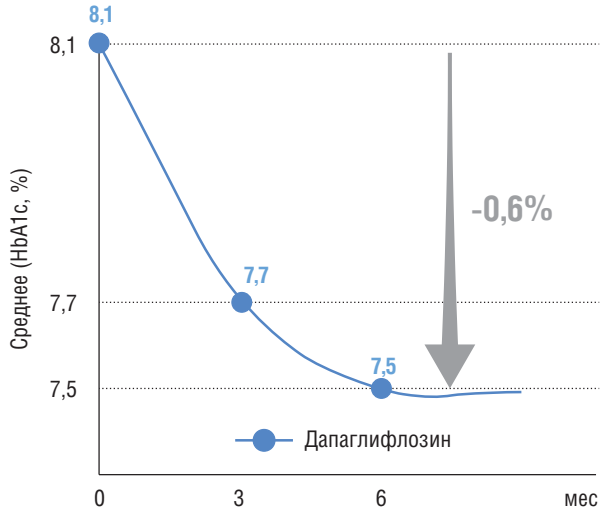


Рис. 1. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) за 6 мес

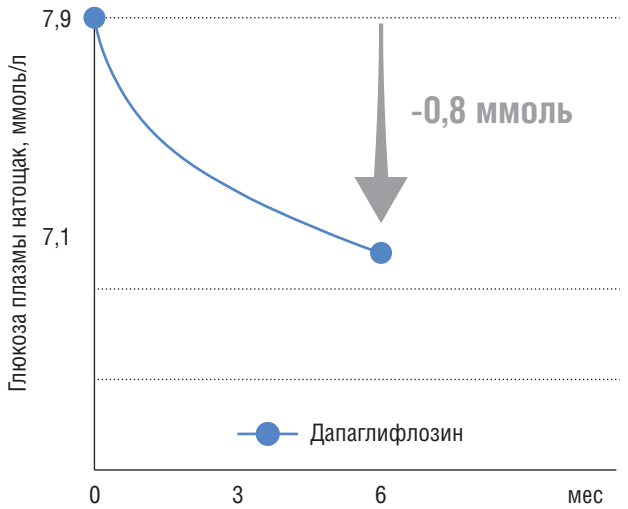


Рис. 2. Динамика уровня глюкозы плазмы натощак за 6 мес

соответственно). При проведении корреляционного анализа была обнаружена сильная обратная взаимосвязь уровня адипонектина с количеством жировой ткани, концентрацией ГПН, КА, содержанием ЛПНП, триглицеридов, ОТ, ИМТ. При анализе также была выявлена прямая средняя связь уровня адипонектина с концентрацией ЛПВП и массой скелетной мускулатуры (p=0,04 и 0,02 соответственно). Была отмечена средняя прямая взаимосвязь содержания иризина и скелетно-мышечной массы (p=0,04), а также средняя взаимосвязь уровня ИЛ-6 с КА и ЛПНП (p=0,05 и 0,06 соответственно).

Обсуждение

Таким образом, нами получены данные о наличии у обследованных пациентов с СД2 нарушений не только углеводного обмена, но и жирового. Добавление к терапии современного сахароснижающего препарата дапаглифлозина привело к развитию выраженного положительного действия на жировой обмен. Снижение массы тела, уменьшение массы жировой ткани по данным биоимпедансного сканирования состава тела коррелировали со снижением уровня лептина. Лептин – белковый гормон, основная биологическая функция которого – регуляция аппетита, обеспечение баланса поступления и затрат энергии. Лептин участвует в патогенезе ожирения и СД2, по данным литературы, играя одну из ключевых ролей в развитии инсулинорезистентности [8].

Параллельно с этими результатами было зафиксировано увеличение уровня адипонектина и иризина.

Адипонектин – интегратор и маркер метаболического здоровья, продуцируемый жировой тканью. Его основная

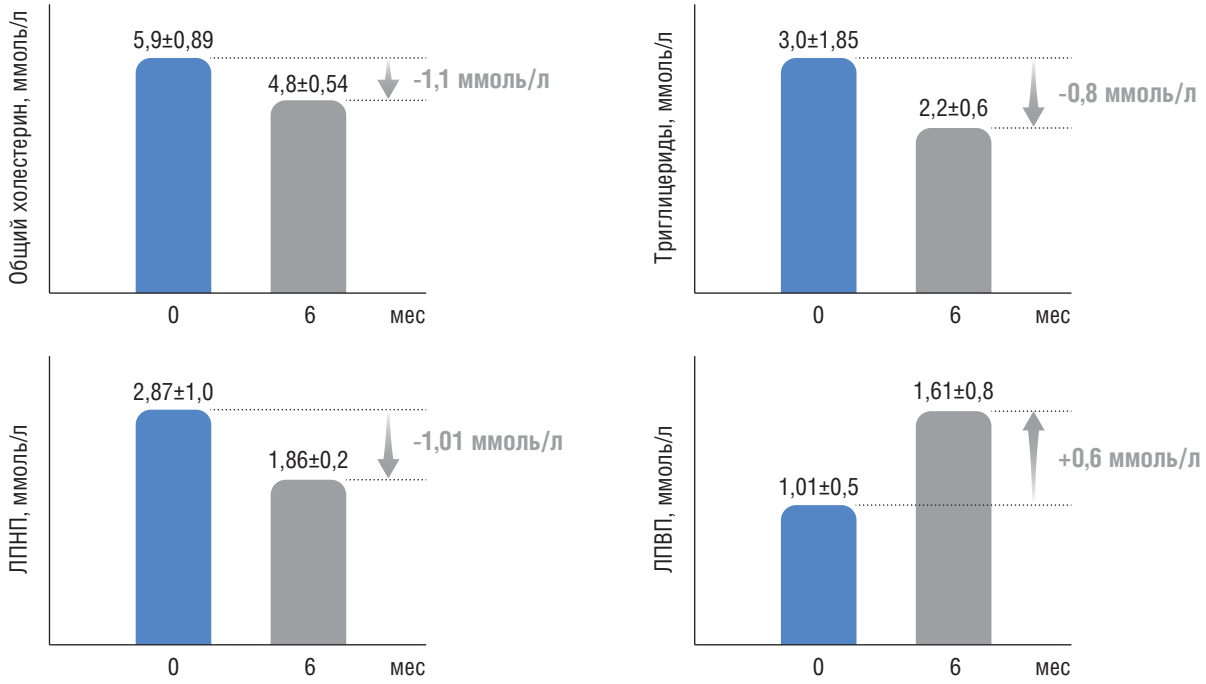


Рис. 3. Динамика показателей липидного обмена через 6 мес
Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

Таблица 2. Сравнение показателей массы тела, окружности талии и индекса массы тела в динамике до и после назначения дапаглифлозина

Показатель	1-й визит (исходные показатели)	3-й визит (6 мес терапии)	*p*
Δ Масса тела, кг	78,3±5,3	75,0±2,3	0,04
Δ ИМТ, кг/м²	31,1±1,3	29,9±2,6	0,1
Δ ОТ, см	93±10,4	88,5±8,7	0,022

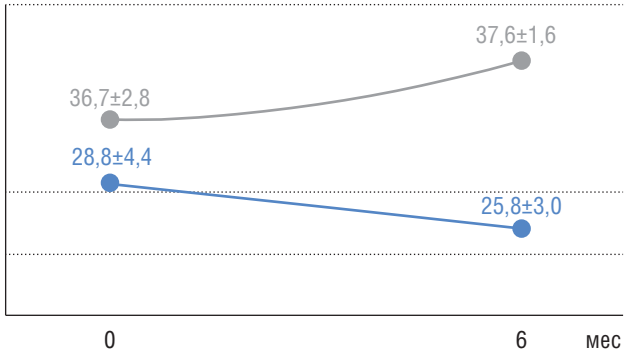


Рис. 4. Динамика жировой (синий) и скелетно-мышечной массы (серый) по результатам биоимпедансного сканирования состава тела в течение 6 мес наблюдения. Данные представлены в килограммах

функция – профилактика развития СД и атеросклероза. Снижение его содержания может приводить к развитию СД2, ожирения и сердечно-сосудистых заболеваний. Адипонектин реализует свою функцию путем регуляции чувствительности тканей к инсулину, а также принимая участие в липидном обмене [11].

Иризин – цитокин, секретируемый во время интенсивной нагрузки скелетными мышцами и бурой жировой тканью, который способен увеличивать расход энергии, стимулируя превращение белой жировой ткани в бурую и бежевую. Эта жировая ткань содержит большее количество митохондрий, поэтому окислительные процессы и термогенез в ней проходят с большей скоростью [12]. Увеличение количества адипонектина и иризина, зафиксированное у пациентов в нашем исследовании, коррелировало не только с уменьшением количества жировой ткани, но также с достоверным увеличением массы скелетной мускулатуры. Эти результаты могут подразумевать ремоделирование жировой ткани – немаловажный процесс, играющий роль в нейтрализации липотоксичности.

Кроме того, важно обратить внимание на ИЛ-6 – плейотропный цитокин, принимающий непосредственное участие в регуляции иммунного ответа, интенсивности степени воспаления и других процессах, в том числе в развитии инсулинорезистентности [13]. Известно, что ожирение неизменно сопровождается развитием хронического вялотекущего воспаления, которое связывает ожирение и его осложнения, в том числе СД2. Липотоксичность, развивающаяся при ожирении, характеризуется избытком свободных жирных кислот, триглицеридов и других веществ в крови. Они активизируют толл-подобные рецепторы врожденного иммунитета, в результате чего происходят стимуляция секреции провоспалительных цитокинов [фактора некроза опухоли α, ИЛ], а также гибель β-клеток поджелудочной железы и развитие инсулинорезистентности [14]. В литературе в данное время представлены убедительные клинические данные, демонстрирующие взаимосвязь ожирения и воспаления [15]. Согласно этим данным, именно хроническое вялотекущее воспаление признано ключевым фактором, лежащим в основе перехода от «метаболически здорового» к «метаболически нездоровому» ожирению [16].

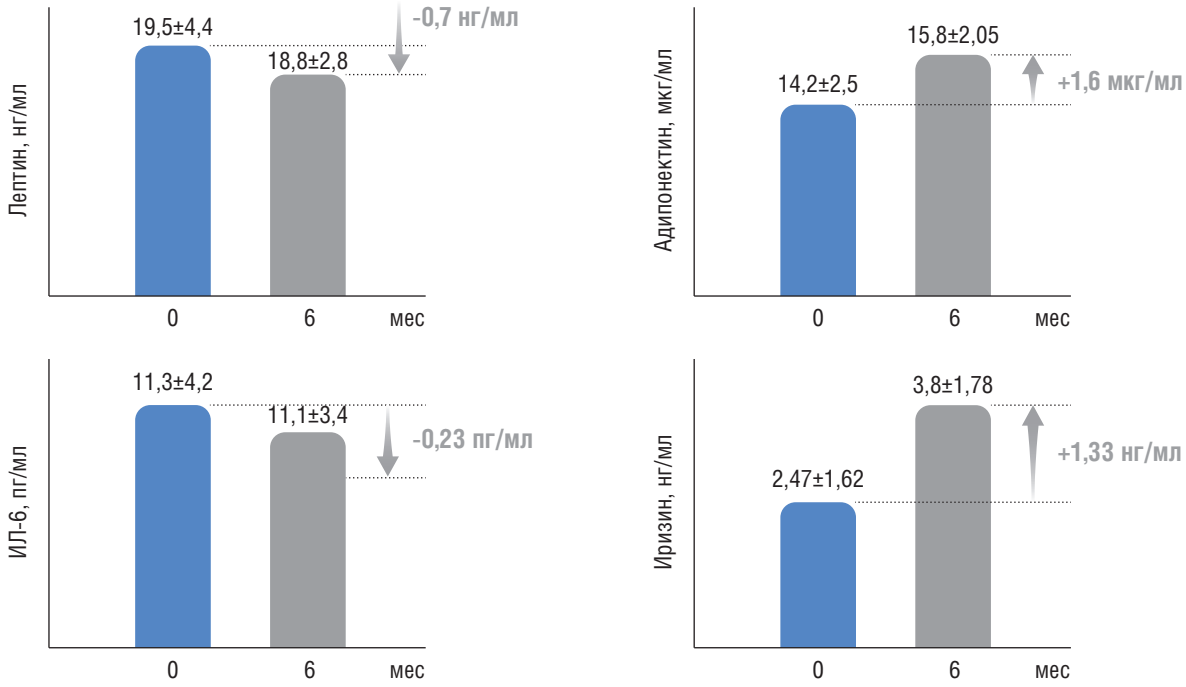


Рис. 5. Динамика адипокинов за 6 мес

Таблица 3. Взаимосвязь адипокинов с показателями углеводного и липидного обмена, а также данных антропометрии и биоимпедансометрии

Показатель	Лептин		Адипонектин		Иризин		ИЛ-6	
	r	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*	*r*	*p*
ГПН	**0,511**	0,01	**-0,671**	0,02	-0,345	>0,05	0,234	>0,05
HbA1c	0,469	0,04	-0,353	0,04	-0,221	>0,05	0,315	0,05
ИМТ	0,449	0,03	**-0,519**	0,04	-0,322	0,06	0,3	>0,05
ОТ	0,453	0,05	-0,435	0,03	-0,335	0,07	0,227	>0,05
Жировая масса, кг	0,451	0,07	-0,488	0,05	-0,242	0,06	0,231	>0,05
Скелетно-мышечная масса, %	**-0,881**	0,02	**0,512**	0,02	**0,439**	0,04	-0,214	0,06
Общий холестерин	**0,884**	0,04	-0,425	0,06	-0,367	0,05	0,381	>0,05
ЛПНП	**0,879**	0,01	-0,498	0,03	-0,251	0,05	**0,499**	0,06
ЛПВП	**-0,644**	0,05	0,484	0,04	0,313	>0,05	-0,344	0,07
Триглицериды	0,442	0,05	-0,481	0,04	-0,261	>0,05	0,318	>0,05
КА	**0,576**	0,03	**-0,509**	0,05	-0,235	>0,05	**0,516**	0,05

Примечание. *Жирным выделены показатели, соответствующие наличию заметной взаимосвязи. Для определения степени корреляции использовали коэффициент Пирсона.*

Кроме того, многие данные свидетельствуют о непосредственной взаимосвязи компонентов системы ИЛ-6 и атеросклероза [17, 18]. Именно поэтому в данном исследовании уровни этих цитокинов были изучены вместе с биомаркерами СД2, атеросклероза и ожирения для определения наличия их взаимосвязи и оценки динамики этих показателей в ответ на назначение терапии современным антидиабетическим препаратом.

Исследование, проведенное с участием женщин, страдающих СД2, проживающих в Саудовской Аравии, выявило данные, соответствующие результатам нашего исследования: была обнаружена взаимосвязь высоких уровней лептина, ГПН, триглицеридов, ОТ, ИМТ с КА, а также индексом инсулинорезистентости HOMA-IR[2] (p=0,001). Адипонектин был взаимосвязан с ЛПВП, а также чувствительностью тканей к инсулину [19]. Следовательно, выявление высокого содержания лептина и сниженной концентрации адипонектина у пациентов, страдающих СД, указывает на необходимость принятия более эффективных мер для профилактики сердечно-сосудистых событий.

Наше исследование показало, что терапия дапаглифлозином у пациентов с СД2, которые ранее получали метформин, была связана не только с компенсацией углеводного обмена, но также с нормализацией показателей метаболического здоровья и липидного обмена.

Известно, что ожирение ассоциировано с артериальной гипертензией, снижением чувствительности к инсулину и дислипидемией с последующим развитием сердечно-сосудистых событий. Обращает на себя внимание то обстоятельство, что сердечно-сосудистые события занимают лидирующие строчки в структуре смертности пациентов с СД2 и общей смертности пациентов. Таким образом, снижение массы тела при СД служит немедикаментозным методом лечения, а потому данный плейотропный эффект у сахароснижающих препаратов желателен при выборе терапии. Препараты иНГЛТ-2 соответствуют данным характеристикам [20–23], поэтому желательно рекомендовать их пациентам с СД2 и ожирением.

При проведении мероприятий по снижению массы тела важно обращать внимание на его композитный состав: масса должна убывать за счет жировой ткани при сохранении мышечной. Существующие данные свидетельствуют о том, что дапаглифлозин в условиях клинических исследований способствовал убыванию объема жировой ткани под контролем биоимпедансного сканирования состава тела, что также сопровождалось увеличением уровня адипонектина, а в одном из исследований были получены данные о параллельном снижении количества иризина [24–28].

Исследование при участии 50 пациентов с СД2 и повышенной массой тела без ожирения выявило уменьшение массы тела и содержания жира по данным компьютерной томографии (КТ), а также уменьшение степени эктопии жира при сохранении объема скелетной мускулатуры [29]. По результатам

[2] *HOMA-IR (от англ. HOmeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) – индекс инсулинорезистентности.*

нашего исследования, снижение массы жировой ткани также коррелировало с увеличением концентрации адипонектина, однако уровень иризина в данном случае также повышался. Роль иризина в патогенезе СД все еще требует дальнейшего изучения ввиду недостаточной освещенности в литературе.

Нормализация жирового обмена может повлиять на другие сопутствующие СД2 состояния, такие как дислипидемия, жировая инфильтрация печени и артериальная гипертензия [25, 30, 31].

Заключение

Таким образом, добавление к метформину дапаглифлозина, по результатам данного исследования, сопровождалось нормализацией показателей углеводного обмена и выраженной положительной динамикой антропометрических показателей (снижение массы тела, ИМТ, ОТ) в сочетании с положительной динамикой маркеров, отражающих состояние жирового обмена. Обращает на себя внимание адипонектин, который, по данным литературы, служит интегратором и маркером метаболического здоровья. Было обнаружено статистически значимое увеличение его уровня в плазме крови на фоне терапии дапаглифлозином, коррелировавшее с положительной динамикой массы тела, ОТ и других показателей метаболического здоровья на фоне терапии. В настоящее время эта работа продолжается с целью более углубленного изучения полученных результатов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Гоголева Сайыына Петровна (Saiyyna 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

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

Шабалина Алла Анатольевна (Alla A. Shabalina) – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории, ведущий научный сотрудник ФГБНУ НЦН, Москва, Российская Федерация
E-mail: ashabalina@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-7393-0979

Антонова Ксения Валентиновна (Ksenia V. Antonova) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБНУ НЦН, Москва, Российская Федерация
E-mail: kseniya.antonova@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-2373-2231

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2021. URL: https://diabetesatlas.org/
2. World Health Organization Diabetes Fact Sheets, 2022. URL: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes
3. Blonde L., Stenlöf K., Fung A., Xie J., Canovatchel W., Meininger G. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. Postgrad Med. 2016; 128 (4): 371–80. DOI: https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1169894
4. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., Im K., Goodrich E.L., Bonaca M.P., 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 (10 166): 31–9. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X
5. Wiviott S.D., Raz I., Bonaca M.P., Mosenzon O., Kato E.T., Cahn A., et al. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2019; 380 (4): 347–57. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389
6. Wilding J., Bailey C., Rigney U., Blak B. Glycated hemoglobin, body weight and blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin treatment in primary care: a retrospective study. Diabetes Ther. 2016; 7: 695–711. DOI: https://doi.org/10.1007/s13300-016-0193-8
7. Zinman B., Wanner C., Lachin J.M., Fitchett D., Bluhmki E., Hantel S., et al.; on behalf of the EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2015; 373: 2117–28. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720
8. Mikhail N. Place of sodium-glucose co-transporter type 2 inhibitors for treatment of type 2 diabetes. World J Diabetes. 2014;5 (6): 854–9. PMID: 25512787 DOI: https://doi.org/10.4239/wjd.v5.i6.854
9. Report CMaMW. Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes – United States, 1988–1994 and 1999–2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53 (45): 1066–8. URL: https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5345a2.htm
10. Harvard Medical School. Healthy Eating Plate dishes out sound diet advice: more specific than MyPlate, it pinpoints the healthiest food choices. Harv Heart Lett. 2011; 22 (4): 6. URL: https://www.health.harvard.edu/heart-health/healthy-eating-plate-dishes-out-sound-diet-advice
11. Stefan N., Stumvoll M. Adiponectin–its role in metabolism and beyond. Horm Metab Res. 2002; 34 (9): 469–74. DOI: https://doi.org/10.2302/kjm.60.1
12. Kobayashi M., Deguchi Y., Nozaki Y., et al. Contribution of PGC-1a to obesity- and caloric restriction-related physiological changes in white adipose tissue. Int J Mol Sci. 2021; 22 (11): 6025. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms22116025
13. Bao J.F., She Q.Y., Hu P.P., Jia N., Li A. Irisin, a fascinating field in our times. Trends Endocrinol Metab. 2022; 33 (9): 601–13. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.06.003
14. Ciaraldi T.P., Ryan A.J., Mudaliar S.R., Henry R.R. Altered myokine secretion is an intrinsic property of skeletal muscle in type 2 diabetes. PLoS One. 2016; 11 (7): e0158209. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158209
15. Schmidt F.M., Weschenfelder J., Sander C., et al. Inflammatory cytokines in general and central obesity and modulating effects of physical activity. PLoS One. 2015; 10 (3): e0121971. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121971
16. Tsalamandris S., Antonopoulos A.S., Oikonomou E., et al. The role of inflammation in diabetes: current concepts and future perspectives. Eur Cardiol. 2019; 14 (1): 50–9. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2018.33.1
17. Rus H.G., Vlaicu R., Niculescu F. Interleukin-6 and interleukin-8 protein and gene expression in human arterial atherosclerotic wall. Atherosclerosis. 1996; 127 (2): 263–71. DOI: https://doi.org/10.1016/S0021-9150(96)05968-0
18. Eltoft A., Arntzen K.A., Wilsgaard T., Mathiesen E.B., Johnsen S.H. Interleukin-6 is an independent predictor of progressive atherosclerosis in the carotid artery: the

* *Автор для корреспонденции.*

Tromso Study. Atherosclerosis. 2018; 271: 1–8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2018.02.005

19. Mohammed Saeed W., Nasser Binjawhar D. Association of serum leptin and adiponectin concentrations with type 2 diabetes biomarkers and complications among Saudi women. Diabetes Metab Syndr Obes. 2023; 16: 2129–40. DOI: https://doi.org/10.2147/DMSO.S 405476

20. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z., Youssef D., Khunti K., Davies M.J. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016; 18 (8): 783–94. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.12670

21. Scheerer M.F., Rist R., Proske O., Meng A., Kostev K. Changes in HbA1c, body weight, and systolic blood pressure in type 2 diabetes patients initiating dapagliflozin therapy: a primary care database study. Diabetes Metab Syndr Obes. 2016; 9: 337–45. DOI: https://doi.org/10.2147/DMSO.S 116243

22. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J., Johansson L., Wilding J., Langkilde A.M., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (3): 1020–31. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260

23. Blonde L., Stenlöf K., Fung A., Xie J., Canovatchel W., Meininger G. Effects of canagliflozin on body weight and body composition in patients with type 2 diabetes over 104 weeks. Postgrad Med. 2016; 128 (4): 371–80. DOI: https://doi.org/10.1080/00325481.2016.1169894

24. Bolinder J., Ljunggren Ö., Kullberg J., Johansson L., Wilding J., Langkilde A.M., et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97 (3): 1020–31. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2011-2260

25. Tobita H., Sato S., Miyake T., Ishihara S., Kinoshita Y. Effects of dapagliflozin on body composition and liver tests in patients with nonalcoholic steatohepatitis associated with type 2 diabetes mellitus: a prospective, open-label, uncontrolled study. Curr Ther Res Clin Exp. 2017; 87: 13–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.curtheres.2017.07.002

26. Yamakage H., Tanaka M., Inoue T., Odori S., Kusakabe T., Satoh-Asahara N. Effects of dapagliflozin on the serum levels of fibroblast growth factor 21 and myokines and muscle mass in Japanese patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. J Diabetes Investig. 2020; 11 (3): 653–61. DOI: https://doi.org/10.1111/jdi.13179

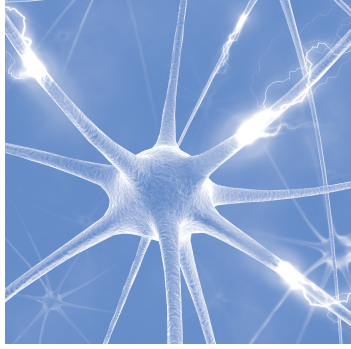
27. Merovci S.-H.C., Daniele G., Eldor R., Fiorentino T.V., Tripathy D., et al. Dapagliflozin improves muscle insulin sensitivity but enhances endogenous glucose production. J Clin Invest. 2014; 124 (2): 509–14. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI70704

28. Obata K.N., Kubota T., Iwamoto M., Sato H., Sakurai Y., Takamoto I., et al. Tofogliflozin improves insulin resistance in skeletal muscle and accelerates lipolysis in adipose tissue in male mice. Endocrinology. 2016; 157 (3): 1029–42. DOI: https://doi.org/10.1210/en.2015-1588

29. Sugiyama S., Jinnouchi H., Kurinami N., Hieshima K., Yoshida A., Jinnouchi K., et al. Dapagliflozin reduces fat mass without affecting muscle mass in type 2 diabetes. J Atheroscler Thromb. 2018; 25 (6): 467–76. DOI: https://doi.org/10.5551/jat.40873

30. Bell D.S., Patil H.R., O'Keefe J.H. Divergent effects of various diabetes drugs on cardiovascular prognosis. Rev Cardiovasc Med. 2013; 14 (2-4): e107-22. DOI: https://doi.org/10.3909/ricm0671

31. Zaccardi F., Webb D.R., Htike Z.Z., Youssef D., Khunti K., Davies M.J. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: Systematic review and network meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2016; 18 (8): 783–94. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.12670



Эволюция распространенности кардиоренального континуума у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике (опыт городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения города Москвы)

Анциферов М.Б.[1],
Лысенко М.А.[2],
Маркова Т.Н.[2, 3],
Зелтынь-Абрамов Е.М.[2],
Белавина Н.И.[2],
Овчинникова М.А.[3],
Анчутина А.А.[2, 3],
Иванова И.А.[3]

[1] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница № 52 Департамента здравоохранения г. Москвы», 123182, г. Москва, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 127473, г. Москва, Российская Федерация

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; хроническая сердечная недостаточность; хроническая болезнь почек; кардиоренальный континуум; ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа

Известно, что лидирующей причиной смерти пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) является хроническая сердечная недостаточность (ХСН), а ведущим осложнением, существенно отягощающим прогноз пациента, – хроническая болезнь почек (ХБП). В связи с этим активное внедрение в практику методов ранней диагностики ХСН и ХБП, а также кардиоренально-метаболический подход к терапии служат залогом благоприятных отдаленных исходов и высокого качества жизни больных СД2.

Цель исследования – оценить распространенность ХСН и ХБП у госпитализированных пациентов с СД2 в 2019 и 2023 гг.

Материал и методы. Проведены одноцентровое ретроспективное исследование в 2019 г. и одноцентровое проспективное сравнительное исследование в 2023 г. В исследование включены пациенты с СД2 в возрасте ≥50 лет, длительностью СД2 ≥3 лет. В 2019 г. диагностику ХСН осуществляли в соответствии с клинической картиной, определяемой по N-концевому мозговому натрийуретическому пептиду (NT-proBNP) и проводимой по показаниям эхокардиографии (ЭхоКГ). В 2023 г. всем госпитализированным пациентам с целью диагностики ХСН определяли NT-proBNP и выполняли ЭхоКГ с оценкой показателей по шкале HFA-PEFF (от англ. Heart Failure Association Pre-test assessment, Echocardiography and natriuretic peptide, Functional testing, Final etiology). В 2019 и 2023 гг. диагностику ХБП осуществляли при расчетной скорости клубочковой фильтрации (СКФ) <60,0 мл/мин/1,73 м^2 и/или соотношении альбумин/креатинин ≥3 мг/ммоль.

Результаты. Впервые выявленную ХСН при госпитализации в 2019 г. имели 28,3% пациентов, в 2023 г. – 25,0% (p=0,680). Количество пациентов, которым выставлен диагноз ХСН при выписке, сопоставимо в обеих группах (56,7 против 58,3%, p=0,853), при этом в 2023 г. 62,9% госпитализированных больных имели ХСН с сохраненной фракцией выброса левого желудочка (ХСНсФВ; 50% и более), 34,3% – с промежуточной фракцией выброса левого желудочка (40–49%), 2,9% – со сниженной фракцией выброса левого желудочка (менее 40%). За время госпитализации диагноз ХСН снят у 10,5% в 2019 г. и у 25,9% в 2023 г. ХБП по данным документации при поступлении имели 71,4% пациентов в 2019 г. и 65,1% в 2023 г. Впервые установленный диагноз ХБП С3а и более и/или А2 и более (ХБП продвинутых стадий) установлен в 31,7 и 11,7% случаев (p<0,001), а общее количество больных данной категории при выписке составило 46,7 и 58,3% соответственно (p=0,201). Распространенность

сочетанной патологии (ХСН и ХБП продвинутых стадий одновременно) у пациентов при выписке составила 26,7% в 2019 г. и 35,0% в 2023 г. (p=0,323), а в целом ХСН и/или ХБП продвинутых стадий имели в 2019 г. 76,7% и в 2023 г. 81,7% больных. Не выявлено различий по уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), индексу массы тела (ИМТ), длительности СД2 и артериальной гипертензии (АГ) в группах с ХСНсФВ и без таковой, с ХБП продвинутых стадий и без таковой. При анализе ROC-кривых зависимости вероятности развития ХСНсФВ от NT-proBNP получена статистически значимая модель оценки риска – AUC=0,977±0,02 [95% доверительный интервал (ДИ) 0,95–1,0], p<0,001. При уровне NT-proBNP ≥105 пг/мл прогнозируется высокий риск заболевания [отношение шансов (ОШ) 154,0; 95% ДИ 14,8–1600,0; p<0,001]. В 2023 г. пациентам с ХСН и/или ХБП продвинутых стадий ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) назначены в 91,8% случаев, тогда как в 2019 г.– в 10,9% (p<0,001). Отсутствие назначения иНГЛТ-2 у 8,2% пациентов в 2023 г. связано с ранее установленными или впервые выявленными побочными эффектами.

Выводы. 1. Среди госпитализированных в 2023 г. пациентов с СД2, ХСН и/или ХБП продвинутых стадий, диагностированных согласно современным стандартам, имели 81,7%. Из 58,3% пациентов с ХСН большинство имели ХСНсФВ (62,9%). Каждый 2-й больной с ХСН имеет ХБП продвинутых стадий, и наоборот.

2. Распространенность ХСН и ХБП в 2019 и 2023 гг. оказалась сопоставимой, однако верификацию диагноза ХСН в 2019 г. в большинстве случаев осуществляли без проведения ЭхоКГ и определения содержания в крови NT-proBNP. За время госпитализации диагноз ХСН снят у 10,5% в 2019 г. и 25,9% в 2023 г. из числа пациентов, имеющих ХСН на момент поступления по данным медицинской документации.

3. Уровень NT-proBNP в крови служит наиболее значимым показателем для диагностики ХСНсФВ. Повышение содержания NT-proBNP ≥105 пг/мл прогнозирует высокий шанс развития ХСН.

4. Не выявлено различий по уровню HbA1c, ИМТ, длительности СД2 и АГ в группах с ХСНсФВ и без таковой, с ХБП продвинутых стадий и без таковой.

5. Многим пациентам с ХСН и/или ХБП продвинутых стадий в 2023 г. были назначены иНГЛТ-2 (10,9% в 2019 г. против 91,8% в 2023, p<0,001). Отсутствие назначения иНГЛТ-2 у 8,2% пациентов в 2023 г. связано с ранее установленными или впервые выявленными побочными эффектами.

Финансирование. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.
Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.
Вклад авторов. Концепция, дизайн и финальное редактирование статьи – Анциферов М.Б., Маркова Т.Н.; редактирование статьи – Лысенко М.А., Зелтынь-Абрамов Е.М., Белавина Н.И.; написание текста, сбор и обработка иллюстративного материала, анализ полученных данных – Овчинникова М.А., Анчутина А.А.; сбор данных, написание текста – Иванова И.А. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Для цитирования: Анциферов М.Б., Лысенко М.А., Маркова Т.Н., Зелтынь-Абрамов Е.М., Белавина Н.И., Овчинникова М.А., Анчутина А.А., Иванова И.А. Эволюция распространенности кардиоренального континуума у госпитализированных пациентов с сахарным диабетом 2 типа в реальной клинической практике (опыт городской клинической больницы № 52 Департамента здравоохранения города Москвы) // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 16–27. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-16-27
Статья поступила в редакцию 06.08.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Evolution of the prevalence of the cardiorenal continuum in hospitalized patients with type 2 diabetes in real clinical practice (experience of Moscow City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Health Department)

Antsiferov M. B.[1], *Lysenko M. A.*[2], *Markova T. N.*[2, 3], *Zeltyn-Abramov E.M.*[2], *Belavina N. I.*[2], *Ovchinnikova M. A.*[3], *Anchutina A. A.*[2, 3], *Ivanova I. A.*[3]

[1] Endocrinology Dispensary of the Moscow Health Department, 119034, Moscow, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital No. 52, Moscow Health Department, 123182, Moscow, Russian Federation
[3] A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of the Russian Federation, 127473, Moscow, Russian Federation

It is known that the leading cause of death in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) is chronic heart failure (CHF), and the leading complication that significantly aggravates the patient's

prognosis is chronic kidney disease (CKD). In this regard, the active introduction into practice of methods for the early diagnosis of CHF and CKD, as well as the cardio-renal-metabolic approach to therapy, are the key to favorable long-term outcomes and a high quality of life in patients with type 2 diabetes.

Aim. To estimate the prevalence of CHF and CKD in hospitalized patients with T2DM in 2019 and 2023.

Material and methods. A single-center retrospective study was conducted in 2019 and a single-center prospective comparative study in 2023. The study included patients with T2DM aged ≥50 years, experience of T2DM ≥3 years. In 2019, the diagnosis of CHF was carried out in accordance with the clinical picture, determined by indications for the N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) and performed according to the indications of echocardiography (ECHO-CG). In 2023, NT-proBNP was determined for all hospitalized patients for the purpose of diagnosing CHF and ECHO-CG was performed with an assessment of indicators using the HFA-PEFF (Heart Failure Association Pre-test assessment, Echocardiography and natriuretic peptide, Functional testing, Final etiology) scale. In 2019 and 2023 CKD was diagnosed with GFR <60.0 ml/min/1.73 m^2 and/or albumin/creatinine ratio ≥3 mg/mmol.

Results. 28.3% of patients had newly diagnosed CHF during hospitalization in 2019, and 25.0% in 2023 (p=0.680). The number of patients diagnosed with CHF at discharge was comparable in both groups (56.7% vs 58.3%, p=0.853), moreover in 2023, 62.9% of hospitalized patients had CHF with preserved ejection fraction (HFpEF; 50% or more), 34.3% with mid-range ejection fraction (40–49%), 2.9% – with a reduced ejection fraction (less than 40%). During hospitalization the diagnosis of CHF was removed in 10.5% in 2019 and in 25.9% in 2023. Upon admission 71.4% of patients in 2019 and 65.1% in 2023 had CKD. Newly diagnosed CKD C 3a or more and/or A2 or more (CKD advanced stages) was found in 31.7% and 11.7% of cases (p<0.001), and the total number of patients in this category at discharge was 46.7% and 58.3%, respectively (p=0.201). The prevalence of comorbidities: CHF and advanced CKD simultaneously in patients at discharge was 26.7% in 2019, 35.0% in 2023 (p=0.323), and in general, CHF and/or advanced CKD had 76.7% of patients in 2019 and 81.7% in 2023. There were no differences in the level of glycated hemoglobin (HbA1c), body mass index (BMI), duration of T2DM and arterial hypertension (AH) in groups with and without HFpEF, with and without advanced CKD. When analyzing the ROC curves of the dependence of the probability of developing CHFpEF on NT-proBNP, a statistically significant risk assessment model was obtained – AUC = 0.977±0.02 (95% CI 0.95–1.0), p<0.001. At NT-proBNP levels ≥105 pg/ml, a high risk of disease is predicted (OR 154.0; 95% CI 14.8–1600.0; p<0.001). In 2023, compared to 2019, more patients with CHF and/or advanced CKD were prescribed sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors (iSGLT-2, 91,8% vs 10,9%, respectively, p<0.001). The absence of prescription of iSGLT-2 in 8.2% of patients in 2023 is associated with previously established or newly detected side effects.

Conclusions. 1. Among the patients hospitalized in 2023 with T2DM, 81.7% had CHF and/or advanced CKD, diagnosed according to modern standards. Of the 58.3% patients with CHF, the majority had CHFpEF (62.9%). Every second patient with CHF has advanced CKD, and vice versa.

2. Prevalence of CHF and CKD in 2019 and 2023 turned out to be comparable, however, the verification of the diagnosis of CHF in 2019 in most cases was carried out without an ECHO-CG and determination of the NT-proBNP. During hospitalization, CHF was removed in 10.5% in 2019 and in 25.9% in 2023 of patients with CHF at the time of admission according to medical records.

3. The level of NT-proBNP is the most significant indicator for the diagnosis of CHFpEF. An increase in the level of NT-proBNP ≥105 pg/ml predicts a high chance of developing CHF.

4. There were no differences in HbA1c, BMI, duration of T2DM2 and AH in groups with and without CHFpEF, with and without advanced CKD.

5. More patients with CHF and/or advanced CKD were prescribed iSGLT-2 in 2023 (10.9% in 2019 vs 91.8% in 2023, p<0.001). The absence of prescription of iSGLT-2 in 8.2% of patients in 2023 is associated with previously established or newly detected side effects.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; chronic kidney disease; cardiorenal continuum; sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors

Funding. The work was carried out on the initiative of the authors without attracting funding.
Conflict of interest. The authors declare no obvious or potential conflicts of interest related to the content of this article.
Contribution. Concept, design and final editing of the article – Antsiferov M.B., Markova T.N.; editing the article – Lysenko M.A., Zeltyn-Abramov E.M., Belavina N.I.; writing the text, collecting and processing illustrative material, analyzing the data obtained – Ovchinnikova M.A., Anchutina A.A.; data collection, text writing – Ivanova I.A. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, including appropriate review and resolution of questions related to the accuracy or integrity of any part of the work.

For citation: Antsiferov M.B., Lysenko M.A., Markova T.N., Zeltyn-Abramov E.M., Belavina N.I., Ovchinnikova M.A., Anchutina A.A., Ivanova I.A. Evolution of the prevalence of the cardiorenal continuum in hospitalized patients with type 2 diabetes in real clinical practice (experience of Moscow City Clinical Hospital No. 52 of Moscow Health Department). Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 16–27. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-16-27 (in Russian)
Received 06.08.2023. **Accepted** 16.10.2023.

Рис. 1. Дизайн исследования
СД2 – сахарный диабет 2-го типа; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; ХБП – хроническая болезнь почек; NT-proBNP – N-концевой мозговой натрийуретический пептид; ЭхоКГ – эхокардиография; рСКФ – расчетная скорость клубочковой фильтрации.

Сахарный диабет (СД) – хроническое неинфекционное заболевание, социальная значимость которого определяется быстрыми темпами распространения во всем мире и высоким риском развития осложнений, особенно атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности (ХСН), хронической болезни почек (ХБП). По данным Федерального регистра сахарного диабета, на диспансерном учете на 01.01.2023 состояли около 5 млн пациентов с СД (3,31% населения РФ), из них 92,33% (4,58 млн) больных СД 2-го типа (СД2) [1].

В последнее время внимание эндокринологов и врачей смежных специальностей сосредоточено на пациентах с СД2, имеющих ХСН как коморбидную патологию. Данный «тандем» оказывает существенное неблагоприятное влияние на клинический статус больного и ассоциирован с более высоким риском общей и сердечно-сосудистой смертности [2]. Также сообщают, что риск госпитализации по поводу ХСН на 33% выше в случае установленного диагноза СД2 [3]. СД2 считают значимым прогностическим фактором развития ХСН [4]. Наряду с этим ХСН также бывает предпосылкой для возникновения СД2, что было подтверждено в исследовании M. Guglin и соавт. [5]. Согласно отчету Американской кардиологической ассоциации (American Heart Association), более 40% пациентов, госпитализированных в связи с декомпенсацией ХСН, имеют сопутствующий СД2 [6]. Риск сердечно-сосудистой смерти при СД, по некоторым оценкам, повышается не менее чем в 3–4 раза, а ХСН признана основной причиной смерти больных СД2, что продемонстрировано в Фрамингемском исследовании сердца, длившемся почти 65 лет [7].

Другая распространенная сопутствующая патология при СД2 – ХБП, которую диагностируют у 50% пациентов с СД2, а ее наличие и тяжесть существенно влияют на прогноз [8]. В недавно опубликованном многонациональном исследовании с участием более 1 млн больных сахарным диабетом ХСН и ХБП оказались наиболее частыми ранними осложнениями СД2: выявлены у 60% пациентов, исходно не имевших осложнений (24 и 36% соответственно) [9]. В исследовании CHARM 36% пациентов с ХСН имели сопутствующую ХБП стадии 3а и более. Сочетание указанных состояний проявило себя как значимый независимый предиктор худшего исхода (повышенного риска общей и сердечно-сосудистой смертности, госпитализации по поводу ХСН) [10].

Широко известная на сегодня дефиниция «кардиоренальный континуум» означает сочетанную сердечно-сосудистую и почечную патологию и определяет исключительную роль порочного круга кардиоренального взаимодействия, усугубляющего течение СД2 [11]. Данным обстоятельством обусловлено смещение акцентов современной сахароснижающей терапии в сторону управления рисками сердечно-сосудистых и почечных осложнений СД2 [2].

Настоящая статья посвящена изучению особенностей и своевременности диагностики ХСН и ХБП как неотъемлемых компонентов кардиоренального состояния, а также адекватности лечения на основании стандартизированных диагностических подходов. Использование последних демонстрирует эволюцию распространенности ХСН и ХБП у пациентов с СД2, госпитализированных в ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» в 2019 и 2023 гг.

Цель исследования – оценить распространенность ХСН и ХБП у госпитализированных пациентов с СД2 в 2019 и 2023 гг.

Материал и методы

Дизайн исследования. На базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» проведено одноцентровое ретроспективное сравнительное исследование госпитализированных в эндокринологическое отделение пациентов с СД2 в 2019 г. (1-я группа, *n*=60) и одноцентровое проспективное сравнительное исследование в 2023 г. (2-я группа, *n*=60). Дизайн исследования представлен на рис. 1.

Критерии соответствия. *Критерии включения:* наличие СД2, возраст ≥50 лет, длительность СД2 ≥3 лет.

Условия проведения. Исследование проведено на базе эндокринологического отделения ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», включая набор пациентов, проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) и определение уровня N-концевого мозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) в крови.

Продолжительность исследования. Выборка участников 1-й группы проводилась по данным электронных медицинских баз с января 2019 г. по декабрь 2019 г. с учетом сопоставимости групп.

Набор участников 2-й группы проводился с декабря 2022 г. по апрель 2023 г.

Описание медицинского вмешательства. Сбор клинико-анамнестических, лабораторных и инструментальных данных проводили при анализе электронных историй болезни. Изучали следующие параметры/признаки.

- Демографические и антропометрические: пол, возраст, индекс массы тела (ИМТ).
- Клинические и анамнестические: наличие трех типичных симптомов ХСН и более, согласно критериям диагностики Европейского общества кардиологов (European Society of Cardiology, ESC), в том числе в анамнезе, наличие диагноза ХБП и ХСН по данным медицинской документации.
- Характеризующие основное заболевание: длительность СД2.
- Характеризующие наличие коморбидных состояний:

– наличие в анамнезе АГ с указанием ее длительности;

– наличие в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний: постинфарктного кардиосклероза, стентирования или шунтирования коронарных артерий, транзиторной ишемической атаки, острого нарушения мозгового кровообращения, заболеваний артерий нижних конечностей, стенозов артерий более 50% с клиническими симптомами;

– наличие диагноза ХСН и ХБП при выписке;

– лекарственная терапия СД2;

– коморбидные заболевания при выписке.

- Лабораторные показатели: уровень NT-proBNP в крови (в 2019 г. – определение NT-proBNP по показаниям у 1,7% пациентов, в 2023 г. – у 100% пациентов), концентрация креатинина в крови с последующим расчетом СКФ по формуле CKD-EPI[1] (в 2019 и 2023 гг. – определение расчетной СКФ у 100% пациентов), содержание белка в клиническом анализе в моче, соотношение альбумин/креатинин в моче (в 2019 г. – у 80% пациентов, в 2023 г. – у 100% пациентов).
- Показатели инструментальных методов исследования: результаты электрокардиографии (ЭКГ) при поступлении пациента, результаты ЭхоКГ, проведенной во время госпитализации (в 2019 г. – по показаниям у 20,0% пациентов, в 2023 г. – у 100% пациентов). Протокол ЭхоКГ включал следующие показатели: фракция выброса левого желудочка, соотношение скорости раннего диастолического наполнения левого желудочка и усредненной скорости подъема основания левого желудочка в раннюю диастолу (E/e'), индекс массы миокарда левого желудочка или индексированный объем левого предсердия, расчет пиковой скорости трикуспидальной регургитации, систолическое давление в легочной артерии, отобранные согласно унифицированному HFA-PEFF диагностическому алгоритму, одобренному ESC, который включает, кроме показателей ЭхоКГ, уровень NT-proBNP [12]. ЭхоКГ осуществляли в соответствии с рекомендациями Американского эхокардиографического общества с использованием B-, M-режимов, режимов допплерографии (импульсно-волновой и постоянно-волновой, режима цветового допплеровского картирования и тканевой допплерографии).
- Диагностику ХБП проводили по уровню расчетной СКФ и соотношению альбумин/креатинин в моче.

Всем пациентам выполняли обследование и лечение в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями по СД2.

Основной исход исследования. В качестве конечных точек исследования принимали выявление ХСН и/или ХБП, оценку адекватности лечения.

Анализ в подгруппах. В статистический анализ включены 120 пациентов, госпитализированных в эндокринологическое отделение в 2019 и 2023 гг. Пациенты разделены на две группы в зависимости от года госпитализации.

- 1-я группа (госпитализированные в 2019 г.): 60 пациентов, которым ХСН диагностировали в соответствии с клинической картиной и результатами ЭхоКГ (от 2019 г.); диагноз выставлял кардиолог.
- 2-я группа (госпитализированные в 2023 г.): 60 пациентов, которым с целью диагностики ХСН определяли NT-proBNP и проводили ЭхоКГ с регистрацией обязательных показателей (E/e', индекс массы миокарда левого желудочка или индексированный объем левого предсердия, пиковая скорость трикуспидальной регургитации, систолическое давление в легочной артерии) и последующей оценкой полученных данных по шкале HFA-PEFF; диагноз выставлял эндокринолог в 72% случаев, кардиолог – в 28% случаев.

В обеих группах ХБП диагностировали с помощью оценки расчетной СКФ (рассчитанной по формуле CKD-EPI) <60,0 мл/мин/1,73 м^2 и/или соотношения альбумин/креатинин в моче ≥3 мг/ммоль (А2 и более).

Исследуемые обеих групп были сопоставимы по полу (p=0,843), возрасту (p=0,799), длительности СД2 (p=0,732).

Методы регистрации исходов. NT-proBNP в крови определяли методом иммунохемилюминесценции (Siemens), опреде-

[1] *CKD-EPI (Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration) – формула, предложенная рабочей группой по исследованию эпидемиологии хронической болезни почек.*

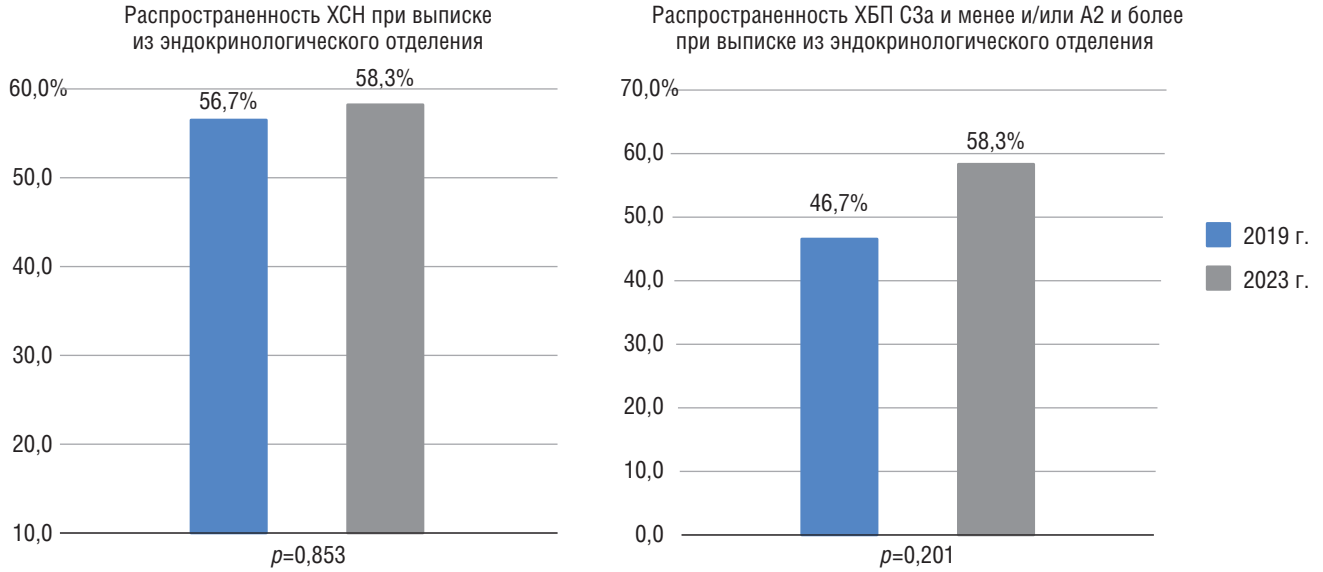


Рис. 2. Распространенность хронической сердечной недостаточности (ХСН) и продвинутых стадий хронической болезни почек (ХБП) при выписке из эндокринологического отделения в 2019 и 2023 гг.

ление уровня креатинина в крови, уровня белка в клиническом анализе в моче, определение альбумина и креатинина в моче осуществляли по стандартной методике. Исследование проведено в КДЛ ГКБ № 52.

В 2019 и 2023 гг. СКФ рассчитывали по формуле CKD-EPI. Соотношение альбумин/креатинин в моче рассчитывали по стандартной утвержденной формуле.

В 2019 и 2023 гг. ЭхоКГ проводили врачи ультразвуковой диагностики на аппарате VividE 90GE с оценкой фракции выброса левого желудочка, индекса массы миокарда левого желудочка, систолического давления в легочной артерии, индексированного объема левого предсердия, E/e', толщины задней стенки левого желудочка, пиковой скорости трикуспидальной регургитации, наличия зон акинеза/гипокинеза, наличия диастолической дисфункции.

В 2019 и 2023 гг. регистрация данных 12-канальной ЭКГ осуществляли электрокардиографом с последующей интерпретацией полученных данных врачами функциональной диагностики.

Диагностику ХСН проводили согласно актуальным клиническим рекомендациям по ХСН Минздрава России [13]. В 2023 г. показатели ЭхоКГ и уровень NT-proBNP оценивали по шкале HFA-PEFF с последующим определением наличия ХСН с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) [12].

Этическая экспертиза. Исследование одобрено локальным этическим комитетом ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» (протокол № 118 от 21.07.2022) и было наблюдательным с оценкой результатов рутинных методов исследования. Отсутствовало дополнительное медикаментозное вмешательство вне протокола ведения пациентов.

Статистический анализ. Размер выборки предварительно не рассчитывали. Статистический анализ базы данных осуществляли в программе IBM SPSS Statistics 26 и Microsoft Office Excel 2017 (Microsoft Corp., США). Проводили анализ на определение нормальности распределения количественных данных с помощью критерия Шапиро–Уилка (при $n<50$) или критерия Колмогорова–Смирнова (при $n>50$), а также показателей асимметрии и эксцесса. При нормальном распределении количественные показатели представлены в виде средних величин и стандартного отклонения ($M\pm SD$), при распределении, отличном от нормального, – в виде медианы и нижнего и верхнего квартилей (Me [Q_1; Q_3]), качественные – как процент (абс.). Различия количественных показателей при нормальном распределении представлены с помощью вычисления t-критерия Стьюдента, при распределении, отличном от нормального, – с помощью вычисления U-критерия Манна–Уитни, качественных показателей – с использованием критерия χ^2 Пирсона для таблиц вида 2×2 или точного критерия Фишера при количестве наблюдений в одной из ячеек четырехпольной таблицы <5. С помощью анализа ROC-кривых получены точки отсечения cut-off для уровня NT-proBNP с наилучшим сочетанием чувствительности и специфичности. Для оценки степени повышения шанса развития ХСН использован метод отношения шансов. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты

Средний возраст в 1-й группе составил 68,1±8,4 года, во 2-й – 67,7±8,1 года ($p=0,799$), женщин было 70,0 и 68,3%, мужчин – 30,0 и 31,7% ($p=0,843$) соответственно. Группы не различались по средней длительности заболевания СД2 – 15,6±7,4 и 16,1±6,6 года ($p=0,732$), медиане ИМТ – 33,7 (30,8; 38,3) и 32,3 (29,3; 37,8) кг/м^2 ($p=0,514$) соответственно. По наличию сердечно-сосудистых заболеваний исходно группы исследования также сопоставимы (41,7 против 56,7%, $p=0,119$).

Диагноз ХСН при поступлении в стационар по данным медицинской документации имели 31,7% больных в 1-й группе и 45,0% во 2-й ($p=0,133$). За время госпитализации диагноз ХСН снят у 10,5% в 2019 г. и 25,9% в 2023 г. из пациентов, имеющих ХСН на момент поступления ($p=0,087$). Таким образом, подтвержденный диагноз ХСН при поступлении имели 28,3% пациентов в 2019 г. и 33,3% в 2023 г. ($p=0,578$).

Впервые выявленная ХСН за время пребывания в стационаре в 1-й группе диагностирована у 28,3% пациентов, во 2-й –

Таблица 1. Сравнение пациентов с хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и без хронической сердечной недостаточности при выписке за 2023 г.

Показатель	Пациенты с СД2, ХСНсФВ (*n*=22)	Пациенты с СД2, без ХСН (*n*=25)	*p*
Мужчины, *n*/%	9/40,9	5/20,0	0,201
Женщины, *n*/%	13/59,1	20/80,0	
Возраст, годы, *M*±*SD*	70,4±8,5	65,6±7,0	0,041
Длительность СД2, годы, *M*±*SD*	16,6±7,1	16,2±6,5	0,815
Длительность АГ, годы, *Me* [Q1; Q3]	16,5 [12,0; 27,5]	15,0 [10,0; 20,0]	0,310
ИМТ, кг/м^2, *M*±*SD*	32,9±6,3	34,2±5,6	0,454
HbA1c, %, *Me* [Q1; Q3]	9,5 [8,2; 10,2]	9,4 [8,5; 9,9]	0,725
NT-proBNP, пг/мл, *Me* [Q1; Q3]	346,0 [226,3; 468,0]	42,0 [20,0; 71,0]	<0,001
Фракция выброса левого желудочка в предыдущие госпитализации, %, *Me* [Q1; Q3]	54,5 [51,5; 55,0]	63,0 [58,3; 65,8]	0,240
Хроническая болезнь почек стадии С3а и менее и/или А2 и более при выписке, *n*/%	14/63,6	14/56,0	0,767
NT-proBNP <125 пг/мл, *n*/%	3/13,6	23/92,0	<0,001

Примечание. *Me [Q1; Q3] – медиана и нижний и верхний квартили; M – средняя арифметическая величина; SD – стандартное отклонение. Расшифровка аббревиатур дана в тексте.*

у 25,0% (*p*=0,680). Количество пациентов, которым выставлен диагноз ХСН при выписке, сопоставимо в обеих группах (56,7 против 58,3%, *p*=0,853) (рис. 2). В 2023 г. 62,9% госпитализированных больных имели ХСНсФВ, 34,3% – ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка, 2,9% – ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка.

Наличие диагноза ХБП в медицинской документации до поступления установлено у 23,3% пациентов в 1-й и 71,7% во 2-й группе (*p* <0,001). Из больных с ХБП при поступлении ХБП С3а и более и/или А2 и более имели 71,4% в 2019 г. и 65,1% в 2023 г. Впервые установленный диагноз ХБП продвинутых стадий установлен в 31,7 и 11,7% случаев (*p*<0,001), а общее количество больных данной категории при выписке составило 46,7 и 58,3% соответственно (*p*=0,201; см. рис. 2).

Частота ХБП продвинутых стадий у пациентов с ХСН при выписке зафиксирована в 47,1% случаев в 2019 г. и в 60,0% случаев в 2023 г. (*p*=0,281). Из общего количества больных ХБП С3а и более и/или А2 и более при выписке наличие ХСН зарегистрировано у 57,1% в 2019 г. и 60,0% в 2023 г. (*p*=0,819).

Распространенность сочетанной патологии (ХСН и ХБП продвинутых стадий одновременно) у пациентов при выписке составила 26,7% в 2019 г. и 35,0% – в 2023 г. (*p*=0,323), а в целом ХСН и/или ХБП продвинутых стадий имели в 2019 г. 76,7% и в 2023 г. 81,7% больных.

Таким образом, в 2023 г. среди госпитализированных пациентов с СД2 ХСН и/или ХБП продвинутых стадий имели 81,7%. ХСН, верифицированная согласно критериям ESC, диагностирована у 58,3%, такая же доля пациентов (58,3%) была при ХБП продвинутых стадий, каждый 2-й пациент с ХСН имеет ХБП продвинутых стадий, каждый 2-й пациент с ХБП продвинутых стадий имеет ХСН.

На момент выписки из эндокринологического отделения ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы назначали 95% больных в обеих группах (*p*=1,0). Практически каждому пациенту с ХСН и/или ХБП продвинутых стадий в 2023 г. были назначены ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2; 91,8%) в сравнении с 2019 г. (10,9%, *p*<0,001). Отсутствие назначения иНГЛТ-2 в 2023 г. связано с ранее установленными или впервые выявленными побочными эффектами этого класса препаратов (8,2%).

Несомненно, на сегодня особый интерес представляет группа пациентов с СД2 и ХСНсФВ, поскольку данный фенотип подвержен большему риску смерти, чаще ассоциируется

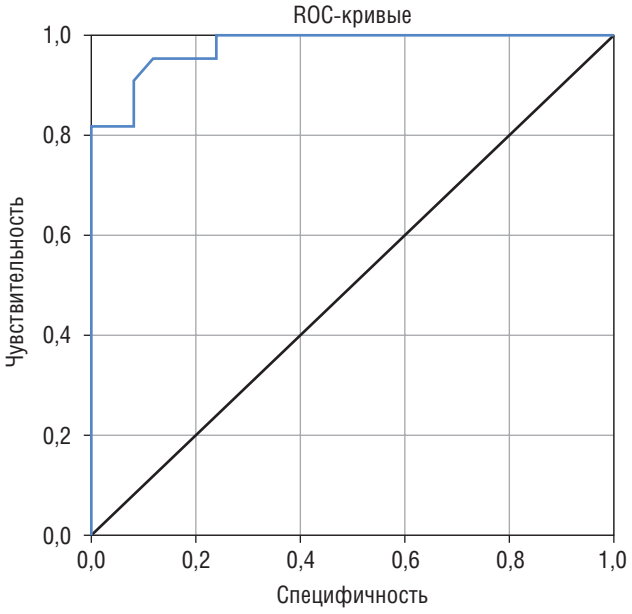


Рис. 3. ROC-кривая оценки прогностического значения концентрации N-концевого мозгового натрийуретического пептида на вероятность развития хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса

Таблица 2. Сравнение пациентов с хронической болезнью почек стадии С3а и более и/или А2 и более с пациентами без хронической болезни почек при выписке за 2023 г.

Показатель	Пациенты с ХБП стадии С3а и более и/или А2 и более (*n*=35)	Пациенты без ХБП (*n*=25)	*p*
Возраст, годы, *M*±*SD*	69,3±8,4	65,5±7,3	0,075
Длительность СД2, годы, *M*±*SD*	17,0±7,2	14,7±5,5	0,187
Длительность АГ, годы, *M*±*SD*	17,7±8,9	14,7±7,8	0,177
ИМТ, кг/м^2, *M*±*SD*	32,7±5,7	33,9±6,4	0,466
HbA1c, %, *Me* [Q1; Q3]	9,5 [8,8; 10,0]	8,8 [8,0; 10,2]	0,175
Наличие ХСН при выписке, *n* (%)	21 (60,0)	14 (56,0)	0,757

с СД2 [14–16]. Проведено сравнение группы пациентов, имеющих ХСНсФВ при выписке (*n*=22), с группой пациентов без установленного диагноза ХСН (*n*=25) за 2023 г. Результаты представлены в табл. 1.

Группы исследования сопоставимы по полу, длительности СД2 и артериальной гипертензии (АГ), ИМТ, уровню гликированного гемоглобина (HbA1c), распространенности продвинутых стадий ХБП. Группа с ХСНсФВ была достоверно старше пациентов без ХСН. Интересен факт отсутствия различий по уровню HbA1c и длительности СД2, в связи с чем остается открытым вопрос о верификации факторов риска формирования ХСНсФВ у пациентов с СД2.

Кроме того, не решен вопрос о необходимости скрининга на ХСН больных СД2 и более широкого внедрения определения уровня NT-proBNP в реальную клиническую практику. Так, по данным нашего исследования, показатель NT-proBNP <125 пг/мл в группе ХСНсФВ был зарегистрирован у 13,6% больных, а в группе без ХСН – у 92,0% (*p*<0,001).

При анализе ROC-кривых зависимости вероятности развития ХСНсФВ от содержания NT-proBNP в крови получена статистически значимая модель оценки риска – AUC=0,977±0,02 (95% ДИ 0,95–1,0), *p*<0,001, чувствительность – 95,5%, специфичность – 88,0% (рис. 3). При уровне NT-proBNP ≥105 пг/мл прогнозируется высокий риск заболевания [отношение шансов (ОШ) 154,0; 95% ДИ 14,8–1600,0; *p*<0,001].

Таким образом, для диагностики ХСНсФВ наиболее значимым показателем служит уровень NT-proBNP в крови, что определяет обязательное проведение данного исследования у пациентов с СД2 и факторами риска развития ХСН. Результаты исследования продемонстрировали, что при уровне NT-proBNP ≥105 пг/мл существует риск развития ХСН.

В 2023 г. среди пациентов, имеющих ХСНсФВ при выписке (22 человека), ХБП стадии С3а и более и/или А2 и более установлена у 63,6% больных, с ХСН с промежуточной фракцией выброса левого желудочка – у 50,0%, с ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка – у 100,0%.

Проведено сравнение пациентов с ХБП стадии С3а и более и/или А2 и более с пациентами без ХБП за 2023 г. Результаты представлены в табл. 2. Исследуемые показатели оказались сопоставимыми.

Таким образом, распространенность ХБП в 2019 и 2023 гг. на момент выписки статистически значимо не различалась. В 2023 г. у 58,3% госпитализированных пациентов с СД2 верифицирована ХБП стадии С3а и более и/или А2 и более. Не выявлено различий по возрасту, полу, ИМТ, длительности СД2 и АГ в группах с ХБП и без нее. При выписке в 2023 г. у пациентов с ХБП С3а и более и/или А2 и более наличие ХСН отмечено в 60,0% случаев, при этом распространенность ХБП продвинутых стадий у пациентов с ХСН также составила 60,0%.

Обсуждение

Современные стандарты медицинской помощи при СД2 свидетельствуют о том, что сердечно-сосудистая и почечная протекция играет первостепенную роль в управлении кардиоренальными рисками [17]. В последние годы отмечен значительный рост частоты ХСН и ХБП, связанный в том числе с усовершенствованием диагностических концепций и выявлением патологии на ранних стадиях [1]. В соответствии с результатами исследования на базе ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ» более 80% госпитализированных пациентов с СД2 имеют ХСН и/или ХБП продвинутых стадий, а значит, высокий риск летального исхода.

Крупное исследование, опубликованное в *European Heart Journal*, показало, что СД2 – независимый предиктор сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности у пациентов с ХСН независимо от фракции выброса левого желудочка, а относительный риск сердечно-сосудистой смерти или госпитализации по поводу ХСН при СД2 оказался значительно выше у пациентов с ХСНсФВ по сравнению с пациентами с низкой фракцией выброса левого желудочка [14].

Ишемическую болезнь сердца и АГ считают основными причинами развития ХСН при СД2, однако прямое влияние гипергликемии на миокард имеет немаловажное значение [18]. В начале 1990-х гг. ученые смогли установить базисные аспекты формирования «диабетической кардиомиопатии». Так, у 40–50% пациентов с СД2, не имеющих в анамнезе сердечной патологии, определялись ранние функциональные нарушения левого желудочка, в первую очередь – диастолическая дисфункция [19]. Кроме этого, вне зависимости от наличия АГ и ожирения СД2 ассоциировался с развитием гипертрофии левого желудочка – увеличением массы и толщины его стенок [20, 21]. Вышеуказанные признаки впоследствии легли в основу

диагностики ХСНсФВ. Следует отметить, что диастолическая дисфункция, обычно протекающая изолированно при СД2, может независимо сочетаться с систолической дисфункцией, проявляющейся снижением фракции выброса [22].

В настоящее время доказано, что для диабетической кардиомиопатии типичны усиление миокардиального фиброза и развитие патологического ремоделирования сердца с выраженной диастолической ригидностью и сохраненной сократительной способностью миокарда [15, 23]. В нашем исследовании интересным оказался факт отсутствия влияния длительности СД2 и АГ, ИМТ и уровня HbA1c на развитие ХСНсФВ. Возможно, это связано с малой выборкой, а вероятно, с иными факторами, поиск которых еще предстоит.

Диагностика ХСН остается сложной задачей для врачей любой специальности, о чем свидетельствует значительная распространенность нераспознанной ХСН у пациентов с СД2 (27,7%), особенно с ХСНсФВ (22,9%) [16]. С целью диагностической настороженности в отношении больных сахарным диабетом, а также своевременного начала терапии препаратами с доказанными эффектами в отношении снижения риска госпитализации по поводу ХСН и предупреждения прогрессирования дисфункции миокарда Ассоциациями сердечной недостаточности многих стран мира было предложено относить пациентов с СД2 к первой стадии ХСН (стадии А) [24]. В Российской Федерации классификация ABCD пока не принята, однако ведется активная работа по совершенствованию методик раннего выявления ХСН. Проведенное нами исследование продемонстрировало важность определения концентрации NT-proBNP для верификации диагноза ХСНсФВ. Однако следует учитывать нюансы интерпретации данного показателя у отдельных групп пациентов. К примеру, пациенты с ожирением имеют более низкие концентрации NT-proBNP, что требует использования у них более низкого порогового уровня (примерно на 50% ниже) [25].

По данным Федерального регистра сахарного диабета, ХСН – лидирующая причина смерти, в то время как ХБП – ведущее осложнение СД2 [26]. В отличие от диагностики ХСН, выявление ХБП обычно не представляет трудности в рутинной клинической практике. ХБП определяется снижением СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 и/или повышением уровня экскреции альбумина с мочой [≥3 мг/ммоль (≥30 мг/г)] в течение минимум 3 мес [27]. На сегодня диабетическая болезнь почек остается наиболее частой причиной терминальной хронической почечной недостаточности [28]. Есть данные, что даже легкая и умеренная ХБП (СКФ ≥30 мл/мин/1,73 м^2) связана с повышенным риском госпитализации, сердечно-сосудистых событий и смертности, однако пациенты с ХБП, как правило, чаще умирают вследствие сердечно-сосудистых причин, а не в результате исхода в терминальную хроническую почечную недостаточность [29, 30]. По утверждению российских исследователей, использование препаратов с доказанным нефропротективным действием не снижает риск ХБП, но позволяет отсрочить ее развитие и прогрессирование у больных СД2 [26].

Согласно вышесказанному, истинное бремя пациентов с ХБП заключается в повышенном риске сердечно-сосудистых заболеваний [30, 31]. Необходимо подчеркнуть, что СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 сопряжена с увеличенным втрое риском развития ХСН [32], что соответствует результатам проведенного нами исследования: у пациентов с ХСН в 60% случаев присутствует ХБП продвинутых стадий, а у пациентов с продвинутыми стадиями ХБП в 60% случаев выявляется ХСН. Многие научно-исследовательские данные подтверждают, что при сахарном диабете ХСН и ХБП развиваются практически одновременно и с дебюта заболевания, т.е. у пациентов с СД2 и ХСН в большинстве случаев есть снижение почечной функции – и наоборот [9].

В настоящее время врач-эндокринолог располагает широким выбором сахароснижающих средств, в связи с чем на первый план выдвигается необходимость своевременного и рационального назначения тех классов антидиабетических препаратов, которые, помимо гипогликемического действия, обладают кардио- и нефропротективными свойствами, способны влиять на комбинированную первичную конечную точку 3P-MACE (сердечно-сосудистая смерть, нефатальный инфаркт миокарда, нефатальный инсульт) и прогноз ожидаемой продолжительности жизни, оказывают болезнь-модифицирующий эффект. На данный момент указанным характеристикам соответствуют два класса препаратов: иНГЛТ-2 и агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1-го типа (арГПП-1) [2, 33].

Результаты ряда масштабных исследований (EMPA-REG OUTCOME, CANVAS Program, DECLARE-TIMI 58, VERTIS-CV, CREDENCE, DAPA-HF, EMPEROR-Reduced, EMPEROR-Preserved, DAPA-CK, CARDIA-MOS [34]) демонстрируют благоприятное воздействие иНГЛТ-2 на каждой стадии кардиоренального континуума: как у пациентов с СД2 и множественными факторами риска, так и у пациентов с установленной кардиоваскулярной и/или ренальной патологией [35, 36]. По данным нашего исследования, в 2023 г. по сравнению с 2019 г. иНГЛТ-2 назначены большинству пациентов (91,8%) с ХСН и/или ХБП. Использование иНГЛТ-2 в 8,2% случаев в 2023 г. не представлялось возможным из-за ранее установленных или впервые выявленных побочных эффектов, что необходимо иметь в виду в реальной клинической практике. Несмотря на то обстоятельство, что частота назначения вышеуказанных классов препаратов за последние годы заметно выросла, реальная потребность пациентов в них намного выше. В частности, недавнее крупное многонациональное исследование DISCOVER показало, что использование иНГЛТ-2 и арГПП-1 в мире остается субоптимальным: за 3 года наблюдения частота назначения обоих классов увеличилась только на 5,3% и к концу исследования составила 16,1%: из них иНГЛТ-2 – 12,8%, арГПП-1 – 2,6%, иНГЛТ-2 + арГПП-1 – 0,7% [37].

Исследование на базе ГКБ № 52 не выявило различий распространенности ХСН в 2023 г. по сравнению с 2019 г., что, вероятно, связано с особенностями диагностики ХСН и ХБП в 2019 г., когда ЭхоКГ и определение уровня NT-proBNP проводили после консультации кардиолога, при наличии явной клинической картины ХСН. Данное обстоятельство обусловило низкую частоту проведения ЭхоКГ, определения NT-proBNP у госпитализированных пациентов с СД2 в 2019 г., что может проявляться неточностью верификации ХСН.

Раннее выявление кардиоренальной дисфункции при СД направлено на предотвращение развития необратимых изменений в миокарде и почках. Несмотря на обоснованный пессимизм в отношении прогноза у коморбидного пациента с СД2, ХСН и/или ХБП, результаты многочисленных исследований показывают, что своевременный старт терапии препаратами с доказанными кардио- и нефропротективными свойствами улучшает не только течение заболевания, но и долгосрочные клинические исходы, позволяя разомкнуть порочный круг кардиоренального континуума.

Выводы

1. Среди госпитализированных в 2023 г. пациентов с СД2 ХСН и/или ХБП продвинутых стадий, диагностированных согласно современным стандартам, имели 81,7% больных. Из 58,3% пациентов с ХСН большинство имели ХСНсФВ (62,9%). Каждый 2-й больной с ХСН страдает ХБП продвинутых стадий, и наоборот.

2. Распространенность ХСН и ХБП в 2019 и 2023 гг. оказалась сопоставимой, однако верификацию диагноза ХСН в 2019 г. в большинстве случаев осуществляли без проведения ЭхоКГ и определения содержания в крови NT-proBNP. За время госпитализации диагноз ХСН снят у 10,5% в 2019 г. и 25,9% в 2023 г. из числа пациентов, имеющих ХСН на момент поступления по данным медицинской документации.

3. Уровень NT-proBNP в крови служит наиболее значимым показателем для диагностики ХСНсФВ. Повышение уровня NT-proBNP ≥105 пг/мл прогнозирует высокий шанс развития ХСН.

4. Не выявлено различий по уровню HbA1c, ИМТ, длительности СД2 и АГ в группах с ХСНсФВ и без нее, с ХБП продвинутых стадий и без таковой.

5. Большему числу пациентов с ХСН и/или ХБП продвинутых стадий в 2023 г. были назначены иНГЛТ-2 (10,9% в 2019 г. против 91,8% в 2023, p <0,001). Отсутствие назначения иНГЛТ-2 у 8,2% пациентов в 2023 г. связано с установленными ранее или впервые выявленными побочными эффектами.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Анциферов Михаил Борисович (Mikhail B. Antsiferov) – доктор медицинских наук, профессор, главный внештатный специалист эндокринолог, президент ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: antsiferov@rambler.ru
https://orcid.org/0000-0002-9944-2997

Лысенко Марьяна Анатольевна (Mar'yana A. Lysenko) – доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: gkb52@zdrav.mos.ru
http://orcid.org/0000-0001-6010-7975

Маркова Татьяна Николаевна (Tatyana N. Markova) – доктор медицинских наук, профессор, врач-эндокринолог, заведующий отделением ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», профессор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: markovatn18@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0001-7911-2424

Зелтынь-Абрамов Евгений Мартынович (Eugene M. Zeltyn-Abramov) – доктор медицинских наук, профессор, врач-кардиолог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: ezeltyn@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-0190-1620

Белавина Наталья Ивановна (Natalya I. Belavina) – кандидат медицинских наук, врач ультразвуковой диагностики высшей квалификационной категории ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: natbelavina@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-2953-5570

Овчинникова Маргарита Александровна (Margarita A. Ovchinnikova)* – клинический ординатор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: joi.rirn@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-6895-5538

Анчутина Анастасия Алексеевна (Anastasia A. Anchutina) – врач-эндокринолог ГБУЗ «ГКБ № 52 ДЗМ», старший лаборант кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: anastasia.ponomariova@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-6202-8821

Иванова Ирина Александровна (Irina A. Ivanova) – клинический ординатор кафедры эндокринологии и диабетологии ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: irina89505817403@yandex.ru
https://orcid.org/0009-0000-9389-9198

* *Автор для корреспонденции.*

ЛИТЕРАТУРА

1. 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. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13035

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 11-й вып. // Сахарный диабет. 2023. № 26 (2S). С. 1–231. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042

3. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C. Jr et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // Circulation. 2015. Vol. 132, N 10. P. 923–931. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796

4. Rorth R., Jhund P.S., Mogensen U.M. et al. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction // Diabetes Care. 2018. Vol. 41, N 6. P. 1285–1291. DOI: https://doi.org/10.2337/dc17-2583

5. Guglin M., Lynch K., Krischer J. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus // Cardiology. 2014. Vol. 129, N 2. P. 84–92. DOI: https://doi.org/10.1159/000363282

6. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A. et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 139, N 10. P. e56–e528. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659

7. Abbott R.D., Donahue R.P., Kannel W.B., Wilson P.W.F. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study // JAMA. 1988. Vol. 260, N 23. P. 3456–3460. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410230074031

8. Thomas M.C., Cooper M.E., Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease // Nat. Rev. Nephrol. 2016. Vol. 12, N 2. P. 73–81. DOI: https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.173

9. Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W. et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22, N 9. P. 1607–1618. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.14074

10. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A. et al.; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure // Circulation. 2006. Vol. 113, N 5. P. 671–678. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506

11. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) // Архивъ внутренней медицины. 2019. Т. 9, № 1. С. 5–22. DOI: https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22

12. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A. et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur. Heart J. 2019. Vol. 40, N 40. P. 3297–3317. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641

13. Российское кардиологическое общество (РКО). Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020 // Российский кардиологический журнал. 2020. Т. 25, № 11. С. 311–374. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083

14. MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F. et al.; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29, N 11. P. 1377–1385. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153

15. Tan Y., Zhang Z., Zheng C. et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence // Nat. Rev. Cardiol. 2020. Vol. 17, N 9. P. 585–607. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2

16. Boonman-de Winter L.J.M., Rutten F.H., Cramer M.J.M. et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes // Diabetologia. 2012. Vol. 55. P. 2154–2162. DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0

17. Escalada J. SGLT2 inhibitors and the cardiorenal continuum: a paradigm shift in the treatment of patients with T2D // Diabetes Ther. 2022. Vol. 13, suppl. 1. P. 1–3. DOI: https://doi.org/10.1007/s13300-022-01281-5

18. Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S. et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology // Eur. J. Heart Fail. 2018. Vol. 20, N 5. P. 853–872. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.1170

19. Shehadeh A., Regan T.J. Cardiac consequences of diabetes mellitus // Clin. Cardiol. 1995. Vol. 18, N 6. P. 301–305. DOI: https://doi.org/10.1002/clc.4960180604

20. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M. et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study // Circulation. 2000. Vol. 101, N 19. P. 2271–2276. DOI: https://doi.org/10.1161/01.cir.101.19.2271

21. Galderisi M., Anderson K.M., Wilson P.W., Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study) // Am.J. Cardiol. 1991. Vol. 68, N 1. P. 85–89. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90716-x

22. Regan T.J., Lyons M.M., Ahmed S.S. et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus // J. Clin. Invest. 1977. Vol. 60, N 4. P. 884–899. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI108843

23. Wang M., Li Y., Li S., Lv J. Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy // Front. Endocrinol. (Lausanne). 2022. Vol. 13. Article ID 851941. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.851941

24. Bozkurt B., Coats A.J.S., Tsutsui H. et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association // Eur. J. Heart Fail. 2021. Vol. 23, N 3. P. 352–380. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.2115

25. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A. et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations // Eur. J. Heart Fail. 2019. Vol. 21, N 6. P. 715–731. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.1494

26. Шамхалова М.Ш., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Шестакова М.В., Дедов И.И. Эпидемиология хронической болезни почек в Российской Федерации по данным Федерального регистра взрослых пациентов с сахарным диабетом (2013–2016 гг.) // Сахарный диабет. 2018. Т. 21, № 3. С. 160–169. DOI: https://doi.org/10.14341/DM9687

27. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P. et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease // Kidney Int. 2022. Vol. 102, suppl. 5S. P. S 1–S127. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008

28. Zou Y., Zhao L., Zhang J. et al. Development and internal validation of machine learning algorithms for end-stage renal disease risk prediction model of people with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease // Ren. Fail. 2022. Vol. 44, N 1. P. 562–570. DOI: https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2056053

29. Groves H.K., Lee H.T. Perioperative Management of Renal Failure and Renal Transplant, Perioperative Medicine. 2nd ed. Elsevier, 2022. P. 259–275. DOI: https://doi.org/10.1016/B 978-0-323-56724-4.00019-8

30. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C. et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis // Lancet. 2010. Vol. 375, N 9731. P. 2073–2081. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5

31. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R. et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention // Lancet. 2013. Vol. 382, N 9889. P. 339–352. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4

32. Kottgen A., Russell S.D., Loehr L.R. et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study // J. Am. Soc. Nephrol. 2007. Vol. 18, N 4. P. 1307–1315. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2006101159

33. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R. et al.; on behalf of the American Diabetes Association. Introduction and methodology: standards of care in diabetes-2023 // Diabetes Care. 2023. Vol. 46, suppl. 1. P. S 1–S 4. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-Sint

34. Анциферов М.Б., Демидов Н.А., Балберова М.А., Лобанова О.В., Мудрикова И.Г., Гусенбекова Д.Г. Влияние ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа дапаглифлозина на показатели общей смертности больных сахарным диабетом 2-го типа (исследование CARDIA-MOS, Москва) // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 5. С. 439–448. DOI: https://doi.org/10.14341/DM12929

35. 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. Vol. 393, N 10 166. P. 31–39. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X

36. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E. et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381, N 21. P. 1995–2008. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303

37. Arnold S.V., Tang F., Cooper A. et al. Global use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. Results from DISCOVER // BMC Endocr. Disord. 2022. Vol. 22, N 1. P. 111. DOI: https://doi.org/10.1186/s12902-022-01026-2

REFERENCES

1. 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. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13035 (in Russian)

2. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds). Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 11th issue. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2023; 26 (2S): 1–231. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042 (in Russian)

3. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C. Jr, et al.; REACH Registry Investigators. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. Circulation. 2015; 132 (10): 923–31. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796

4. Rorth R., Jhund P.S., Mogensen U.M., et al. Risk of incident heart failure in patients with diabetes and asymptomatic left ventricular systolic dysfunction. Diabetes Care. 2018; 41 (6): 1285–91. DOI: https://doi.org/10.2337/dc17-2583

5. Guglin M., Lynch K., Krischer J. Heart failure as a risk factor for diabetes mellitus. Cardiology. 2014; 129 (2): 84–92. DOI: https://doi.org/10.1159/000363282

6. Benjamin E.J., Muntner P., Alonso A., et al.; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2019 update: a report from the American Heart Association. Circulation. 2019; 139 (10): e56–528. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659

7. Abbott R.D., Donahue R.P., Kannel W.B., Wilson P.W.F. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: the Framingham Study. JAMA. 1988; 260 (23): 3456–60. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.1988.03410230074031

8. Thomas M.C., Cooper M.E., Zimmet P. Changing epidemiology of type 2 diabetes mellitus and associated chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2016; 12 (2): 73–81. DOI: https://doi.org/10.1038/nrneph.2015.173

9. Birkeland K.I., Bodegard J., Eriksson J.W., et al. Heart failure and chronic kidney disease manifestation and mortality risk associations in type 2 diabetes: a large multinational cohort study. Diabetes Obes Metab. 2020; 22 (9): 1607–18. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.14074

10. Hillege H.L., Nitsch D., Pfeffer M.A., et al.; Candesartan in Heart Failure: Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (CHARM) Investigators. Renal function as a predictor of outcome in a broad spectrum of patients with heart failure. Circulation. 2006; 113 (5): 671–8. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.580506

11. Reznik E.V., Nikitin I.G. Cardiorenal syndrome in patients with chronic heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology. Arkhiv vnutrenney meditsiny [Archive of Internal Medicine]. 2019; 9 (1): 5–22. DOI: https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22 (in Russian)

12. Pieske B., Tschöpe C., de Boer R.A., et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J. 2019; 40 (40): 3297–317. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641

13. Russian Society of Cardiology (RSC). 2020 Clinical practice guidelines for chronic heart failure. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2020; 25 (11): 311–74. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-4083 (in Russian)

14. MacDonald M.R., Petrie M.C., Varyani F., et al.; CHARM Investigators. Impact of diabetes on outcomes in patients with low and preserved ejection fraction heart failure: an analysis of the Candesartan in Heart failure: Assessment of Reduction in Mortality and morbidity (CHARM) programme. Eur Heart J. 2008; 29 (11): 1377–85. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn153

15. Tan Y., Zhang Z., Zheng C., et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence. Nat Rev Cardiol. 2020; 17 (9): 585–607. DOI: https://doi.org/10.1038/s41569-020-0339-2

16. Boonman-de Winter L.J.M., Rutten F.H., Cramer M.J.M., et al. High prevalence of previously unknown heart failure and left ventricular dysfunction in patients with type 2 diabetes. Diabetologia. 2012; 55: 2154–62. DOI: https://doi.org/10.1007/s00125-012-2579-0

17. Escalada J. SGLT2 inhibitors and the cardiorenal continuum: a paradigm shift in the treatment of patients with T2D. Diabetes Ther. 2022; 13 (suppl 1): 1–3. DOI: https://doi.org/10.1007/s13300-022-01281-5

18. Seferović P.M., Petrie M.C., Filippatos G.S., et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018; 20 (5): 853–72. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.1170

19. Shehadeh A., Regan T.J. Cardiac consequences of diabetes mellitus. Clin Cardiol. 1995; 18 (6): 301–5. DOI: https://doi.org/10.1002/clc.4960180604

20. Devereux R.B., Roman M.J., Paranicas M., et al. Impact of diabetes on cardiac structure and function: the strong heart study. Circulation. 2000; 101 (19): 2271–6. DOI: https://doi.org/10.1161/01.cir.101.19.2271

21. Galderisi M., Anderson K.M., Wilson P.W., Levy D. Echocardiographic evidence for the existence of a distinct diabetic cardiomyopathy (the Framingham Heart Study). Am J Cardiol. 1991; 68 (1): 85–9. DOI: https://doi.org/10.1016/0002-9149(91)90716-x

22. Regan T.J., Lyons M.M., Ahmed S.S., et al. Evidence for cardiomyopathy in familial diabetes mellitus. J Clin Invest. 1977; 60 (4): 884–99. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI108843

23. Wang M., Li Y., Li S., Lv J. Endothelial dysfunction and diabetic cardiomyopathy. Front Endocrinol (Lausanne). 2022; 13: 851941. DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2022.851941

24. Bozkurt B., Coats A.J.S., Tsutsui H., et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure: Endorsed by the Canadian Heart Failure Society, Heart Failure Association of India, Cardiac Society of Australia and New Zealand, and Chinese Heart Failure Association. Eur J Heart Fail. 2021; 23 (3): 352–80. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.2115

25. Mueller C., McDonald K., de Boer R.A., et al. Heart Failure Association of the European Society of Cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations. Eur J Heart Fail. 2019; 21 (6): 715–31. DOI: https://doi.org/10.1002/ejhf.1494

26. Shamkhalova M.S., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Shestakova M.V., Dedov I.I. Trends in the epidemiology of chronic kidney disease in Russian Federation according to the Federal Diabetes Register (2013–2016). Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2018; 21 (3): 160–9. DOI: https://doi.org/10.14341/DM9687 (in Russian)

27. Kellum J.A., Lameire N., Aspelin P., et al. Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2022; 102 (suppl 5S): S 1–127. DOI: https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.06.008

28. Zou Y., Zhao L., Zhang J., et al. Development and internal validation of machine learning algorithms for end-stage renal disease risk prediction model of people with type 2 diabetes mellitus and diabetic kidney disease. Ren Fail. 2022; 44 (1): 562–70. DOI: https://doi.org/10.1080/0886022X.2022.2056053

29. Groves H.K., Lee H.T. Perioperative Management of Renal Failure and Renal Transplant, Perioperative Medicine. 2nd ed. Elsevier, 2022: 259–75. DOI: https://doi.org/10.1016/B 978-0-323-56724-4.00019-8

30. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium; Matsushita K., van der Velde M., Astor B.C., et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. Lancet. 2010; 375 (9731): 2073–81. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60674-5

31. Gansevoort R.T., Correa-Rotter R., Hemmelgarn B.R., et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013; 382 (9889): 339–52. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60595-4

32. Kottgen A., Russell S.D., Loehr L.R., et al. Reduced kidney function as a risk factor for incident heart failure: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. J Am Soc Nephrol. 2007; 18 (4): 1307–15. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2006101159

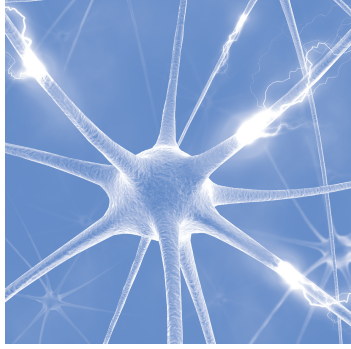
33. ElSayed N.A., Aleppo G., Aroda V.R., et al.; on behalf of the American Diabetes Association. Introduction and methodology: standards of care in diabetes-2023. Diabetes Care. 2023; 46 (suppl 1): S 1–4. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-Sint

34. Antsiferov M.B., Demidov N.A., Balberova M.A., Lobanova O.V., Mudrikova I.G., Gusenbekova D.G. Influence of type 2 sodium-glucose co-transporter inhibitors (dapagliflozin) on the indicators of total mortality in patients with type 2 diabetes (CARDIA-MOS study, Moscow). Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2022; 25 (5): 439–48. DOI: https://doi.org/10.14341/DM12929 (in Russian)

35. 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 (10 166): 31–9. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X

36. McMurray J.J.V., Solomon S.D., Inzucchi S.E., et al.; DAPA-HF Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. N Engl J Med. 2019; 381 (21): 1995–2008. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1911303

37. Arnold S.V., Tang F., Cooper A., et al. Global use of SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes. Results from DISCOVER. BMC Endocr Disord. 2022; 22 (1): 111. DOI: https://doi.org/10.1186/s12902-022-01026-2



Роль глюкагоноподобного пептида-1 в ремиссии сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением после метаболической хирургии

Мозгунова В.С.,
Семикова Г.В.,
Волкова А.Р.,
Халимов Ю.Ш.,
Монаршенко А.В.,
Василевский Д.И.,
Анисимова К.А.,
Баландов С.Г.

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

Метаболическая хирургия в течение последних лет получила широкое распространение благодаря высокой эффективности в лечении не только морбидного ожирения, но и сахарного диабета 2-го типа (СД2). Снижение гликемии у пациентов после выполнения бариатрических операций происходит задолго до значимого снижения массы тела, что позволяет предположить наличие механизмов, не зависящих от снижения массы тела и способствующих улучшению гликемического контроля. Обсуждается роль гормонов инкретинового ряда в нормализации углеводного обмена после метаболической хирургии, однако в настоящее время нет убедительных данных литературы о вкладе глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) в развитие ремиссии СД2. Представляется актуальным изучение роли ГПП-1 в достижении и удержании ремиссии СД2 у пациентов после метаболических операций.

Цель исследования – изучить роль ГПП-1 в достижении и удержании ремиссии СД2 у пациентов после метаболических операций.

Материал и методы. Проведено наблюдательное проспективное исследование 193 пациентов с индексом массы тела (ИМТ) ≥30 кг/м^2 в возрасте от 18 до 69 лет, которым впервые была выполнена бариатрическая операция: продольная резекция желудка (ПРЖ) или гастрошунтирование (ГШ). Пациенты с СД2 составили 39,9% общей группы (n=77, 53 женщины и 24 мужчины), из них ПРЖ была выполнена 46 пациентам, ГШ – 31 пациенту. Исходно и в течение периода наблюдения (1–3 года) оценивали антропометрические данные, исследовали содержание гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, глюкозы плазмы крови натощак, рассчитывали индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR – от англ. HOmeostasis Model Assessment of Insulin Resistance). Также у всех пациентов оценивали уровень стимулированного ГПП-1 исходно, на 3-и сутки после метаболической операции и через 1–3 года после нее (фаза плато). В течение послеоперационного периода у пациентов регистрировали критерии ремиссии СД2. Полученные данные сравнивали у пациентов, имеющих СД2 и ожирение, у пациентов без СД2, а также у участников исследования после различных бариатрических операций (ПРЖ и ГШ).

Результаты. Стимулированная секреция ГПП-1 у пациентов с СД2 и ожирением исходно значимо ниже, чем у пациентов с ожирением без СД2 и здоровых представителей группы контроля. На 3-и сутки после бариатрической операции отмечено значимое нарастание уровня ГПП-1 в пробе со «стандартной едой» как в группе ПРЖ, так и в группе ГШ. Достижение и удержание ремиссии СД2 у бариатрических больных не зависело от динамики стимулированного ГПП-1. Стимулированная секреция ГПП-1 значимо увеличивалась на 3-и сутки после оперативного лечения и сохранялась на достигнутом уровне в фазе плато. ПРЖ и ГШ сопоставимы по динамике стимулированного ГПП-1 (на 3-и сутки и в фазе плато), а также по достижению ремиссии СД2.

Ключевые слова: бариатрическая операция; ремиссия сахарного диабета; продольная резекция желудка; гастрошунтирование

Финансирование. Исследование не имело финансовой поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Мозгунова В.С., Семикова Г.В., Волкова А.Р., Халимов Ю.Ш., Монаршенко А.В., Василевский Д.И., Анисимова К.А., Баландов С.Г. Роль глюкагоноподобного пептида-1 в ремиссии сахарного диабета 2 типа у пациентов с ожирением после метаболической хирургии // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 28–34. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-28-34
Статья поступила в редакцию 27.07.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

The role of glucagon-like peptide-1 in the remission of type 2 diabetes mellitus in obese patients after metabolic surgery

Mozgunova V.S., Semikova G.V., Volkova A.R., Khalimov Yu. Sh., Monarshenko A.V., Vasilevskiy D.I., Anisimova K.A., Balandov S.G.

Academician I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 197022, Saint Petersburg, Russian Federation

Metabolic surgery has become widespread in recent years due to its high efficiency in the treatment not only of morbid obesity, but also of type 2 diabetes mellitus (T2DM). A decrease in glycemia in patients after bariatric surgery is observed long before a significant reduction in body weight, which suggests mechanisms that do not depend on weight loss and contribute to improving glycemic control. The role of incretin hormones in the carbohydrate metabolism normalization after metabolic surgery is discussed, however, there is currently no convincing literature data on the contribution of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) to the development of T2DM remission. It seems relevant to study the role of GLP-1 in achieving and maintaining remission of T2DM in patients after metabolic surgery.

The purpose of the study is to study the role of GLP-1 in achieving and maintaining remission of T2DM in patients after metabolic surgery.

Material and methods. An observational prospective study was conducted: 193 patients with a body mass index (BMI) ≥30 kg/m^2 aged 18 to 69 years, who underwent bariatric surgery for the first time: sleeve gastrectomy (SG) or Roux-en-Y gastric bypass (RYGB). Patients with T2DM accounted for 39,9% of the total group (n=77, 53 women, 24 men), SG was performed in 46 patients, RYGB – in 31 patients. At baseline and during the follow-up period (1–3 years) anthropometric data HbA1c, insulin, fasting plasma glucose and the insulin resistance index (HOMA-IR) were assessed. Also the level of stimulated GLP-1 was assessed in all patients at baseline, on the 3rd day after metabolic surgery and 1–3 years after it (plateau phase). During the postoperative period the criteria for remission of T2DM were evaluated in patients. The data obtained were compared in patients with T2DM and obesity, in patients without T2DM, as well as in patients after various bariatric operations (SG and RYGB).

Results. Stimulated secretion of GLP-1 in patients with T2DM and obesity was significantly lower at baseline than in patients with obesity without T2DM and in healthy control group. On the 3rd day after bariatric surgery there was a significant increase in the level of GLP-1 in the test with "standard food" in both SG and RYGB groups. Achieving and maintaining remission of T2DM in bariatric patients did not depend on the dynamics of stimulated GLP-1 level. Stimulated secretion of GLP-1 significantly increased on the 3rd day after surgical treatment and remained at the achieved level in plateau phase. Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass are comparable in the dynamics of stimulated GPP-1 (on day 3 and in the plateau phase), as well as in achieving remission of T2DM.

Keywords: bariatric surgery; remission of diabetes mellitus; sleeve gastrectomy; Roux-en-Y; gastric bypass

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Mozgunova V.S., Semikova G.V., Volkova A.R., Khalimov Yu.Sh., Monarshenko A.V., Vasilevskiy D.I., Anisimova K.A., Balandov S.G. The role of glucagon-like peptide-1 in the remission of type 2 diabetes mellitus in obese patients after metabolic surgery. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 28–34. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-28-34 (in Russian)
Received 27.07.2023. **Accepted** 16.10.2023.

Метаболическая (бариатрическая) хирургия в течение последних лет получила широкое распространение благодаря высокой эффективности в лечении морбидного ожирения и положительным метаболическим эффектам – влиянию на углеводный и липидный обмен [1]. У большинства пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД2), перенесших бариатрическую операцию, развивается ремиссия СД2 [2]. Снижение гликемии у пациентов после выполнения бариатрических операций описывали неоднократно. Уровень гликемии при СД2 после бариатрических вмешательств снижается задолго до значимого уменьшения массы тела, что позволяет предположить существование некоторых механизмов, независимых от снижения массы тела и способствующих улучшению гликемического контроля.

В настоящее время обсуждается роль гормонов инкретинового ряда в нормализации углеводного обмена после проведения бариатрической операции. Известно, что высокая распространенность нарушений углеводного обмена при ожирении обусловлена наличием инсулинорезистентности и нарушением секреции инсулина, при этом, помимо генетических факторов и прямой липотоксичности, в эти процессы вносит вклад и изменение инкретинового ответа [3]. У пациентов с СД2 и людей, страдающих ожирением и инсулинорезистентностью, отмечают значимое снижение инкретинового эффекта, что приводит к увеличению уровня глюкозы в крови [4]. Предполагают, что после выполнения бариатрических вмешательств уровень глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) возрастает, однако представленные данные крайне противоречивы. Согласно некоторым исследованиям, повышение уровня ГПП-1 в ответ на прием пищи был одним из лучших предикторов ремиссии СД2 после выполнения продольной резекции желудка (ПРЖ) [5].

P. Larraufie и соавт. пришли к выводу, что повышение секреции ГПП-1 после бариатрической операции обусловлено быстрой доставкой питательных веществ в дистальный отдел кишечника [6]. Известно, что выполнение гастрошунтирования (ГШ) приводит к увеличению уровня ГПП-1, вследствие чего насыщение происходит быстрее. Предполагают, что именно выраженное повышение уровня ГПП-1 в послеоперационном периоде играет ключевую роль в нормализации гликемии, в связи с чем ГШ нередко проводят при сочетании морбидного ожирения и СД2, однако на настоящий момент выбор вида бариатрической операции строго не регламентирован [7]. Существует мало доказательств того, что увеличение секреции ГПП-1 необходимо для долгосрочной устойчивой ремиссии диабета после ГШ. Содержание ГПП-1 остается на достигнутом уровне спустя годы после операции, однако у некоторых пациентов рецидивирует СД2 [8].

На настоящий момент активно изучают предикторы формирования ремиссии СД2 у пациентов после выполнения бариатрической операции. Предполагают, что ремиссия СД2 более вероятна у пациентов с относительно небольшой длительностью заболевания, лучшим предоперационным контролем гликемии, сохранной секреторной функцией β-клеток, более высоким исходным индексом массы тела (ИМТ), отсутствием инсулинотерапии в анамнезе и отягощенного семейного анамнеза по наличию ожирения. Однако в настоящее время нет убедительных литературных данных о вкладе ГПП-1 в развитие ремиссии СД2. Представляется актуальным изучение роли ГПП-1 в достижении и удержании ремиссии СД2 у пациентов после метаболических операций.

Цель исследования: изучить роль ГПП-1 в ремиссии СД2 у пациентов с ожирением после метаболических операций.

Материал и методы

Исследование проведено на базе кафедры факультетской терапии и кафедры факультетской хирургии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России. Набор пациентов и формирование групп осуществляли с января 2016 г. по июль 2022 г. Проведено наблюдательное проспективное исследование 193 пациентов с ожирением I, II и III степени. Критерии включения в исследование: пациенты с ИМТ ≥30 кг/м^2, возраст от 18 до 69 лет, которым впервые была выполнена бариатрическая операция (ПРЖ или ГШ); наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании. Критерии невключения в исследование: острая или декомпенсированная хроническая патология, психические заболевания у пациентов, терапия агонистами рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1), ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4), которая была отменена минимум за 6 мес до оперативного лечения. Критерии исключения: отказ пациента участвовать в исследовании.

Исходно и в течение периода наблюдения (1–3 года) оценивали антропометрические данные (ИМТ, показатели послеоперационной динамики массы тела). ИМТ определяли по формуле:

$$\text{масса тела (кг)}/\text{рост (м}^2\text{)}.$$

Исходно и в фазе плато (через 1–3 года) после бариатрической операции у пациентов исследовали следующие лабораторные показатели: содержание гликированного гемоглобина (HbA1c), инсулина, глюкозы в плазме крови натощак. HOMA-IR рассчитывали по формуле:

$$\text{глюкоза натощак (ммоль/л)} \times \text{инсулин натощак (мкЕД/мл)} / 22{,}5.$$

Кроме того, у всех пациентов оценивали уровень стимулированного ГПП-1 исходно, на 3-и сутки после метаболической операции и через 1 год после нее (фаза плато). Уровень ГПП-1 определяли в пробе со «стандартной едой». Применение «стандартной еды» вместо перорального глюкозотолерантного теста было более предпочтительным в связи с наличием СД у части пациентов, а также во избежание развития демпинг-синдрома у пациентов после бариатрического вмешательства. Для определения уровня ГПП-1 использовали метод иммуноферментного анализа, набор S-1359 [GLP-1 (7–36) amide ELISA].

Группу сравнения (n=14) составили здоровые добровольцы, сопоставимые по возрасту (средний возраст 39 лет, от 29 до 45 лет) и полу, без ожирения и нарушений углеводного обмена. В группе сравнения зарегистрированы нормальные ИМТ и уровень HbA1c.

Пациенты с СД2 составили 39,9% общей группы (n=77, женщин – 53, мужчин – 24), из них ПРЖ была выполнена 46 пациентам, ГШ – 31 пациенту. Для выявления секреторной активности поджелудочной железы в данной группе пациентов

оценивали уровень С-пептида натощак. За 48 ч до оперативного лечения пациентам отменяли пероральную сахароснижающую терапию, в случае необходимости использовали инсулинотерапию в периоперационном периоде. В послеоперационном периоде, как правило, не требовалось возобновления сахароснижающей терапии.

В течение послеоперационного периода у пациентов оценивали критерии ремиссии СД2 по уровню HbA1c и гликемии натощак. Критериями ремиссии СД2 после бариатрической операции считали отмену сахароснижающей терапии и удержание HbA1c на уровне ≤6,5% не менее чем 3 мес после нее, уровень глюкозы плазмы натощак <7 ммоль/л и расчетный уровень HbA1c <6,5% (исходя из среднесуточной гликемии при непрерывном мониторировании глюкозы) в случае наличия факторов, искажающих уровень лабораторно измеренного содержания HbA1c [9].

Статистическая обработка результатов исследования выполнена посредством программной системы Statistica for Windows (версия 10). При проведении статистической обработки данных использовали методы описательной, а также параметрической статистики. Полученные данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения. Достоверность различий средних значений определяли с помощью критерия Стьюдента, значимыми считали различия групп при $p<0,05$.

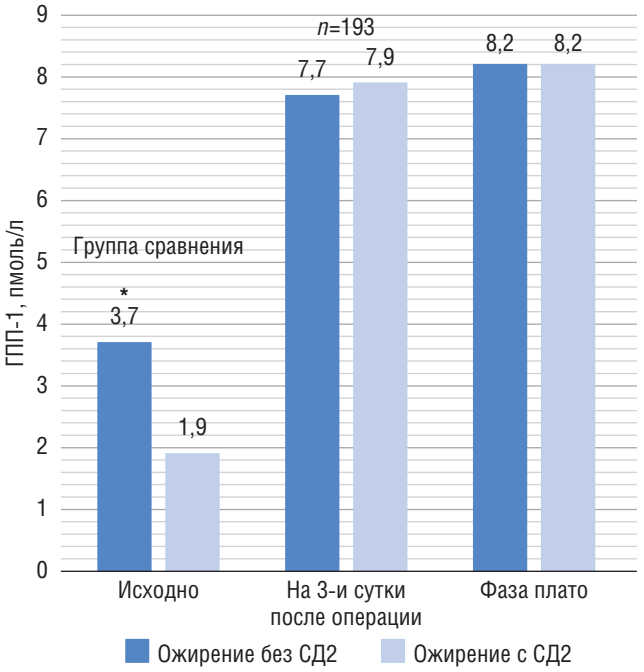
Результаты

Обследованы 193 пациента с ожирением I, II и III степени (ИМТ ≥30 кг/м^2). Средний возраст пациентов 45,8±11,1 года, средний ИМТ – 47,7±8,5 кг/м^2.

Пациенты с СД2 составили 39,9% общей группы (n=77, женщин – 53, мужчин – 24). Все пациенты получали сахароснижающую терапию бигуанидами, в дополнение к ним – ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (5,6% пациентов; n=5), производными сульфонилмочевины (2,2%; n=2), препаратами инсулина (14,6%; n=13). Исходный ИМТ пациентов с СД2 значимо не отличался от ИМТ пациентов без СД2: 46,8±8,9 и 45,4±9,3 кг/м^2 соответственно ($p>0,05$). Исходно гликемия натощак у пациентов с СД2 была выше, чем у пациентов без СД2: 8,2±2,5 и 5,8±1,0 ммоль/л соответственно ($p=0,001$). Показатель HbA1c также был значимо выше: 6,9±1,4 и 5,7±0,8% соответственно ($p=0,001$). При этом уровень инсулина натощак значимо не отличался. HOMA-IR был выше у пациентов с СД2, вероятнее всего, в связи с исходной гипергликемией, поскольку уровень инсулина в группах был сопоставимым. Таким образом, HOMA-IR у пациентов с СД2 составил 9,4±5,4, а у пациентов без СД2 – 6,9±4,6.

Всем пациентам выполнена бариатрическая операция. ПРЖ была проведена у 107 человек без СД2, ГШ – у 9. Уровень глюкозы в плазме крови натощак через 1 год после бариатрической операции значимо не изменился и составил 5,6±0,7 ммоль/л после ПРЖ и ГШ ($p>0,05$). Показатель HbA1c также значимо не снизился по сравнению с исходным: 5,5±0,6% ($p>0,05$). Тем не менее уровень инсулина и значение HOMA-IR в фазе плато у пациентов без СД2 значимо снизились по сравнению с исходными данными.

В группе пациентов с ожирением и СД2 ПРЖ была выполнена у 46 человек, ГШ – у 31. У пациентов с СД2 и ожирением



Динамика стимулированного глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) у пациентов с ожирением, с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД2) исходно, на 3-и сутки и в фазе плато после бариатрических вмешательств
** – значимость различий уровня стимулированного ГПП-1 по сравнению с исходными показателями.*

уровень гликемии в фазе плато значимо снизился и составил 5,84±1,0 ммоль/л ($p<0,05$). Был оценен уровень гликемии натощак (исходно, через 3 сут после операции и в фазе плато) у пациентов, достигших ремиссии СД2, и участников исследования без ремиссии (см. таблицу). Пациенты были сопоставимы по исходному уровню глюкозы в плазме крови натощак, а также по уровню гликемии на 3-и сутки после бариатрической операции. Однако у больных, не достигших ремиссии СД2, гликемия натощак была значимо выше по сравнению с группой пациентов с ремиссией СД2 ($p<0,05$). Концентрация HbA1c после бариатрической операции также значимо снизилась и составила 5,6±0,9% ($p<0,05$). У пациентов с СД2 также отмечено значимое снижение HOMA-IR в фазе плато. ИМТ в фазе плато значимо снизился в обеих группах пациентов (без СД2 и с СД2) и составил 35,7±6,6 и 35,3±7,5 кг/м^2 соответственно ($p>0,05$). Обе группы были сопоставимы по снижению ИМТ в фазе плато.

У всех пациентов до бариатрического вмешательства, а также участников группы сравнения определяли уровень стимулированного ГПП-1. Группу сравнения (n=14) составили здоровые добровольцы, сопоставимые по возрасту [39 (29–45) лет)] и полу, без ожирения и нарушений углеводного обмена. В группе сравнения зарегистрированы нормальные ИМТ и уровень HbA1c.

Концентрация стимулированного ГПП-1 в группе сравнения была 6,8±2,1 пмоль/л. Исходный уровень стимулированного ГПП-1 у пациентов с ожирением был существенно ниже – 3,7±0,9 пмоль/л ($p=0,034$), как и у пациентов с ожирением и СД2 – 1,9±0,6 пмоль/л ($p=0,003$). У больных с ожирением и СД2 уровень стимулированного ГПП-1 исходно был значимо ниже, чем у участников исследования с ожирением без СД2

Стимулированный глюкагоноподобный пептид-1 и глюкоза плазмы натощак у пациентов с ожирением, достигших ремиссии сахарного диабета 2-го типа, и у пациентов без ремиссии сахарного диабета 2-го типа

Показатель	Пациенты после продольной резекции желудка (*n*=46)		Пациенты после гастрошунтирования (*n*=31)		*p*
	1	2	3	4	
	достижение ремиссии СД2	отсутствие ремиссии СД2	достижение ремиссии СД2	отсутствие ремиссии СД2	
Количество пациентов, *n* (%)	43 (93,5)	3 (6,5)	28 (90,3)	3 (9,7)	–
Стимулированный ГПП-1 исходно, пмоль/л	1,8±0,4	1,4±0,06	1,9±0,8	2,1±0,6	p_{1-2}>0,05 p_{3-4}>0,05
Стимулированный ГПП-1 на 3-и сутки после метаболической операции, пмоль/л	7,9±1,2	8,0±1,6	8,0±1,5	9,1±0,6	p_{1-2}>0,05 p_{3-4}>0,05
Стимулированный ГПП-1 в фазе плато, пмоль/л	8,2±1,4	7,5±0,9	8,2±0,9	8,7±0,7	p_{1-2}>0,05 p_{3-4}>0,05
Глюкоза плазмы крови натощак исходно, ммоль/л	7,6±3,0	8,3±2,5	7,7±1,5	7,6±2,3	p_{1-2}>0,05 p_{3-4}>0,05
Глюкоза плазмы крови натощак на 3-и сутки после операции, ммоль/л	5,1±0,7	5,4±0,6	5,0±0,9	5,3±0,4	p_{1-2}>0,05 p_{3-4}>0,05
Глюкоза плазмы крови натощак в фазе плато, ммоль/л	5,5±1,0	8,4±0,8	5,4±1,1	8,0±0,8	p_{1-2}>0,05 p_{3-4}>0,05

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

(p<0,05). Пациентам, перенесшим бариатрическое вмешательство, проводили повторную оценку стимулированного ГПП-1 на 3-и сутки послеоперационного периода и в фазе плато (через 1–3 года после бариатрической операции). Содержание ГПП-1 на 3-и сутки после операции значимо превышало исходные показатели (p<0,05 для пациентов с ожирением; p<0,05 для пациентов с ожирением и СД2). При этом показатели у пациентов с ожирением и СД2 и ожирением без СД2 статистически не различались. Помимо этого, также не различался уровень стимулированного ГПП-1 у пациентов после выполнения ПРЖ и ГШ. В фазе плато сохранялся достигнутый уровень стимулированного ГПП-1. Полученные данные представлены на рисунке.

После достижения фазы плато у пациентов повторно определяли уровень глюкозы в плазме крови натощак и HbA1c. Оценивали достижение ремиссии СД2. Ее удалось достичь 43 (93,5%) пациентам из группы ПРЖ и 28 (90,3%) из группы ГШ. Значимых различий в достижении ремиссии СД2 между ПРЖ и ГШ не было выявлено, обе операции были сопоставимы. Пациенты с ожирением и СД2 после выполнения метаболической операции в фазе плато были поделены на группы: достигшие ремиссии СД2 и группа пациентов, которым не удалось достичь ремиссии СД2. Значимых различий уровня стимулированного ГПП-1 между группами пациентов, достигших ремиссии СД2 и не достигших ремиссии СД2 после выполнения ПРЖ и ГШ, не было (см. таблицу).

Таким образом, было установлено, что у пациентов с ожирением и больных СД2 с ожирением уровень стимулированного ГПП-1 значимо снижен по сравнению со здоровыми людьми. На 3-и сутки после операции и в фазе плато (удержания массы тела) после бариатрического вмешательства уровень стимулированного ГПП-1 у пациентов с ожирением и участников исследования с ожирением и СД2 повышался и достигал нормальных значений; однако содержание стимулированного ГПП-1 в данной работе не было ассоциировано с достижением и удержанием ремиссии СД2. Не выявлено значимых различий между ГШ и ПРЖ по динамике уровня стимулированного ГПП-1 (на 3-и сутки и в фазе плато после метаболической операции), а также по достижению ремиссии СД2. Не обнаружено взаимосвязи ремиссии СД2 у бариатрических пациентов с динамикой стимулированного ГПП-1.

Обсуждение

В представленном исследовании показано, что метаболическая хирургия позволяет достичь не только эффективного снижения массы тела, но и ремиссии СД2. На данный момент «золотым стандартом» лечения ожирения у пациентов с СД2 служит ГШ. В представленной работе показано, что обе операции (ГШ и ПРЖ) сопоставимы по снижению ИМТ, гликемии и уровню HbA1c, достижению ремиссии СД2.

Известно, что гликемия у пациентов после выполнения бариатрической операции снижается задолго до значимого уменьшения массы тела. Предполагают, что ключевую роль в этом играет повышение уровня ГПП-1 в ранние сроки по-

слеоперационного периода [10]. В представленных группах пациентов был оценен уровень стимулированного ГПП-1. Отмечено значимое снижение количества стимулированного ГПП-1 исходно в группе пациентов с ожирением с СД2 и без СД2. После проведения бариатрической операции содержание ГПП-1 в обеих группах было сопоставимым и достигло значений, характерных для группы здоровых добровольцев. В фазе плато зарегистрировано удержание достигнутого уровня ГПП-1 в исследуемых группах.

Полученные в представленной работе данные в целом согласуются с результатами отечественных и зарубежных клинических исследований по изучению динамики стимулированного ГПП-1 и ремиссии СД2 у пациентов после бариатрических операций. Высокая частота ремиссии СД2, вероятно, связана с выраженной потерей массы тела у пациентов, включенных в исследование. В фазе плато в большинстве случаев происходило удержание достигнутого снижения ИМТ и соответственно стойкое удержание нормогликемии. У части пациентов не удается достичь ремиссии СД2, что, возможно, связано с низким комплаенсом (редкие визиты к врачу, сложности с выполнением лабораторных исследований), длительным течением СД2, наличием инсулинотерапии в анамнезе.

В настоящее время активно обсуждают роль ГПП-1 в достижении и удержании ремиссии СД2, однако клинических исследований на эту тему представлено недостаточно. Несомненно, изучение предикторов ремиссии СД2 и оценка вклада ГПП-1 в процесс формирования ремиссии СД2 представляются актуальными.

Выводы

1. Стимулированная секреция ГПП-1 у пациентов с СД2 и ожирением значимо ниже, чем у пациентов с ожирением без СД2 и здоровых представителей группы контроля. На 3-и сутки после бариатрической операции и в фазе плато происходит значимое нарастание уровня ГПП-1 в пробе со «стандартной едой» как в группе ПРЖ, так и в группе ГШ.

2. ПРЖ и ГШ сопоставимы по снижению ИМТ, динамике уровня стимулированного ГПП-1 (на 3-и сутки и через 1–3 года после метаболической операции), а также по достижению ремиссии СД2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация:
Мозгунова Валентина Сергеевна (Valentina S. Mozgunova) – ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга
E-mail: sidelnikovavalya@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-0841-3438
Семикова Галина Владимировна (Galina V. Semikova) – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга
E-mail: Semikovagv@yandex.ru
http://orcid.org/0000-0003-0791-4705
Волкова Анна Ральфовна (Anna R. Volkova)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга
E-mail: volkovaa@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-5189-9365
Халимов Юрий Шавкатович (Yurii Sh. Khalimov) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики с клиникой им. Г.Ф. Ланга
E-mail: yushkha@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-7755-7275
Монаршенко Анна Владимировна (Anna V. Monarshenko) – студент V курса
E-mail: amonarshenko@yandex.ru
Василевский Дмитрий Игоревич (Dmitriy I. Vasilevskiy) – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней стоматологического факультета с курсом колопроктологии
E-mail: vasilevsky1969@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7283-079X
Анисимова Кристина Александровна (Kristina A. Anisimova) – врач-хирург отделения хирургии № 2 клиники НИИ хирургии и неотложной медицины
E-mail: anisimova-k-a@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-6042-322X
Баландов Станислав Георгиевич (Stanislav G. Balandov) – кандидат медицинских наук, заведующий хирургическим отделением № 2 НИИ хирургии и неотложной медицины
E-mail: vesikaada@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5306-5332

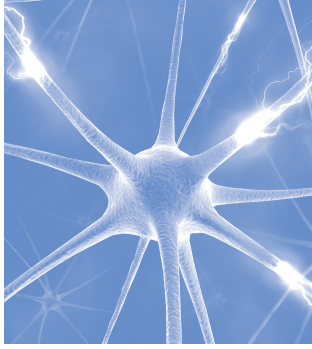
* *Автор для корреспонденции.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Bays H.E., Jones P.H., Jacobson T.A., Cohen D.E., Orringer C.E., Kothari S. et al. Lipids and bariatric procedures, part 1 of 2: scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: executive summary // J. Clin. Lipidol. 2016. Vol. 10, N 1. P. 15–32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.003; PMID: 26892119.
2. Cohen R.V., Pinheiro J.C., Schiavon C.A., et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity // Diabetes Care. 2012. Vol. 35, N 7. P. 1420–1428. DOI: https://doi.org/10.2337/dc11-2289
3. Аметов А.С., Литвиненко В.М., Тертычная Е.А. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию: учебное пособие. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. Т. 1. 384 с.: ил.
4. Аметов А.С. Регуляция секреции инсулина в норме и при сахарном диабете 2-го типа: роль инкретинов // РМЖ. 2006. № 26. С. 1867.
5. Hutch C., Sandoval D. The role of GLP-1 in the metabolic success bariatric surgery // Endocrinology. 2017. Vol. 158, N 12. P. 4139–4151. DOI: https://doi.org/10.1210/en.2017-00564
6. Larraufie P., Roberts G.P., McGavigan A.K., Kay R.G., Li J., Leiter A. et al. Important role of the GLP-1 axis for glucose homeostasis after bariatric surgery // Cell Rep. 2019. Vol. 26. P. 1399–1408. DOI: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.047
7. Дедов И.И., Яшков Ю.И., Ершова Е.В. Инкретины и их влияние на течение сахарного диабета 2-го типа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций // Ожирение и метаболизм. 2012. Т. 9, № 2. С. 3–10.
8. Laferrère B. Bariatric surgery and obesity: influence on the incretins // Int. J. Obes. Suppl. 2016; Vol. 6, suppl. 1. P. S 32–S 36. DOI: https://doi.org/10.1038/ijosup.2016; PMID: 28685028; PMCID: PMC 5485883.0802-1. PMID: 23161525; PMCID: PMC 4641311.
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом; под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. Москва, 2023. С. 1–236. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042
10. Cooper C., Simmons E.B., Webb K. et al. Trends in weight regain following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) bariatric surgery // Obes. Surg. 2015. Vol. 25, N 8. P. 1474–1481. DOI: https://doi.org/10.1007/s11695-014-1560-z

REFERENCES

1. Bays H.E., Jones P.H., Jacobson T.A., Cohen D.E., Orringer C.E., Kothari S., et al. Lipids and bariatric procedures, part 1 of 2: scientific statement from the National Lipid Association, American Society for Metabolic and Bariatric Surgery, and Obesity Medicine Association: executive summary. J Clin Lipidol. 2016; 10 (1): 15–32. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2015.12.003; PMID: 26892119.
2. Cohen R.V., Pinheiro J.C., Schiavon C.A., et al. Effects of gastric bypass surgery in patients with type 2 diabetes and only mild obesity. Diabetes Care. 2012; 35 (7): 1420–8. DOI: https://doi.org/10.2337/dc11-2289
3. Ametov A.S., Litvinenko V.M., Tertychnaya E.A. Obesity. Modern view on pathogenesis and therapy. A textbook. Moscow: GEOTAR-Media, 2019; (1): 384 p.: ill. (in Russian)
4. Ametov A.S. Regulation of insulin secretion in normal and type 2 diabetes mellitus: the role of incretins. RMZh [Russian Medical Journal]. 2006; 26: 1867 (in Russian)
5. Hutch C., Sandoval D. The role of GLP-1 in the metabolic success bariatric surgery. Endocrinology. 2017; 158 (12): 4139–51. DOI: https://doi.org/10.1210/en.2017-00564
6. Larraufie P., Roberts G.P., McGavigan A.K., Kay R.G., Li J., Leiter A., et al. Important role of the GLP-1 axis for glucose homeostasis after bariatric surgery. Cell Rep. 2019; 26: 1399–408. DOI: https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.01.047
7. Dedov I.I., Yashkov Yu.I., Ershova E.V. Incretins and their effect on the course of type 2 diabetes mellitus in patients with morbid obesity after bariatric surgery. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2012; 9 (2): 3–10. (in Russian)
8. Laferrère B. Bariatric surgery and obesity: influence on the incretins. Int J Obes Suppl. 2016; 6 (suppl 1): S32–6. DOI: https://doi.org/10.1038/ijosup.2016.8; PMID:28685028; PMCID: PMC 5485883.0802-1. PMID: 23161525; PMCID: PMC 4641311.
9. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. (eds) Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 11th issue. Moscow, 2023: 1–236. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042 (in Russian)
10. Cooper C., Simmons E.B., Webb K., et al. Trends in weight regain following Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) bariatric surgery. Obes Surg. 2015; 25 (8): 1474–81. DOI: https://doi.org/10.1007/s11695-014-1560-z



Факторы риска и частота фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа экстремального и очень высокого риска

Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Мустафина С.В., Симонова Г.И, Авдеева Е.М., Долинская Ю.А., Малютина С.К.

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики СО РАН», 630089, г. Новосибирск, Российская Федерация

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; сердечно-сосудистый риск; сердечно-сосудистая смерть

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) – ведущая причина заболеваемости и смертности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Только персонифицированный комплексный подход к воздействию на факторы риска (ФР) и лечению может улучшить прогноз и снизить смертность у больных СД2.

Цель исследования – изучить частоту фатальных сердечно-сосудистых (СС) событий и провести анализ ФР у больных СД2 по данным когортного наблюдения.

Материал и методы. Проведено проспективное наблюдение с участием жителей Новосибирска, которым был установлен диагноз СД2: 384 человека, средний возраст 61,3±6,3 года. Базовое обследование проведено в рамках проекта HAPIEE в 2003–2005 гг. В группу с имеющимися в анамнезе основными ССЗ включены 70 человек, группу без ССЗ в анамнезе составили 314 человек. Определены показатели антропометрии, артериального давления (АД) – систолическое (САД), диастолическое (ДАД); некоторые биохимические параметры, социально-демографические данные. В рамках проспективного наблюдения у пациентов с СД2 выполнен анализ частоты фатальных СС событий, произошедших после базового обследования и до декабря 2013 г. СС смерть была установлена в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Результаты и обсуждение. В обеих группах изучаемые показатели – окружность талии, индекс массы тела, САД, ДАД, содержание липидов крови, глюкозы в плазме крови натощак (ГПН) были сопоставимы и в среднем выше целевых значений для этой категории пациентов. Кроме того, выявлена высокая сравнимая частота ФР ССЗ в изучаемых группах. Всего за 10 лет наблюдения произошли фатальные СС события у 25,7% больных СД2, имевших ССЗ исходно, и у 15,9% пациентов без исходных ССЗ.

Заключение. Среди больных СД2, имеющих в анамнезе ССЗ, за 10-летний период наблюдения произошло в 1,6 раза больше фатальных СС событий, чем среди пациентов без исходных ССЗ. Полученные данные подтверждают важность первичной профилактики ССЗ заболеваний у пациентов с СД2.

Финансирование. Статья подготовлена в рамках бюджетной темы НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН «Совершенствование методов оценки сердечно-сосудистого риска у пациентов с неиммунными формами сахарного диабета, проживающих в Сибири, и оптимизация лекарственной терапии, улучшающей прогноз» (FWNR-2023–0004). Регистрационный номер: 123051500014-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность кандидату биологических наук, старшему научному сотруднику Е.Г. Веревкину за сопоставление данных регистра смертности и базы данных HAPIEE. Авторы благодарны специалистам проекта HAPIEE (Wellcome Trust, WT064947, WT081081; NIA, 1RO1AG23522) за доступ к базе данных и сотрудничество.

Для цитирования: Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Авдеева Е.М., Долинская Ю.А., Малютина С.К. Факторы риска и частота фатальных сердечно-сосудистых событий у пациентов с сахарным диабетом 2 типа экстремального и очень высокого риска // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 35–41. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-35-41
Статья поступила в редакцию 18.07.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Risk factors and rates of fatal cardiovascular events in patients with extreme and very high risk type 2 diabetes mellitus

Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Mustafina S.V., Simonova G.I., Avdeeva E.M., Dolinskaya Yu.A., Malyutina S.K.

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630089, Novosibirsk, Russian Federation

Cardiovascular disease (CVD) is the leading cause of morbidity and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). Only a personalized, integrated approach to risk factors (RF) and treatment can improve prognosis and reduce mortality in people with T2DM.

The aim of the study was to investigate the frequency of fatal CV events and to analyze RF in people with T2DM based on cohort observation data.

Material and methods. Prospective follow-up of 384 residents of Novosibirsk with a diagnosis of T2DM was performed: the mean age was 61.3±6.3 years. The baseline survey was carried out within the framework of the HAPIEE project in 2003–2005. The group with a history of major CVD included 70 people, the group without a history of CVD consisted of 314 people. Anthropometry, systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), some biochemical parameters, socio-demographic data were determined. As part of a prospective follow-up of people with T2DM, an analysis of the frequency of fatal CV events that occurred after the baseline examination and until December 2013 was made. CV death was established in accordance with the codes of the International Classification of Diseases 10th revision (ICD-10).

Results and discussion. In both groups, the studied indicators of waist circumference (WC), body mass index, SBP, DBP, blood lipids, fasting plasma glucose (FPG) were comparable and, on average, higher than the target values for this category of patients. A high comparable frequency of CVD risk factors in the studied groups was also revealed. In total, during the 10-year follow-up period, 25.7% had fatal CV events among people with T2DM who had CVD at baseline, and 15.9% among people without baseline CVD.

Conclusion. Among people with T2DM with a history of CVD over a 10-year follow-up period, fatal CV events occurred 1.6 times more often than among people without baseline CVD. The obtained data confirm the importance of primary prevention of CVD diseases in patients with T2DM.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; cardiovascular risk; cardiovascular death

Funding. The article was prepared as part of the budget theme of the Research Institute of Internal and Preventive Medicine (the branch of the Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences) "Improving methods for assessing cardiovascular risk in patients with non-immune forms of diabetes mellitus living in Siberia and optimizing drug therapy that improves the prognosis" (FWNR-2023–0004). Registration number: 123051500014-2.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Acknowledgments. The authors express their gratitude to candidate of biological sciences, senior researcher E.G. Verevkin for comparing data from the mortality register and the HAPIEE database. The authors are grateful to the HAPIEE project (Wellcome Trust, WT064947, WT081081; NIA, 1RO1AG23522) for database access and collaboration.

For citation: Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Mustafina S.V., Simonova G.I., Avdeeva E.M., Dolinskaya Yu.A., Malyutina S.K. Risk factors and rates of fatal cardiovascular events in patients with extreme and very high risk type 2 diabetes mellitus. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 35–41. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-35-41 (in Russian)
Received 18.07.2023. **Accepted** 16.10.2023.

Примерно 537 млн взрослых людей в возрасте 20–79 лет в мире живут с сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Распространенность СД2 в последние годы продолжает расти. По прогнозам, к 2030 г. во всем мире будет насчитываться 643 млн человек, а к 2045 г. – уже 783 млн [1]. По данным популяционного скрининга 2003–2005 гг., получены высокие показатели распространенности СД2 среди жителей Новосибирска 45–69 лет, без значимых гендерных различий [2]. СД2 представляет значительный риск для здоровья людей, с двукратным увеличением смертности по сравнению людьми без СД. Связь между СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) хорошо известна. ССЗ – ведущая причина заболеваемости и смертности больных СД2, и более чем у 30% пациентов с СД2 диагностируют ССЗ [3]. Наиболее частыми проявлениями ССЗ у больных СД2 бывают поражение периферических артерий, мозговой инсульт, стабильная стенокардия, сердечная недостаточность (СН) и нефатальный инфаркт миокарда

(ИМ) [4]. Согласно результатам 15-летнего периода наблюдения за пациентами с СД2, прогноз дожития благоприятнее у женщин, чем у мужчин, фатальные исходы от болезней системы кровообращения чаще происходят у мужчин, чем у женщин с СД2 (соответственно 37,7 и 25,2%, p=0,005) [5]. Снижение сердечно-сосудистого (СС) риска бывает ключевой частью лечения СД2 [6].

Цель исследования – изучить частоту фатальных СС событий и провести анализ факторов риска (ФР) у пациентов среднего и пожилого возраста с СД2 по данным 10-летнего проспективного наблюдения.

Материал и методы

На базовом обследовании жителей Новосибирска, проведенном в рамках проекта HAPIEE «Детерминанты сердечно-сосудистых заболеваний в Восточной Европе: мультицентровое когортное исследование» в 2003–2005 гг. [7], сформирована группа пациентов с историей СД2. Диагноз СД2 был выставлен на основании анамнеза, если респонденты отвечали «да» на вопрос «Говорил ли вам когда-нибудь доктор, что у вас сахарный диабет?». В группу с СД2 вошли 384 человека: 142 мужчины, 242 женщины, средний возраст 61,3±6,3 года. Длительность заболевания регистрировали с учетом года постановки диагноза в регистре СД2. В подгруппу с имеющимися исходно в анамнезе основными ССЗ включены 70 человек, которые ответили «да» на вопросы: «Диагностирован ли и госпитализирован по поводу сердечного приступа/острого ИМ» или «Диагностирован ли и госпитализирован по поводу мозгового инсульта/транзиторной ишемической атаки». Группу без ССЗ в анамнезе составили 314 человек.

В рамках базового скрининга были собраны социально-демографические данные (семейное положение, образование, курение, количество часов физической нагрузки в неделю), антропометрические параметры [рост, масса тела, окружность талии (ОТ) и бедер], данные измерения артериального давления (АД), определены некоторые биохимические показатели [общий холестерин, триглицериды, холестерин липопротеидов высокой и низкой плотности, глюкоза плазмы крови натощак (ГПН)]. Забор крови осуществляли из локтевой вены натощак после 12-часового перерыва в приеме пищи.

В рамках проспективного наблюдения за больными СД2 выполнен анализ частоты фатальных СС событий, произошедших после базового обследования и до декабря 2013 г. СС смерть была установлена в соответствии с кодами Международной классификации болезней 10-го пересмотра.

Базовое исследование и проспективное наблюдение были одобрены локальным этическим комитетом НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН (протокол № 1 от 14.03.2002; протокол № 26 от 26.12.2014).

Статистическая обработка данных проведена с помощью программы SPSS v. 13.0. Описание данных представлено в виде относительных и абсолютных частот, а также в виде $M\pm SD$, где M – среднее арифметическое значение, SD – стандартное отклонение; Me (25%; 75%), где Me – медиана выборки, 25%; 75% – интерквартильный размах. Использовали стандартные критерии оценки статистических гипотез: t-критерий Стьюдента для нормально распределенных показателей, критерий Манна–Уитни для ненормально распределенных характеристик, критерий χ^2 Пирсона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали равным 0,05.

Результаты

На базовом обследовании были 70 человек с СД2 и указанными в анамнезе основными ССЗ (ИМ/острый коронарный синдром, мозговой инсульт/транзиторная ишемическая атака), что составило 18,2% всех обследованных пациентов с СД2. Группу без ССЗ в анамнезе составили 314 человек – 81,8%. Больные СД2 и с исходным ССЗ были старше, среди них было большее количество мужчин. Мужчины в 2 раза чаще (26,1%) указывали на СС события в анамнезе, чем женщины (13,6%).

Проведен анализ «традиционных» ФР ССЗ на базовом скрининге у больных СД2, у которых были исходные ССЗ, в сравнении с пациентами, у которых не было ССЗ (табл. 1). Обследованные обеих групп имели сопоставимые клинико-лабораторные показатели. Обращает на себя внимание, что в обеих группах изучаемые показатели [ОТ, индекс массы тела (ИМТ), систолическое АД (САД), диастолическое (ДАД), содержание липидов крови, ГПН] в среднем были выше целевых значений для этой категории пациентов.

Кроме того, выявлена высокая сравнимая частота ФР ССЗ у пациентов 45–69 лет с СД2, у которых было или не было исходных ССЗ (табл. 2).

Обращает на себя внимание разница в проводимой сахароснижающей терапии. Пациенты, имеющие в анамнезе ССЗ, чаще получали лечение «диета + пероральные сахароснижающие препараты + инсулин», чем больные, которые не имели в анамнезе СС событий (табл. 3).

За 10 лет наблюдений смерть от болезней системы кровообращения произошла у 18 (25,7%) пациентов с СД2, у которых были ССЗ до скринингового обследования, у 50 (15,9%) – среди пациентов, у которых не было исходных ССЗ (p=0,053). Всего фатальных СС событий было в 1,6 раза больше в первой группе по сравнению со второй. Основными причинами смерти у 68 человек, умерших за 10-летний период наблюдения от болезней системы кровообращения (коды по МКБ-10 I0–I99) были: хроническая ишемическая болезнь сердца (ИБС; код по МКБ-10 I25) – у 25 (36,8%), ИМ (коды по МКБ-10 I21–I23) – у 9 (13,2%), цереброваскулярные заболевания (коды по МКБ-10 I60, I61, I64–I69) – у 17 (25,0%), инфаркт мозга (код по МКБ-10 I63) – у 11 (16,2%) человек.

Среди больных СД2, у которых были ССЗ до скринингового обследования, за 10 лет наблюдения фатальные СС события произошли у 18 (25,7%) человек. Основные причины смерти: хроническая ИБС – у 6 (33,3%), ИМ – у 2 (11,1%), цереброваскулярные заболевания – у 5 (27,8%), инфаркт мозга – у 4 (22,2%) человек.

Среди пациентов с СД2, у которых не было исходных ССЗ, за 10 лет наблюдения фатальные СС события произошли у 50 (15,9%) человек. Основные причины смерти: хроническая ИБС – у 19 (38,0%), ИМ – у 7 (14,0%), цереброваскулярные заболевания – у 12 (24,0%), инфаркт мозга – у 7 (14,0%) человек.

Таблица 1. Исходные клинико-лабораторные показатели у пациентов 45–69 лет с сахарным диабетом 2-го типа, у которых есть/нет в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (2003–2005)

Показатель	Вся подвыборка (*n*=384)	Имеющие в анамнезе ССЗ (*n*=70)	Не имеющие в анамнезе ССЗ (*n*=314)	*p*
Возраст (оба пола), годы	61,30±6,27 62,50 (56,44–66,56)	63,50±5,27 65,50 (59,67–67,69)	60,81±6,38 62,04 (56,08–69,96)	0,001
Мужчины/женщины, *n* (%)	142 (37)/242 (63)	37 (52,9)/33 (47,1)	105 (33,4)/209 (66,6)	0,002
Общий холестерин, ммоль/л	6,49±1,41 6,38 (5,52–7,31)	6,45±1,52 6,28 (5,31–7,47)	6,50±1,38 6,41 (5,58–7,29)	0,823
Триглицериды, ммоль/л	2,10±1,06 1,89 (1,34–2,58)	2,19±1,01 1,98 (1,50–2,73)	2,08±1,08 1,88 (1,33–2,55)	0,435
Холестерин ЛПВП у мужчин, ммоль/л	1,31±0,32 1,27 (1,11–1,45)	1,25±0,22 1,27 (1,14–1,37)	1,33±0,34 1,27 (1,09–1,47)	0,194
Холестерин ЛПВП у женщин, ммоль/л	1,40±0,30 1,36 (1,16–1,60)	1,38±0,27 1,40 (1,15–1,62)	1,40±0,31 1,34 (1,16–1,60)	0,741
Холестерин ЛПНП, ммоль/л	4,16±1,22 4,03 (3,28–4,87)	4,14±1,36 3,80 (3,21–5,01)	4,17±1,19 4,06 (3,32–4,86)	0,872
ОТ у мужчин, см	104,72±14,11 103,0 (95,93–112,63)	108,47±16,88 104,0 (100,0–113,5)	103,40±12,83 102,8 (94,50–112,25)	0,060
ОТ у женщин, см	101,61±13,48 100,75 (92,75–111,0)	101,37±12,87 100,0 (94,2–108,5)	101,65±13,61 100,8 (92,0–111,2)	0,913
ИМТ, кг/м^2	32,09±5,99 31,24 (27,99–35,44)	31,88±5,75 30,57 (28,06–34,84)	32,14±6,05 31,36 (27,89–35,53)	0,740
САД, мм рт.ст.	150,68±23,93 147,67 (132,17–166,33)	154,48±26,24 154,0 (133,25–172,08)	149,83±23,35 147,33 (132,0–165,33)	0,142
ДАД, мм рт.ст.	90,95±12,50 89,67 (82,0–98,33)	90,41±13,01 91,83 (80,25–97,83)	91,07±12,40 89,33 (82,0–98,67)	0,691
ГПН, моль/л	10,32±3,71 9,51 (7,38–13,03)	10,81±4,00 9,27 (7,37–14,23)	10,21±3,64 9,51 (7,38–12,35)	0,223
Длительность СД2 (данные регистра), годы	5,60±7,36 3,0 (1,0–8,0)	6,52±8,18 4,0 (1,0–8,0)	5,88±7,18 3,0 (1,0–8,0)	0,537

Примечание. *Здесь и в табл. 2, 3: ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ОТ – объем талии; расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.*

Обсуждение

На базовом скрининге пациенты с СД2, без ССЗ были моложе по сравнению с имеющими ССЗ – средний возраст 60,8±6,4 и 63,5±5,3 года соответственно (*p*=0,001). Данные о том, что возраст является одним из наиболее важных ФР СС событий, не вызывает сомнений и согласуется с результатами предыдущих исследований [8, 9]. В нашей работе на базовом скрининге у пациентов 45–69 лет с СД2, у которых не было ССЗ, по сравнению с имеющими ССЗ не обнаружено разницы в исходных клинико-лабораторных показателях. В обеих подгруппах определены более высокие исходные антропометрические показатели, такие как ИМТ, ОТ, более 50% участников исследования имели ИМТ ≥30 кг/м^2. На этом фоне более чем у 90% определялись высокие показатели общего холестерина и холестерина ЛПНП, более чем у 80% ГПН ≥7 ммоль/л, более чем у 85% АД ≥130/80 мм рт.ст.

«Традиционные» ФР оказывают серьезное влияние на развитие ССЗ, прогрессирование атеросклероза и смертность от них при СД2. Каждый из факторов, как правило, усиливает действие другого, а если у больного несколько ФР, то сочетание их с СД оказывается для него смертельно опасным. Из этого

Таблица 2. Исходная частота факторов риска у пациентов 45–69 лет с сахарным диабетом 2-го типа, у которых есть/нет в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания, *n* (%)

Показатель	Вся подвыборка (*n*=384)	Имеющие в анамнезе ССЗ (*n*=70)	Не имеющие в анамнезе ССЗ (*n*=314)	*p*
Общий холестерин ≥4,5 ммоль/л	359 (94,0)	63 (91,3)	296 (94,6)	0,302
Холестерин ЛПВП: у мужчин ≤1,0, у женщин ≤1,3 ммоль/л	111 (29,1)	16 (23,2)	95 (30,4)	0,236
Триглицериды ≥1,7 ммоль/л	221 (57,9)	45 (65,2)	176 (56,2)	0,171
Холестерин ЛПНП ≥2,5 ммоль/л	357 (93,5)	64 (92,8)	293 (93,6)	0,795
ОТ у женщин ≥88 см, ОТ у мужчин ≥102 см	288 (75,0)	53 (75,7)	235 (74,8)	0,879
АД ≥130/80 мм рт.ст.	335 (87,2)	60 (85,7)	275 (87,6)	0,672
АД ≥140/90 мм рт.ст.	264 (68,8)	53 (75,7)	211 (67,2)	0,164
САД ≥150 мм рт.ст.	183 (47,7)	37 (52,9)	146 (46,5)	0,335
Частота сердечных сокращений ≥80 в минуту	147 (38,3)	32 (45,7)	115 (36,6)	0,157
Курение	50 (13)	7 (10)	43 (13,7)	0,406
Семейное положение: холост, разведен, вдова/вдовец	118 (30,7)	22 (31,4)	96 (30,6)	0,888
Образование: не высшее	294 (76,6)	52 (74,3)	242 (77,1)	0,619
ГПН ≥7 ммоль/л	313 (82,8)	59 (85,5)	254 (82,2)	0,510
ИМТ ≥25 кг/м^2	350 (91,1)	65 (92,9)	285 (90,8)	0,577
ИМТ ≥30 кг/м^2	225 (58,6)	38 (54,3)	187 (59,6)	0,418

Таблица 3. Терапия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа по результатам опроса на базовом скрининге 2003–2005 гг., *n* (%)

Показатель	Вся подвыборка (*n*=384)	Имеющие в анамнезе ССЗ (*n*=70)	Не имеющие в анамнезе ССЗ (*n*=314)	*p*
Сахароснижающая терапия				
Только диета	42 (10,9)	10 (14,3)	32 (10,2)	0,322
Диета + инсулин	45 (11,7)	7 (10,0)	38 (12,1)	0,621
Диета + пероральные сахароснижающие препараты	267 (69,5)	44 (62,9)	223 (71,0)	0,181
Диета + пероральные сахароснижающие препараты + инсулин	9 (2,3)	4 (5,7)	5 (1,6)	0,040
Отсутствие лечения	21 (5,5)	5 (7,1)	16 (5,1)	0,496
Липидоснижающая терапия у осведомленных о дислипидемии				
Терапия	162 (100)	35 (21,6)	127 (78,4)	
– Только диета	64 (39,5)	11 (31,4)	53 (41,7)	0,271
– Диета + липидоснижающая терапия	41 (25,3)	11 (31,4)	30 (23,6)	0,348
– Липидоснижающая терапия	9 (5,6)	3 (8,6)	6 (4,7)	0,380
– Отсутствие лечения	48 (29,6)	10 (28,6)	38 (29,9)	0,877
Антигипертензивная терапия у осведомленных об артериальной гипертензии				
Терапия	330 (100)	65 (19,7)	265 (80,3)	
– Антигипертензивная терапия	245 (74,2)	53 (81,5)	192 (72,5)	0,134
– Отсутствие лечения	83 (25,2)	12 (18,5)	71 (26,8)	0,166
– Не знают	2 (0,6)	0	2 (0,8)	–

можно сделать выводы, что только персонифицированный, комплексный подход в лечении и воздействии на ФР может улучшить прогноз и снизить смертность у пациентов с СД2.

Всего за 10-летний период среди больных СД2 в сочетании с исходными ССЗ произошло в 1,6 раза больше фатальных СС событий, чем среди пациентов, у которых не было ССЗ до скринингового обследования: 25,7 и 15,9% соответственно. Полученные нами результаты согласуются с данными литературных источников. По данным регистра REACH (The REduction of Atherothrombosis for Continued Health Registry) [10], худший прогноз отмечен в популяциях пациентов с СД и перенесенным ИМ или мозговым инсультом в анамнезе. В обеих группах хроническая ИБС и цереброваскулярные заболевания – основные, сравнимые причины смерти от болезней системы кровообращения.

При всем многообразии препаратов для лечения СД основная роль в контроле заболевания и поддержания качества жизни отводится модификации образа жизни. В Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом представлены такие рекомендации, как отказ от курения, снижение избыточной массы тела при помощи диеты, ежедневная физическая нагрузка, постоянный контроль АД и достижение целевых показателей [11]. Больным СД2 с ССЗ (ИБС, ИМ в анамнезе, шунтированием/стентированием коронарных артерий, стенокардией), острыми нарушениями мозгового кровообращения, заболеваниями артерий нижних конечностей (с симптоматикой) рекомендовано использование в составе сахароснижающей терапии ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (иНГЛТ-2) или антагонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1), обладающих доказанными СС преимуществами. Больным СД2 с хронической СН или высоким риском ее развития рекомендуют использование в составе сахароснижающей терапии иНГЛТ-2. У пациентов с множественными СС ФР преимущество имеет назначение иНГЛТ-2 или арГПП-1.

Широко известно, что при СД2 отсутствие достижения целевых показателей липидного обмена приводит к ускорению развития атеросклероза [12]. Постоянное применение статинов может снизить СС смертность у пациентов с СД2 [13]. Согласно данным метаанализа, проведенного Wang и соавт., в который было включено 16 рандомизированных контролируемых исследований (всего 24 444 пациента с СД2), интенсивное лечение для снижения АД по сравнению с менее интенсивным привело к значительному снижению риска основных СС событий [относительный риск (ОР) 0,82; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,73–0,92)], ИМ (ОР 0,86; 95% ДИ 0,77–0,96), мозгового инсульта (ОР 0,72; 95% ДИ 0,60–0,88), смерти от ССЗ (ОР 0,73; 95% ДИ 0,58–0,92) [14]. В то же время, по данным недавнего анализа контроля кардиометаболических заболеваний в новосибирской популяции, показано недостаточное применение как сахароснижающей [15], так и липидоснижающей терапии у больных СД2 [16].

Заключение

Среди больных СД2 в сочетании с исходными ССЗ частота фатальных СС-событий за 10-летний период наблюдения была в 1,6 раза выше, чем среди пациентов с СД2, у которых не было ССЗ до скринингового обследования. Полученные данные подтверждают важность первичной профилактики ССЗ у больных СД2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

НИИ терапии и профилактической медицины – филиал ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация:
Рымар Оксана Дмитриевна (Oksana D. Rymar) – доктор медицинских наук
E-mail: orymar23@gmail.com
http://orcid.org/0000-0003-4095-0169
Щербакова Лилия Валерьевна (Liliya V. Shcherbakova) – старший научный сотрудник лаборатории клинико-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний
E-mail: 9584792@mail.ru
http://orcid.org/000-0001-9270-9188
Мустафина Светлана Владимировна (Svetlana V. Mustafina) – доктор медицинских наук
E-mail: svetlana3548@gmail.com
http://orcid.org/0000-0003-4716-876X
Симонова Галина Ильинична (Galina I. Simonova) – доктор медицинских наук, профессор
E-mail: g.simonova2019@gmail.com
http://orcid.org/0000-0002-4030-6130
Авдеева Екатерина Михайловна (Ekaterina M. Avdeeva) – младший научный сотрудник
E-mail: avdeevaem@ngs.ru
http://orcid.org/0000-0001-9043-3042
Долинская Юлия Александровна (Yuliya A. Dolinskaya)* – заведующий эндокринологическим отделением
E-mail: dolin-yuliya@yandex.ru
http://orcid.org/0000-0001-6459-7780
Малютина Софья Константиновна (Sofiya K. Malyutina) – доктор медицинских наук, профессор
E-mail: smalyutina@hotmail.com
http://orcid.org/0000-0001-6539-0466

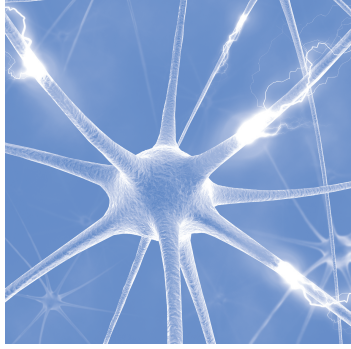
* *Автор для корреспонденции.*

ЛИТЕРАТУРА

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium, 2021. URL: https://www.diabetesatlas.org
2. Мустафина С.В., Рымар О.Д., Малютина С.К., Денисова Д.В., Щербакова Л.В., Воевода М.И. Распространенность сахарного диабета у взрослого населения Новосибирска // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 5. С. 329–334. DOI: https://doi.org/10.14341/DM8744
3. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Sattar N., Eliasson B., Svensson A.M. et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2018. Vol. 379, N 7. P. 633–644. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256
4. Rawshani A., Franzen S., Eliasson B. et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 376, N 15. P. 1407–1418. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664
5. Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Щетинина А.О., Мустафина С.В., Симонова Г.И., Бахарева Ю.С. и др. Сахарный диабет 2 типа: конвенционные, социальные и некоторые генетические предикторы риска сердечно-сосудистой смерти // Атеросклероз. 2021. Т. 17, № 2. С. 39–50. DOI: https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-2-39-50
6. Davies M.J., Drexel H., Jornayvaz F.R., Pataky Z., Seferović P.M., Wanner C. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes // Cardiovasc. Diabetol. 2022. Vol. 21, N 1. P. 144. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-022-01575-9
7. Peasey A., Bobak M., Kubinova R. et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study // BMC Public Health. 2006. Vol. 18, N 6. P. 255–265. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-255
8. Stevens R.J., Kothari V., Adler A.I. et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56) // Clin. Sci. (Lond.). 2002. Vol. 102, N 6. P. 679.
9. D'Agostino R.B., Sr Vasan R.S., Pencina M.J. et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study // Circulation. 2008. Vol. 117, N 6. P. 743–753. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
10. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C. Jr et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry // Circulation. 2015. Vol. 132, N 10. P. 923–931. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
11. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. Москва, 2023. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042
12. Корниенко Е.А., Ойноткинова О.Ш., Баранов А.П. и др. Современные взгляды на этиопатогенез инфаркта миокарда при сахарном диабете 2 типа и методы лечения (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. 2015. № 2. Публикация 3-8. URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E 2015-2/5198.pdf DOI: https://doi.org/10.12737/11912
13. Yu J.M., Chen W.M., Shia B.C., Wu S.Y. Long-term outcomes of statin dose, class, and use intensity on primary prevention of cardiovascular mortality: a national T2DM cohort study // Eur. J. Clin. Pharmacol. 2023. Vol. 79, N 5. P. 687–700. DOI: https://doi.org/10.1007/s00228-023-03488-2
14. Wang J., Chen Y., Xu W. et al. Effects of intensive blood pressure lowering on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: a meta-analysis // PLoS One. 2019. Vol. 14, N 4. Article ID e0215362.
15. Malyutina S., Mazurenko E., Mazdorova E., Shapkina M., Avdeeva E., Mustafina S. et al. The profile of glucose lowering therapy in persons with type 2 diabetes mellitus in an aging Russian population // J. Pers. Med. 2022. Vol. 12, N 10. P. E 1689. DOI: https://doi.org/10.3390/jpm12010122
16. Малютина С.К., Маздорова Е.В., Шапкина М.Ю., Авдеева Е.М., Симонова Г.И., Губачек Я.А. и др. Частота применения и профиль липиднижающей терапии у лиц с дислипидемиями и кардиометаболическими заболеваниями в городской российской популяции старше 55 лет // Кардиология. 2021. Т. 61, № 12. С. 49–58. DOI: https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1558

REFERENCES

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10th ed. Brussels, Belgium, 2021. URL: https://www.diabetesatlas.org
2. Mustafina S.V., Rymar O.D., Malyutina S.K., Denisova D.V., Shcherbakova L.V., Voevoda M.I. Prevalence of diabetes in the adult population of Novosibirsk. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2017; 20 (5): 329–34. DOI: https://doi.org/10.14341/DM8744 (in Russian)
3. Rawshani A., Rawshani A., Franzén S., Sattar N., Eliasson B., Svensson A.M., et al. Risk factors, mortality, and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2018; 379 (7): 633–44. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800256
4. Rawshani A., Franzen S., Eliasson B., et al. Mortality and cardiovascular disease in type 1 and type 2 diabetes. N Engl J Med. 2017; 376 (15): 1407–18. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1608664
5. Rymar O.D., Shcherbakova L.V., Shchetinina A.O., Mustafina S.V., Simonova G.I., Bakhareva Yu.S., et al. Diabetes type 2: conventional, social and some genetic predictors of cardiovascular death. Ateroskleroz [Atherosclerosis]. 2021; 17 (2): 39–50. DOI: https://doi.org/10.52727/2078-256X-2021-17-2-39-50 (in Russian)
6. Davies M.J., Drexel H., Jornayvaz F.R., Pataky Z., Seferović P.M., Wanner C. Cardiovascular outcomes trials: a paradigm shift in the current management of type 2 diabetes. Cardiovasc Diabetol. 2022; 21 (1): 144. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-022-01575-9
7. Peasey A., Bobak M., Kubinova R., et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: rationale and design of the HAPIEE study. BMC Public Health. 2006; 18 (6): 255–65. DOI: https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-255
8. Stevens R.J., Kothari V., Adler A.I., et al. The UKPDS Risk Engine: a model for the risk of coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). Clin Sci (Lond). 2002; 102 (6): 679.
9. D'Agostino R.B., Sr Vasan R.S., Pencina M.J., et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. Circulation. 2008; 117 (6): 743–53. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.699579
10. Cavender M.A., Steg P.G., Smith S.C. Jr, et al. Impact of diabetes mellitus on hospitalization for heart failure, cardiovascular events, and death: outcomes at 4 years from the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. Circulation. 2015; 132 (10): 923–31. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796
11. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. In: I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov (eds). 11th issue. Moscow, 2023. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042 (in Russian)
12. Kornienko E.A., Oynotkinova O. Sh., Baranov A.P., Goncharova E.I., Ivanov D.V. Modern views on the etiopathogenesis of myocardial infarction in diabetes mellitus type 2 and methods of treatment (literature review). Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy [Bulletin of New Medical Technologies]. 2015; 2: (3-8). URL: URL: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E 2015-2/5198.pdf DOI: https://doi.org/10.12737/11912 (in Russian)
13. Yu J.M., Chen W.M., Shia B.C., Wu S.Y. Long-term outcomes of statin dose, class, and use intensity on primary prevention of cardiovascular mortality: a national T2DM cohort study. Eur J Clin Pharmacol. 2023; 79 (5): 687–700. DOI: https://doi.org/10.1007/s00228-023-03488-2
14. Wang J., Chen Y., Xu W., et al. Effects of intensive blood pressure lowering on mortality and cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. PLoS One. 2019; 14 (4): e0215362.
15. Malyutina S., Mazurenko E., Mazdorova E., Shapkina M., Avdeeva E., Mustafina S., et al. The profile of glucose lowering therapy in persons with type 2 diabetes mellitus in an aging Russian population. J Pers Med. 2022; 12 (10): E 1689. DOI: https://doi.org/10.3390/jpm12010122
16. Malyutina S.K., Mazdorova E.V., Shapkina M. Yu., Avdeeva E.M., Simonova G.I., Hubachek Ya.A., et al. The frequency and profile of drug treatment in subjects with dyslipidemias and cardimetabolic diseases in an urban Russian population older then 55 years. Kardiologiya [Cardiology]. 2021; 61 (12): 49–58. DOI: https://doi.org/10.18087/cardio.2021.12.n1558 (in Russian)



Изучение возможностей 3D-моделирования поверхности тела для проведения клинической антропометрии и определения состава тела у людей с высоким метаболическим риском

Мисникова И.В.,
Ковалева Ю.А.,
Губкина В.А.,
Полякова Е.Ю.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского», 125373, г. Москва, Российская Федерация

Цель исследования – изучение возможностей 3D-сканирования для проведения клинической антропометрии и косвенного определения состава тела у людей с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с денситометрией.

Материал и методы. Обследованы 32 пациента старше 45 лет с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и индексом массы тела (ИМТ) >25 кг/м^2, имевших 2 критерия метаболического синдрома и более. Данные 3D-сканирования проанализированы у 10 практически здоровых добровольца 18–30 лет, составивших контрольную группу. Всем участникам исследования проводили 3D-моделирование тела с помощью 3D-сканера поверхности тела с определением окружностей, объемов и поверхности различных частей тела, их соотношения, а также денситометрию с определением состава тела (тощей и жировой массы). Для оценки жировой массы рассчитывали индекс жировой массы (ИЖМ). Проводили сравнение степени ожирения по ИМТ и ИЖМ, корреляции между показателями денситометрии и 3D-сканирования.

Результаты. Доля пациентов с ожирением, диагностированным по ИМТ (75%), больше, чем при оценке по ИЖМ (50%). Отмечены прямые, статистически значимые корреляции между показателями, измеренными посредством денситометрии и отражающими количество жировой ткани (общая жировая масса, жировая масса тела, жировая масса правой конечности), и объемами, полученными в результате 3D-сканирования (объем живота, туловища, правого бедра), а также отношениями объема живота к объему бедра. Индекс аппендикулярной тощей массы, отражающий состав мышечной массы, прямо коррелировал с объемом туловища.

Заключение. ИЖМ более точно отражает степень ожирения, чем ИМТ. 3D-сканирование тела можно использовать для антропометрического анализа конституциональных особенностей, косвенного определения состава тела и определения метаболических рисков у людей с ожирением.

Ключевые слова: 3D-сканирование тела; денситометрия; состав тела

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания НИР в ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией. Концепция и дизайн исследования и статьи, анализ литературы, написание и редактирование текста статьи – Мисникова И.В.; набор больных, 3D-сканирование, создание базы данных, анализ базы данных, написание текста статьи, оформление таблиц – Ковалева Ю.А.; набор больных, проведение 3D-сканирования, написание текста статьи, оформление таблиц – Губкина В.А.; проведение денситометрии, написание текста статьи – Полякова Е.Ю.

Для цитирования: Мисникова И.В., Ковалева Ю.А., Губкина В.А., Полякова Е.Ю. Изучение возможностей 3D-моделирования поверхности тела для проведения клинической антропометрии и определения состава тела у людей с высоким метаболическим риском // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 42–49. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-42-49
Статья поступила в редакцию 13.09.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Exploring the possibilities of 3D body scanning for clinical anthropometry and body composition measurement in persons with a high metabolic risk

Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Gubkina V.A., Polyakova E.Yu.

Moscow Regional Research and Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky, 125373, Moscow, Russian Federation

Purpose. To investigate the possibilities of 3D-scanning for clinical anthropometry and indirect determination of body composition in overweight and obese individuals in comparison with Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA).

Material and methods. We examined 32 patients over the age of 45 with type 2 diabetes mellitus (T2DM) and body mass index (BMI) >25 kg/m^2 with two or more metabolic syndrome criteria. We analyzed 3D-scanning data from the control group of 10 apparently healthy people aged 18-30. All patients underwent 3D body scanning using a 3D-scanner with measurement of circumferences, volumes and surfaces of various parts of the body with ratio, and DXA with determination of body composition (lean and fat body mass). Fat mass index (FMI) was calculated to estimate fat mass. We compared the degree of obesity in terms of BMI and FMI, assessed the correlations between DXA and 3D-scan data.

Results. The percentage of obese patients diagnosed by BMI (75%) is higher than by FMI (50.0%). Direct, statistically significant correlations were noted between the indicators measured by DXA and reflecting the amount of adipose tissue (total fat mass, body fat mass, right limb fat mass) and the indicators obtained as a result of 3D-scanning (abdominal, trunk and right thigh volume), as well as abdomen to thigh volume ratio. The appendicular lean mass index, which reflects the composition of muscle mass, directly correlated with the trunk volume.

Conclusion. FMI reflects the degree of obesity more accurately than BMI. 3D body scanning can be used for anthropometric analysis of constitutional features, indirect determination of body composition and assessment of metabolic risks in obese individuals.

Keywords:
3D body scan;
absorptiometry;
body composition

Funding. The work was carried out within the framework of the State Research Assignment at the Moscow Regional Clinical Research Institute named after M.F. Vladimirsky (MONIKI).

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

Contribution. All authors made significant contributions to the research and preparation of the article, read and approved the final version before publication. Concept and design of the study and article, literature analysis, writing and editing the text of the article – Misnikova I.V.; recruiting patients, conducting 3D scanning, creating a database, analyzing the database, writing the text of the article, designing tables – Kovaleva Yu.A.; recruitment of patients, conducting 3D-scanning, writing the text of the article, designing tables – Gubkina V.A.; carrying out densitometry, writing the text of the article – Polyakova E.Yu.

For citation: Misnikova I.V., Kovaleva Yu.A., Gubkina V.A., Polyakova E.Yu. Exploring the possibilities of 3D body scanning for clinical anthropometry and body composition measurement in persons with a high metabolic risk. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 42–9. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-42-49 (in Russian)
Received 13.09.2023. **Accepted** 16.10.2023.

Ожирение – глобальная проблема здравоохранения. Социальная значимость ожирения определяется угрозой инвалидизации пациентов и снижением общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний [1]. Высокую актуальность имеет выявление антропометрических маркеров ожирения, а также изменений в составе тела, свидетельствующих о высоком метаболическом риске [2]. Как показывает ряд исследований, индекс массы тела (ИМТ) не всегда служит надежным критерием высокого метаболического риска. По данным B. Goodpaster и соавт., у мужчин с нормальным ИМТ и повышенным содержанием висцерального жира риск метаболического синдрома увеличен в 2 раза [3]. Вместе с тем существует феномен метаболически здорового ожирения (ИМТ >30 кг/м^2, но без признаков метаболических нарушений).

От 10 до 40% пациентов с ожирением имеют сохранные показатели углеводного обмена, липидного профиля, артериального давления [4]. В ряде случаев это можно объяснить топографическими особенностями отложения жира и достаточным развитием мышечной массы. Пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в большинстве случаев имеют избыточную массу тела и ожирение [5]. Особенности состава тела и распределения жировой массы у больных СД2 могут оказывать влияние на выраженность факторов риска со стороны сердечно-сосудистой системы. Риск метаболических нарушений повышается у людей, имеющих абдоминальное (висцеральное) ожирение [6].

Высокоточными методами для диагностики висцерального ожирения служат магнитно-резонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ), позволяющие оценить состав тела с определением соотношения жировой и мышечной массы [7]. В последние годы к «золотому стандарту» оценки массы тела относят и денситометрию [8]. Однако доступность высокоточных методов оценки состава тела ограничена из-за высокой стоимости, трудоемкости и лучевой нагрузки. Продолжают использовать для оценки состава тела биоимпедансометрию, данные которой по некоторым показателям коррелируют с МРТ и денситометрией [9]. Все перечисленные методы не дают пространственной оценки распределения мышечной и жировой массы.

К антропометрическим методам оценки можно отнести и метод 3D-сканирования тела, позволяющий рассчитать пространственные размеры тела: линейные (длина тела, периметр грудной клетки), объемные (объем тела) и поверхностные (площадь поверхности тела) [10]. Несомненные преимущества этого метода – быстрота (одновременно определяется большое количество параметров) и точность измерения. Основу технологии 3D-сканирования тела составляют широкоформатные 3D-сканеры и автоматическая программа для обработки данных. Сканеры фиксируют все особенности формы тела.

Получение точных параметров тела позволяет создать модель тела человека и рассчитать все необходимые окружности и площади тела.

В настоящее время проводятся работы по созданию моделей прогнозирования ожирения и регионарного перераспределения жира (в области туловища, ног) с помощью параметров, измеренных посредством стереовизуальной системы 3D-сканирования в сравнении с двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией (ДРА) [11].

Однако до сих пор не разработаны алгоритмы проведения и анализа 3D-сканирования для оценки конституциональных особенностей и косвенного определения состава тела у людей с ожирением. В настоящее время этот метод используют у спортсменов для оценки роста мышечной массы в динамике, есть единичные публикации об использовании 3D-сканирования по сравнению с другими методами оценки состава тела [12, 13].

Цель исследования – изучить возможности 3D-сканера поверхности тела в сравнении с денситометрией для косвенного определения состава тела (соотношение жировой и тощей массы) и проведения клинической антропометрии (окружности различных частей тела) в сравнении с рутинными методами антропометрии у людей с избыточной массой тела/ожирением при СД2.

Материал и методы

Пациенты, включенные в исследование, проходили лечение в отделении терапевтической эндокринологии ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (Москва). 3D-сканирование практически здоровых добровольцев выполнено в фитнес-центре и предоставлено исследователям в ослепленном варианте.

Время исследования. Набор пациентов в исследование осуществлялся в течение 6 мес с апреля по июль 2017 г.

Изучали 2 популяции – пациентов с СД2 и здоровых участников исследования.

Популяция пациентов с СД2. *Критерии включения:* мужчины и женщины в возрасте 45 лет и старше с ИМТ >25 кг/м^2, имеющие два критерия метаболического синдрома и более, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: беременность, отсутствие конечности, несъемный металл в теле (например, эндопротезированные суставы), исследование с бария сульфатом за 2 нед до включения в настоящее исследование, масса тела более 120 кг (ограничение для проведения денситометрии), волосы на голове, которые нельзя убрать под шапочку.

Популяция здоровых людей. *Критерии включения*: мужчины и женщины в возрасте 18–30 лет, регулярно посещающие фитнес-зал.

Критерии исключения: профессиональные спортсмены, метаболические нарушения в анамнезе, избыточная масса тела и ожирение по ИМТ, беременность.

Выборка сформирована путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования. Проведено интервенционное одноцентровое одномоментное сравнительное двухвыборочное исследование.

Описание медицинского вмешательства. Всем больным проводили 3D-моделирование тела с помощью 3D-сканера поверхности тела и денситометрию с определением состава тела (тощей и жировой массы) [14]. Предварительно осуществляли подготовку пациента к 3D-сканированию тела. В местах измерения окружностей исследователь накладывал ленты с выступающими метками, которые видны на созданной компьютерной модели, что снижает вероятность ошибки при последующем расчете окружностей и объемов (приложение 1). ДРА выполнена всем пациентам исследуемой группы, ее выполняли в тот же день, что и 3D-сканирование, в одном и том же пищевом статусе.

Методы. 3D-сканирование тела проводили с помощью системы трехмерного сканирования тела человека на аппарате DUBLLIK модели R 1000. 3D-сканер оснащен поворотным столом и специально предназначен для сканирования тела человека. В результате трехмерного сканирования тела пациента была получена его цифровая 3D-модель, позволяющая оценить окружности, объемы и поверхности различных частей тела в форматах, представленных разработчиком сканера – Standard Template Library (STL) и Polygon File Format – Stanford Triangle Format (PLY). Измерения проводили по протоколу, представленному в приложении 1.

ИМТ рассчитывали по формуле: масса тела (кг) / рост^2 (м^2) [15].

Объемы частей тела рассчитывали по программе Dubllik – в приложении, позволяющем осуществить расчет параметров 3-мерных моделей, получаемых в результате сканирования [16].

Рассчитывали следующие объемы и окружности:

- объем выступающей части живота – объем живота, выступающий кпереди от плоскости, проходящей через реберные дуги сверху и переднюю верхнюю ость подвздошной кости снизу;
- окружности шеи (ОШ), окружности грудной клетки, груди, талии, окружность на уровне лобкового симфиза, окружности бедер, колена, голени, голеностопного сустава, плеча, локтевого сустава, предплечья и запястья.

Для определения типа телосложения использовали индекс Пинье:

$$ИП = L(p + T)\ [17],$$

где ИП – индекс Пинье; L – рост, см; p – масса тела, кг; T – окружность грудной клетки, см.

Тип телосложения определяли по окружности запястья рабочей руки. Для женщин астенический тип – обхват <16 см, нормостенический – 16–18 см, >18 см – гиперстенический. Для мужчин астенический тип – обхват <17 см, нормостенический – 17–20 см, >20 см – гиперстенический. Рассчитывали отношение окружности талии к правому бедру, отношение талии к росту, отношение объема выступающей части живота

к каждому из бедер и их сумме, а также их корреляции с индексом жировой массы (ИЖМ).

ДРА проводили на аппарате Hologic Discoveri A по протоколу определения состава тела. На основании данных ДРА определяли следующие показатели:

- общую жировую массу, кг;
- общую тощую (сухую) массу, кг;
- аппендикулярную тощую массу;
- тощую массу туловища и головы;
- процентное содержание жира и тощей массы тела в целом, тела и конечностей.

Для оценки жировой массы рассчитывали ИЖМ: масса жира (кг) / рост ($м^2$).

Для оценки нормальной массы тела и степени ожирения была использована классификация по ИЖМ, предложенная T. Kelly и соавт. [18].

Рассчитаны корреляции между показателями ДРА и 3D-сканирования: между общей жировой массой (г) и объемом живота (л), объемом туловища (л), объемом правого бедра (л), отношением объема живота на оба бедра. Изучали также корреляции жировой массы тела (г) с объемами живота (л), двух бедер (л), а также отношение объема живота к объему одного бедра, отношение объема живота к двум бедрам; корреляции жировой массы правой ноги и объема живота (л), жировой массы правой ноги и объема правого бедра (л), объема двух бедер (л). Исследовали корреляции ИЖМ, определенной с помощью ДРА, с объемом живота (л), а также с объемом правого бедра (л), с отношением объема живота к объему одного бедра и с отношением объема живота к двум бедрам, полученным при помощи 3D-сканирования; корреляцию индекса аппендикулярной тощей массы и объема туловища (л) (приложение 4).

Сравнивали объемы живота (л), правого бедра (л), двух бедер (л), полученные при 3D-сканировании, а также отношение объема живота к объему одного бедра и отношение объема живота к двум бедрам у исследуемых больных и группы контроля.

Этическая экспертиза. Исследование было одобрено независимым комитетом по этике при ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского» (протокол № 3 от 16.03.2017). Все пациенты подписали информированное согласие.

Статистический анализ. Статистический анализ проведен с использованием программы SPSS версии 22.0 для Windows с применением стандартных методов вариационной статистики. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [25%; 75%]. Для выявления корреляции между показателями применялся критерий Спирмена. Критический уровень значимости (p) при проверке статистических гипотез принимали равным 0,05 (95% уровень значимости), тенденцию определяли при уровне p=0,05–0,08. Поскольку данное исследование выполняли как пилотный проект, расчет размера выборки заранее не проводили.

Результаты

Объекты (участники) исследования. Обследованы 32 пациента с СД2, имевшие избыточную массу тела или ожирение, в их числе 25 (78,13%) женщин и 7 (21,88%) мужчин, средний возраст в общей группе составил 63,59±7,93 года, медиана 63,5 [57,3; 69,0] года. Средняя масса тела пациентов составила 91,81±13,8 кг, медиана – 92,0 [82,3; 102,3] кг, средний ИМТ – 33,56±4,41 кг/$м^2$, медиана – 33,4 [29,9; 37,2] кг/$м^2$.

Основные результаты. В результате 3D-сканирования были проведены измерения 23 окружностей тела, часть которых потом была использована для корреляционного анализа с данными ДРА. Подробно результаты измерений окружностей отражены в приложении 1. При определении соматотипа по окружности запястья большинство пациентов соответствовали гиперстеническому типу – 19 (59,4%) человек, 13 (40,6%) участников исследования – нормостеническому типу. Ни один пациент не соответствовал астеническому типу. При расчете индекса Пинье все пациенты, как мужчины, так и женщины, имели крепкое телосложение. В исследуемой группе все имели абдоминальное ожирение, средняя окружность талии у мужчин – 112,7±10,3 см, у женщин – 111,8±10,8 см, отношение окружности талии к окружности бедер у мужчин – 1,1±0,02, у женщин – 0,96±0,1. Средняя ОШ в исследовании у мужчин – 48,4±4,3 см, у женщин – 45,1±3,7 см.

По результатам 3D-сканирования в исследуемой группе были рассчитаны объемы тела, проведено их сравнение с объемами у участников контрольной группы (приложение 2). Объем выступающей части живота (по данным 3D-сканирования) достоверно был больше у пациентов исследуемой группы, как у мужчин, так и у женщин, по сравнению с контрольной группой. При этом объем живота у женщин был больше, чем у мужчин, что связано с более выраженным ожирением у женщин исследуемой группы. У них же по сравнению с контрольной группой отмечено статистически значимое различие в объемах как одного, так и двух бедер, тогда как у обследуемых мужчин и мужчин группы контроля эти показатели практически не различаются.

Данные ДРА подтверждают результаты 3D-сканирования в плане наличия избытка жировой массы живота у женщин, что обусловливает высокие метаболические риски. При этом у женщин процентное содержание мышечной массы менее выражено по сравнению с мужчинами (приложение 3).

Доля пациентов с ожирением различалась в зависимости от использованного критерия диагностики: при оценке по ИМТ она составила 75%, по ИЖМ – 50,0%. Как у мужчин, так и у женщин частота ожирения по ИМТ была практически в 2 раза чаще, чем по ИЖМ (см. таблицу).

Отмечены прямые, статистически значимые корреляции между показателями, измеренными посредством ДРА и отражающими количество жировой ткани (общая жировая масса, жировая масса тела, жировая масса правой конечности) и объемами, полученными в результате 3D-сканирования (объемом живота, туловища, правого бедра), а также отношениями объема живота к объему бедра. Индекс аппендикулярной тощей массы, измеренный посредством ДРА, прямо коррелировал с объемом туловища, оцененного на основании 3D-сканирования (приложение 4).

Нежелательных явлений на фоне проводимого исследования не отмечено.

Обсуждение

Данное исследование было пилотным в плане изучения возможностей 3D-сканирования тела для проведения клинической

Распределение пациентов группы исследования в зависимости от классификации ожирения: по индексу жировой массы (ИЖМ) и индексу массы тела (ИМТ), абс. (%)

Пол	Критерий ожирения	Класс ожирения				
		норма	избыточная масса тела	ожирение I степени	ожирение II степени	ожирение III степени
Мужчины	По ИЖМ	0	5 (71,4)	1 (14,3)	1 (14,3)	0
	По ИМТ	0	4 (57,1)	2 (28,6)	1 (14,3)	0
Женщины	По ИЖМ	0	11 (44,0)	11 (44,0)	2 (8,0)	1 (4,0)
	По ИМТ	0	4 (16,0)	11 (44,0)	8 (32,0)	2 (8,0)
Всего	По ИЖМ	0	16 (50,0)	12 (37,5)	3 (9,4)	1 (3,1)
	По ИМТ	0	8 (25,0)	13 (40,7)	9 (28,1)	2 (6,25)

антропометрии и определения состава тела у людей с высоким метаболическим риском. В настоящее время в доступной литературе найдены единичные исследования на эту тему. B.K. Ng и соавт. изучали возможности 3D-сканирования в сравнении с денситометрией и импедансометрией у 39 здоровых людей и 37 посетителей фитнес-центров. Было установлено, что результаты 3D-сканирования коррелируют с общепринятыми методами антропометрических измерений и определения состава тела, однако необходимы дальнейшие исследования, изучающие возможности данного метода в особых группах: при ожирении и метаболических нарушениях [12]. Наше исследование подтвердило наличие прямых корреляций между показателями, измеренными посредством ДРА и отражающими количество жировой ткани (общая жировая масса, жировая масса тела, жировая масса правой конечности), и объемами, полученными в результате 3D-сканирования (объемом живота, туловища, правого бедра).

ИМТ не всегда служит надежным маркером в оценке развития метаболических нарушений и сердечно-сосудистой патологии. Методы оценки состава тела (МРТ, КТ и ДРА) помогают создать дополнительные критерии риска СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний. Так, исследование J. Wilson и соавт. показало, что увеличение отношения объема тела к объему левой ноги может быть маркером развития СД2, повышенного уровня триглицеридов, высокого артериального давления и метаболического синдрома [19]. Причем увеличение отношения объема тела к объему ноги оставалось независимым фактором риска СД2, даже после стандартизации по ИМТ и окружности талии.

Продолжается поиск более доступных методов оценки конституции и состава тела пациентов, так как ДРА и КТ имеют лучевую нагрузку и не всегда доступны для рутинного обследования пациентов с ожирением. Ряд исследований показал, что вариант распределения жировой ткани оказывает существенное влияние на риск заболеваний, связанных с ожирением. Так, перераспределение жира в область верхней части тела – андроидное ожирение связано с повышением риска, тогда как отложение жировой ткани в области нижней части тела, гиноидное ожирение, ассоциировано со сниженными факторами риска [20]. Андроидное ожирение положительно коррелировало с метаболическими факторами риска, в то время как гиноидное распределение жира снижало метаболические риски [20]. Возможность прогнозировать регионарное распределение жира с помощью недорогого и достаточно простого метода будет полезна для оценки риска заболеваний, связанных с ожирением, в больших группах населения.

Наше исследование показало, что результаты измерений 23 окружностей тела по данным 3D-сканирования дают наглядное представление о превышении размеров различных частей тела, что важно для определения типа телосложения в целом, диагностики абдоминального ожирения и оценки факторов риска различной патологии. В зависимости от особенностей строения тела и выраженности основных функций и метаболических процессов выделяют 3 основных типа телосложения (соматотипа) [21]:

1) астенический (эктоморфы);
2) нормостенический (мезоморфы);
3) гиперстенический (эндоморфы).

Соматотип определяют на основании антропометрических измерений (ряда окружностей тела, величины кожных складок), а также функциональных тестов на переносимость физической активности. В упрощенном варианте он может быть определен на основании измерения только окружностей и объемов тела.

Учет типа телосложения у пациентов с ожирением позволяет оптимизировать рекомендации по питанию и физической активности, выбрав диетический режим, вид физической активности, наиболее эффективно способствующие снижению жировой массы и сохранению/набору мышечной массы. С возрастом люди с любым соматотипом могут набрать массу тела. Состав тела при этом у них может значительно отличаться. Поскольку у астеников исходно плохое развитие мышечной массы, то при наборе массы тела у них может быть очень существенный перекос в доле жировой массы. Это повышает риск развития саркопенического ожирения. У нормо- и гиперстеников при наборе массы тела может сохраняться относительно нормальное соотношение мышечной и жировой массы. Гиперстеники предрасположены к избыточной массе тела, поэтому, как правило, испытывают особые трудности с ее снижением.

Исходя из этого учет соматотипа позволяет скорректировать программу по снижению массы тела и коррекции пропорций тела, разработав индивидуальный план физических нагрузок и режима питания. У гиперстеников занятия направлены на уменьшение жировой массы. Для астеников физическая нагрузка направлена на увеличение мышечной массы. Это обеспечивается целенаправленной мышечной работой силового характера, индивидуальным рационом и режимом питания. Для нормостеников цель занятий – поддержание имеющегося

уровня пропорций тела [22]. Таким образом, зная свой соматотип, можно добиться оптимальных результатов тренировок. По размеру запястья в нашем исследовании пациенты разделились на гиперстеников (59,4%) и нормостеников (40,6%).

На основании проведенного исследования создан протокол проведения 3D-сканирования тела для пациентов с избыточной массой тела и ожирением с перечнем измерений, которые представляется целесообразным использовать при выполнении 3D-сканирования (приложение 5).

Измерение ОШ дает возможность оценить риск апноэ сна. Так, в исследовании с участием 836 мужчин в возрасте от 19 до 83 лет с ОШ от 30 до 62 см была обнаружена корреляция между ОШ и индексом апноэ-гипопноэ. У мужчин с ОШ >41 см вероятность возникновения синдрома обструктивного апноэ во сне возрастает более чем в 1,5 раза [23]. По данным A. Gami и соавт., ОШ 37–40 см у женщин и более 43 см у мужчин свидетельствует о высоком риске возникновения синдрома обструктивного апноэ во сне [24]. Корреляция между ОШ и этим синдромом была подтверждена и на азиатской популяции [25]. В нашем исследовании 6 (85,7%) мужчин имели ОШ более 43 см; у 21 (84%) женщины зарегистрирован ОШ более 40 см, что свидетельствует о повышении риска синдрома обструктивного апноэ во сне и необходимости обследования для исключения нарушений дыхания во сне. По данным ряда исследований, ОШ может быть лучшим маркером висцерального ожирения, чем другие антропометрические показатели [26]. Так, на результат измерения окружности талии могут влиять увеличение живота после приема пищи и колебания вследствие дыхательных движений. Центральное ожирение вероятно при ОШ ≥32 см у женщин и ≥38 см у мужчин [27].

Ограничения исследования и его безопасность

Данная работа была пилотным исследованием использования 3D-сканирования у пациентов с избыточной массой тела или ожирением и СД2. Оно имеет сравнительно небольшой объем выборки, что предполагает дальнейшую разработку проблемы использования 3D-сканеров в оценке особенностей телосложения пациентов и его роли в профилактике формирования метаболических нарушений.

3D-сканеры не используют рентгеновское излучение. При исследовании применяют оптические и лазерные 3D-сканеры, которые не представляют опасности для глаз. Точность измерения составляет 1 мм, что исключает ошибки подсчетов и позволяет достоверно рассчитать длину окружностей, площади поверхностей тела и объемы жировой и тощей массы тела.

Выводы

1. Моделирование поверхности тела с помощью 3D-сканера у пациентов с избыточной массой тела и ожирением можно рассматривать в качестве метода клинической антропометрии для измерения окружностей различных частей тела и косвенной оценки его состава. Это может найти применение для более точного прогноза тяжести метаболических нарушений у пациентов с метаболическим синдромом и СД2, персонификации рекомендаций по питанию и физической активности и контроля эффективности терапевтических мероприятий по снижению массы тела.

2. Протокол проведения 3D-сканирования тела для пациентов с избыточной массой тела и ожирением может найти клиническое применение для оценки соматотипа, определения типа ожирения и риска синдрома обструктивного апноэ во сне.

Приложения

Приложение 1. Показатели, полученные в результате 3D-сканирования.
https://disk.yandex.ru/i/g9ZzNxQCzjHhgw

Приложение 2. Сравнение объемов, полученных при 3D-сканировании у пациентов исследуемой группы и представителей группы контроля.
https://disk.yandex.ru/i/lfgPIyc_mt3MfA

Приложение 3. Показатели, рассчитанные на основании результатов денситометрии.
https://disk.yandex.ru/i/GIkEXXnXkiovXw

Приложение 4. Взаимосвязь показателей, полученных в результате 3D-сканирования и денситометрии.
https://disk.yandex.ru/i/kZJ7u9lfvx3AoQ

Приложение 5. Протокол проведения 3D-сканирования тела для пациентов с избыточной массой тела и ожирением.
https://disk.yandex.ru/i/uZh7D8fzfeJBNg

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Мисникова Инна Владимировна (Inna V. Misnikova) – доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, профессор кафедры эндокринологии ФУВ ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация
E-mail: inna-misnikova@mail.ru
http://orcid.org/0000-0003-1668-8711

Ковалева Юлия Александровна (Yulia A. Kovaleva)* – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация
E-mail: yulia.kovaleva@mail.ru
http://orcid.org/0000-0001-7327-2486

Губкина Валерия Алексеевна (Valeriya A. Gubkina) – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация
E-mail: gubkinava@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-7813-8013

* *Автор для корреспонденции.*

Полякова Елена Юрьевна (Elena Yu. Poljakova) – кандидат медицинских наук, научный сотрудник ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского», Москва, Российская Федерация
E-mail: polyakova_eu@mail.ru
http://orcid.org/0000-0002-1389-0271

ЛИТЕРАТУРА

1. Лескова И.В., Ершова Е.В., Никитина Е.А., Красниковский В.Я., Ершова Ю.А., Адамская Л.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем // Ожирение и метаболизм. 2019. Т. 16, № 1. С. 20–26. DOI: https://doi.org/10.14341/omet9988
2. Zhang R., Dong S., Wang F. et al. Associations between body composition indices and metabolic disorders in Chinese adults: a cross-sectional observational study // Chin. Med. J. (Engl.). 2018. Vol. 131, N 4. P. 379–388. DOI: https://doi.org/10.4103/0366-6999.225059
3. Goodpaster B., Krishnaswami S., Harris T. et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women // Arch. Intern. Med. 2005. Vol. 165, N 7. P. 777–783. DOI: https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.777
4. Романцова Т.И., Островская Е.В. Метаболически здоровое ожирение: дефиниции, протективные факторы, клиническая значимость // Альманах клинической медицины. 2015. Т. 13, № 21. С. 75–87. DOI: https://doi.org/10.18508/endo1810
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes – United States, 1988–1994 and 1999–2002 // MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep. 2004. Vol. 53. P. 1066–1068.
6. Chait A., den Hartigh L. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease // Front. Cardiovasc. Med. 2020. Vol. 7. P. 22. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022
7. Lemos T., Gallagher D. Current body composition measurement techniques // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2017. Vol. 24, N 5. P. 310–314. DOI: https://doi.org/10.1097/MED0000000000000360
8. Buckinx F., Landi F., Cesari M. et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard // J. Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018. Vol. 9, N 2. P. 269–278. DOI: https://doi.org/10.1002/jcsm.12268
9. Pietiläinen K., Kaye S., Karmi A. et al. Agreement of bioelectrical impedance with dual-energy X-ray absorptiometry and MRI to estimate changes in body fat, skeletal muscle and visceral fat during a 12-month weight loss intervention // Br.J. Nutr. 2013. Vol. 109, N 10. P. 1910–1916. DOI: https://doi.org/10.1017/S0007114512003698
10. Medina-Inojosa J., Somers V., Jenkins S. et al. Validation of a white-light 3D body volume scanner to assess body composition // Obes. Open Access. 2017. Vol. 3, N 1. P. 1–10. DOI: https://doi.org/10.16966/2380-5528.127
11. Lee J., Freeland-Graves J., Pepper M. et al. Prediction of android and gynoid body adiposity via a three-dimensional stereovision body imaging system and dual-energy X-ray absorptiometry // J. Am. Coll. Nutr. 2015. Vol. 34, N 5. P. 367–377. DOI: https://doi.org/10.1080/07315724.2014.966396
12. Ng B., Hinton B., Fan B. et al. Clinical anthropometrics and body composition from 3D whole-body surface scans // Eur. J. Clin. Nutr. 2016. Vol. 70, N 11. P. 1265–1270. DOI: https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.109
13. Alotaibi M., Alotybie A., Alotaibi H. Clinical role of 3D body scanners in presenting direct anthropometrics for estimation of body composition // Endocrinol. Res. Pract. 2023. Vol. 27, N 2. P. 59–64. DOI: https://doi.org/10.5152/erp.2023.22135185
14. Kendler D., Borges J., Fielding R. et al. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: indications of use and reporting of DXA for body composition // J. Clin. Densitom. 2013. Vol. 16. P. 496–507. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.020
15. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status // Bull. World Health Organ. 1986. Vol. 64. P. 929–941.
16. Кошеков К.Т., Астапенко Н.В. Метод и алгоритм вычисления объема заданной дискретно 3D поверхности с помощью полиномов Лагранжа // Математические структуры и моделирование. 2016. Т. 3, № 39. С. 86–92.
17. Черноруцкий М.В. Диагностика внутренних болезней: учебник для медицинских институтов. 4-е изд. Ленинрад : Медгиз, 1954. 660 с.
18. Kelly T., Wilson K., Heymsfield S. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES // PLoS One. 2009. Vol. 4, N 9. Article ID e7038. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038
19. Wilson J., Kanaya A., Fan B. et al. Ratio of trunk to leg volume as a new body shape metric for diabetes and mortality // PLoS One. 2013. Vol. 8, N 7. Article ID e68716. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068716
20. Fu X., Song A., Zhou Y. et al. Association of regional body fat with metabolic risks in Chinese women // Public Health Nutr. 2014. Vol. 17, N 10. P. 2316–2324. DOI: https://doi.org/10.1017/S1368980013002668
21. Петренко В.М. Общая конституция человека и ее типы. Вазогемальный аспект проблемы // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. Т. 11, № 2. С. 291–294.
22. Романова Л.А., Еганов В.А. Особенности индивидуальной коррекции пропорций тела студенческой молодежи, имеющих разные соматические типы, средствами физических упражнений // Вестник ЮУрГУ. 2010. № 37. С. 128–131.
23. Ardelean C., Dimitriu D., Frent S. et. al. Sensitivity and specificity of neck circumference in obstructive sleep apnea syndrome // Eur. Respir. J. 2014. Vol. 44. P. 2293.
24. Gami A., Caples S., Somers V. Obesity and obstructive sleep apnea // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. 2003. Vol. 32. P. 869–894. DOI: https://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00069-0
25. Kim S., Park B., Park S. et al. Predictors for presence and severity of obstructive sleep apnea in snoring patients: significance of neck circumference // J. Sleep Med. 2015. Vol. 12, N 2. P. 34–38. DOI: https://doi.org/10.13078/jsm.15007
26. Luo Y., Ma X., Shen Y. et al. Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference // Rev. Assoc. Med. Bras. (1992). 2018. Vol. 64, N 1. P. 54–62. DOI: https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.01.5
27. Anothaisintawee T., Sansanayudh N., Thamakaison S. et al. Neck circumference as an anthropometric indicator of central obesity in patients with prediabetes: a cross-sectional study // Biomed. Res. Int. 2019. Vol. 2019. Article ID 4808541. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/4808541

REFERENCES

1. Leskova I.V., Ershova E.V., Nikitina E.A., et al. Obesity in Russia: modern view in the light of a social problems. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2019; 16 (1): 20–6. DOI: https://doi.org/10.14341/omet9988 (in Russian)
2. Zhang R., Dong S., Wang F., et al. Associations between body composition indices and metabolic disorders in Chinese adults: a cross-sectional observational study. Chin Med J (Engl). 2018; 131 (4): 379–88. DOI: https://doi.org/10.4103/0366-6999.225059
3. Goodpaster B., Krishnaswami S., Harris T., et al. Obesity, regional body fat distribution, and the metabolic syndrome in older men and women. Arch Intern Med. 2005; 165 (7): 777–83. DOI: https://doi.org/10.1001/archinte.165.7.777
4. Romantsova T.I., Ostrovskaya E.V. Metabolically healthy obesity: definitions, protective factors, clinical relevance. Al'manakh klinicheskoy meditsiny [Almanac of Clinical Medicine]. 2015; 13 (21): 75–86. DOI: https://doi.org/10.18508/endo1810 (in Russian)
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of overweight and obesity among adults with diagnosed diabetes – United States, 1988–1994 and 1999–2002. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2004; 53: 1066–8.
6. Chait A., den Hartigh L. Adipose tissue distribution, inflammation and its metabolic consequences, including diabetes and cardiovascular disease. Front Cardiovasc Med. 2020; 7: 22. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2020.00022
7. Lemos T., Gallagher D. Current body composition measurement techniques. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017; 24 (5): 310–4. DOI: https://doi.org/10.1097/MED 0000000000000360
8. Buckinx F., Landi F., Cesari M., et al. Pitfalls in the measurement of muscle mass: a need for a reference standard. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018; 9 (2): 269–78. DOI: https://doi.org/10.1002/jcsm.12268
9. Pietiläinen K., Kaye S., Karmi A., et al. Agreement of bioelectrical impedance with dual-energy X-ray absorptiometry and MRI to estimate changes in body fat, skeletal muscle and visceral fat during a 12-month weight loss intervention. Br J Nutr. 2013; 109 (10): 1910–6. DOI: https://doi.org/10.1017/S0007114512003698
10. Medina-Inojosa J., Somers V., Jenkins S., et al. Validation of a white-light 3D body volume scanner to assess body composition. Obes Open Access. 2017; 3 (1): 1–10. DOI: https://doi.org/10.16966/2380-5528.127
11. Lee J., Freeland-Graves J., Pepper M., et al. Prediction of android and gynoid body adiposity via a three-dimensional stereovision body imaging system and dual-energy X-ray absorptiometry. J Am Coll Nutr. 2015; 34 (5): 367–77. DOI: https://doi.org/10.1080/07315724.2014.966396
12. Ng B., Hinton B., Fan B., et al. Clinical anthropometrics and body composition from 3D whole-body surface scans. Eur J Clin Nutr. 2016; 70 (11): 1265–70. DOI: https://doi.org/10.1038/ejcn.2016.109
13. Alotaibi M., Alotybie A., Alotaibi H. Clinical role of 3D body scanners in presenting direct anthropometrics for estimation of body composition. Endocrinol Res Pract. 2023; 27 (2): 59–64. DOI: https://doi.org/10.5152/erp.2023.22135185
14. Kendler D., Borges J., Fielding R., et al. The official positions of the International Society for Clinical Densitometry: indications of use and reporting of

DXA for body composition. J Clin Densitom. 2013; 16: 496–507. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jocd.2013.08.020

15. WHO Working Group. Use and interpretation of anthropometric indicators of nutritional status. Bull World Health Organ. 1986; 64: 929–41.

16. Koshekov K.T., Astapenko N.V. Method and algorithm for calculating the volume of determined discrete 3D surface using Lagrange polynomials. Matematicheskie srtuktury i modelirovanie [Mathematical Structures and Modeling]. 2016; 3 (39): 86–92. (in Russian)

17. Chernorutsky M.V. Diagnostics of internal diseases. Textbook for medical institutes. 4th ed. Leningrad: Medgiz, 1954: 660 p. (in Russian)

18. Kelly T., Wilson K., Heymsfield S. Dual energy X-ray absorptiometry body composition reference values from NHANES. PLoS One. 2009; 4 (9): e7038. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0007038

19. Wilson J., Kanaya A., Fan B., et al. Ratio of trunk to leg volume as a new body shape metric for diabetes and mortality. PLoS One. 2013; 8 (7): e68716. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0068716

20. Fu X., Song A., Zhou Y., et al. Association of regional body fat with metabolic risks in Chinese women. Public Health Nutr. 2014; 17 (10): 2316–24. DOI: https://doi.org/10.1017/S1368980013002668

21. Petrenko V.M. The general human constitution and its types. The vasorenal aspect of the problem. Mezhdunarodniy zhurnal prikladnykh i fundamental'nykh issledovaniy [International Journal of Applied and Fundamental Research]. 2014; 11 (2): 291–4. (in Russian)

22. Romanova L.A., Eganov V.A. Features of individual correction of body proportions of students with different somatic types by means of physical exercises Vestnik YuUrGU [YuUrGU Bulletin]. 2010; (37): 128–31. (in Russian)

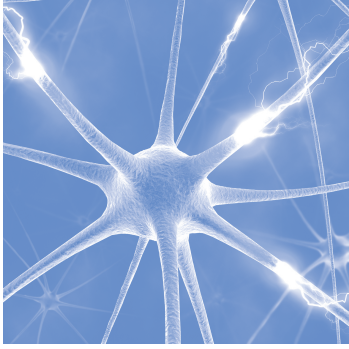
23. Ardelean C., Dimitriu D., Frent S., et. al. Sensitivity and specificity of neck circumference in obstructive sleep apnea syndrome. Eur Respir J. 2014; 44: 2293.

24. Gami A., Caples S., Somers V. Obesity and obstructive sleep apnea. Endocrinol Metab Clin North Am. 2003; 32: 869–94. DOI: https://doi.org/10.1016/s0889-8529(03)00069-0

25. Kim S., Park B., Park S., et al. Predictors for presence and severity of obstructive sleep apnea in snoring patients: significance of neck circumference. J Sleep Med. 2015; 12 (2): 34–8. DOI: https://doi.org/10.13078/jsm.15007

26. Luo Y., Ma X., Shen Y., et al. Neck circumference as an effective measure for identifying cardio-metabolic syndrome: a comparison with waist circumference. Rev Assoc Med Bras. (1992). 2018; 64 (1): 54–62. DOI: https://doi.org/10.1590/1806-9282.64.01.5

27. Anothaisintawee T., Sansanayudh N., Thamakaison S., et al. Neck circumference as an anthropometric indicator of central obesity in patients with prediabetes: a cross-sectional study. Biomed Res Int. 2019; 2019: 4808541. DOI: https://doi.org/10.1155/2019/4808541



Риск развития дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина

Хрипун И.А., Кузьменко Н.А., Ахмедова А.С.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерация, 344022, г. Ростов-на-Дону, Российской Федерации

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) и андрогенный дефицит – заболевания, сочетание которых у пациента приводит к значительному увеличению тяжести каждого из них. В то же время отсутствуют данные о критических значениях уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), ассоциированных с развитием дефицита тестостерона (Т). На сегодняшний день в клинической практике не разработаны подходы к оценке риска развития андрогенного дефицита у мужчин, страдающих СД2.

Цель исследования – оценить взаимосвязь уровня HbA1c с риском развития дефицита Т у мужчин, страдающих СД2.

Материал и методы. Исследование включало 487 мужчин, страдавших СД2. Были исследованы клинические, антропометрические и гемодинамические показатели, уровни гликемии натощак, HbA1c, а также содержание общего Т. Статистические методы включали ROC-анализ и метод логит-регрессии с применением программы Statistica 10.0.

Результаты. Частота андрогенного дефицита у мужчин с СД2 была 44,6%. Определена важная взаимосвязь, подтверждающая, что увеличение содержания HbA1c более 10% повышает риск развития дефицита Т у мужчин с СД2 в 1,6 раза (доверительный интервал 1,2–2,1; площадь под ROC-кривой 0,629±0,052; p=0,013). Найдена математическая закономерность связи риска развития андрогенного дефицита и уровня HbA1c в крови (χ^2=5,1; p=0,023), что дает возможность оценки риска развития дефицита Т у мужчин с СД2 и использования этих данных в реальной клинической практике.

Заключение. Декомпенсация углеводного обмена, ассоциированная с повышением уровня HbA1c более 10%, повышает риск развития андрогенного дефицита у больных СД2 в 1,6 раза. Расчет риска развития дефицит Т у мужчин с СД2 имеет большое практическое значение, позволяя обеспечить раннюю диагностику и своевременную коррекцию гипогонадизма.

Ключевые слова: сахарный диабет; HbA1c; гипогонадизм; андрогенный дефицит; тестостерон; риск; дефицит тестостерона; мужчина

Финансирование. Работа выполнена при поддержке Российского научного фонда, грант № 14-25-00052.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Хрипун И.А., Кузьменко Н.А., Ахмедова А.С. Риск развития дефицита тестостерона у мужчин с сахарным диабетом 2 типа в зависимости от уровня гликированного гемоглобина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 50–54. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-50-54
Статья поступила в редакцию 19.06.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Risk of testosterone deficiency in men with type 2 diabetes depending on the level of glycated hemoglobin

Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Akhmedova A.S.

Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, 344022, Rostov-on-Don, Russian Federation

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) and androgen deficiency are diseases, the combination of which in the patient leads to a significant severity of each of them. There are no data on the critical values of HbA1c

levels that provoke the development of testosterone (T) deficiency. Approaches to assessing in clinical practice the risk of T deficiency in men with T2DM haven't accessed.

Purpose of the study – to evaluate the relationship between HbA1c level and the risk of T deficiency development in men with T2DM.

Material and methods. The study included 487 men with T2DM. Clinical, anthropometric and hemodynamic parameters, fasting glycemia levels, HbA1c, and total testosterone (T) were studied. Statistical methods included ROC analysis and logit regression method, carried out using the Statistica 10.0.

Results. The frequency of T deficiency in men with T2DM was 44.6%. The rise in the level of HbA1c more than 10% increases the risk of T deficiency development in patients with T2DM by 1.6 times (confidence interval 1.2–2.1, the area under the ROC-curve 0.629±0.052, p=0.013). A mathematical expression that describes the relationship between the risk of T deficiency development and the level of HbA1c in the blood was obtained (chi-square=5.1; p=0.023). This allows to assess the risk of T deficiency development in men with T2DM in clinical practice.

Conclusion. The increase in HbA1c level more than 10% increases the risk of T deficiency development in patients with T2DM by 1.6 times. Calculation of the T deficiency risk in men with T2DM has a great practical importance, allowing for early diagnosis and timely correction of hypogonadism.

Keywords: diabetes mellitus; HbA1c; hypogonadism; androgen deficiency; testosterone; risk; testosterone deficiency; man

Funding. The study was supported by the Russian Science Foundation, grant No. 14-25-00052.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Khripun I.A., Kuzmenko N.A., Akhmedova A.S. Risk of testosterone deficiency in men with type 2 diabetes depending on the level of glycated hemoglobin. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 50–4. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-50-54 (in Russian)
Received 19.06.2023. **Accepted** 16.10.2023.

Многочисленные исследования доказали, что гипогонадизм и сахарный диабет 2-го типа (СД2) взаимно отягощают друг друга [1, 2]. Существуют данные, что андрогенный дефицит у мужчин повышает риск развития СД2, ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии в 1,5–2,1 раза [3]. Более того, гипогонадизм увеличивает тяжесть течения любой коморбидной патологии у мужчин, страдающих СД2 [4]. Очень важно, что мужчины с патологией углеводного обмена имеют более низкие уровни общего и свободного Т по сравнению с пациентами без подобных нарушений [5–7]. Вместе с тем есть данные, что более высокое содержание Т у мужчин может способствовать уменьшению риска развития углеводных нарушений, включая СД2 [8].

Установлено, что андрогенный дефицит усугубляет прогрессирование нарушений углеводного и липидного обмена и становится патофизиологическим фундаментом развития более тяжелых осложнений, индуцируя эндотелиальную дисфункцию даже на доклиническом этапе сердечно-сосудистых заболеваний [9–11]. Потеря контроля над показателями углеводного обмена ярко проявляется как в прямом влиянии на β-клетки поджелудочной железы посредством глюкозотоксичности, так и в опосредованном действии на все органы и системы организма, в том числе и тестикулы. Причем влияние на тестикулы реализуется как при непосредственном воздействии гипергликемии, так и с помощью реализации механизма эндотелиальной дисфункции [10, 12, 13].

Однако как понять: дефицит Т у мужчины с декомпенсацией СД2 – следствие глюкозотоксичности или, напротив, гипогонадизм спровоцировал выраженные нарушения углеводного обмена? И какова тактика ведения пациента с декомпенсацией СД2 и впервые выявленным дефицитом Т: назначать тестостерон-заместительную терапию или интенсифицировать гипогликемическую, а после достижения компенсации углеводного обмена повторно оценить уровень сывороточного Т, чтобы подтвердить наличие гипогонадизма, и только затем начать его лечение? К сожалению, в настоящий момент ответов на эти вопросы нет, как и не установлено четких значений гликированного гемоглобина (HbA1c), при которых происходит снижение секреции Т клетками Лейдига, что требует дополнительного изучения.

Цель исследования – оценить взаимосвязь уровня HbA1c с риском развития дефицита Т у мужчин, страдающих СД2.

Материал и методы

Проведено сплошное одноцентровое скрининговое обсервационное одномоментное исследование, которое включало 487 мужчин, страдавших СД2.

Основные критерии включения в исследование: диагноз СД2, установленный в соответствии с действующими на момент исследования алгоритмами [14], мужской пол, возраст 40 лет и более, наличие у пациента результатов исследования уровня общего Т.

Критерии исключения: неполные анамнестические данные, прием препаратов, содержащих андрогены и анаболические стероиды, органические формы гипогонадизма (гипогонадотропный, гипергонадотропный, гиперпролактинемический), дисфункция щитовидной железы, наличие тяжелой почечной и/или печеночной недостаточности, анамнез онкологических заболеваний.

Проведение исследования, протокол исследования и формы первичной документации были одобрены на заседании локального этического комитета Ростовского государственного медицинского университета (протокол № 13/14 от 11.09.2014). Пациентам перед началом исследования были предоставлены

Характеристика обследованных пациентов

Показатель	*Me* [Q1; Q3]
Масса тела, кг	98 [90; 108]
Индекс массы тела, кг/м^2	32,1 [29,6; 35]
Окружность талии, см	109 [102; 117]
Окружность бедер, см	107 [102; 114]
Систолическое артериальное давление, мм рт.ст.	140 [130;160]
Диастолическое артериальное давление, мм рт.ст.	87 [80; 95]
Частота сердечных сокращений, в минуту	75 [69; 81]
HbA1c, %	7,8 [6,7; 9,0]
Гликемия натощак, ммоль/л	7,9 [6,4; 10]
Общий Т, нмоль/л	12,9 [9,7; 16,7]

для изучения и последующего подписания формы информированного согласия.

Исследование включало определение таких антропометрических показателей, как рост и масса тела с последующим расчетом индекса массы тела (ИМТ). Кроме того, учитывали окружность талии, окружность бедер, фиксировали значения систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД), частоту сердечных сокращений (ЧСС). Показатели углеводного обмена оценивали посредством определения уровня HbA1c и гликемии натощак. Забор крови проводили из локтевой вены до 10 ч утра после 12-часового голодания.

Определение биохимических показателей сыворотки крови проводили на анализаторе Bayer ADVIA-1650, а уровня HbA1c – на анализаторе Siemens Healthcare Diagnostics DCA 2000+. Исследование концентрации общего Т выполняли иммуноферментным методом на анализаторе Zenyth-340 наборами «Алкор-Био» (Россия).

Статистический анализ проводили с использованием программы Statistica 10.0. Проверку переменных на нормальность распределения выполняли с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Данные представлены в виде медиан, верхних и нижних квартилей. Определение точки разделения проводили при помощи ROC-анализа, рассчитывая отношение шансов, диагностическую чувствительность и специфичность, после чего осуществляли построение ROC-кривых и оценку площади под ними. Построение математической модели проводили методом логит-регрессии.

Результаты

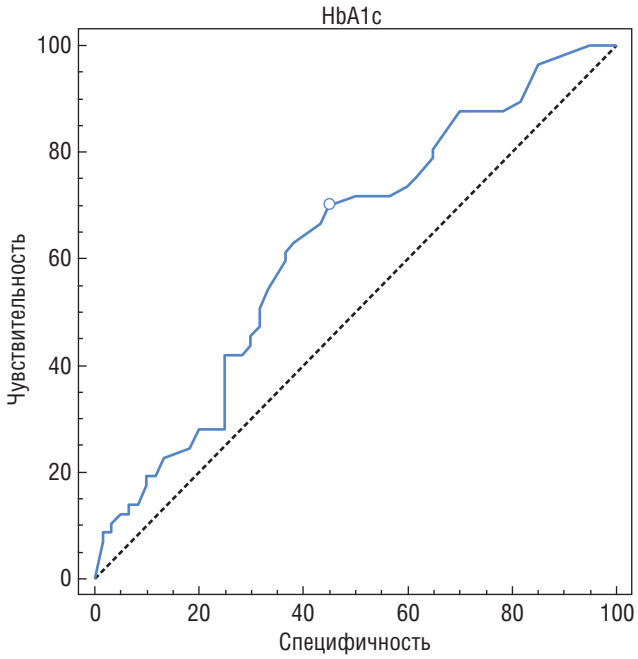
Основные параметры, отражающие характеристику обследованных пациентов, представлены в таблице. Возраст пациентов в исследовании составил 54 (49; 60) года, при стаже СД2 6,0 (2,0;10,0) года. Ожирение зафиксировано у 67,7% больных (*n*=330), а избыточная масса тела – у 25,9% пациентов (*n*=126). При этом для всех больных с ожирением был характерен его висцеральный тип [окружность талии 109 (102; 117) см]. При анализе гемодинамических показателей артериальная гипертензия была зафиксирована у 72,9% пациентов (*n*=355), медиана САД составила 140 (130; 160) мм рт.ст., а медиана ДАД – 87 (80; 95) мм рт.ст.

Уровень гликемии натощак в группе был 7,9 (6,4; 10,0) ммоль/л, а показатель HbA1c 7,8 (6,7; 10,0)%. При этом целевых значений HbA1c достигли 24% пациентов.

Медиана концентрации общего Т составила 12,9 (9,7; 16,7) нмоль/л. Среди 487 обследованных дефицит Т выявлен у 217 (44,6%) больных. Однако диагноз гипогонадизма был отражен в медицинской документации лишь у 21,2% (*n*=46) пациентов, имевших лабораторное подтверждение андрогенного дефицита, несмотря на описание клинических симптомов недостаточности Т.

Для определения содержания HbA1c, которое ассоциировано с уровнем общего Т сыворотки менее 12,1 нмоль/л, что соответствует диагностическим критериям гипогонадизма Российской ассоциации эндокринологов [15], нами были построены таблицы сопряженности. Наиболее значимое влияние показателей углеводного обмена на секрецию Т отмечено у больных СД2 с уровнем HbA1c более 9%. Для определения диагностической точки разделения концентрации HbA1c, которая связана со снижением уровня общего Т менее 12,1 нмоль/л, мы провели ROC-анализ. ROC-кривая соотношения диагностической чувствительности и диагностической специфичности для определения значения HbA1c, сопряженного со снижением содержания Т у больных с декомпенсацией углеводного обмена, представлена на рисунке. Уровень HbA1c 10% был определен как диагностическая точка разделения, при превышении которой у мужчин развивается гипотестостеронемия.

При расчете соотношения диагностических чувствительности и специфичности в плане определения влияния уровня HbA1c на снижение содержания Т у больных с неудовлетворительными показателями углеводного обмена было показано, что при повышении доли HbA1c более 10% увеличивается вероятность развития андрогенного дефицита (p=0,013), при этом диагностическая чувствительность составила 70,2%, а специфичность – 55%. Увеличение уровня HbA1c более 10% повышает риск развития дефицита Т при СД2 в 1,56 раза при доверительном интервале 1,2–2,1. При этом площадь под ROC-кривой составила 0,629±0,052, а отличие от диагональной кривой сравнения, которая соответствует нулевой значимости теста, имело статистическую значимость p=0,013 (см. рисунок).



Соотношение диагностической чувствительности и диагностической специфичности по определению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), ассоциированного со снижением содержания эндогенного тестостерона у мужчин, страдающих сахарным диабетом 2-го типа (ROC-кривая)

При проведении логит-регрессии была найдена математическая закономерность связи уровня HbA1c и риска развития дефицита Т, которую можно описать следующим выражением:

$$K = \frac{\exp(-3,4 + 0,316 \times HbA1c)}{1 + \exp(-3,4 + 0,316 \times HbA1c)},$$

где K – риск развития дефицита Т; HbA1c – уровень HbA1c (%); exp – экспонента.

Статистическая значимость модели p=0,023 при χ^2= 5,1.

Обсуждение

Данные о распространенности гипогонадизма в популяции российских мужчин малочисленны и противоречивы. Так, в зависимости от метода определения уровня общего Т они составляют от 33 до 70% [15, 16]. Среди обследованных нами мужчин с СД2 дефицит Т был диагностирован в 44,6% случаев. Несмотря на лабораторное подтверждение дефицита Т и описание в историях болезни клинических симптомов андрогенной недостаточности, был крайне низкий уровень отражения в медицинской документации диагноза гипогонадизма – лишь в 21,2% случаев. Данный факт убеждает нас в том, что проблема дефицита Т у мужчин с СД2, а также его последствий на данный момент крайне недооценена в практическом здравоохранении.

В 2019 г. по результатам многоцентрового неинтервенционного исследования распространенность гипогонадизма у мужчин, страдающих СД2, в России была 33,7% [15]. Однако у данного исследования есть ряд ограничений, в частности в него включали больных СД2 с уровнем HbA1c менее 8%, в связи с чем можно предположить, что в реальной клинической практике частота андрогенного дефицита еще выше. Бóльшие значения HbA1c, свидетельствующие о декомпенсации углеводного обмена, могут повлиять на синтез эндогенного Т, в частности за счет глюкозотоксичности. Известно также, что данные процессы обратимы на фоне адекватной сахароснижающей терапии [5, 7]. Однако какое именно значение HbA1c критично в плане нарушения секреции эндогенного Т клетками Лейдига на данный момент, согласно отечественным и зарубежным источникам литературы, неизвестно.

В этой связи был проведен ROC-анализ, целью которого стало определение порогового значения HbA1c, повышающего риск развития дефицита Т при СД2 у мужчин. Данный анализ с большими чувствительностью и специфичностью показал, что при достижении уровня HbA1c 10% риск развития андрогенного дефицита у мужчин, страдающих СД2, повышается в 1,56 раза. Практическое значение этой зависимости связано с возможностью уточнения диагностических критериев гипогонадизма при СД2 у мужчин. Так, проведение лабораторного определения содержания общего сывороточного Т у пациентов с СД2 целесообразно при уровне HbA1c не более 10%, а при превышении данного значения определение содержания Т следует проводить лишь после достижения его целевых показателей. Не меньшее практическое значение имеет разработанная нами математическая формула, которая дает возможность определить индивидуальный риск развития дефицита Т при СД2 у мужчины с учетом уровня HbA1c.

Используя разработанную формулу, можно рассчитать риск развития андрогенного дефицита у мужчины с СД2. Так, если мужчина с СД2 имеет уровень HbA1c 8%, то, применив для расчета экспоненты число Эйлера (e≈2,718), получаем, что его индивидуальный риск андрогенного дефицита при текущем состоянии углеводного обмена составляет 29%. Однако при нарастании гипергликемии и достижении уровня HbA1c 9% риск возрастет до 36%, а при HbA1c 10% он увеличится до 44%. При увеличении же значения HbA1c до 11% риск развития андрогенного дефицита у мужчины с СД2 будет прогрессивно нарастать и составит уже 52%.

Данный пример наглядно демонстрирует, что по мере нарастания уровня HbA1c прогрессивно увеличивается риск развития дефицита Т у данной категории пациентов. Применение данной формулы в клинической практике позволяет прогнозировать течение заболевания.

Следует подчеркнуть, что дефицит Т и декомпенсация СД2 имеют взаимное влияние: с одной стороны, гипогонадизм повышает риск нарушений углеводного обмена, а с другой – глюкозотоксичность ухудшает секреторную активность клеток Лейдига, усугубляя тем самым гипотестостеронемию. Проведенное нами исследование, как и ни одно из ныне известных, не позволяет определить причинно-следственную связь между этими явлениями, но выявляет тесную ассоциацию между уровнями HbA1c и общего Т, причем конкретизирует критическое значение HbA1c, превышение которого повышает риск дефицита Т.

Ограничения исследования. Отсутствие повторного исследования уровня Т после достижения компенсации углеводного обмена, не предусмотренное дизайном исследования, не позволяет исключить транзиторный характер дефицита Т и экстраполировать полученные нами данные на популяцию

в целом. Отсутствие многофакторного анализа совокупного влияния на уровень Т, помимо показателей углеводного обмена, таких факторов, как степень ожирения, возраст, длительность СД2, сопутствующая патология и др., также является ограничением данного исследования и делает перспективным его проведение в будущем.

Выводы

1. Увеличение значений HbA1c более 10% повышает риск развития андрогенного дефицита у больных СД2 в 1,6 раза.

2. Расчет риска развития дефицита Т у мужчин с СД2 имеет большое практическое значение, позволяя обеспечить раннюю диагностику и своевременную коррекцию гипогонадизма.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Хрипун Ирина Алексеевна (Irina A. Khripun)* – доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
E-mail: khripun.irina@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-0284-295X

Кузьменко Наталия Александровна (Nataliya A. Kuzmenko) – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии (с курсом детской эндокринологии) ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
E-mail: natalia-kuzmenko@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-2767-4959

Ахмедова Асият Сулеймановна (Asiyat S. Akhmedova) – врач-эндокринолог эндокринологического отделения клиники ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону, Российская Федерация
E-mail: akh-asiyat@yandex

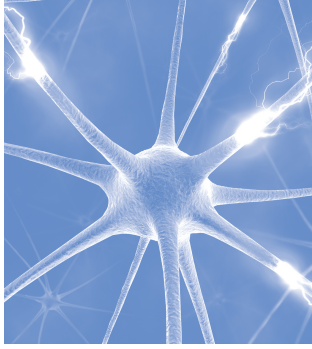
ЛИТЕРАТУРА

1. Ebrahimi F., Christ-Crain M. Metabolic syndrome and hypogonadism-two peas in a pod // Swiss Med. Wkly. 2016. Vol. 146. Article ID w142837.
2. Rastrelli G., Filippi S., Sforza A. et al. Metabolic syndrome in male hypogonadism // Front. Horm. Res. 2018. Vol. 49. P. 131–155.
3. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C. et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study // Int. J. Clin. Pract. 2006. Vol. 60, N 7. P. 762–769.
4. Хрипун И.А., Воробьев С.В. Гипогонадизм как коморбидность сахарного диабета 2-го типа // Focus Эндокринология. 2020. Т. 1, № 1. С. 16–20.
5. Herrero A., Marcos M., Galindo P. et al. Clinical and biochemical correlates of male hypogonadism in type 2 diabetes // Andrology. 2018. Vol. 6, N 1. P. 58–63.
6. Raza M.T., Sharif S., Khan Z.A. et al. Frequency of hypogonadism in type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease // Cureus. 2019. Vol. 11, N 12. Article ID e6500.
7. Zhang J., Li X, Cai Z. et al. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis // Aging Male. 2020. Vol. 23, N 5. P. 607–618.
8. Yao Q.M., Wang B., An X.F. et al. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis // Endocr. Connect. 2018. Vol. 7, N 1. P. 220–231.
9. Blaya R., Thomaz L.D., Guilhermano F. et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components // Aging Male. 2016. Vol. 9, N 2. P. 85–89.
10. Cunningham G.R. Testosterone and metabolic syndrome // Asian J. Androl. 2015. Vol. 17, N 2. P. 192–196.
11. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Моргунов М.Н., Коган М.И. Функция эндотелия у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа, не имеющих клинических признаков сердечно-сосудистых заболеваний // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 5. С. 383–387.
12. Аметов А.С. Сахарный диабет 2-го типа. Проблемы и решения. 3-е изд., перераб. и доп. Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2015. Т. 1. 352 с.
13. Хрипун И.А., Воробьев С.В., Пузырева В.П. и др. Дисфункция эндотелия, как следствие андрогенного дефицита у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа // Современные проблемы науки и образования. 2015. № 6. С. 220.
14. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1S. С. 1–121.
15. Мельниченко Г.А., Шестакова М.В., Роживанов Р.В. Распространенность синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом типа 2 в условиях рутинной клинической практики // Сахарный диабет. 2019. Т. 22, № 2. С. 127–130.
16. Чернова М.О., Есауленко Д.И., Роживанова Е.Р. и др. Клинико-эпидемиологические характеристики синдрома гипогонадизма у мужчин с сахарным диабетом 2-го типа в Российской Федерации: объединенный анализ данных исследований за период 2005–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. Т. 26, № 1. С. 4–12.

REFERENCES

1. Ebrahimi F., Christ-Crain M. Metabolic syndrome and hypogonadism-two peas in a pod. Swiss Med Wkly. 2016; 146: w142837.
2. Rastrelli G., Filippi S., Sforza A., et al. Metabolic syndrome in male hypogonadism. Front Horm Res. 2018; 49: 131–55.
3. Mulligan T., Frick M.F., Zuraw Q.C., et al. Prevalence of hypogonadism in males aged at least 45 years: the HIM study. Int J Clin Pract. 2006; 60 (7): 762–9.
4. Khripun I.A., Vorob'ev S.V. Hypogonadism as type 2 diabetes mellitus comorbidity. FOCUS Focus Endokrinlolgiya [Focus Endocrinology]. 2020; 1 (1): 16–20. DOI: https://doi.org/10.47407/ef2020.1.1.0002 (in Russian)
5. Herrero A., Marcos M., Galindo P., et al. Clinical and biochemical correlates of male hypogonadism in type 2 diabetes. Andrology. 2018; 6 (1): 58–63.
6. Raza M.T., Sharif S., Khan Z.A., et al. Frequency of hypogonadism in type 2 diabetes mellitus patients with and without coronary artery disease. Cureus. 2019; 11 (12): e6500.
7. Zhang J., Li X, Cai Z., et al. Association between testosterone with type 2 diabetes in adult males, a meta-analysis and trial sequential analysis. Aging Male. 2020; 23 (5): 607–18.
8. Yao Q.M., Wang B., An X.F., et al. Testosterone level and risk of type 2 diabetes in men: a systematic review and meta-analysis. Endocr Connect. 2018; 7 (1): 220–31.
9. Blaya R., Thomaz L.D., Guilhermano F., et al. Total testosterone levels are correlated to metabolic syndrome components. Aging Male. 2016; 9 (2): 85–9.
10. Cunningham G.R. Testosterone and metabolic syndrome. Asian J Androl. 2015; 17 (2): 192–6.
11. Khripun I.A., Vorob'ev S.V., Morgunov M.N., Kogan M.I. Endothelial function in men with type 2 diabetes without clinical signs of cardiovascular disease. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2016; 19 (5): 383–387. DOI: https://doi.org/10.14341/dm8017 (in Russian)
12. Ametov A.S. Diabetes mellitus type 2. Problems and solutions. 3rd ed., revised and additional. Moscow: GEOTAR-Media, 2015; (1): 352 p. (in Russian)
13. Khripun I.A., Vorob'ev S.V., Puzyreva V.P., et al. Dysfunction of endothelium, as a result of androgen deficiency in men with type 2 diabetes. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya [Modern Problems of Science and Education]. 2015; (6): 220. (in Russian)
14. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu., et al. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2017; 20 (1S): 1–121. (in Russian)
15. Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., Rozhivanov R.V. The prevalence of hypogonadism in men with diabetes mellitus (DM) type 2 in clinical practice. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2019; 22 (2): 127–30. DOI: https://doi.org/10.14341/DM9944 (in Russian)
16. Chernova M.O., Esaulenko D.I., Rozhivanova E.R., Rozhivanov R.V., Mel'nichenko G.A., Shestakova M.V., et al. Clinical and epidemiological characteristics of male hypogonadism in type 2 diabetes in Russia: combined analysis of study data for the period 2005-2022. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2023; 26 (1): 4–12. DOI: https://doi.org/10.14341/DM12978 (in Russian)

* *Автор для корреспонденции.*



Сахарный диабет и рак поджелудочной железы: обзор литературы

Аметов А.С.[1],
Пашкова Е.Ю.[1, 2],
Анциферова Д.М.[1, 3],
Румер В.Б.[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, г. Москва, Российская Федерация
[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация

Между сахарным диабетом (СД) и раком поджелудочной железы (РПЖ) существует тесная взаимосвязь. Длительное течение СД рассматривают как умеренный фактор риска развития РПЖ. С другой стороны, впервые возникший СД часто бывает ранним симптомом РПЖ. Метаанализы показывают повышенный в 5–7 раз риск РПЖ при впервые диагностированном СД, особенно в течение первого года после постановки диагноза. Около 50–74% случаев СД, связанного с РПЖ, развиваются за 2–3 года до диагностики РПЖ. Отмечено, что СД у пациентов с РПЖ зачастую подвергается ремиссии после резекции поджелудочной железы. Это указывает на то обстоятельство, что между РПЖ и впервые диагностированным СД существует прямая причинно-следственная связь, и СД является ранним и специфичным биомаркером РПЖ, а не просто его следствием.

На сегодняшний день отсутствует единый подход к диагностике и лечению СД у пациентов, имеющих РПЖ. В обзоре представлены современные представления о патогенезе, особенностях диагностики и течения СД при РПЖ, подходах к лечению.

Ключевые слова: сахарный диабет; рак поджелудочной железы; патогенез; диагностика; лечение

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Румер В.Б. Сахарный диабет и рак поджелудочной железы: обзор литературы // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 55–62. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-55-62
Статья поступила в редакцию 14.08.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Diabetes mellitus and pancreatic cancer: a literature review

Ametov A.S.[1],
Pashkova E.Yu.[1, 2],
Antsiferova D.M.[1, 3],
Rumer V.B.[2]

[1] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, 125284, Moscow, Russian Federation
[3] Endocrinology Dispensary of the Moscow Health Department, 119034, Moscow, Russian Federation

Diabetes mellitus (DM) and pancreatic cancer (PC) are closely related. The long-term course of DM is considered as a moderate risk factor for the PC development. On the other hand, newly diagnosed DM is often an early symptom of PC. Meta-analyses show a 5–7-fold increased risk of PC with newly diagnosed DM, especially during the first year after diagnosis. About 50–74% of cases of PC-related diabetes develop 2–3 years before the diagnosis of PC. It has been noted that diabetes in patients

Keywords: diabetes mellitus; pancreatic cancer; pathogenesis; diagnosis; treatment

with PC often undergoes remission after pancreatic resection. This indicates that there is a causal relationship between PC and newly diagnosed DM, and diabetes is an early and specific biomarker of PC, not just being its consequence.

To date, there is no unified approach to the diagnosis and treatment of diabetes in patients with PC. The review presents modern ideas about the pathogenesis, features of diagnosis and course of DM in PC, and approaches to treatment.

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ametov A.S., Pashkova E.Yu., Antsiferova D.M., Rumer V.B. Diabetes mellitus and pancreatic cancer: a literature review. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 55–62. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-55-62 (in Russian)
Received 14.08.2023. **Accepted** 16.10.2023.

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – одно из немногих злокачественных новообразований, связанных с плохим прогнозом. Заболеваемость РПЖ растет и является одной из ведущих причин смертности от рака во всем мире [1]. 5-летняя выживаемость при РПЖ составляет 5%, а у пациентов с сахарным диабетом (СД) на фоне РПЖ (СДРПЖ) риск смертности в 1,5 раза выше по сравнению с пациентами с РПЖ без СД [2].

На сегодняшний день опубликованных рекомендаций о том, как лечить СДРПЖ, не существует. Кроме того, мультидисциплинарный характер ведения больных СДРПЖ (с участием как диабетологов, так и гастроэнтерологов, хирургов, онкологов, врачей первичной медицинской помощи) требует целостного и согласованного плана, учитывающего не только краткосрочные (например, снижение высокого уровня глюкозы в крови), но и долгосрочные результаты (в первую очередь смертность) [3].

Длительное течение СД рассматривают как умеренный фактор риска развития РПЖ. Вместе с тем впервые возникший СД, особенно после пятого десятилетия жизни, часто бывает ранним симптомом РПЖ. Также происходит одновременный рост ожирения во всем мире, которое играет ключевую роль в развитии как СД 2-го типа (СД2), так и РПЖ [4]. Таким образом, этот всплеск распространенности СД и ожирения может в конечном итоге увеличить риск развития РПЖ у значительной части населения в ближайшем будущем [5].

Между СД и РПЖ существует тесная взаимосвязь. По данным Американской диабетической ассоциации, два типа диабета, а именно СД2 и диабет в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы (ДЭП), заслуживают внимания в связи с РПЖ [6]. Продолжительность СД помогает примерно определить его тип при РПЖ. Если СД возникает за 2–3 года до установления диагноза РПЖ, как правило, он бывает следствием этого заболевания. Если же длительность СД до установления диагноза РПЖ превышает 2–3 года, он, вероятнее всего, является СД2 [7].

Однако данный критерий довольно условен, поскольку многие пациенты с СД2 имеют длительный бессимптомный период до установления диагноза. СД2 может оказывать влияние на исход разных методов лечения РПЖ. Более того, различные препараты, используемые для лечения СД2, также могут влиять на риск развития РПЖ. В этом контексте особое внимание привлек метформин.

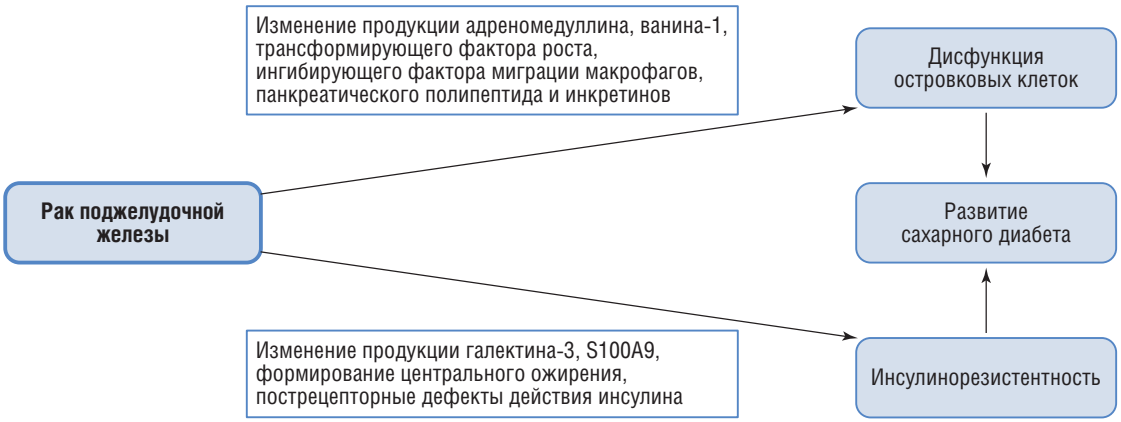
Более 2/3 людей с РПЖ страдают СД или предиабетом [8]. Некоторые популяционные исследования показали снижение риска смерти при применении метформина [9, 10], в то время как другие [11, 12] не обнаружили значительного преимущества метформина в отношении выживаемости пациентов с СДРПЖ. Одной из причин противоречивых результатов могут быть ошибки, связанные с дизайном и анализом исследований. В частности, на результаты предыдущих фармакоэпидемиологических исследований могла повлиять систематическая ошибка выжившего [разновидность систематической ошибки отбора, когда по одной группе объектов (условно называемых «выжившие») данных много, а по другой («погибшие») – практически нет], смещение во времени и обратная причинно-следственная связь. Тот факт, что период наблюдения между моментом постановки диагноза СД и первым назначением метформина было либо ошибочно отнесено ко времени воздействия, либо полностью проигнорировано, возможно, привел к переоценке защитного эффекта метформина в опубликованных исследованиях [13, 14].

Интересно, что резкое ухудшение гликемического контроля без очевидных причин с возникновением потребности в инсулинотерапии может свидетельствовать о развитии РПЖ у пожилых пациентов с СД.

Основное препятствие в ранней диагностике РПЖ у пациентов с СД2 – отсутствие представления о группах риска для проведения скрининга, поскольку рутинное обследование на РПЖ у пациентов с СД2 не рекомендовано. Продолжаются исследования по выявлению скрининговой популяции на основе клинических характеристик, биомаркеров и разработке различных моделей, основанных на сочетании таких параметров [15].

Риск рака поджелудочной железы у пациентов с диабетом в исходе заболеваний экзокринной части поджелудочной железы

В обсервационных исследованиях СД выявляют у 35–50% пациентов с хроническим панкреатитом (ХП) [16, 17], к тому же распространенность СД растет с увеличением продолжительности ХП и может достигать 90% при большом стаже ХП [18]. СД чаще встречается у пациентов с кальцификатами поджелудочной железы, экзокринной недостаточностью



Механизмы формирования сахарного диабета при раке поджелудочной железы

поджелудочной железы и тех, кто перенес хирургическое вмешательство.

В метаанализе, включавшем 15 исследований (8970 пациентов), частота СД составила 30%, а распространенность увеличилась после 5 лет постановки диагноза ХП [19, 20].

Важно отметить, что сам по себе ХП – фактор риска развития РПЖ. J. Kirkegård и соавт. [20] показали, что риск развития РПЖ при ХП варьирует в зависимости от продолжительности заболевания и составляет 16,16; 7,90 и 3,53 через 2, 5 и 9 лет после постановки диагноза ХП соответственно. Другим заболеванием бывает тропический кальцифицирующий панкреатит – относительно распространенная причина ДЭП в некоторых тропических странах. При этом варианте панкреатита также очень высок риск развития РПЖ [21].

Риск рака поджелудочной железы у пациентов с впервые диагностированным сахарным диабетом

Впервые диагностированный СД рассматривают как важный метаболический маркер для выявления РПЖ в течение первых 2–3 лет после его диагностики. Впервые диагностированный СД бывает предвестником РПЖ у пациентов старше 45–50 лет и, следовательно, требует тщательного наблюдения [22, 23].

Более раннее исследование продемонстрировало 0,85% вероятность развития РПЖ в течение 3 лет после постановки диагноза СД у пациентов в возрасте 50 лет и старше [24]. Это исследование также показало, что риск был почти в 8 раз выше у пациентов с впервые диагностированным СД.

В большой когорте из 2,3 млн израильтян очень высокий риск развития РПЖ отмечен как у женщин, так и у мужчин [относительный риск (ОР) 15,24 и 13,88 соответственно] в течение 1-го года после постановки диагноза СД [25].

Два метаанализа [26, 27] также показали повышенный в 5–7 раз риск РПЖ при впервые диагностированном СД, особенно в течение 1-го года после постановки диагноза. Такая ассоциация была подтверждена у разных этнических групп [28, 29].

G. Agarwal и соавт. [30] сообщили об очень высокой распространенности СД (68%) у пациентов с РПЖ по сравнению с аналогичными по возрасту пациентами с другими видами рака или контрольной группой, не страдающей раком. Аналогичным образом количество больных СД, впервые диагностированным в течение 36 мес до выявления РПЖ, было заметно выше, чем в двух других группах (40 против 3,3 и 5,7% соответственно). Около 50–74% случаев СДРПЖ развивается за 2–3 года до диагностики РПЖ [7, 31].

Распространенность нарушений углеводного обмена при РПЖ была еще выше, когда для диагностики вместо уровня глюкозы натощак использовали стандартный пероральный тест на толерантность к глюкозе (78 против 45%) [30, 32].

Нарушения метаболизма глюкозы часто пропускают при РПЖ. Необходимо подчеркнуть важность предоперационной диагностики нарушений углеводного обмена, поскольку убедительно показано, что наличие диагноза СД влияет на выбор хирургической тактики у 15% пациентов [33].

В исследовании R. Pannala и соавт. было продемонстрировано, что значительная доля впервые диагностированного СД у пациентов с РПЖ подлежит ремиссии после резекции поджелудочной железы [31]. Это указывает на то обстоятельство, что между РПЖ и впервые диагностированным СД существует прямая причинно-следственная связь, а СД является ранним и специфичным биомаркером РПЖ, а не просто его следствием [32].

Механизм развития сахарного диабета при раке поджелудочной железы

РПЖ сам по себе запускает потенциальное «диабетогенное» состояние. СДРПЖ входит в понятие ДЭП, который также включает диабет, вызванный ХП [34]. Механизмы, связывающие РПЖ и впервые диагностированный СД, представлены на рисунке.

Гипотеза о том, что впервые диагностированный СД бывает результатом разрушения эндокринной части поджелудочной железы при РПЖ, не может служить правдоподобным объяснением, поскольку впервые диагностированный СД может возникнуть даже до того, как РПЖ будет обнаружен [35], а также, как было показано, углеводный обмен существенно улучшается после операции [31]. Следовательно, крайне важно искать системные медиаторы впервые диагностированного СД при РПЖ; до сих пор были выявлены лишь некоторые из них.

Роль резистентности к инсулину

Первоначальные исследования показали, что при впервые диагностированном СДРПЖ возникает значимое нарушение действия инсулина – инсулинорезистентность [36, 37]. В част-

ности, было обнаружено, что опосредованное инсулином поступление глюкозы на уровне скелетных мышц значительно нарушено [38].

J. Permert и соавт. [36] также продемонстрировали улучшение чувствительности к инсулину после операции с помощью гипергликемического клэмпа, который считают «золотым стандартом» в оценке чувствительности к инсулину. Таким образом, инсулинорезистентность – важный фактор, определяющий впервые выявленный СДРПЖ, но лежащие в основе инсулинорезистентности механизмы еще предстоит дополнительно изучить. Доступные в настоящее время исследования показали, что инсулинорезистентность может быть связана с дефектом постинсулиновых рецепторов, особенно на уровне путей синтеза и накопления гликогена [39]. Недавние экспериментальные исследования показали, что экзосомы, ассоциированные с РПЖ, могут ингибировать нисходящий сигнальный путь рецептора инсулина и вызывать инсулинорезистентность в скелетных мышцах [40]. Другое протеомное исследование показало, что галектин-3 и S 100A9, которые сверхэкспрессируются при впервые диагностированном СДРПЖ, могут индуцировать инсулинорезистентность, а также служить маркерами для его отличия от СД2 [41].

Было также высказано предположение, что впервые выявленный СДРПЖ обусловлен эффектом эктопического жира, поскольку РПЖ характеризуется потерей подкожного жира и сохранением висцерального [42]. Тем не менее недавнее исследование показало, что за 18–30 мес до постановки диагноза РПЖ у значительной части пациентов развилась гипергликемия без каких-либо заметных изменений в массе мышечной или жировой ткани [43, 44].

Роль дисфункции островковых клеток

Дисфункция островковых клеток поджелудочной железы, вероятно, бывает решающим фактором в развитии впервые выявленного СДРПЖ. Морфология островка поджелудочной железы при РПЖ была недавно описана S. Nagpal и соавт. [45]. Они продемонстрировали значительное снижение плотности островков, площади β- и α-клеток при СДРПЖ по сравнению с СД2/контрольными субъектами. При СДРПЖ отмечено более низкое отложение островкового амилоидного полипептида, чем при СД2.

Уменьшение количества островкового амилоидного полипептида при СДРПЖ также было отмечено и в более раннем исследовании [46]. Будущие исследования должны оценить клиническое значение таких морфологических изменений.

Еще более ранние исследования продемонстрировали сниженный ответ С-пептида на стимуляцию глюкагоном, что указывает на секреторную дисфункцию β-клеток при РПЖ [47].

Функция β-клеток, оцененная с помощью HOMA-B[1], также оказалась ниже у пациентов с РПЖ с более высоким уровнем глюкозы натощак и СД [48]. В экспериментальных исследованиях было показано, что β-клетки при РПЖ секретируют повышенное количество амилина, в то время как секреция инсулина снижается [49, 50].

Существуют экспериментальные доказательства ингибирования секреторной функции β-клеток (инсулина) адреномедуллином, который высвобождается из РПЖ-ассоциированных экзосом [51]. Ранее была показана роль адреномедуллина в отношении ингибирования секреции инсулина β-клетками в ответ на глюкозу [52].

В исследовании G. Sagar и соавт. продемонстрировано, что при РПЖ адреномедуллин становится медиатором усиления липолиза подкожного жира, индуцированного экзосомами [53]. Роль адреномедуллина в качестве скринингового биомаркера в настоящее время изучают в проспективном когортном исследовании для выявления пациентов с впервые выявленным СДРПЖ [54].

Еще один заслуживающий внимание медиатор – ванин-1. Он способствует гидролизу пантетеина и синтезу витамина B_5 и цистеамина, которые необходимы для метаболизма липидов и энергетического обмена [55]. Считают, что ванин-1 ответствен за РПЖ-индуцированную паранеопластическую дисфункцию островковых клеток, преимущественно за счет снижения содержания глутатиона и усиления окислительного стресса [56]. Те же исследователи ранее идентифицировали ванин-1 как отличный маркер СДРПЖ на основе профиля экспрессии генов в периферической крови [57]. Роль трансформирующего фактора роста-β в разрушении β-клеток поджелудочной железы при РПЖ также была показана в исследованиях на животных [58, 59].

Фактор, ингибирующий миграцию макрофагов, был сверхэкспрессирован при РПЖ и, как было показано, снижал секреторные возможности β-клетки [60].

Недавнее исследование продемонстрировало, что уровень маркеров дедифференцировки β-клеток неизменно выше у пациентов с РПЖ без СД, что указывает на возможную роль перепрограммирования β-клеток и их ранней дисфункции еще до появления гипергликемии [61]. Эта дедифференцировка может быть усилена воспалительными факторами, выделяемыми в большом количестве при РПЖ. Исследования, касающиеся функции α-клеток при СДРПЖ, отсутствуют. Одно исследование показало более высокое соотношение глюкагон/инсулин в качестве маркера впервые выявленного СДРПЖ [62]. Другое небольшое исследование выявило гиперглюкагонемию у пациентов с СДРПЖ [63]. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить роль дисфункции α-клеток в развитии СДРПЖ.

Панкреатический полипептид (PP) высвобождается из островковых клеток, расположенных преимущественно в головке поджелудочной железы. PP-клетки оказывают важное паракринное действие, включая подавляющее действие на секрецию глюкагона из α-клеток. Интересно, что в одном исследовании сообщали о снижении реакции на PP через 30 мин после приема смешанной пищи у пациентов с СДРПЖ, по сравнению с СД2 [64]. Это происходило при опухолях, расположенных в головке поджелудочной железы. Однако другое исследование не выявило какой-либо разницы в уровнях PP натощак между СД при РПЖ, ХП и СД [65]. В дальнейших исследованиях следует изучить роль PP в реализации дебюта СДРПЖ и возможности его использования в качестве эффективного инструмента скрининга РПЖ.

[1] *HOMA (от англ. HOmeostasis Model Assessment) – гомеостатическая модель оценки.*

В очень немногих исследованиях оценивали роль инкретиновых гормонов в патогенезе СДРПЖ. Интересно, что в одном исследовании сообщали о более низкой секреции глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и PP у пациентов с СДРПЖ по сравнению с пациентами с СД2, без каких-либо различий в реакции глюкагоноподобного пептида-1 [66].

Важно отметить, что у пациентов с впервые выявленным СД или предиабетом со снижением массы тела (>2 кг) был значительно более низкий уровень глюкозозависимого инсулинотропного полипептида. Однако для подтверждения этой связи необходимы дальнейшие исследования. Исследования *in vitro* показали, что более низкий ответ глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1 может быть связан с ингибирующим действием РПЖ-экзосом на фермент пропротеинконвертазу субтилизин/кексин типа 1/3, который отвечает за расщепление молекулы проглюкагона с образованием инкретиновых пептидов [67]. В этом исследовании предположили возможность опосредованной экзосомами поджелудочной железы дисфункции инкретиновых гормонов в кишечнике.

Сахарный диабет и исходы лечения рака поджелудочной железы

СД играет важную роль в качестве прогностического маркера у пациентов с РПЖ. Хирургическое лечение в большинстве случаев бывает первым этапом терапии РПЖ. В настоящее время доказательства того, что СД может вносить вклад в ухудшение прогноза при РПЖ, особенно после операции, накапливаются [68]. Влияет ли лечение СД на этот риск, в настоящее время также неясно. T. Hank и соавт. [69] показали, что пациенты с СД имели более низкую медиану общей выживаемости по сравнению с пациентами без СД (18 против 34 мес; p <0,001). Более того, СД был связан с более высокой 30-дневной смертностью (3,2 против 0,8%; p=0,019). Важно отметить, что у пациентов с РПЖ и СД были зарегистрированы больший размер опухоли, большее количество пораженных лимфатических узлов и более выраженная перинейральная инвазия. Отрицательная связь СД с общей выживаемостью также была отмечена в метаанализе X. Lv и соавт. [70]. Однако есть исследования, которые не подтверждают эту взаимосвязь [71, 72], а, напротив, показывают парадоксальное снижение риска смерти [73].

Обзор 2013 г. показал, что пациенты с СД имели более высокий риск послеоперационных осложнений (45 против 35%) [74]. Также было обнаружено, что исходный уровень гликозилированного гемоглобина, превышающий 6,5–7,0%, связан с более краткосрочной выживаемостью [75, 76].

Длительный сахарный диабет в сравнении с впервые выявленным

Хотя исследования показали неблагоприятный исход у всех пациентов с СД, относительная роль его продолжительности в исходе РПЖ нуждается в дальнейшем уточнении. Очень немногие исследования показали стратифицированный анализ, основанный на продолжительности СД.

В проспективных исследованиях было выявлено, что более длительный СД связан со снижением выживаемости [2]. Это также было подтверждено в метаанализе, включавшем 18 исследований (16 181 пациент). Несколько других исследований [68, 77, 78] не выявили какого-либо существенного влияния длительного СДРПЖ. Jeon и соавт. [68] сообщили о влиянии длительного стажа СД на снижение выживаемости у пациентов с резектабельным РПЖ [ОР 1,42; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,13–1,78], но не при распространенном РПЖ, что указывает на роль стадии рака в отношении исхода. Важно отметить, что связь СД с прогнозом стала незначимой в большинстве исследований после корректировки таких факторов, как возраст, пол, индекс массы тела, статус курения и стадия заболевания [78].

Тот факт, что у больных СД, как правило, отмечают больший размер опухоли поджелудочной железы по сравнению с пациентами, не имеющими СД, хорошо известен [69, 72, 79].

Кроме того, есть убедительные данные о худшем исходе у пациентов с впервые выявленным СД при РПЖ. Метаанализ 2017 г. показал, что только впервые выявленный, но не длительный СД был связан с более кратковременной выживаемостью [70]. Аналогичным образом другие исследования показали, что только впервые выявленный СД был мощным независимым предиктором снижения выживаемости пациентов с РПЖ [77, 80].

Важное наблюдение сделано Lee и соавт. [81]. Они показали, что у пациентов с впервые выявленным СД повышен риск рецидива после резекции поджелудочной железы, и впервые выявленный СД может быть фактором, ответственным за худший исход. Напротив, C. Jeon и соавт. [68] не обнаружили никакого влияния впервые выявленного СД на выживаемость. Еще один вопрос, требующий изучения,– оценка влияния послеоперационного улучшения течения СД на прогноз. В исследовании сообщают о повышении выживаемости пациентов, у которых СД вошел в ремиссию после операции [82], тем не менее необходимы дополнительные исследования, чтобы подтвердить этот вывод.

Влияние хирургического лечения рака поджелудочной железы на сахарный диабет

У пациентов, оперированных по поводу РПЖ, существует сложная взаимосвязь оперативного лечения с гликемическим контролем. Логично предположить, что контроль гликемии ухудшится после резекции поджелудочной железы, учитывая значительную потерю ее ткани. Однако это не всегда так в клинической практике, особенно у пациентов с впервые выявленным СД. Исследования показали либо значительное улучшение гликемического контроля (75%), либо ремиссию впервые выявленного СД (20–65%) после операции на поджелудочной железе [83–86].

В то же время впервые выявленный СД диагностируют у 15–20% пациентов после операции [84–86]. В метаанализе H. Beger и соавт. [87] было обнаружено, что совокупная частота впервые выявленного СД после панкреатодуоденальной резекции по поводу РПЖ составила 15,5%.

Следовательно, необходимо оценивать показатели гомеостаза глюкозы после панкреатодуоденальной резекции

даже у пациентов с предоперационной нормогликемией, чтобы своевременно выявить ранние нарушения углеводного обмена.

Влияние сахароснижающих препаратов на прогноз у пациентов с сахарным диабетом и раком поджелудочной железы

В крупном ретроспективном исследовании проведена оценка влияния сахароснижающих препаратов, как пероральных (метформина, препаратов сульфонилмочевины, тиазолидиндионов, ингибиторов α-глюкозидазы), так и инсулинов, на смертность пациентов с постпанкреатическим сахарным диабетом (ППСД) или СДРПЖ. Обработана Национальная фармацевтическая база данных (Nationwide pharmaceutical dispensing data) за период 2006–2015 гг., из нее отобраны 1862 пациента с ППСД или СДРПЖ.

Исследуемая популяция. Основной анализ включал 836 пациентов с ППСД и 1026 пациентов с СДРПЖ. Медиана периодов наблюдения составила 835 дней (межквартильный диапазон 327–1431) у пациентов с ППСД и 259 дней (межквартильный диапазон 76–692) у больных СДРПЖ. Использование инсулина было зарегистрировано у 24,0% (n=201) пациентов с ППСД и у 42,9% (n=440) с СДРПЖ. Применение метформина было зарегистрировано у 59,6% (n=498) больных ППСД и 54,7% (n=561) при СДРПЖ.

Пациенты, никогда не принимавшие противодиабетические препараты, имели самую низкую выживаемость, за ними следовали никогда не принимавшие метформин, затем когда-либо принимавшие метформин (логарифмический тест, p=0,001). Различия в вероятностях выживания были статистически значимыми для всех парных сравнений (p=0,001). По сравнению с теми, кто никогда не принимал противодиабетические препараты, у тех, кто когда-либо принимал метформин, был значительно более низкий риск смертности (скорректированный ОР 0,51; 95% ДИ 0,36–0,71).

Среди пациентов с СДРПЖ, когда-либо принимавших метформин (скорректированный ОР 0,54; 95% ДИ 0,46–0,63) и никогда не принимавших метформин (скорректированный ОР 0,44; 95% ДИ 0,36–0,54), риск смертности был значительно ниже, чем у пациентов, никогда не принимавших противодиабетические препараты в основном анализе. Снижение риска смертности, связанное с постоянным приемом метформина, было более выражено у больных СДРПЖ по сравнению с пациентами с СД2 (скорректированный ОР 0,75; 95% ДИ 0,72–0,77). Была выявлена значительная связь между приемом метформина и снижением риска сердечно-сосудистой и онкологической смертности у пациентов с СДРПЖ. Более низкий риск смертности, связанный с применением какой-либо сахароснижающей терапии (скорректированный ОР 0,46; 95% ДИ 0,38–0,56) и постоянным применением метформина (скорректированный ОР 0,54; 95% ДИ 0,46–0,63), по сравнению с отсутствием применения противодиабетических препаратов оставался статистически значимым в анализе чувствительности, ограниченном длительным приемом противодиабетических препаратов [88].

Как следует из представленного обзора, на сегодняшний день, несмотря на большое количество данных литературы и исследований, проведенных в крупнейших клиниках мира, нет согласованных представлений о подходах к диагностике и, что гораздо важнее, к лечению СД у пациентов, имеющих РПЖ. Связано это в значительной степени с неблагоприятным прогнозом основного заболевания и быстрым переходом пациентов в категорию паллиативных. Как правило, хирурги и химиотерапевты становятся основными врачами, оказывающими помощь таким пациентам, и вопросы коррекции гипергликемии возникают только при высоких, препятствующих хирургическому или химиотерапевтическому лечению показателях. В таких случаях, несомненно, инсулинотерапия оказывается единственным возможным методом коррекции гипергликемии.

Вопросов в понимании патогенеза и выявлении ранних маркеров РПЖ и дифференциальной диагностики СД2 и СДРПЖ также больше, чем ответов. Доказанными можно считать роль инсулинорезистентности в развитии РПЖ и, как следует из приведенных данных, благоприятный эффект метформина в отношении общего прогноза.

Тем не менее с учетом все более ранней диагностики РПЖ и появлением новых препаратов для химиотерапии ожидаемая продолжительность жизни этих пациентов увеличивается, и вопросы лечения СД, часто сопутствующего РПЖ, становятся актуальными. Именно поэтому определение подходов к сахароснижающей терапии этих пациентов представляет насущную проблему, особенно учитывая большое разнообразие групп сахароснижающих препаратов, в том числе с доказанным положительным эффектом в отношении сердечно-сосудистого прогноза.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Пашкова Евгения Юрьевна (Evgeniya Yu. Pashkova)* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий отделением эндокринологии ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», Москва, Российская Федерация
E-mail: parlodel@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-1949-914X

* *Автор для корреспонденции.*

Анциферова Дарья Михайловна (Daria M. Antsiferova) – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: cifrenda@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-3920-5914
Румер Вероника Борисовна (Veronika B. Rumer) – врач-рентгенолог ГБУЗ «ГКБ им. С.П. Боткина», Москва, Российская Федерация
E-mail: Rumervb@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-2803-470X

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Mizrahi J.D., Surana R., Valle J.W., et al. Pancreatic cancer. Lancet. 2020; 395 (10 242): 2008–20. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0
2. Toriola A.T., Stolzenberg-Solomon R., Dalidowitz L., et al. Diabetes and pancreatic cancer survival: a prospective cohort-based study. Br J Cancer. 2014; 111 (1): 181–5. DOI: https://doi.org/10.1038/BJC.2014.224
3. Petrov M.S., Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019; 16 (3): 175–84. DOI: https://doi.org/10.1038/S41575-018-0087-5
4. Kelly T., Yang W., Chen C.S., et al. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. Int J Obes (Lond). 2008; 32 (9): 1431–7. DOI: https://doi.org/10.1038/IJO.2008.102
5. Rawla P., Thandra K.C., Sunkara T. Pancreatic cancer and obesity: epidemiology, mechanism, and preventive strategies. Clin J Gastroenterol. 2019; 12 (4): 285–91. DOI: https://doi.org/10.1007/S12328-019-00953-3
6. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care. 2014; 37 (suppl 1): S 81–90. DOI: https://doi.org/10.2337/DC4-S081
7. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., et al. Pancreatic cancer-associated diabetes mellitus: prevalence and temporal association with diagnosis of cancer. Gastroenterology. 2008; 134 (1): 95–101. DOI: https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2007.10.040
8. Sharma A., Chari S.T. Pancreatic cancer and diabetes mellitus. Curr Treat Options Gastroenterol. 2018; 16 (4): 466–78. DOI: https://doi.org/10.1007/S11938-018-0197-8
9. Jang W.I., Kim M.S., Kang S.H., et al. Association between metformin use and mortality in patients with type 2 diabetes mellitus and localized resectable pancreatic cancer: a nationwide population-based study in Korea. Oncotarget. 2017; 8 (6): 9587–96. DOI: https://doi.org/10.18632/ONCOTARGET.14525
10. Cerullo M., Gani F., Chen S.Y., et al. Metformin use is associated with improved survival in patients undergoing resection for pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2016; 20 (9): 1572–80. DOI: https://doi.org/10.1007/S11605-016-3173-4
11. Chaiteerakij R., Petersen G.M., Bamlet W.R., et al. Metformin use and survival of patients with pancreatic cancer: a cautionary lesson. J Clin Oncol. 2016; 34 (16): 1898–904. DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2015.63.3511
12. Kozak M.M., Anderson E.M., Von Eyben R., et al. Statin and metformin use prolongs survival in patients with resectable pancreatic cancer. Pancreas. 2016; 45 (1): 64-70. DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000470
13. Amin S., Boffetta P., Lucas A.L. The role of common pharmaceutical agents on the prevention and treatment of pancreatic cancer. Gut Liver. 2016; 10 (5): 665–71. DOI: https://doi.org/10.5009/GNL15451
14. Lee S.H., Yoon S.H., Lee H.S., et al. Can metformin change the prognosis of pancreatic cancer? Retrospective study for pancreatic cancer patients with pre-existing diabetes mellitus type 2. Dig Liver Dis. 2016; 48 (4): 435–40. DOI: https://doi.org/10.1016/J.DLD.2015.12.006
15. Roy A., Sahoo J., Kamalanathan S., et al. Diabetes and pancreatic cancer: exploring the two-way traffic. World J Gastroenterol. 2021; 27 (30): 4939–62. DOI: https://doi.org/10.3748/WJG.V27.I30.4939
16. Bellin M.D., Whitcomb D.C., Abberbock J., et al. Patient and disease characteristics associated with the presence of diabetes mellitus in adults with chronic pancreatitis in the United States. Am J Gastroenterol. 2017; 112 (9): 1457–65. DOI: https://doi.org/10.1038/AJG.2017.181
17. Olesen S.S., Poulsen J.L., Novovic S., et al. Multiple risk factors for diabetes mellitus in patients with chronic pancreatitis: a multicentre study of 1117 cases. United European Gastroenterol J. 2020; 8 (4): 453–61. DOI: https://doi.org/10.1177/2050640620901973
18. Pan J., Xin L., Wang D., et al. Risk factors for diabetes mellitus in chronic pancreatitis: a cohort of 2,011 patients. Medicine (Baltimore). 2016; 95 (14): e3251. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000003251
19. Zhu X., Liu D., Wei Q., et al. New-onset diabetes mellitus after chronic pancreatitis diagnosis: a systematic review and meta-analysis. Pancreas. 2019; 48 (7): 868–75. DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001359
20. Kirkegard J., Mortensen F.V., Cronin-Fenton D. Chronic pancreatitis and pancreatic cancer risk: a systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2017; 112 (9): 1366–72. DOI: https://doi.org/10.1038/AJG.2017.218
21. Chari S.T., Mohan V., Pitchumoni C.S., et al. Risk of pancreatic carcinoma in tropical calcifying pancreatitis: an epidemiologic study. Pancreas. 1994; 9 (1): 62–6. DOI: https://doi.org/10.1097/00006676-199401000-00009
22. Pereira S.P., Oldfield L., Ney A., et al. Early detection of pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2020; 5 (7): 698–710. DOI: https://doi.org/10.1016/S 2468-1253(19)30416-9
23. Singhi A.D., Koay E.J., Chari S.T., et al. Early detection of pancreatic cancer: opportunities and challenges. Gastroenterology. 2019; 156 (7): 2024–40. DOI: https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.01.259
24. Chari S.T., Leibson C.L., Rabe K.G., et al. Probability of pancreatic cancer following diabetes: a population-based study. Gastroenterology. 2005; 129 (2): 504–11. DOI: https://doi.org/10.1016/J.GASTRO.2005.05.007
25. Dankner R., Boffetta P., Balicer R.D., et al. Time-Dependent risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults. Am J Epidemiol. 2016; 183 (12): 1098–106. DOI: https://doi.org/10.1093/AJE/KWV290
26. Batabyal P., Vander Hoorn S., Christophi C., et al. Association of diabetes mellitus and pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of 88 studies. Ann Surg Oncol. 2014; 21 (7): 2453–62. DOI: https://doi.org/10.1245/S10434-014-3625-6
27. Ben Q., Xu M., Ning X., et al. Diabetes mellitus and risk of pancreatic cancer: a meta-analysis of cohort studies. Eur J Cancer. 2011; 47 (13): 1928–37. DOI: https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2011.03.003
28. Setiawan V.W., Stram D.O., Porcel J., et al. Pancreatic cancer following incident diabetes in African Americans and Latinos: the multiethnic cohort. J Natl Cancer Inst. 2019; 111 (1): 27–33. DOI: https://doi.org/10.1093/JNCI/DJY090
29. Ben Q., Cai Q., Li Z., et al. The relationship between new-onset diabetes mellitus and pancreatic cancer risk: a case-control study. Eur J Cancer. 2011; 47 (2): 248–54. DOI: https://doi.org/10.1016/J.EJCA.2010.07.010
30. Aggarwal G., Kamada P., Chari S.T. Prevalence of diabetes mellitus in pancreatic cancer compared to common cancers. Pancreas. 2013; 42 (2): 198–201. DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0B 013E3182592C96
31. Pannala R., Leirness J.B., Bamlet W.R., et al. Prevalence and clinical profile of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus. Gastroenterology. 2008; 134 (4): 981–7. DOI: https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2008.01.039
32. Lu Y., Rodríguez L.A.G., Malgerud L., et al. New-onset type 2 diabetes, elevated HbA_{1c}, anti-diabetic medications, and risk of pancreatic cancer. Br J Cancer. 2015; 113 (11): 1607–14. DOI: https://doi.org/10.1038/BJC.2015.353
33. Roeyen G., Jansen M., Chapelle T., et al. Diabetes mellitus and pre-diabetes are frequently undiagnosed and underreported in patients referred for pancreatic surgery. A prospective observational study. Pancreatology. 2016; 16 (4): 671–6. DOI: https://doi.org/10.1016/J.PAN.2016.04.032
34. Hart P.A., Bellin M.D., Andersen D.K., et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2016; 1 (3): 226–37. DOI: https://doi.org/10.1016/S 2468-1253(16)30106-6
35. Pelaez-Luna M., Takahashi N., Fletcher J.G., et al. Resectability of presymptomatic pancreatic cancer and its relationship to onset of diabetes: a retrospective review of CT scans and fasting glucose values prior to diagnosis. Am J Gastroenterol. 2007; 102 (10): 2157–63. DOI: https://doi.org/10.1111/J.1572-0241.2007.01480.X
36. Permert J., Ihse I., Jorfeldt L., et al. Improved glucose metabolism after subtotal pancreatectomy for pancreatic cancer. Br J Surg. 1993; 80 (8): 1047–50. DOI: https://doi.org/10.1002/BJS.1800800841
37. Cersosimo E., Pisters P.W., Pesola G., et al. Insulin secretion and action in patients with pancreatic cancer. Cancer. 1991; 67 (2): 486–93. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1985741/ (date of access December 2, 2022).
38. Agustsson T., D'souza M.A., Nowak G., et al. Mechanisms for skeletal muscle insulin resistance in patients with pancreatic ductal adenocarcinoma. Nutrition. 2011; 27 (7–8): 796–801. DOI: https://doi.org/10.1016/J.NUT.2010.08.022
39. Liu J., Knezetic J.A., Strömmer L., et al. The intracellular mechanism of insulin resistance in pancreatic cancer patients. J Clin Endocrinol Metab. 2000; 85 (3): 1232–8. DOI: https://doi.org/10.1210/JCEM.85.3.6400
40. Wang L., Zhang B., Zheng W., et al. Exosomes derived from pancreatic cancer cells induce insulin resistance in C 2C 12 myotube cells through the PI3K/Akt/Fox01 pathway. Sci Rep. 2017; 7 (1): 5384. DOI: https://doi.org/10.1038/S 41598-017-05541-4
41. Liao W.C., Huang B.S., Yu Y.H., et al. Galectin-3 and S 100A9: novel diabetogenic factors mediating pancreatic cancer-associated diabetes. Diabetes Care. 2019; 42 (9): 1752–9. DOI: https://doi.org/10.2337/DC19-0217
42. Sah R.P., Nagpal S.J.S., Mukhopadhyay D., et al. New insights into pancreatic cancer-induced paraneoplastic diabetes. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2013; 10 (7): 423–33. DOI: https://doi.org/10.1038/NRGASTRO.2013.49
43. Sah R.P., Sharma A., Nagpal S., et al. Phases of metabolic and soft tissue changes in months preceding a diagnosis of pancreatic ductal adenocarcinoma. Gastroenterology. 2019; 156 (6): 1742–52. DOI: https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2019.01.039

44. Liao W.C., Chen P.R., Huang C.C., et al. Relationship between pancreatic cancer-associated diabetes and cachexia. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2020; 11 (4): 899–908. DOI: https://doi.org/10.1002/JCSM.12553

45. Nagpal S.J.S., Kandlakunta H., Her T., et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma is associated with a unique endocrinopathy distinct from type 2 diabetes mellitus. Pancreatology. 2020; 20 (5): 929–35. DOI: https://doi.org/10.1016/J.PAN.2020.05.010

46. Saruc M., Iki K., Pour P.M. Morphometric studies in human pancreatic cancer argues against the etiological role of type 2 diabetes in pancreatic cancer. Histol Histopathol. 2010; 25 (4): 423–32. DOI: https://doi.org/10.14670/HH-25.423

47. Basso D., Plebani M., Fogar P., et al. Beta-cell function in pancreatic adenocarcinoma. Pancreas. 1994; 9 (3): 332–5. DOI: https://doi.org/10.1097/00006676-199405000-00008

48. Chari S.T., Zapiach M., Yadav D., et al. Beta-cell function and insulin resistance evaluated by HOMA in pancreatic cancer subjects with varying degrees of glucose intolerance. Pancreatology. 2005; 5 (2–3): 229–33. DOI: https://doi.org/10.1159/000085276

49. Mäkimattila S., Hietaniemi K., Kiviluoto T., et al. In vivo glucose-stimulated amylin secretion is increased in nondiabetic patients with pancreatic cancer. Metabolism. 2001; 50 (9): 1036–42. DOI: https://doi.org/10.1053/meta.2001.25801

50. Wang F., Larsson J., Abdiu A., et al. Dissociated secretion of islet amyloid polypeptide and insulin in serum-free culture media conditioned by human pancreatic adenocarcinoma cell lines. Int J Pancreatol. 1997; 21 (2): 157–64. DOI: https://doi.org/10.1007/BF02822387

51. Javeed N., Sagar G., Dutta S.K., et al. Pancreatic cancer-derived exosomes cause paraneoplastic β-cell dysfunction. Clin Cancer Res. 2015; 21 (7): 1722–33. DOI: https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-14-2022

52. Aggarwal G., Ramachandran V., Javeed N., et al. Adrenomedullin is up-regulated in patients with pancreatic cancer and causes insulin resistance in β cells and mice. Gastroenterology. 2012; 143 (6): 1510–7. DOI: https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2012.08.044

53. Sagar G., Sah R.P., Javeed N., et al. Pathogenesis of pancreatic cancer exosome-induced lipolysis in adipose tissue. Gut. 2016; 65 (7): 1165–74. DOI: https://doi.org/10.1136/GUTJNL-2014-308350

54. Antolino L., Rocca M. La, Todde F., et al. Can pancreatic cancer be detected by adrenomedullin in patients with new-onset diabetes? The PaCANOD cohort study protocol. Tumori. 2018; 104 (4): 312–4. DOI: https://doi.org/10.5301/TJ.5000693

55. Bartucci R., Salvati A., Olinga P., et al. Vanin 1: its physiological function and role in diseases. Int J Mol Sci. 2019; 20 (16): 3891. DOI: https://doi.org/10.3390/IJMS 20163891

56. Kang M., Qin W., Buya M., et al. VNN 1, a potential biomarker for pancreatic cancer-associated new-onset diabetes, aggravates paraneoplastic islet dysfunction by increasing oxidative stress. Cancer Lett. 2016; 373 (2): 241–50. DOI: https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2015.12.031

57. Huang H., Dong X., Kang M.X., et al. Novel blood biomarkers of pancreatic cancer-associated diabetes mellitus identified by peripheral blood-based gene expression profiles. Am J Gastroenterol. 2010; 105 (7): 1661–9. DOI: https://doi.org/10.1038/AJG.2010.32

58. Parajuli P., Nguyen T.L., Prunier C., et al. Pancreatic cancer triggers diabetes through TGF-β-mediated selective depletion of islet β-cells. Life Sci Alliance. 2020; 3 (6): e201900573. DOI: https://doi.org/10.26508/LSA.201900573

59. Ma X., Cui Z., Du Z., et al. Transforming growth factor-β signaling, a potential mechanism associated with diabetes mellitus and pancreatic cancer? J Cell Physiol. 2020; 235 (9): 5882–92. DOI: https://doi.org/10.1002/JCP.29605

60. Tan L., Ye X., Zhou Y., et al. Macrophage migration inhibitory factor is overexpressed in pancreatic cancer tissues and impairs insulin secretion function of β-cell. J Transl Med. 2014; 12 (1): 92. DOI: https://doi.org/10.1186/1479-5876-12-92

61. Wang Y., Ni Q., Sun J., et al. Paraneoplastic β cell dedifferentiation in nondiabetic patients with pancreatic cancer. J Clin Endocrinol Metab. 2020; 105 (4): e1489–503. DOI: https://doi.org/10.1210/CLINEM/DGZ224

62. Kolb A., Rieder S., Born D., et al. Glucagon/insulin ratio as a potential biomarker for pancreatic cancer in patients with new-onset diabetes mellitus. Cancer Biol Ther. 2009; 8 (16): 1527–33. DOI: https://doi.org/10.4161/CBT.8.16.9006

63. Stern J.H., Arriaga Y., Gupta A., et al. Fasting and glucose-stimulated changes in plasma glucagon in pancreatic cancer: potential biomarkers for detection? Pancreas. 2019; 48 (1): e1–3. DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001208

64. Hart P.A., Baichoo E., Bi Y., et al. Pancreatic polypeptide response to a mixed meal is blunted in pancreatic head cancer associated with diabetes mellitus. Pancreatology. 2015; 15 (2): 162–6. DOI: https://doi.org/10.1016/J.PAN.2015.02.006

65. Nagpal S.J.S., Bamlet W.R., Kudva Y.C., et al. Comparison of fasting human pancreatic polypeptide levels among patients with pancreatic ductal adenocarcinoma, chronic pancreatitis, and type 2 diabetes mellitus. Pancreas. 2018; 47 (6): 738–41. DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001077

66. Škrha J., Bušek P., Uhrová J., et al. Lower plasma levels of glucose-dependent insulinotropic peptide (GIP) and pancreatic polypeptide (PP) in patients with ductal adenocarcinoma of the pancreas and their relation to the presence of impaired glucoregulation and weight loss. Pancreatology. 2017; 17 (1): 89–94. DOI: https://doi.org/10.1016/J.PAN.2016.12.004

67. Zhang Y., Huang S., Li P., et al. Pancreatic cancer-derived exosomes suppress the production of GIP and GLP-1 from STC-1 cells in vitro by down-regulating the PCSK1/3. Cancer Lett. 2018; 431: 190–200. DOI: https://doi.org/10.1016/J.CANLET.2018.05.027

68. Jeon C.Y., Li D., Cleary S., et al. The association of recently diagnosed diabetes and long-term diabetes with survival in pancreatic cancer patients: a pooled analysis. Pancreas. 2018; 47 (3): 314–20. DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000000989

69. Hank T., Sandini M., Qadan M., et al. Diabetes mellitus is associated with unfavorable pathologic features, increased postoperative mortality, and worse long-term survival in resected pancreatic cancer. Pancreatology. 2020; 20 (1): 125–31. DOI: https://doi.org/10.1016/J.PAN.2019.10.007

70. Lv X., Qiao W., Leng Y., et al. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes of pancreatic cancer after surgical resection: a systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2017; 12 (2): e0171370. DOI: https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0171370

71. Bitterman D.S., Winter K.A., Hong T.S., et al. Impact of diabetes and insulin use on prognosis in patients with resected pancreatic cancer: an ancillary analysis of NRG Oncology RTOG 9704. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2021; 109 (1): 201–11. DOI: https://doi.org/10.1016/J.IJROBP.2020.08.042

72. Hart P.A., Law R.J., Frank R.D., et al. Impact of diabetes mellitus on clinical outcomes in patients undergoing surgical resection for pancreatic cancer: a retrospective, cohort study. Am J Gastroenterol. 2014; 109 (9): 1484–92. DOI: https://doi.org/10.1038/AJG.2014.193

73. Beg M.S., Dwivedi A.K., Ahmad S.A., et al. Impact of diabetes mellitus on the outcome of pancreatic cancer. PLoS One. 2014; 9 (5): e98511. DOI: https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0098511

74. Raghavan S.R., Ballehaninna U.K., Chamberlain R.S. The impact of perioperative blood glucose levels on pancreatic cancer prognosis and surgical outcomes: an evidence-based review. Pancreas. 2013; 42 (8): 1210–7. DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0B 013E 3182A6DB 8E

75. Fan K.Y., Dholakia A.S., Wild A.T., et al. Baseline hemoglobin-A1c impacts clinical outcomes in patients with pancreatic cancer. J Natl Compr Canc Netw. 2014; 12 (1): 50–7. DOI: https://doi.org/10.6004/JNCCN.2014.0006

76. Cheon Y.K., Koo J.K., Lee Y.S., et al. Elevated hemoglobin A1c levels are associated with worse survival in advanced pancreatic cancer patients with diabetes. Gut Liver. 2014; 8 (2): 205–14. DOI: https://doi.org/10.5009/GNL.2014.8.2.205

77. Balzano G., Dugnani E., Gandolfi A., et al. Effect of diabetes on survival after resection of pancreatic adenocarcinoma. a prospective, observational study. PLoS One. 2016; 11 (11): e0166008. DOI: https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0166008

78. Tseng C.M., Wang H.H., Wang W.L., et al. Prognostic impact of diabetes mellitus on overall survival in a nationwide population-based cohort of patients with pancreatic cancer. Endocr Pract. 2020; 26 (7): 707–13. DOI: https://doi.org/10.4158/EP-2019-0565

79. Kleeff J., Costello E., Jackson R., et al. The impact of diabetes mellitus on survival following resection and adjuvant chemotherapy for pancreatic cancer. Br J Cancer. 2016; 115 (7): 887–94. DOI: https://doi.org/10.1038/BJC.2016.277

80. Li D., Mao Y., Chang P., et al. Impacts of new-onset and long-term diabetes on clinical outcome of pancreatic cancer. Am J Cancer Res. 2015; 5 (10): 3260–9. URL: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26693076/ (date of access December 2, 2022).

81. Lee S., Hwang H.K., Kang C.M., et al. Adverse oncologic impact of new-onset diabetes mellitus on recurrence in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: a comparison with long-standing and non-diabetes mellitus patients. Pancreas. 2018; 47 (7): 816–22. DOI: https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001099

82. Iizumi S., Kuchiba A., Okusaka T., et al. Impact of the duration of diabetes mellitus on the outcome of metastatic pancreatic cancer treated with gemcitabine: a retrospective study. Intern Med. 2019; 58 (17): 2435–41. DOI: https://doi.org/10.2169/INTERNALMEDICINE.2539-18

83. Wu J.M., Kuo T.C., Yang C.Y., et al. Resolution of diabetes after pancreaticoduodenectomy in patients with and without pancreatic ductal cell adenocarcinoma. Ann Surg Oncol. 2013; 20 (1): 242–9. DOI: https://doi.org/10.1245/S10434-012-2577-Y

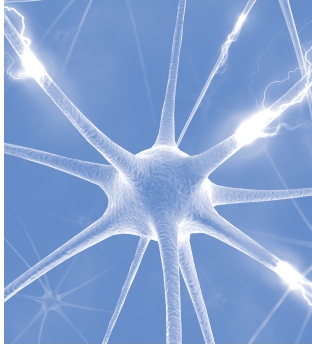
84. Shingyoji A., Mikata R., Ogasawara S., et al. Diverse transitions in diabetes status during the clinical course of patients with resectable pancreatic cancer. Jpn J Clin Oncol. 2020; 50 (12): 1403–11. DOI: https://doi.org/10.1093/JJCO/HYAA136

85. Canto M.I., Kerdsirichairat T., Yeo C.J., et al. Surgical outcomes after pancreatic resection of screening-detected lesions in individuals at high risk for developing pancreatic cancer. J Gastrointest Surg. 2020; 24 (5): 1101–10. DOI: https://doi.org/10.1007/S11605-019-04230-Z

86. Singh A.N., Pal S., Kilambi R., et al. Diabetes after pancreaticoduodenectomy: can we predict it? J Surg Res. 2018; 227: 211–9. DOI: https://doi.org/10.1016/J.JSS.2018.02.010

87. Beger H.G., Poch B., Mayer B., et al. New onset of diabetes and pancreatic exocrine insufficiency after pancreaticoduodenectomy for benign and malignant tumors: a systematic review and meta-analysis of long-term results. Ann Surg. 2018; 267 (2): 259–70. DOI: https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002422

88. Cho J., Scragg R., Pandol S.J., et al. Antidiabetic medications and mortality risk in individuals with pancreatic cancer-related diabetes and postpancreatitis diabetes: a nationwide cohort study. Diabetes Care. 2019; 42 (9): 1675–83. DOI: https://doi.org/10.2337/DC19-014



Интенсификация терапии сахарного диабета 2 типа: новые акценты традиционных подходов

Семикова Г.В.,
Халимов Ю.Ш.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 197022, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – распространенное заболевание, от последствий и осложнений которого погибают тысячи людей. Хроническая гипергликемия существенно увеличивает сердечно-сосудистый риск. Смертность от инфаркта миокарда и нарушений церебрального кровотока у пациентов с СД2 в несколько раз превышает среднепопуляционную. Таким образом, борьба с гипергликемией представляется ключевым аспектом управления осложнениями СД2. Большинство пациентов не достигают индивидуальных целей гликемического контроля на монотерапии, вследствие чего в настоящее время преимущество отдают ранней интенсификации сахароснижающей терапии. Важная клиническая задача – своевременное назначение эффективных, безопасных и доступных препаратов второй линии сахароснижающей терапии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; интенсификация терапии; сердечно-сосудистые осложнения; гликлазид модифицированного высвобождения

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Семикова Г.В., Халимов Ю.Ш. Интенсификация терапии сахарного диабета 2 типа: новые акценты традиционных подходов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 63–71. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-63-71
Статья поступила в редакцию 19.09.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Intensification of type 2 diabetes therapy: new accents of traditional approaches

Semikova G.V.,
Khalimov Yu.Sh.

First Pavlov St. Petersburg State Medical University, 197022, St. Petersburg, Russian Federation

Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is a common disease, the consequences and complications of which lead to death of thousands. Chronic hyperglycemia significantly increases cardiovascular risk. Mortality from myocardial infarction and cerebral blood flow disorders in patients with T2DM is several times higher than the population average. Thus, controlling hyperglycemia appears to be a key aspect of managing the complications of T2DM. Most patients do not achieve individual goals of glycemic control on monotherapy, as a result of which early intensification of hypoglycemic therapy is currently preferred. An important clinical task is the timely administration of effective, safe and affordable second-line hypoglycemic therapy.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; therapy intensification; cardiovascular complications; gliclazide modified release

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Semikova G.V., Khalimov Yu.Sh. Intensification of type 2 diabetes therapy: new emphasis of traditional approaches. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 63–71. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-63-71 (in Russian)
Received 19.09.2023. **Accepted** 16.10.2023.

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) – заболевание, которое нередко приводит к развитию и усугублению сердечно-сосудистых заболеваний, повышая риск смерти пациентов в 2–5 раз даже при отсутствии артериальной гипертензии, дислипидемии и других значимых факторов риска.

Ключевой фактор риска развития и прогрессирования осложнений СД2 – хроническая гипергликемия, и именно на устранение негативных влияний этого фактора традиционно направлена лечебная тактика. Глюкозоцентрическая модель сегодня не противопоставляется кардиоцентрической (основная цель которой – снижение частоты сердечно-сосудистых осложнений и улучшение прогноза), а скорее дополняет ее за счет указания на необходимость эффективного управления гликемией с первых дней заболевания. В ряде крупных рандомизированных исследований установлено, что частота развития как микрососудистых (диабетическая нефропатия и ретинопатия), так и макрососудистых [инфаркт миокарда (ИМ), ишемический инсульт] осложнений зависит от качества контроля гликемии, а гликированный гемоглобин (HbA1c) служит их независимым предиктором. Эти данные оказались верны как для пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1; исследование DCCT), так и для пациентов с СД2 (UKPDS, ADVANCE, STENO-2) [1].

Влияние гликемического контроля на развитие осложнений сахарного диабета 2 типа

Подробный анализ исследований последних лет, посвященных влиянию интенсивной сахароснижащей терапии на сердечно-сосудистый риск, указывает на значимый эффект удовлетворительного контроля гликемии именно в дебюте заболевания. Предполагают, что подобные результаты могут быть частично обусловлены феноменом «метаболической памяти», которую в настоящее время определяют как сохранение эффекта предшествующего гликемического контроля на развитие и прогрессирование сосудистых осложнений при СД [2]. Исследование DCCT (от англ. Diabetes Control and Complications Trial, *n*=1441) выполнено на пациентах с СД1; интенсификация сахароснижающей терапии сопровождалось снижением риска развития и прогрессирования сосудистых осложнений. В продолжение данного исследования проведено другое – EDIC (от англ. Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications, *n*=1217), в котором было установлено, что даже через 17 лет в группе интенсивного лечения сердечно-сосудистые осложнения развивались на 57% реже [3].

Наиболее подробным и долгосрочным наблюдением, описывающим клиническую значимость положительной «метаболической памяти» у пациентов с СД2, можно считать исследование UKPDS (от англ. United Kingdom Prospective Diabetes Study, 1977–1997) и его продолжение (UKPDS-ptm, +10 лет к исходному периоду наблюдения). Особенностью данного исследования было то обстоятельство, что включенные пациенты с впервые выявленным СД2 (*n*=4209, средний возраст 53 года) еще не имели сердечно-сосудистых осложнений. После включения пациенты были рандомизированы в группу интенсивной терапии [метформин, *n*=342; препараты сульфонилмочевины (ПСМ) или инсулин, *n*=2729] либо в группу монотерапии диетой (*n*=1138, на момент проведения исследования диетотерапию считали допустимым методом лечения). По результатам основного исследования в группе интенсивной терапии уровень HbA1c был значимо ниже, чем в группе сравнения (7,0 и 7,9% соответственно), что оказалось ассоциировано со снижением риска развития микрососудистых осложнений на 25%. Снижение расчетного уровня HbA1c на 1% приводило к уменьшению частоты развития ИМ на 14%, а общей летальности – на 21%, в то время как его повышение на 1%, напротив, было ассоциировано с увеличением сердечно-сосудистой заболеваемости на 18% [4]. В течение последующих 10 лет наблюдение за пациентами было продолжено в рамках исследования UKPDS-ptm. При сопоставимом уровне HbA1c, составлявшем около 8% у пациентов обеих групп, у исходно получавших интенсивную терапию риск развития микрососудистых осложнений оставался ниже, чем в группе сравнения [5].

Известно, что развитие микрососудистых осложнений при СД более специфично и лучше поддается профилактике с помощью гликемического контроля по сравнению с макрососудистыми событиями. Вместе с тем в условиях хронической гипергликемии активируются патологические механизмы, увеличивающие сердечно-сосудистый риск. Так, у пациентов с СД более выражены проявления окислительного стресса, клетки и ткани повреждаются конечными продуктами гликирования, что продолжается длительное время даже после нормализации гликемии и усиливает проявления эндотелиальной дисфункции.

Большое значение имеют изменения липидного спектра крови: в условиях инсулинорезистентности происходит формирование «атерогенной триады», включающей гипертриглицеридемию, снижение уровня протективных липопротеинов высокой плотности и повышение содержания липопротеинов низкой плотности. В свою очередь, гликированные липопротеины хуже распознаются клетками печени, медленнее выводятся из метаболизма и быстрее накапливаются в сосудистой стенке вследствие повышения ее проницаемости.

Особенность формирования атеросклеротических бляшек при СД – их множественность, относительная нестабильность и склонность к циркулярному распространению в просвете сосуда, что создает предпосылки для быстрого прогрессирования поражения крупных сосудов. Известно, что распространенность ишемической болезни сердца у пациентов с СД2 в 2–4 раза превышает средний показатель в популяции. По данным исследования INTERHEART, СД является более значимым фактором риска, чем артериальная гипертензия [6].

Течение СД2 у пациентов с уже подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями было изучено в исследованиях ACCORD (от англ. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) и VADT (от англ. Veterans Affairs Diabetes Trial). Оба исследования выполняли на пожилых пациентах (средний возраст 60 и 62 года соответственно) с длительным анамнезом СД2 (более 10 лет) и исходно неудовлетворительным контролем гликемии (содержание HbA1c в исследовании ACCORD составляло 8,1%, в исследовании VADT – 9,4%). Сердечно-сосудистые заболевания исходно выявлены у 35 и 40% пациентов соответственно. В обоих исследованиях сформированы группы интенсивной терапии, на фоне применения которой пациенты достигали и стремились поддерживать уровень HbA1c ≤6% в течение 3 (ACCORD) или 5 лет (VADT).

В конце исследования оценивали развитие хронических осложнений СД2, полученные результаты сравнивали с результатами пациентов группы стандартной терапии. Согласно полученным данным, у пожилых пациентов с длительным анамнезом СД2 в условиях исходной гипергликемии достижение и длительное поддержание «строгих» значений HbA1c не продемонстрировало способности повлиять на развитие макрососудистых осложнений. Помимо этого, у пациентов с имеющимися сердечно-сосудистыми осложнениями даже достижение нормогликемии не способствовало значимому улучшению прогноза [7, 8].

Главный вывод, который был сделан при первичном анализе полученных результатов, заключался в том, что интенсивный контроль гликемии у больных СД2 высокого или очень высокого сердечно-сосудистого риска менее эффективен, чем у пациентов группы «первичной профилактики», и даже может ухудшить прогноз в связи с негативным влиянием интенсивной фармакотерапии в виде повышения риска гипогликемий, нарастания массы тела, а также ухудшения течения сердечной недостаточности на фоне приема тиазолидиндионов, которые назначали большей части пациентов в исследовании ACCORD.

В определенной мере эту концепцию поддерживают результаты исследования ADVANCE (от англ. Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation), проводившегося в 215 центрах 20 стран мира с участием пациентов с исходным анамнезом осложнений СД2 (*n*=11140, средний возраст 66 лет, длительность СД2 составила около 8 лет). Было установлено, что у пациентов с уже сформировавшимися осложнениями СД2 интенсивный контроль гликемии, хотя и не приводил к значимому снижению риска крупных сердечно-сосудистых событий, однако не ухудшал клинический прогноз пациентов в группе интенсивного лечения, получавших гликлазид модифицированного высвобождения (МВ). Эти данные были подтверждены в постинтервенционном наблюдении ADVANCE-ON, где также выявлено снижение частоты достижения терминальной стадии заболевания почек на 46% у пациентов в группе, получавшей оригинальный гликлазид МВ (Диабетон МВ®) [9].

В настоящее время у пациентов, имеющих высокий или очень высокий сердечно-сосудистый риск, в качестве приоритетных препаратов рекомендовано использовать агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, которые относятся к препаратам так называемой болезнь-модифицирующей терапии, так как воздействуют на ключевые звенья кардиоренометаболического континуума. Данная позиция отражена и в Алгоритмах специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (2023): «Пациентам с ассоциированными сердечно-сосудистыми заболеваниями рекомендовано использование в составе сахароснижающей терапии агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 или ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, обладающих доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами, с целью снижения сердечно-сосудистых и почечных рисков. Потенциал снижения сердечно-сосудистого риска для двух групп препаратов оценивается как примерно сопоставимый» [10]. Тем не менее важно отметить, что применение препаратов «новых» классов в основном используют в виде комбинированной терапии с другими классами сахароснижающих препаратов [метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4), ПСМ, тиазолидиндионы] для поддержания устойчивого гликемического контроля с целью более эффективного снижения риска микро- и макрососудистых осложнений.

Роль клинической инерции в развитии хронических осложнений сахарного диабета 2 типа

Достижение и поддержание нормогликемии с момента дебюта заболевания, а также возможность применения препаратов с доказанными сердечно-сосудистыми преимуществами позволяют снять бремя неизбежного кардиоваскулярного риска и делают возможной профилактику микро- и макрососудистых осложнений у пациентов с СД. Известно, что определенные сахароснижающие препараты обладают влиянием на различные компоненты патогенеза «метаболической памяти» и обладают дополнительными преимуществами в профилактике сосудистых осложнений, в частности метформин способен блокировать образование необратимых продуктов гликирования, а гликлазид МВ способен нивелировать токсическое действие гипергликемии на эндотелий сосудов [11]. Тем не менее главным фактором в управлении хроническими осложнениями СД по-прежнему остается своевременное достижение и поддержание гликемического контроля.

В условиях реальной клинической практики раннее достижение нормогликемии представляется затруднительным. Как правило, первичное обращение за медицинской помощью бывает несвоевременным, поскольку СД2 в дебюте не имеет специфических клинических проявлений, нередко его выявляют случайно при проведении обследований по поводу коморбидной патологии. Таким образом, на момент установления диагноза у пациента, как правило, уже есть стойкая гипергликемия. Кроме того, на контроль гликемии при СД2 существенно влияет ожирение, важность лечения которого часто недооценивают не только пациенты, но и лечащие врачи.

Важным фактором управления гликемией служит своевременная интенсификация сахароснижающей терапии, которая ограничивается и клинической инерцией, и несвоевременными визитами пациентов к врачу, вследствие чего периоды утраты контроля над гликемией затягиваются на месяцы и даже годы. Отсутствие контроля гликемии с момента дебюта СД2, а также вариабельность гликемии вследствие несвоевременной интенсификации сахароснижающей терапии приводят к «дисгликемическому наследию» в виде осложнений СД. Стратегия назначения препарата второй линии лишь при утрате гликемического контроля является несовершенной с точки зрения метаболической памяти: каждый эпизод гипергликемии приводит к окислительному стрессу, накоплению конечных продуктов гликирования и усугублению глюкозотоксичности. В работах A. Zafar и K. Khunti показано, что в реальной клинической практике рекомендации по интенсификации существенно запаздывают: при уровне HbA1c >8% пациенты получают монотерапию более 1,8 года, а среднее время получения двойной сахароснижающей терапии при аналогичном уровне HbA1c – 6,9 года (рис. 1) [12, 13].

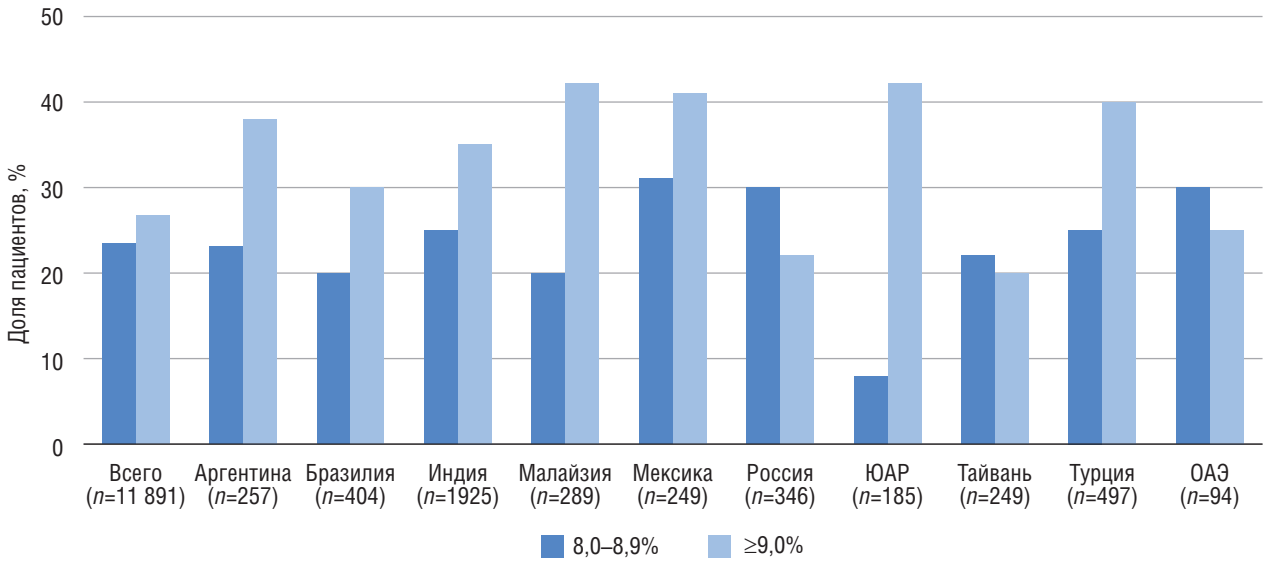


Рис. 1. Доля пациентов с уровнем гликированного гемоглобина >8% на момент назначения сахароснижающего препарата второй линии
ЮАР – Южно-Африканская республика; ОАЭ – Объединенные Арабские Эмираты. Адаптировано по [12].

Отложенная интенсификация сахароснижающей терапии оказывает негативный эффект на прогрессирование микрососудистых осложнений. Так, в ретроспективном исследовании S. Osataphan и соавт. (*n*=98) время до начала прогрессирования диабетической ретинопатии у пациентов с СД2 в случае несвоевременной интенсификации было значимо меньше, а скорректированная частота прогрессирования данного осложнения выше в 4,9 раза [14].

Таким образом, профилактика хронических осложнений СД при старте с монотерапии недостаточно эффективна в связи с недостижением многими пациентами целевых значений гликемии.

Крупное многоцентровое исследование DISCOVER (*n*=15992), проводившееся в 38 странах мира, было посвящено оценке хронических осложнений СД2 на момент назначения препарата второй линии. Включенные пациенты были среднего возраста (57,2 года), имели избыточную массу тела (индекс массы тела 29,1 кг/м^2), длительность заболевания составила 4,1 года (1,9–7,9 года), уровень HbA1c на момент начала исследования – 8,0%. У большей части пациентов основой терапии был метформин (56,8% пациентов), другие пациенты получали ПСМ или иДПП-4 (в зависимости от региона). После стандартизации по возрасту и полу распространенность микрососудистых осложнений СД2 составила 17,9% (данные от центров-участников из России указывают на значение 37,3%). Макрососудистые осложнения выявлены у 9,2% пациентов (в странах Европы – до 18,8%, данные от центров-участников из России – 41,6%), основная форма – ишемическая болезнь сердца. Таким образом, при средней длительности СД2 4,1 года у значительной части пациентов с неудовлетворительным контролем гликемии уже были как микрососудистые, так и макрососудистые осложнения [15].

Важность своевременной интенсификации терапии была подтверждена в 5-летнем исследовании VERIFY (*n*=2001, средний возраст пациентов 54 года), где пациенты, получавшие раннюю комбинированную терапию комбинацией метформин + вилдаглиптин, удерживали гликемический контроль в среднем на 2 года дольше, чем пациенты на монотерапии метформином [16].

В целом взаимосвязь гликемического контроля и развития хронических осложнений у больных СД2 может быть представлена, как показано на рис. 2.

С учетом длительного периода бессимптомной гипергликемии на момент дебюта заболевания и постепенной утраты гликемической эффективности на монотерапии формирование диабетических осложнений можно считать закономерным для большинства больных СД2. Таким образом, своевременная интенсификация сахароснижающей терапии – важная задача лечения СД2, целью которой является снижение риска микро-, макроангиопатий, а также улучшение клинического прогноза пациентов.

Современные подходы к интенсификации сахароснижающей терапии

В условиях позднего обращения к врачу, клинической инертности, возможного несоблюдения пациентом диетических рекомендаций и усилий по коррекции массы тела необходимость назначения комбинированной терапии с момента дебюта заболевания становится очевидной. Акцент на важности данного аспекта сделан в современных клинических рекомендациях: «у части пациентов в дебюте СД2 и при отсутствии ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний, хронической сердечной недостаточности и хронической болезни почек ранняя комбинированная терапия может обеспечить дополнительные преимущества по долгосрочному удержанию гликемического контроля» [10].

В настоящее время происходит сдвиг парадигмы сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 в пользу использования на старте ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1

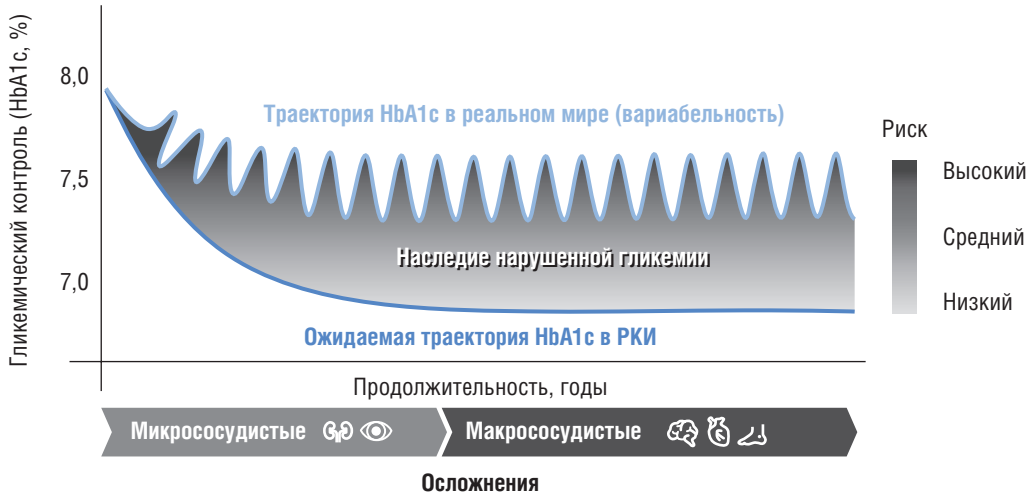


Рис. 2. Взаимосвязь гликированного гемоглобина (HbA1c) и риска осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа
Адаптировано по [12].

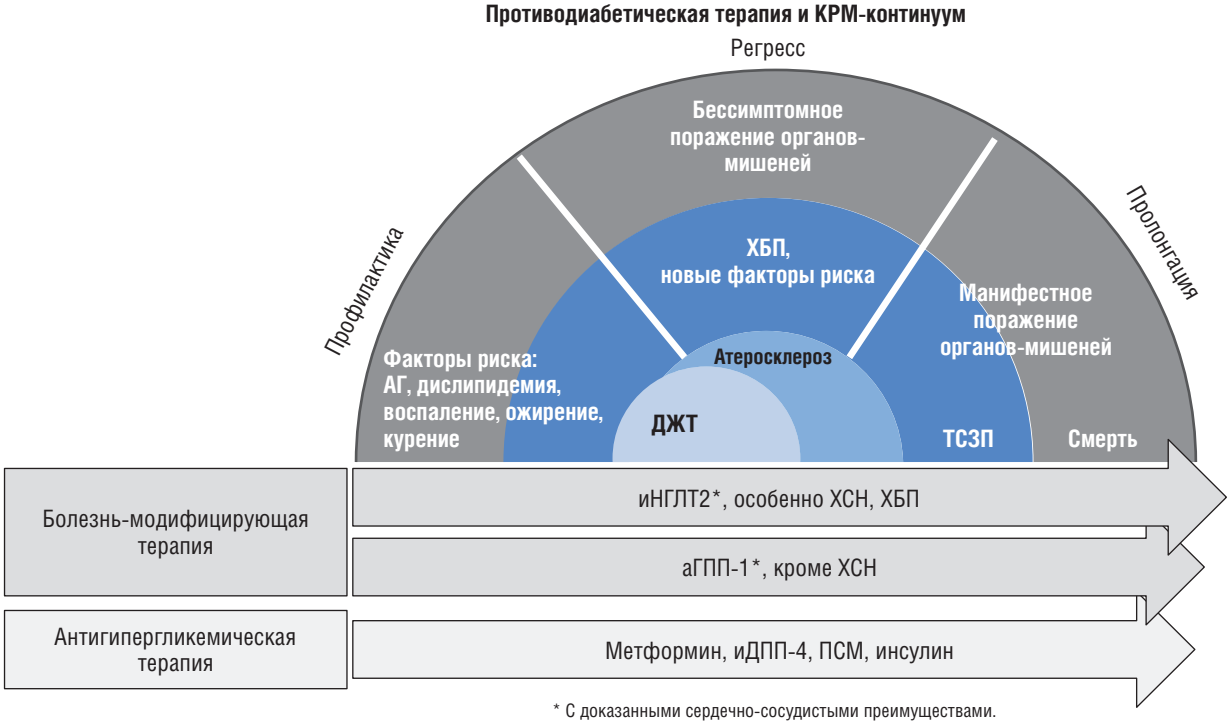


Рис. 3. Антигипергликемическая и болезнь-модифицирующая терапия у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа
АГ – артериальная гипертензия; ДЖТ – дисфункция жировой ткани; ХБП – хроническая болезнь почек; ТСЗП – терминальная стадия заболевания почек; иНГЛТ-2 – ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа; ХСН – хроническая сердечная недостаточность; аГПП-1 – агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1; иДПП-4 – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа; ПСМ – препараты сульфонилмочевины; КРМ – кардиоренометаболический континуум.

(аГПП-1) с доказанными кардиопротективными и нефропротективными свойствами, как правило, в комбинации с метформином – доступным и безопасным препаратом, обладающим высокой эффективностью и рядом плейотропных эффектов (рис. 3). Следует отметить, что наличие органопротективных эффектов новых препаратов не дает дополнительных преимуществ в достижении и поддержании длительного контроля гликемии, и у многих пациентов остается актуальным вопрос об интенсификации терапии с целью предотвращения осложнений заболевания.

С другой стороны, у пациентов без ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний или патологии почек выбор препаратов, которые можно добавить к метформину, должен быть основан на аналогичных критериях эффективности, безопасности и доступности при соблюдении важного требования: препарат должен обладать отличным от метформина механизмом действия. Традиционно наиболее часто назначаемыми классами препаратов для комбинированной терапии уже много лет служат ПСМ и иДПП-4. Так, в ретроспективном анализе K. Khunti и соавт., включавшем 10 256 больных СД2, ПСМ в дополнение к метформину получали 40,9% пациентов, а иДПП-4 – 30,7% [17]. Согласно данным Федерального регистра сахарного диабета (ФГБУ НМИЦ эндокринологии Минздрава России, 2023), в Российской Федерации ПСМ в двойной комбинации получают более 71% пациентов, тогда как трехкомпонентные схемы сахароснижающей терапии включают ПСМ практически

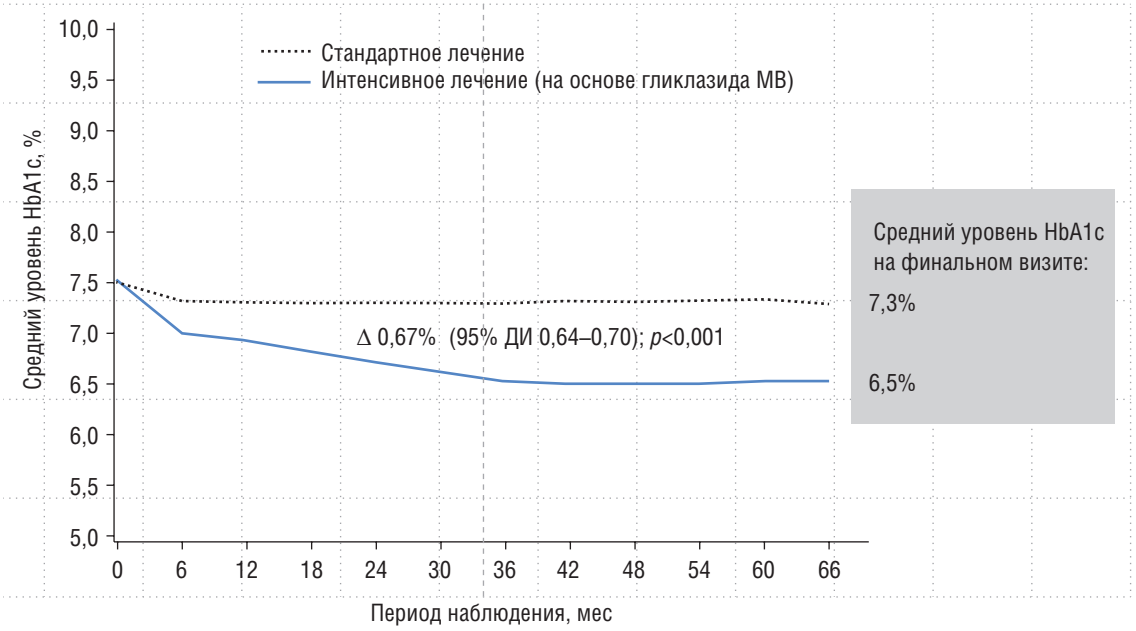


Рис. 4. Динамика уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) в исследовании ADVANCE
МВ – модифицированное высвобождение; ДИ – доверительный интервал. Адаптировано по [9].

в 85% случаев. В структуре монотерапии ПСМ занимают 2-е место после метформина – их получает каждый 5-й пациент.

Эффективность ПСМ не подлежит сомнению. Современные представители данного класса даже в монотерапии обладают выраженным сахароснижающим эффектом. Так, упоминавшееся ранее исследование ADVANCE указывает на высокую эффективность гликлазида МВ в управлении гликемией. Уровень HbA1c, который у обследованных исходно составлял 7,48%, к концу исследования в группе интенсивной терапии, получавшей гликлазид МВ, оказался существенно ниже, чем в группе стандартной терапии (6,53 и 7,3% соответственно; рис. 4) [9].

В исследовании F. Zaccardi и соавт. [18] оценивали сравнительную эффективность ПСМ (гликлазид МВ) по отношению к иДПП-4 (ситаглиптин) в качестве терапии второй линии. В исследование были включены 6686 пациентов (средний возраст 63,2 года, индекс массы тела 31 кг/м^2) с неудовлетворительным контролем гликемии: исходный уровень HbA1c превышал 8%. В течение 1-го года терапии было установлено, что вероятность достижения уровня HbA1c ≤7% в группе пациентов, получавших гликлазид МВ, оказалась на 35% больше, чем при лечении ситаглиптином, причем достигнутые различия сохранялись и после 1-го года терапии. Вероятность достижения целевого уровня HbA1c ≤6,5% в группе пациентов, получавших гликлазид МВ, также была на 51% выше, чем в группе пациентов на терапии ситаглиптином. Важно отметить, что достоверных межгрупповых различий по частоте гипогликемических эпизодов выявлено не было.

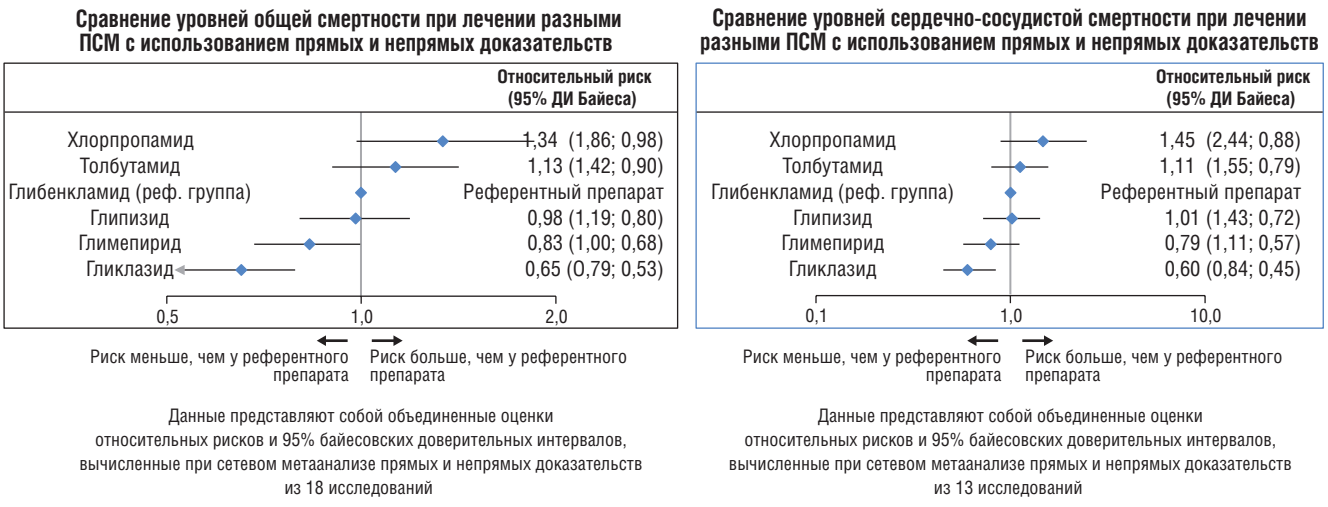
Вопросы безопасности терапии ПСМ, особенно риски гипогликемии, весьма актуальны и требуют отдельного обсуждения. Вероятно, в настоящее время этот класс сахароснижающих препаратов наиболее неоднороден как по частоте развития гипогликемических состояний, так и по влиянию на сердечно-сосудистую систему. Частота гипогликемий напрямую зависит от обратимости связывания препарата с рецепторами SUR-1, расположенными на β-клетках поджелудочной железы. Необратимое связывание, характерное для глибенкламида и глимепирида, требует аккуратного подбора дозы во избежание гипогликемии. В свою очередь, обратимое связывание гликлазида с рецепторами SUR-1 приводит к уменьшению времени воздействия на β-клетку, предотвращая гиперсекрецию инсулина и не приводя к гипогликемиям. Согласно J. Tayek, среди всех ПСМ применение гликлазида ассоциировано с наименьшей частотой гипогликемических состояний – 4,6% (для сравнения, глибенкламид – 11,6%) [19]. Согласно данным S. Al Sifri и соавт., частота симптоматических гипогликемий при применении гликлазида в период ограничений по питанию (например, во время священного месяца Рамадан в исламских регионах) оказалась сопоставима с ситаглиптином [20].

Отдельного внимания заслуживают особенности высвобождения препарата: наличие гидрофильной матрицы, характерной для оригинального гликлазида МВ, способствует более постепенному, беспиковому действию препарата, что дополнительно снижает вероятность развития гипогликемий.

Неоднородность влияния ПСМ на сердечно-сосудистую систему у больных СД2 обусловлена как неодинаковым риском тяжелых гипогликемий, так и их различной способностью связываться с SUR 2A и SUR 2B на кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках сосудистой стенки. В метаанализе S.H. Simpson и соавт. [21] рассматривали сердечно-сосудистую безопасность различных представителей класса ПСМ. Согласно полученным данным, гликлазид и глимепирид ассоциировались с более низким риском смерти от любой причины и сердечно-сосудистой смерти по сравнению с глибенкламидом (рис. 5).

Заключение

Таким образом, ПСМ на сегодняшний день по-прежнему актуальны и служат широко используемым классом препаратов в комбинированной терапии СД2. «Деликатное» усиление секреторного потенциала β-клетки, обеспечиваемое гликлазидом МВ, можно использовать с целью своевременной интенси-



• Гликлазид и глимепирид ассоциировались с более низким риском смерти от любой причины и сердечно-сосудистой смерти, по сравнению с глибенкламидом

Рис. 5. Сердечно-сосудистая и общая смертность в зависимости от класса производных сульфонилмочевины (ПСМ)
ДИ – доверительный интервал; адаптировано по [21].

фикации терапии для достижения хорошего гликемического контроля с самого начала заболевания, что ассоциировано со снижением риска хронических осложнений СД2. В условиях современной парадигмы раннего управления гликемией профилактика сердечно-сосудистых событий является не только возможным, но и обязательным компонентом лечения пациентов с СД2.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Семикова Галина Владимировна (Galina V. Semikova)* – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: Semikovagv@yandex.ru
http://orcid.org/0000-0003-0791-4705
Халимов Юрий Шавкатович (Yuriy Sh. Khalimov) – доктор медицинских наук, профессор, главный эндокринолог Комитета по здравоохранению Правительства Санкт-Петербурга, заведующий кафедрой терапии факультетской с курсом эндокринологии, кардиологии с клиникой им. Г.Ф. Ланга ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России, Санкт-Петербург, Российская Федерация
E-mail: yushkha@gmail.com
http://orcid.org/0000-0002-7755-7275

ЛИТЕРАТУРА

1. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art // Mol. Metab. 2021. Vol. 46. Article ID 101102.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Феномен «метаболической памяти» в прогнозировании риска развития сосудистых осложнений при сахарном диабете // Терапевтический архив. 2015. № 10. С. 4–10.
3. Nathan D.M.; for the DCCT/EDIC Research group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview // Diabetes Care. 2014. Vol. 37. P. 9–16.
4. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A. et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study // BMJ. 2000. Vol. 321, N 7258. P. 405–412.
5. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359. P. 1577–1589.
6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S. et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study // Lancet. 2004. Vol. 364, N 9438. P. 937–952.
7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, N 24. P. 2545–2559. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743
8. Duckworth W., Abraira C., Moritz T. et al.; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2009. Vol. 360. P. 129–139.
9. ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S. et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 358, N 24. P. 2560–2572. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987
10. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. Москва, 2023. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042
11. Corgnali M., Piconi L., Ihnat M., Ceriello A. Evaluation of gliclazide ability to attenuate the hyperglycaemic «memory» induced by high glucose in isolated human endothelial cells // Diabetes Metab. Res. Rev. 2008. Vol. 24. P. 301–309.
12. Khunti K., Seidu S. Therapeutic inertia and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes // Diabetes Care. 2019. Vol. 42, N 3. P. 349–351. DOI: https://doi.org/10.2337/dci18-0030
13. Zafar A., Stone M.A., Davies M.J., Khunti K. Acknowledging and allocating responsibility for clinical inertia in the management of type 2 diabetes in primary care: a qualitative study // Diabet. Med. 2015. Vol. 32, N 3. P. 407–413. DOI: https://doi.org/10.1111/dme.12592
14. Osataphan S., Chalermchai T., Ngaosuwan K. Clinical inertia causing new or progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a retrospective cohort study //

* *Автор для корреспонденции.*

J. Diabetes. 2017. Vol. 9, N 3. P. 267–274. DOI: https://doi.org/10.1111/1753-0407.12410; PMID: 27092709.

15. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z. et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Response by Kosiborod et al to letters regarding article «Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)» // Circulation. 2018. Vol. 137, N 9. P. 989–991. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031847; PMID: 29483180.

16. Matthews D.R., Paldánius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S.; VERIFY Study Group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial // Lancet. 2019. Vol. 394, N 10 208. P. 1519–1529. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2; PMID: 31542292.

17. Khunti K., Godec T.R., Medina J. et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20, N 2. P. 389–399. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13083;. PMID: 28817227; PMCID: PMC 5813147.

18. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V. et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release vs sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22, N 12. P. 2417–2426. https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.14169

19. Tayek J. SUR receptor activity vs incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics // Diabetes Obes. Metab. 2008. Vol. 10, N 11. P. 1128–1130. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00928.x

20. Al Sifri S., Basiounny A., Echtay A. et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial // Int. J. Clin. Pract. 2011. Vol. 65, N 11. P. 1132–1140. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02797.x

21. Simpson S.H., Lee J., Choi S., Vandermeer B., Abdelmoneim A.S., Featherstone T.R. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2015. Vol. 3, N 1. P. 43–51.

REFERENCES

1. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Mol Metab. 2021; 46: 101102.

2. Dedov I.I., Shestakova M.V. The phenomenon of «metabolic memory» in predicting the risk of vascular complications in diabetes mellitus. Terapevticheskiy arkhiv [Therapeutic Archive]. 2015; (10): 4–10. (in Russian)

3. Nathan D.M.; for the DCCT/EDIC Research group. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. Diabetes Care. 2014; 37: 9–16.

4. Stratton I.M., Adler A.I., Neil H.A., et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. BMJ. 2000; 321 (7258): 405–12.

5. Holman R.R., Paul S.K., Bethel M.A., Matthews D.R., Neil H.A. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 359: 1577–89.

6. Yusuf S., Hawken S., Ounpuu S., et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004; 364 (9438): 937–52.

7. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group; Gerstein H.C., Miller M.E., et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358 (24): 2545–59. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743

8. Duckworth W., Abraira C., Moritz T., et al.; for the VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009; 360: 129–39.

9. ADVANCE Collaborative Group; Patel A., MacMahon S., et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358 (24): 2560–72. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987

10. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. In: I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov (eds). 11th issue. Moscow, 2023. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042 (in Russian)

11. Corgnali M., Piconi L., Ihnat M., Ceriello A. Evaluation of gliclazide ability to attenuate the hyperglycaemic «memory» induced by high glucose in isolated human endothelial cells. Diabetes Metab Res Rev. 2008; 24: 301–9.

12. Khunti K., Seidu S. Therapeutic inertia and the legacy of dysglycemia on the microvascular and macrovascular complications of diabetes. Diabetes Care. 2019; 42 (3): 349–51. DOI: https://doi.org/10.2337/dci18-0030

13. Zafar A., Stone M.A., Davies M.J., Khunti K. Acknowledging and allocating responsibility for clinical inertia in the management of type 2 diabetes in primary care: a qualitative study. Diabet Med. 2015; 32 (3): 407–13. DOI: https://doi.org/10.1111/dme.12592

14. Osataphan S., Chalermchai T., Ngaosuwan K. Clinical inertia causing new or progression of diabetic retinopathy in type 2 diabetes: a retrospective cohort study. J Diabetes. 2017; 9 (3): 267–74. DOI: https://doi.org/10.1111/1753-0407.12410; PMID: 27092709.

15. Kosiborod M., Cavender M.A., Fu A.Z., et al.; CVD-REAL Investigators and Study Group. Response by Kosiborod et al to letters regarding article «Lower risk of heart failure and death in patients initiated on sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors versus other glucose-lowering drugs: the CVD-REAL study (comparative effectiveness of cardiovascular outcomes in new users of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors)». Circulation. 2018; 137 (9): 989–91. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031847 PMID: 29483180.

16. Matthews D.R., Paldánius P.M., Proot P., Chiang Y., Stumvoll M., Del Prato S.; VERIFY Study Group. Glycaemic durability of an early combination therapy with vildagliptin and metformin versus sequential metformin monotherapy in newly diagnosed type 2 diabetes (VERIFY): a 5-year, multicentre, randomised, double-blind trial. Lancet. 2019; 394 (10 208): 1519–29. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2; PMID: 31542292.

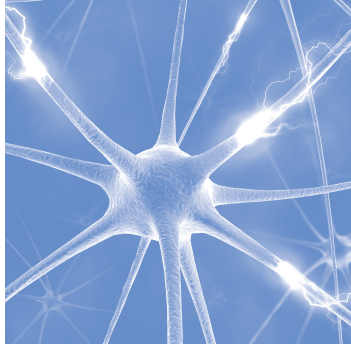
17. Khunti K., Godec T.R., Medina J., et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (2): 389–99. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13083; PMID: 28817227; PMCID: PMC 5813147.

18. Zaccardi F., Jacquot E., Cortese V., et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release vs sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. Diabetes Obes Metab. 2020; 22 (12): 2417–26. https://dom-pubs.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/dom.14169

19. Tayek J. SUR receptor activity vs incidence of hypoglycaemia and cardiovascular mortality with sulphonylurea therapy for diabetics. Diabetes Obes Metab. 2008; 10 (11): 1128–30. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2008.00928.x

20. Al Sifri S., Basiounny A., Echtay A., et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. Int J Clin Pract. 2011; 65 (11): 1132–40. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02797.x

21. Simpson S.H., Lee J., Choi S., Vandermeer B., Abdelmoneim A.S., Featherstone T.R. Mortality risk among sulfonylureas: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015; 3 (1): 43–51.



Роль и место дулаглутида в управлении сахарным диабетом 2 типа

Аметов А.С.[1],
Анциферова Д.М.[1, 2],
Пьяных О.П.[1, 3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения г. Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация
[3] Клиника Hadassah Medical Moscow – официальный филиал израильского госпиталя Hadassah, 121205, г. Москва, Российская Федерация

Разрушительные макро- и микрососудистые осложнения сахарного диабета приводят к увеличению смертности, потере зрения, почечной недостаточности и общему снижению качества жизни. Появление агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) стало прорывом в лечении пациентов с сахарным диабетом (СД) 2-го типа. Разнонаправленные плейотропные эффекты арГПП-1 позволяют отнести их к болезнь-модифицирующим препаратам в лечении СД 2-го типа. При выборе арГПП-1 необходимо учитывать, что дулаглутид – эффективный и удобный в применении сахароснижающий препарат, который приводит к выраженному и устойчивому снижению массы тела и оказывает кардиопротективное действие, способствуя как вторичной, так и первичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; дулаглутид; антидиабетическое действие; кардиопротективное действие; удобство применения; портрет пациента

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов. Обзор публикаций по теме статьи, написание текста, обработка, анализ и интерпретация данных, утверждение рукописи для публикации – Аметов А.С., Пьяных О.П.; написание текста и оформление статьи, обзор публикаций по теме статьи – Анциферова Д.М.

Для цитирования: Аметов А.С., Анциферова Д.М., Пьяных О.П. Роль и место дулаглутида в управлении сахарным диабетом 2 типа // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 72–77. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-72-77
Статья поступила в редакцию 23.10.2023. **Принята в печать** 22.11.2023.

Role and place of dulaglutide in type 2 diabetes mellitus management

Ametov A.S.[1],
Antsiferova D.M.[1, 2],
Pyanykh O.P.[1, 3]

[1] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation
[2] Endocrinology Dispensary of the Moscow Health Department, 119034, Moscow, Russian Federation

Destructive macro- and microvascular complications of diabetes mellitus lead to an increase of mortality, loss of vision, kidney failure and a an overalldecrease in quality of life. The appearance of GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RAs) has become a breakthrough in the treatment of patients with type 2 diabetes. The multidirectional pleiotropic effects of GLP-1 RAs make it possible to classify them as disease-modifying drugs in the treatment of type 2 diabetes. Dulaglutide is an effective and easy-to-use hypoglycemic drug that leads to a pronounced and sustained weight loss and has a cardioprotective effect, contributing to both secondary and primary prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; dulaglutide; antidiabetic effect; cardioprotective effect; ease of use; patient profile

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Contribution. Thematic publications reviewing, writing of the article, data processing, analysis and interpretation, approval of the manuscript for publication – Ametov A.S., Pyanykh O.P.; writing the text and design of the article, thematic publications reviewing – Antsiferova D.M.

For citation: Ametov A.S., Antsiferova D.M., Pyanykh O.P. Role and place of dulaglutide in type 2 diabetes mellitus management. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 72–7. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-72-77 (in Russian)
Received 23.10.2023. **Accepted** 22.11.2023.

Сахарный диабет (СД) – одно из наиболее быстро распространяющихся заболеваний во всем мире. По прогнозам Международной диабетической федерации, к 2045 г. оно затронет 783 млн взрослых. Доминирует СД 2-го типа (СД2), доля которого среди всех форм диабета составляет 90–95% [1]. Разрушительные макрососудистые [сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ)] и микрососудистые (диабетические нефропатия, ретинопатия и невропатия) осложнения СД приводят к увеличению смертности, потере зрения, почечной недостаточности и общему снижению качества жизни [2–4].

Несмотря на то обстоятельство, что точные механизмы повреждения сосудов, вызванного гипергликемией, сложны и до конца не изучены, считается, что высокие уровни внутриклеточной глюкозы реализуют несколько механизмов индукции эндотелиальной дисфункции при СД, включая активацию сигнальных реакций протеинкиназы С, метаболических путей гексозамина и полиолов [5]. Кроме того, повреждение сосудов может происходить посредством негликемических механизмов, некоторые из них также бывают сопутствующими заболеваниями при СД2, такими как ожирение и гипертоническая болезнь, что еще больше усложняет диагностику и своевременное лечение сосудистых осложнений, вызванных глюкозотоксичностью [6].

СД2 характеризуется множественными патофизиологическими нарушениями [7], в связи с чем его терапия требует многофакторного поведенческого и фармакологического лечения для предотвращения или замедления осложнений и поддержания качества жизни. Сюда входит контроль уровня глюкозы в крови, массы тела, факторов риска ССЗ, сопутствующих заболеваний и осложнений [8].

Пациенты с СД2 подвергаются очень высокому риску микрососудистых осложнений, а частота инфаркта миокарда (ИМ) и инсульта увеличивается в 2–3 раза по сравнению с людьми, не страдающими СД [9]. Следует отметить, что макрососудистые осложнения становятся основной причиной смертности: ИМ и инсульт составляют 80% всех смертей пациентов с СД2 [10].

По этой причине при выборе препаратов для нормализации уровня глюкозы у пациентов с СД2 важно, чтобы препарат не усугублял, а, напротив, снижал факторы сердечно-сосудистого риска, ССЗ и смертность [9].

Современные подходы к осложнениям СД не обращают эти процессы вспять, а полагаются почти исключительно на несовершенные попытки предотвратить прогрессирование уже развившейся патологии [6]. В то же время достижение рекомендуемых целевых показателей гликемии приводит к существенному и устойчивому уменьшению возникновения и прогрессирования микрососудистых осложнений [11, 12], поэтому раннее вмешательство имеет большое значение [13].

В настоящее время известно, что два класса сахароснижающих препаратов [агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) и ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа] продемонстрировали заметное снижение относительного риска смертности, связанного с наличием атеросклеротических ССЗ (АССЗ) и хронической болезни почек (ХБП), по-видимому, благодаря как глюкозозависимым, так и глюкозонезависимым механизмам [14–16]. Доказаны преимущества арГПП-1 для пациентов из группы высокого риска с АССЗ, сердечной недостаточностью (СН) или ХБП [17].

Препараты из группы арГПП-1 оказывают плейотропное действие и влияют на различные биохимические процессы в организме. Лекарственные средства данной группы усиливают глюкозозависимую секрецию инсулина и подавление синтеза глюкагона, замедляют опорожнение желудка, сдерживают повышение гликемии после еды и снижают аппетит, потребление энергии и, как следствие, массу тела [18–20]. Помимо улучшения гликемического контроля у взрослых с СД2, арГПП-1 также были одобрены для снижения риска MACE (тяжелое нежелательное сердечно-сосудистое явление – major adverse cardiac event) у взрослых с СД2 с установленными ССЗ или множественными сердечно-сосудистыми факторами риска [17].

Одним из широко известных представителей арГПП-1 служит препарат дулаглутид. В настоящее время известно, что дулаглутид не только способствует улучшению контроля гликемии, но и оказывает кардио- и нефропротективное действие. Наряду с гликемическим эффектом многочисленные исследования доказали существенное положительное влияние дулаглутида на снижение массы тела.

Антидиабетическое действие

Известно, что дулаглутид обладает глюкозозависимым механизмом нормализации гликемии. В частности, в литературе есть данные, свидетельствующие о нормализации уровня гликемии натощак, обусловленной влиянием дулаглутида на уровень глюкагона, и нормализации постпрандиальной гликемии, что связано с глюкозозависимой стимуляцией секреции инсулина. Дулаглутид оказывает мощное антидиабетическое действие, снижая уровень гликированного гемоглобина (HbA1c) и массу тела. Доказано, что потенциал снижения количества HbA1c достигает 2% в зависимости от исходного уровня показателя. В исследовании B. Gallwitz и соавт. пациенты, чей уровень HbA1c превышал 8,5%, отмечали его дальнейшее снижение на 2% на фоне приема дулаглутида в течение всего 6 мес. У другой группы пациентов, несмотря на исходное незначительное превышение целевых значений HbA1c (менее 8,5%), дулаглутид также выраженно снижал уровень HbA1c (до -1,3%) [21]. Дулаглутид приводит к стремительному снижению количества HbA1c, которое можно заметить уже с 1-го месяца начала терапии, при этом, как было продемонстрировано в исследовании REWIND, достигнутый на терапии дулаглутидом целевой уровень HbA1c сохраняется на протяжении более 5 лет [22].

В большинстве случаев с течением времени для снижения и поддержания концентрации глюкозы в плазме крови в пределах нормального диапазона необходимо применение нескольких сахароснижающих препаратов. В исследованиях серии AWARD дулаглутид доказал высокую эффективность в снижении уровня HbA1c более чем на 1% по сравнению практически со всеми классами существующих сахароснижающих препаратов на любом этапе терапии СД2 и в любых комбинациях [23–32]. Так, исследование AWARD-5 было разработано для сравнения дулаглутида с ситаглиптином в течение периода до 104 нед и плацебо в течение периода до 26 нед у пациентов с СД2, получавших метформин. Из-

менения HbA1c через 104 нед составили (среднее значение наименьших квадратов±стандартная ошибка) -0,99±0,06% (-10,82±0,66 ммоль/моль), -0,71±0,07% (-7,76±0,77 ммоль/моль) и -0,32±0,06%. (-3,50±0,66 ммоль/моль) для дулаглутида 1,5 мг, дулаглутида 0,75 мг и ситаглиптина 100 мг соответственно (p<0,001, обе дозы дулаглутида по сравнению с ситаглиптином). Через 104 нед доля участников, достигших целевого показателя HbA1c <7,0%, была значительно выше в группах, принимавших дулаглутид 1,5 мг и дулаглутид 0,75 мг (54 и 45% соответственно) по сравнению с ситаглиптином (31%; p<0,001, обе группы сравнения). Кроме того, 39 и 24% участников в группах, принимавших дулаглутид 1,5 мг и дулаглутид 0,75 мг соответственно, достигли целевых показателей HbA1c на уровне <6,5% по сравнению с 14% в группе, принимавшей ситаглиптин (p<0,001 в обеих группах сравнения) [33].

Как было указано ранее, один из эффектов дулаглутида – выраженное и, что не менее важно, стойкое снижение массы тела. В исследовании AWARD-2 было продемонстрировано, что у пациентов в группах лечения дулаглутидом отмечалась потеря массы тела, в то время как у пациентов в группе инсулина гларгина зарегистрирована ее прибавка. На 52-й неделе изменения среднего значения от исходного уровня для дулаглутида 1,5 мг, дулаглутида 0,75 мг и инсулина гларгин (суточная доза 29±26 ЕД, или 0,33±0,24 ед/кг) составили -1,87±0,24, -1,33±0,24 и 1,44±0,24 кг соответственно. Различия между группами лечения дулаглутидом и инсулина гларгином были значительными (p<0,001 для обеих доз дулаглутида). Через 78 нед изменения среднего значения сохранились, что демонстрирует устойчивое снижение массы тела в течение 2 лет после инициации терапии дулаглутидом [27].

В метаанализ S. Robinson и соавт. [34], посвященный различным эффектам дулаглутида, было включено 29 исследований. Снижение массы тела было зарегистрировано в 15 исследованиях; в 12 сообщили о среднем снижении массы тела по сравнению с исходным уровнем. Дулаглутид был связан со снижением массы тела по сравнению с исходным уровнем в диапазоне от 2,1 до 6,4 кг в 3–12-месячных исследованиях. Из 3 оставшихся исследований в 2 сообщали о потере массы тела в процентах, при этом у пациентов зарегистрировано снижение на 0,6 или 3,3% после 6-месячного лечения дулаглутидом [35, 36].

В одном из исследований установлено, что 71% пациентов, использующих дулаглутид, потеряли 0,4–4,8 кг через 1 мес после начала лечения [37]. Таким образом, на терапии дулаглутидом происходит устойчивое снижение массы тела на протяжении всего периода исследований.

Кардиопротективный эффект

ССЗ становятся основной причиной смертности и инвалидности больных СД, сокращая продолжительность жизни на целых 10 лет [38–40]. Исторически у взрослых с СД более высокий уровень распространенности ССЗ, чем у взрослых без СД [41], а риск ССЗ постоянно увеличивается с повышением уровня глюкозы в плазме крови натощак, даже до достижения уровней, достаточных для диагностики СД [42].

По данным систематического обзора T.R. Einarson и соавт., включавшего 53 исследования (4 289 140 пациентов), распространенность ССЗ среди больных СД2 составила 32,2%. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) и атеросклероз были наиболее распространенными сопутствующими ССЗ с частотой 21,2 и 29,1% соответственно, тогда как наименее распространенным было развитие инсульта (7,6%). СН была диагностирована у 14,9% пациентов, стенокардия – у 14,6%, ИМ – у 10%. ССЗ были причиной смерти у 9,9% пациентов с СД2 (что составляет 50,3% всех смертей).

Учитывая клиническую нагрузку, которую осложнения ССЗ оказывают на пациентов с СД2, повышенное внимание уделяют совместному лечению СД2 и ССЗ. Следовательно, наиболее эффективным подходом к профилактике макрососудистых осложнений представляется многофакторное снижение факторов риска (контроль гликемии, отказ от курения, диета, физические упражнения, контроль артериального давления, лечение дислипидемии) [43].

Известно, что СД2 очень часто сочетается с такими состояниями, как артериальная гипертензия и дислипидемия, которые признаны известными независимыми факторами риска атеросклеротических заболеваний, а СД2 сам по себе представляет собой независимый фактор риска. Для профилактики и лечения как АССЗ, так и СН, факторы сердечно-сосудистого риска нужно систематически оценивать не реже 1 раза в год у всех пациентов с СД. Эти факторы риска включают ожирение и избыточную массу тела, артериальную гипертензию, дислипидемию, курение, семейный анамнез преждевременной ИБС, ХБП и наличие альбуминурии. При модифицируемых аномальных факторах риска пациента следует вести так, как описано в действующих рекомендациях [44].

В исследовании REWIND дулаглутид продемонстрировал статистически значимое снижение общего количества сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2.

Участников обследовали не реже 1 раза в 6 мес на предмет сердечно-сосудистых и других серьезных клинических исходов. В течение медианного периода наблюдения 5,4 года (межквартильный размах 5,1–5,9) первичный комбинированный исход возник у 594 (12,0%) участников при уровне заболеваемости 2,4 на 100 человеко-лет в группе дулаглутида и у 663 (13,4%) участников при уровне заболеваемости 2,7 на 100 человеко-лет в группе плацебо [отношение рисков (ОР) 0,88; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,79–0,99; p=0,026]. Таким образом, в ходе наблюдения было установлено, что дулаглутид значительно снижал первичный комбинированный результат, который включал ИМ без смертельного исхода, инсульт без смертельного исхода и смерть от ССЗ или по неизвестным причинам (ОР 0,88; 95% ДИ 0,79–0,99; p=0,026). Таким образом, устойчивое снижение риска ССЗ зарегистрировано для всех трех компонентов 3-MACE, а наибольший вклад внес нефатальный инсульт.

Первичная конечная точка, связанная с атеросклерозом, зафиксирована у 799 (16,1%) пациентов, принимавших дулаглутид, и 870 (17,6%) пациентов, принимавших плацебо (заболеваемость 3,25/100 человеко-лет против 3,58/100 человеко-лет; ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–1,00; p=0,05) в течение медианного периода наблюдения 5,4 года, независимо от пола, индекса массы тела (ИМТ, ниже или выше 32 кг/м^2), наличия предыдущего ССЗ и продолжительности СД (менее 5, 5–10 и более 10 лет). Частота вторичных исходов, связанных с ате-

росклерозом, также была ниже в группе дулаглутида (ОР 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99; *p*=0,03).

По сравнению с участниками из группы плацебо у пациентов, получавших дулаглутид, также зарегистрированы меньший ИМТ, более низкие систолическое артериальное давление и пульсовое давление, меньший уровень общего холестерина, липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) и более низкое отношение окружности талии к окружности бедер у мужчин и женщин.

Помимо этого, в данном исследовании была продемонстрирована эффективность дулаглутида в снижении сердечно-сосудистых исходов как для пациентов с факторами риска (первичная профилактика), так и для пациентов с установленными ССЗ (вторичная профилактика).

Результаты данного исследования, хотя и имеют пограничную значимость, подтверждают гипотезу о том, что дулаглутид замедляет прогрессирование атеросклероза. В заключение авторы приходят к выводу, что дулаглутид можно рассматривать как препарат для контроля гликемии у людей среднего и старшего возраста с СД2, либо с предшествующими ССЗ, либо с факторами риска ССЗ [45].

При выборе препарата в реальной клинической практике следует руководствоваться доказательной базой, полученной в ходе крупномасштабных исследований, проведенных с отдельным дизайном, в частности среди пациентов, которым была необходима первичная профилактика. Было доказано, что дулаглутид способствует сердечно-сосудистой профилактике как у пациентов с установленным АССЗ, так и при наличии факторов риска. При этом современные клинические рекомендации подчеркивают важность первичной профилактики, и в настоящее время дулаглутид служит единственным представителем арГПП-1 с доказанным эффектом снижения риска в качестве первичной профилактики наряду с эффективной вторичной профилактикой у пациентов с уже существующими АССЗ [46].

В ходе множества исследований [22–27, 47, 48] было доказано, что дулаглутид оказывает положительное влияние на основные факторы сердечно-сосудистого риска, улучшая контроль гликемии, снижая артериальное давление и уровень ЛПНП, способствуя снижению массы тела и сохранению почечной функции. Сочетание 3 факторов риска и более – очень распространенное состояние в клинической практике у пациентов с СД2, и дулаглутид особенно ценен и своевременен для их лечения.

Удобство применения

СД – хроническое заболевание, требующее изменения образа жизни пациентом. Учитывая подобную нелегкую задачу, целью работников здравоохранения становятся не только разработка и внедрение наиболее эффективных сахароснижающих лекарственных средств с положительными сопутствующими эффектами на другие биохимические механизмы организма, но и создание как можно более удобных и простых в использовании форм препаратов, способных сохранить высокое качество жизни и повысить приверженность пациентов к терапии.

Большинство арГПП-1 доступны в виде инъекционных препаратов для подкожного введения, однако необходимая частота выполнения инъекции разнится у представителей данной группы. Пациенты и врачи часто откладывают начало инъекционной терапии [49–54] из-за страха пациентов перед самостоятельными инъекциями и беспокойства по поводу боли и сложности устройства [51, 54]. Несмотря на то обстоятельство, что дулаглутид представлен в инъекционной форме, многие пациенты оценивают удобство его применения и легкость в обучении.

Уникальная шприц-ручка для введения дулаглутида может изменить восприятие инъекционной терапии пациентами, обеспечивая должное качество жизни без ограничений текущего образа жизни. Было обнаружено, что однодозовая ручка с дулаглутидом служит безопасным и эффективным устройством для использования пациентами с СД2, которые ранее не получали инъекции. Положительный опыт инъекций – важный фактор для пациентов и медицинских работников при начале инъекционной терапии.

Шприц-ручка представляет собой одноразовое инъекционное устройство, содержащее предварительно заполненный шприц и предназначенное для подкожной доставки однократной дозы 0,5 мл арГПП-1 длительного действия дулаглутида 1 раз в неделю. Начало инъекции инициирует пациент, однако введение иглы и дозы препарата, втягивание иглы автоматически выполняются с помощью подпружиненного механизма после начала введения. Однодозовая ручка представляет собой небольшое, готовое к использованию устройство со скрытой иглой калибра 29 (глубина инъекции 5 мм), которая обеспечивает быстрый процесс инъекции (5–10 с) и подтверждение введенной дозы. Плоское основание однодозовой ручки позволяет надежно удерживать ее на коже в месте инъекции [55].

Одно из преимуществ подобного устройства – удобство не только для пациента, но и для врача. В исследовании L.S. Matza и соавт. [56] было вычислено, что на обучение пациента инъекции дулаглутида нужно немного более 3 мин (2,31 мин – непосредственное обучение, 1,07 мин – имитация пробной инъекции и ответы на вопросы). Более половины пациентов в подгруппе дулаглутида (55,1%) не нуждались во вмешательстве интервьюера во время имитации инъекции с помощью шприц-ручки.

Большинство (84,2%) участников исследования остались крайне довольны использованием шприц-ручки. Когда их попросили привести аргументы, большинство участников назвали несколько причин. Чаще всего пациенты сообщали о простоте использования устройства (*n*=242; 92,7%), причинах, связанных с иглой (например, игла заранее прикреплена, не видна и ее не нужно брать в руки; *n*=87; 33,3%) и простоте обучения использованию устройства (*n*=46; 17,6%).

После обучения самостоятельному введению количество пациентов, готовых пользоваться шприцами-ручками для введения дулаглутида, выросло на 43% (с 65 до 94%).

Среди 211 пациентов (средний возраст 61 год), принимавших участие в исследовании G. Matfin и соавт., основная цель была достигнута: конечный показатель успеха инъекции дулаглутида составил 99,1% (95% ДИ 96,6–99,7). Среди 214 пациентов первоначальный показатель успеха инъекции составил 97,2% (95% ДИ 94,0–98,7), что соответствовало ключевой вторичной цели. В целом большинство пациентов (>96%) сочли устройство простым в использовании, были удовлетворены им

и готовы продолжать использовать шприц-ручку для введения дулаглутида с разовой дозой. По данным исследования, зарегистрировано значительное снижение страха пациентов перед самостоятельными инъекциями (p<0,001) по сравнению с исходным уровнем к концу исследования [55].

Портрет пациента

Обобщая вышеизложенное, можно составить профиль целевого пациента, применение дулаглутида у которых окажет наиболее полномасштабное действие, позволив раскрыть весь спектр положительного влияния данного препарата на организм.

Использование дулаглутида показано больным СД2 с установленными АССЗ (вторичная профилактика) или при наличии множественных факторов риска ССЗ (первичная профилактика).

Заключение

Появление арГПП-1 стало прорывом в лечении пациентов с СД2. Разнонаправленные плейотропные эффекты арГПП-1 позволяют отнести их к болезнь-модифицирующим препаратам в лечении СД2. При выборе арГПП-1 необходимо учитывать, что дулаглутид представляет собой эффективный и удобный в применении сахароснижающий препарат, который приводит к выраженному и устойчивому снижению массы тела и оказывает кардиопротективное действие.

Дулаглутид – препарат, который помогает решить задачи как вторичной, так и первичной профилактики кардиоваскулярных заболеваний, снижая риск развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, и способствует длительному поддержанию массы тела; в свою очередь, эта удобная и простая форма применения повышает приверженность пациентов к терапии, что положительно влияет на ее эффективность.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Анциферова Дарья Михайловна (Daria M. Antsiferova)* – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: cifrenda@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-3920-5914

Пьяных Ольга Павловна (Olga P. Pyanykh) – кандидат медицинских наук, доцент, 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: doctor.olga.p@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-5801-0023

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas. 10th ed. 2021. URL: https://diabetesatlas.org/ (date of access December 6, 2022).
2. da Rocha Fernandes J., Ogurtsova K., Linnenkamp U., et al. IDF Diabetes Atlas estimates of 2014 global health expenditures on diabetes. Diabetes Res Clin Pract. 2016; 117: 48–54. DOI: https://doi.org/10.1016/J.DIABRES.2016.04.016
3. Yang W., Dall T.M., Beronjia K., et al. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2017. Diabetes Care. 2018; 41 (5): 917–28. DOI: https://doi.org/10.2337/DCI18-0007/-/DC1
4. Liyanage T., Ninomiya T., Jha V., et al. Worldwide access to treatment for end-stage kidney disease: a systematic review. Lancet. 2015; 385 (9981): 1975–82. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61601-9
5. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. Nature. 2001; 414 (6865): 813–20. DOI: https://doi.org/10.1038/414813A
6. Cole J.B., Florez J.C. Genetics of diabetes mellitus and diabetes complications. Nat Rev Nephrol. 2020; 16 (7): 377–90. DOI: https://doi.org/10.1038/S 41581-020-0278-5
7. Defronzo R.A. Banting Lecture. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes. 2009; 58 (4): 773–95. DOI: https://doi.org/10.2337/DB09-9028
8. Rodriguez-Gutierrez R., Gionfriddo M.R., Ospina N.S., et al. Shared decision making in endocrinology: present and future directions. Lancet Diabetes Endocrinol. 2016; 4 (8): 706–16. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00468-4
9. Ferrannini E., DeFronzo R.A. Impact of glucose-lowering drugs on cardiovascular disease in type 2 diabetes. Eur Heart J. 2015; 36 (34): 2288–96. DOI: https://doi.org/10.1093/EURHEARTJ/EHV239
10. Morrish N.J., Wang S.L., Stevens L.K., et al. Mortality and causes of death in the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes. Diabetologia. 2001; 44 (suppl 2): S 14–21. DOI: https://doi.org/10.1007/PL00002934
11. Sun S., Hisland L., Grenet G., et al. Reappraisal of the efficacy of intensive glycaemic control on microvascular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomised control-trials. Therapie. 2022; 77 (4): 413–23. DOI: https://doi.org/10.1016/J.THERAP.2021.10.002
12. Agrawal L., Azad N., Bahn G.D., et al. Long-term follow-up of intensive glycaemic control on renal outcomes in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). Diabetologia. 2018; 61 (2): 295–9. DOI: https://doi.org/10.1007/S00125-017-4473-2
13. Lind M., Imberg H., Coleman R.L., et al. Historical HbA1c values may explain the type 2 diabetes legacy effect: UKPDS 88. Diabetes Care. 2021; 44 (10): 2231–7. DOI: https://doi.org/10.2337/DC 20-2439
14. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I., et al. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2019; 139 (17): 2022–31. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
15. Mahaffey K.W., Jardine M.J., Bompoint 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 (9): 739–50. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007
16. 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 (24): 2295–306. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMOA1811744
17. Davies M.J., Aroda V.R., Collins B.S., et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD).

* *Автор для корреспонденции.*

Diabetologia. 2022; 65 (12): 1925–66. DOI: https://doi.org/10.1007/S00125-022-05787-2

18. Davies M.J., D'Alessio D.A., Fradkin J., et al. 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. 2018; 61 (12): 2461–98. DOI: https://doi.org/10.1007/S00125-018-4729-5

19. Buse J.B., Wexler D.J., Tsapas A., et al. 2019 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. 2020; 63 (2): 221–8. DOI: https://doi.org/10.1007/S00125-019-05039-W

20. Nauck M.A., Quast D.R., Wefers J., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists in the treatment of type 2 diabetes – state-of-the-art. Mol Metab. 2021; 46: 101102. DOI: https://doi.org/10.1016/J.MOLMET.2020.101102

21. Gallwitz B., Dagogo-Jack S., Thieu V., et al. Effect of once-weekly dulaglutide on glycated haemoglobin (HbA1c) and fasting blood glucose in patient subpopulations by gender, duration of diabetes and baseline HbA1c. Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (2): 409–18. DOI: https://doi.org/10.1111/DOM.13086

22. Gerstein H.C., Colhoun H.M., Dagenais G.R., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2019; 394 (10 193): 121–30. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31149-3

23. Umpierrez G., Povedano S.T., Manghi F.P., et al. Efficacy and safety of dulaglutide monotherapy versus metformin in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-3). Diabetes Care. 2014; 37 (8): 2168–76. DOI: https://doi.org/10.2337/DC13-2759

24. Nauck M., Weinstock R.S., Umpierrez G.E., et al. Efficacy and safety of dulaglutide versus sitagliptin after 52 weeks in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-5). Diabetes Care. 2014; 37 (8): 2149–58. DOI: https://doi.org/10.2337/DC13-2761

25. Dungan K.M., Povedano S.T., Forst T., et al. Once-weekly dulaglutide versus once-daily liraglutide in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-6): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority trial. Lancet. 2014; 384 (9951): 1349–57. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60976-4

26. Wysham C., Blevins T., Arakaki R., et al. Efficacy and safety of dulaglutide added onto pioglitazone and metformin versus exenatide in type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-1). Diabetes Care. 2014; 37 (8): 2159–67. DOI: https://doi.org/10.2337/DC13-2760

27. Giorgino F., Benroubi M., Sun J.H., et al. Efficacy and safety of once-weekly dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes on metformin and glimepiride (AWARD-2). Diabetes Care. 2015; 38 (12): 2241–9. DOI: https://doi.org/10.2337/DC14-1625

28. Jendle J., Rosenstock J., Blonde L., et al. Better glycemic control and less weight gain with once weekly dulaglutide vs once daily insulin glargine, both combined with pre-meal insulin lispro, in type 2 diabetes patients (AWARD-4). Can J Diabetes. 2014; 38 (5): S 50. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2014.07.136

29. Pozzilli P., Norwood P., Jódar E., et al. Placebo-controlled, randomized trial of the addition of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonist dulaglutide to titrated daily insulin glargine in patients with type 2 diabetes (AWARD-9). Diabetes Obes Metab. 2017; 19 (7): 1024–31. DOI: https://doi.org/10.1111/DOM.12937

30. Dungan K.M., Weitgasser R., Perez Manghi F., et al. A 24-week study to evaluate the efficacy and safety of once-weekly dulaglutide added on to glimepiride in type 2 diabetes (AWARD-8). Diabetes Obes Metab. 2016; 18 (5): 475–82. DOI: https://doi.org/10.1111/DOM.12634

31. Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B., Zimmermann A.G., Woodward B., Botros F.T. Body weight and eGFR during dulaglutide treatment in type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7). Diabetes Obes Metab. 2019; 21 (6): 1493–7. DOI: https://doi.org/10.1111/DOM.13668

32. Ludvik B., Frías J.P., Tinahones F.J., et al. Dulaglutide as add-on therapy to SGLT2 inhibitors in patients with inadequately controlled type 2 diabetes (AWARD-10): a 24-week, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6 (5): 370–81. DOI: https://doi.org/10.1016/S 2213-8587(18)30023-8

33. Weinstock R.S., Guerci B., Umpierrez G., et al. Safety and efficacy of once-weekly dulaglutide versus sitagliptin after 2 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes (AWARD-5): a randomized, phase III study. Diabetes Obes Metab. 2015; 17 (9): 849–58. DOI: https://doi.org/10.1111/DOM.12479

34. Robinson S., Boye K.S., Mody R., et al. Real-world effectiveness of dulaglutide in patients with type 2 diabetes mellitus: a literature review. Diabetes Ther. 2020; 11 (7): 1437–66. DOI: https://doi.org/10.1007/S13300-020-00839-5

35. Atkinson R., Bharaj J., Basu A., et al. Efficacy or convenience: which should we consider for glucagon-like peptide (GLP)-1 analogue therapy? Diab Med. 2018; 35 (suppl 1): 70.

36. Maccora C., Formichi C., Crisci I., et al. Efficacy of liraglutide, dulaglutide and SGLT2 inhibitors in obese/overweight patients with type 2 diabetes mellitus. Obes Facts. 2019; 12 (suppl 1): 71.

37. Kang W.H., Rohana J., Norasyikin A.W., et al. Weight loss and A1c reduction: our experience with dulaglutide. J Diabetes Investig. 2018; 9 (suppl 1): 132.

38. International Diabetes Federation (IDF). IDF Diabetes Atlas 7th ed. 2015.

39. Abraham T.M., Pencina K.M., Pencina M.J., et al. Trends in diabetes incidence: the Framingham Heart Study. Diabetes Care. 2015; 38 (3): 482–7. DOI: https://doi.org/10.2337/DC 14-1432

40. International Diabetes Federation. Diabetes and cardiovascular disease. Brussels: International Diabetes Federation, 2016: 1–144.

41. Sarwar N., Gao P., Kondapally Seshasai S.R., et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. Lancet. 2010; 375 (9733): 2215–22. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60484-9

42. Singh G.M., Danaei G., Farzadfar F., et al. The age-specific quantitative effects of metabolic risk factors on cardiovascular diseases and diabetes: a pooled analysis. PLoS One. 2013; 8 (7): e65174. DOI: https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0065174

43. Einarson T.R., Acs A., Ludwig C., et al. Prevalence of cardiovascular disease in type 2 diabetes: a systematic literature review of scientific evidence from across the world in 2007-2017. Cardiovasc Diabetol. 2018; 17 (1): 83. DOI: https://doi.org/10.1186/S12933-018-0728-6

44. Cardiovascular disease and risk management: standards of medical care in diabetes-2019. Diabetes Care. 2019; 42 (suppl 1): S 103–23. DOI: https://doi.org/10.2337/DC19-S010

45. Ferrannini G., Mellbin L.G., Kirabo F., et al. Dulaglutide and a composite outcome reflecting atherosclerosis in the REWIND trial: a post hoc analysis. Diabetes Care. 2022; 45 (10): e146–e147. DOI: https://doi.org/10.2337/DC22-0903

46. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом /под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. Москва, 2023. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds). Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. 11th issue. Moscow, 2023: 1–236. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042 (in Russian)]

47. Blonde L., Jendle J., Gross J., et al. Once-weekly dulaglutide versus bedtime insulin glargine, both in combination with prandial insulin lispro, in patients with type 2 diabetes (AWARD-4): a randomised, open-label, phase 3, non-inferiority study. Lancet. 2015; 385 (9982): 2057–66. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60936-9

48. Tuttle K.R., Lakshmanan M.C., Rayner B., et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6 (8): 605–17. DOI: https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30104-9

49. Peyrot M., Matthews D., Snoek F., et al. An international study of psychological resistance to insulin use among persons with diabetes. Diabetologia. 2003; 46 (suppl 2): A89.

50. Peyrot M., Rubin R.R., Lauritzen T., et al. Resistance to insulin therapy among patients and providers: results of the cross-national Diabetes Attitudes, Wishes, and Needs (DAWN) study. Diabetes Care. 2005; 28 (11): 2673–9. DOI: https://doi.org/10.2337/DIACARE.28.11.2673

51. Korytkowski M. When oral agents fail: practical barriers to starting insulin. Int J Obes Relat Metab Disord. 2002; 26 (suppl 3): S 18–24. DOI: https://doi.org/10.1038/SJ.IJO.0802173

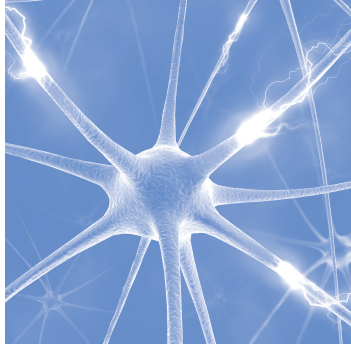
52. An J., Nichol M.B. Multiple medication adherence and its effect on clinical outcomes among patients with comorbid type 2 diabetes and hypertension. Med Care. 2013; 51 (10): 879–87. DOI: https://doi.org/10.1097/MLR.0B 013E 31829FA8ED

53. Hornsten A., Lundman B., Selstam E.K., et al. Patient satisfaction with diabetes care. J Adv Nurs. 2005; 51 (6): 609–17. DOI: https://doi.org/10.1111/J.1365-2648.2005.03546.X

54. Fu A.Z., Qiu Y., Radican L. Impact of fear of insulin or fear of injection on treatment outcomes of patients with diabetes. Curr Med Res Opin. 2009; 25 (6): 1413–20. DOI: https://doi.org/10.1185/03007990902905724

55. Matfin G., Van Brunt K., Zimmermann A.G., et al. Safe and effective use of the once weekly dulaglutide single-dose pen in injection-naïve patients with type 2 diabetes. J Diabetes Sci Technol. 2015; 9 (5): 1071–9. DOI: https://doi.org/10.1177/1932296815583059

56. Matza L.S., Boye K.S., Stewart K.D., et al. Assessing patient PREFERence between the dulaglutide pen and the semaglutide pen: a crossover study (PREFER). Diabetes Obes Metab. 2020; 22 (3): 355–64. DOI: https://doi.org/10.1111/DOM.13902



Выбор режима инсулинотерапии: пациентоориентированный подход

Пашкова Е.Ю.[1, 2], **Анциферова Д.М.**[1, 3], **Митченко Ю.И.**[2]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация
[2] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.П. Боткина Департамента здравоохранения города Москвы», 125284, г. Москва, Российская Федерация
[3] Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Эндокринологический диспансер Департамента здравоохранения города Москвы», 119034, г. Москва, Российская Федерация

Принятие решения о выборе наилучшего режима инсулинотерапии для пациентов с сахарным диабетом 1-го типа (СД1) требует максимально индивидуализированного и вдумчивого подхода.

Продемонстрировано, что постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) с помощью помповой терапии у части пациентов может иметь ряд преимуществ. Тем не менее, несмотря на доказанные преимущества, подобный метод инсулинотерапии подходит не всем больным СД1. Именно поэтому сегодня акцент делают на персонализированном подборе терапии.

Возможности для пациентоцентрированного подхода к управлению СД1 значительно расширились благодаря появлению нового поколения аналогов инсулинов. В связи с этим представляется интересным обсуждение представленных в данном обзоре публикаций, посвященных возможностям различных режимов инсулинотерапии и преимуществам последних поколений аналогов инсулина для использования в соответствующих режимах терапии.

Исследование BIGLEAP показало, что инсулин деглудек может обеспечить приемлемую альтернативу базальному режиму помповой инсулинотерапии для пациентов с СД1, которые не могут или не хотят использовать инсулиновую помпу. Авторы второй упомянутой в данном обзоре работы впервые представили результаты метаанализа, посвященного исследованию сравнительной эффективности сверхбыстродействующего инсулина аспарт и инсулина аспарт в режиме ППИИ.

Ключевые слова: сахарный диабет 1-го типа; многократные инъекции инсулина; помповая инсулинотерапия; инсулин деглудек; сверхбыстродействующий инсулин аспарт; пациентоориентированный подход

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Вклад авторов. Обзор публикаций по теме статьи, написание текста, утверждение рукописи для публикации – Пашкова Е.Ю.; написание текста и оформление статьи, обзор публикаций по теме статьи, обработка, анализ и интерпретация данных – Анциферова Д.М.; обзор публикаций по теме статьи, написание текста, обработка, анализ и интерпретация данных – Митченко Ю.И.

Для цитирования: Пашкова Е.Ю., Анциферова Д.М., Митченко Ю.И. Выбор режима инсулинотерапии: пациентоориентированный подход // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 78–86. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-78-86
Статья поступила в редакцию 22.09.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Choosing an insulin regimen: a patient-centered approach

Pashkova E.Yu.[1, 2], *Antsiferova D.M.*[1, 3], *Mitchenko Yu.I.*[2]

[1] Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, 125993, Moscow, Russian Federation
[2] City Clinical Hospital named after S.P. Botkin, 125284, Moscow, Russian Federation
[3] Endocrinology Dispensary of the Moscow Health Department, 119034, Moscow, Russian Federation

Choosing the best insulin regimen for patients with type 1 diabetes mellitus (T1DM) requires the most personalized and thoughtful approach.

It has been demonstrated that the continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) using insulin pump has many advantages. Nevertheless, this method of insulin therapy is unacceptable for some patients. That is why today the emphasis is on personalized selection of therapy.

The possibilities for a patient-centered approach in T1DM have significantly expanded due to the new generation of insulin analogues. In this regard, it is interesting to discuss the presented in this review publications dedicated to the possibilities of various insulin regimens and the latest generations of insulin analogues advantages for using in different therapy regimens.

The BIGLEAP study has shown that insulin degludec can provide an acceptable alternative to the basal pump insulin therapy regimen for patients with T1DM who cannot or do not want to use an insulin pump. The authors of the second work mentioned in this review presented the results of a meta-analysis devoted to the study of the comparative effectiveness of fast-acting insulin aspart and insulin aspart in the CSII.

Keywords: type 1 diabetes mellitus; multiple insulin injections; insulin pump; insulin degludec; fast-acting insulin aspart; patient-centered approach

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.
Contribution. Thematic publications reviewing, writing of the article, approval of the manuscript for publication – Pashkova E.Yu.; writing and design of the article, thematic publications reviewing, data processing, analysis and interpretation – Antsiferova D.M.; thematic publications reviewing, writing of the article, data processing, analysis and interpretation – Mitchenko Yu.I.

Для цитирования: Pashkova E.Yu., Antsiferova D.M., Mitchenko Yu.I. Choosing an insulin regimen: a patient-centered approach. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 78–86. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-78-86 (in Russian)
Статья поступила в редакцию 22.09.2023. **Принята в печать** 16.10.2023.

Отличительная черта сахарного диабета 1-го типа (СД1) – тотальное отсутствие функции β-клеток и обусловленный этим абсолютный дефицит инсулина. Именно поэтому инсулинотерапия – основа управления СД1. После открытия собственно инсулина и методов его получения инсулинотерапия и ее схемы непрерывно оптимизировались, появлялись новые препараты, и целью этих изменений было максимальное приближение инсулинотерапии к физиологическому паттерну секреции инсулина. За последние три десятилетия накопились данные по интенсивной заместительной терапии с использованием многократных ежедневных инъекций инсулина (МИИ) и постоянной подкожной инфузии инсулина (ППИИ) через инсулиновую помпу как обеспечивающих наилучшее сочетание эффективности и безопасности для пациентов с СД1. Ставшее классическим исследование DCCT продемонстрировало, что интенсивная терапия в режимах МИИ или ППИИ приводила к снижению уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) и была связана с улучшением долгосрочных результатов [1–3]. В рамках протокола DCCT пациенты получали терапию инсулинами короткого и средней продолжительности действия. По результатам этого исследования, более низкий уровень HbA1c (7%) при интенсивном гликемическом контроле коррелировал со значимым снижением макро- и микрососудистых осложнений в долгосрочной перспективе – 10 лет и более. Однако интенсивная терапия была связана с более высокой частотой гипогликемии (в том числе тяжелой), чем традиционное лечение [2, 4]. По этой причине в настоящее время при выборе препаратов инсулина безусловный приоритет отдают тем, которые показали самый высокий профиль безопасности в отношении развития гипогликемии.

Необходимо отметить, что решение о выборе наилучшего режима инсулинотерапии для пациентов с СД1 должно быть персонализировано и обосновано. Этот факт находит отражение в российских и международных клинических рекомендациях и Стандартах специализированной помощи больным сахарным диабетом [5–8]. Как правило, такой подход учитывает терапевтическую эффективность, профиль безопасности, приверженность лечению и обучаемость пациента, доступность конкретного вида терапии и сопутствующего варианта мониторинга результатов, влияние на прогнозы, а также экономическую целесообразность. Кроме того, благодаря появлению нового поколения аналогов инсулина в базальном и прандиальном сегментах у каждого режима инсулинотерапии появились дополнительные преимущества.

Так, современные базальные аналоги инсулина имеют бóльшую продолжительность действия с более постоянными концентрациями в плазме крови и более плоскими профилями активности, по сравнению с инсулином НПХ (нейтральный протамин Хагедорга). Более того, базальные аналоги пролонгированного действия (инсулин деглудек или инсулин гларгин U 300) могут снижать риск гипогликемии по сравнению с инсулином гларгином U 100 у пациентов с СД1 [9, 10].

В то же время быстродействующие прандиальные аналоги имеют более быстрое начало действия, более ранний пик и более короткую продолжительность действия, чем обычный человеческий инсулин. Не очень давно были представлены 2 обновленные инъекционные формы ультракоротких аналогов инсулина с улучшенными профилями действия: сверхбыстродействующие инсулины аспарт (иАсп) и лизпро, которые снижают прандиальную экскурсию гликемии лучше, чем обычные ультракороткие аналоги инсулинов [11–13]. У людей с СД1 лечение аналоговыми инсулинами последнего поколения связано с меньшим риском развития гипогликемий и увеличения массы тела, а также более низким уровнем HbA1c по сравнению с человеческими инсулинами [2–4] и с более ранними аналогами инсулина [9–13].

Необходимо отметить, что в опубликованных H.C. Yeh и соавт. систематическом обзоре и метаанализе продемонстрировано, что ППИИ с помощью помповой терапии у ряда пациентов имеет преимущества как в отношении снижения концентрации HbA1c [0,30%; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,58–0,02], так и в плане снижения частоты тяжелых гипогликемий у детей и взрослых [14].

Таблица 1. Выбор схем инсулинотерапии при сахарном диабете 1-го типа [15]

Способ введения инсулина	Гибкость режима терапии	Низкий риск гипогликемии	Стоимость
Режим МИИ	+++*/++**/++***	+++*/++**/+***	+++*/++**/+***
Режим ППИИ (помпы)	+++****/++++*****	+++****/++++*****	++++****/+++++*****

Примечание. ** – многократные ежедневные инъекции инсулина (МИИ) с использованием аналогов инсулина длительного действия (сверхдлительного действия) + ультракороткого (сверхбыстрого) действия; ** – МИИ с использованием инсулина НПХ + аналогов инсулина ультракороткого (сверхбыстрого) действия; *** – МИИ с использованием инсулина НПХ + коротких человеческих инсулинов; **** – постоянная подкожная инфузия инсулина (ППИИ) без автоматизации; ***** – ППИИ с предиктивной приостановкой при низком уровне гликемии.*

Тем не менее, несмотря на все достижения, для части пациентов с СД1 интенсивность лечения и/или усилия, необходимые для его обеспечения и использования, а также стоимость неприемлемы. Именно поэтому сегодня делают акцент на персонализированном подборе терапии. При этом необходимо соблюдать базовые принципы: инсулин следует вводить в запланированном, адаптированном к образу жизни конкретного пациента режиме. Этот режим должен быть безопасным и способным поддерживать уровень гликемии в пределах индивидуальных целевых значений.

Ассоциации ADA/EASD[1] в 2021 г. опубликовали совместный консенсус по ведению пациентов с СД, включавший рекомендации по управлению СД1 у взрослых. В них были обобщены различные схемы инсулинотерапии и стратегии мониторинга уровня глюкозы (табл. 1) [15].

В российских клинических рекомендациях и алгоритмах специализированной помощи больным СД мы видим аналогичный международному подход к выбору режима инсулинотерапии [5–7]. Он максимально пациентоориентирован. В реальной клинической практике, по данным Федерального регистра, предпочтения пациентов и эндокринологов демонстрируют приоритетный выбор базис-болюсного режима инсулинотерапии по сравнению с режимом ППИИ для взрослых пациентов (90,9–90,8% по данным за 2022–2023 гг. против 5,8–6,0% – ППИИ в аналогичные периоды). Среди пациентов с СД1 детского и подросткового возраста режим ППИИ наиболее популярен (2022 г. – 19,9%, 6 мес 2023 г. – 19,5%). Кроме того, происходит стабильный рост использования данного режима, вплоть до самых современных его вариантов типа «замкнутый контур».

В связи с этим представляется интересным обсуждение двух публикаций, посвященных возможностям обоих упомянутых режимов инсулинотерапии и преимуществам последних поколений аналогов инсулина для использования в соответствующих режимах терапии.

Первая статья опубликована в журнале *Endocrine Practice* в 2022 г. и посвящена сравнению двух режимов базальной инсулинотерапии при СД1: применению инсулина деглудек в качестве базального инсулина в режиме подкожных инъекций или иАсп в режиме ППИИ (BIGLEAP) [16].

Инсулин деглудек – препарат II поколения аналогов инсулина, имеет сверхдлительный период действия с ровным, стабильным фармакодинамическим профилем, более низкой внутрииндивидуальной вариабельностью и продолжительностью действия более 42 ч.

При клэмп-тестах и многочисленных клинических исследованиях инсулин деглудек продемонстрировал меньший риск развития гипогликемии, чем инсулин гларгин U 100 при СД1 и сахарном диабете 2-го типа (СД2) [17]. На сегодняшний день ни одно исследование не сравнило режимы ППИИ с режимом МИИ при использовании инсулина деглудек в качестве базального компонента. Цель проспективного рандомизированного перекрестного исследования состояла в том, чтобы сравнить гликемический контроль, оцениваемый с помощью непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), при двух режимах терапии. Первый режим – с использованием однократного введения инсулина деглудек в качестве базального компонента, второй режим – ППИИ с иАсп, при этом обе группы использовали НМГ. Болюсный иАсп вводили с помощью помпы в обеих группах лечения, чтобы выделить и сравнить эффекты базального инсулина независимо от метода введения болюсного.

Исследование BIGLEAP – одноцентровое открытое рандомизированное перекрестно-контролируемое исследование пациентов с СД1 с хорошим уровнем гликемического контроля (исходный уровень HbA1c <7,5%), ранее применявших ППИИ. В перекрестном исследовании пациенты служат в качестве собственного контроля, что позволяет оценить эффекты различного лечения у каждого пациента и сократить необходимое количество участников для достижения желаемого уровня точности [18]. Взрослые пациенты с СД1 в возрасте от 18 до 80 лет, получавшие стабильный режим ППИИ с НМГ в течение 6 мес, подходили для скрининга. Их набирали во время плановых визитов в клинику. Пациенты использовали следующие марки инсулиновых помп: Medtronic 530, 630, либо 730, Tandem T-slim, Animas, либо Omnipod; а также НМГ с помощью Dexcom Platinum G5 или G6. Исследование было зарегистрировано в системе clinical trials.gov (NCT04409587) и Всемирной организации здравоохранения (номер универсального испытания U1111-1199–8692).

Пациенты были рандомизированы (1:1) для получения либо одной ежедневной инъекции инсулина деглудек через шприц-ручку, либо иАсп в качестве базального компонента через помпу в течение 20-недельного периода. В последующий второй 20-недельный период осуществляли переход на другое лечение. Болюсный иАсп вводили только через инсулиновую помпу в течение обоих периодов лечения, чтобы исключить искажающие факторы, которые могут возникнуть при смене метода болюсного введения с помпы на шприц-ручку в этой популяции постоянных пользователей помп.

Наблюдение длилось 42 нед и состояло из 2-недельного скринингового периода и двух 20-недельных периодов лечения. Каждый период лечения включал 4-недельный период титрации инсулина, за которым следовал 16-недельный период терапии. Перекрестный визит проводили на 20-й неделе, после чего следовали второй 4-недельный период титрации инсулина и 16-недельный период лечения по второму режиму. Данные НМГ и уровни HbA1c

[1] *ADA (от англ. American Diabetes Association) – Американская диабетическая ассоциация; EASD (от англ. European Association for the Study of Diabetes) – Европейская ассоциация по изучению диабета.*

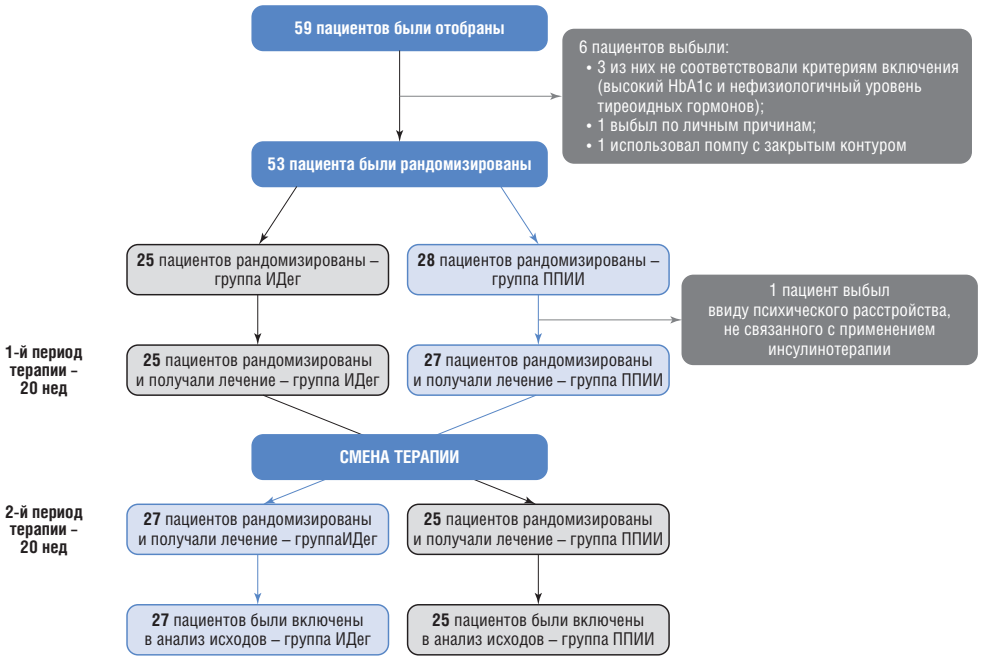


Рис. 1. Дизайн исследования BIGLEAP
ИДег – инсулин деглудек; ППИИ – постоянная подкожная инфузия инсулина.

собирали в течение последних 2 нед каждого периода лечения для анализа конечных точек исследования (рис. 1).

Всего были обследованы 59 пациентов, 53 из них были рандомизированы, 52 (98%) завершили исследование (табл. 2).

Как следует из табл. 3, различий в каких-либо показателях НМГ между двумя группами не выявлено. Таким образом, исследование BIGLEAP показало, что инсулин деглудек в режиме МИИ обеспечивает аналогичный 24-часовой гликемический контроль по сравнению с иАсп в режиме ППИИ по показателям TIR[2], общей и ночной гипогликемии. Также инсулин деглудек может обеспечить приемлемую альтернативу помповой инсулинотерапии для пациентов с СД1, которые не могут или не хотят использовать инсулиновую помпу.

Такое исследование появилось не случайно. Несмотря на все преимущества ППИИ, она имеет ряд ограничений: возможное прекращение подачи инсулина из-за окклюзии канюли, кристаллизации инсулина в системе или неисправности помпы, что приводит к гипергликемии и быстрому развитию кетоацидоза [19]. Кроме того, у пациентов, длительно применяющих ППИИ, могут быть проблемы в местах установки канюли, особенно если эти места меняют нерегулярно, что приводит к нарушению всасывания инсулина и повышенной вариабельности гликемии [20]. Также, несмотря на возможность гибкого подбора базального профиля, пациенты, получавшие ППИИ (с НМГ и без него), могут испытывать частые эпизоды гипогликемии [21]. Эти проблемы устраняются при использовании однократной ежедневной инъекции инсулина деглудек, который обладает ровным, стабильным сахароснижающим действием более 24 ч [22].

Несмотря на то обстоятельство, что помповая терапия по ряду показателей служит «золотым стандартом» лечения СД1, бывают ситуации, когда пациенты предпочитают не носить инсулиновую помпу, если им будет предложена столь же эффективная альтернативная терапия. Такая ситуация может возникнуть у пациентов, практикующих активные виды спорта, например контактные или водные. Одно из недавних исследований показало, что гибридная модель доставки инсулина с использованием базального компонента в виде инсулина деглудек и болюсного компонента через помпу снижает частоту гипогликемии, связанной с физической нагрузкой, у активно тренирующихся людей с СД1 [23]. В исследовании BEGLEAP 34 (65%) из 52 пациентов сочли инсулин деглудек приемлемой или предпочтительной альтернативой помповой терапии. Данное заключение сделано на основании анализа Опросника удовлетворенности лечением диабета и Опросника удовлетворенности лечением диабета с помощью специального устройства. Кроме того, 11 (21%) пациентов решили продолжить использование инсулина деглудек в качестве базального инсулина, а не ППИИ по завершении исследования, сославшись на снижение вариабельности гликемии, устранение проблем с инфузионным набором и возможность выполнять физические упражнения без ношения помпы. Наконец, помповая терапия – более дорогостоящее лечение, чем МИИ, и некоторые пациенты могут выбрать более доступное лечение, если есть уверенность, что гликемический контроль не пострадает.

Это исследование имело несколько ограничений. К примеру, в нем принимали участие только пациенты с хорошим контролем СД, имевшие опыт подсчета углеводов и использования помп и НМГ. В других группах пациентов, возможно, эти результаты могут быть иными.

В заключение необходимо отметить, что данные приведенного исследования призваны повысить уверенность медицинских работников и пациентов в том, что инсулин деглудек служит приемлемой альтернативой базальному профилю инсулиновой помпы, если пациентам необходимо прекратить использование ППИИ по какой-либо непредвиденной причине или если они предпочитают не носить инсулиновую помпу.

[2] *TIR (от англ. time-in-range) – время в целевом диапазоне.*

Таблица 2. Исходные характеристики пациентов, включенных в исследование, стратификация по схемам лечения базальным инсулином

Демографические показатели		Инсулин деглудек (*n*=28)	ППИИ (*n*=24)	Все пациенты (*n*=52)
Возраст, годы		54,3 (15,7)	56,7 (10,1)	55,4 (13,4)
Индекс массы тела, кг/м^2		27,7 (6,95)	28,8 (4,01)	28,2 (5,79)
Длительность СД1		32,1 (18,6)	27,6 (15,6)	30,0 (17,3)
Пол	женский, %	17 (60,7)	10 (41,7)	27 (51,9)
	мужской, %	11 (39,3)	14 (58,3)	25 (48,1)

Таблица 3. Показатели непрерывного мониторинга гликемии пациентов, стратифицированных по схеме базальной инсулинотерапии

Показатель НМГ	Исходный уровень (*n*=52)	Инсулин деглудек (*n*=50)	ППИИ (*n*=51)	Разница (95% ДИ)	*p*
В течение 24 ч					
Время в целевом диапазоне	71,7%	71,5%	70,9%	0,651	0,553
Гипергликемия	25,7%	26,3%	27,3%	–1,008	0,39
Гипогликемия уровня 1	2,67%	2,19%, 32,85 мин	1,75% 26,25 мин	0,366	0,65
Гипогликемия уровня 2	0,49%	0,35%, 5,4 мин	0,27%, 4,05 мин	0,072	0,212
СО	52,8	52,4	51	1,431	0,294
КВ, %	34,7	34	33,1	0,928	0,162
УГ, ммоль/л	8,38	8,5	8,55	-0,972	0,598
HbA1c, %	7,14	7,04	6,95	0,067	0,28
В ночной период (с 00:00 до 06:00)					
Время в целевом диапазоне	71,6%	68,6%	70,8%	-2,251	0,222
Гипогликемия уровня 1	2,37%	1,62%, 24,3 мин	1,69%, 25,35 мин	-0,97	0,78
Гипогликемия уровня 2	0,357	0,33%, 4,95 мин	0,388%, 5,70 мин	-0,058	0,639
СО	50,9	51,8	47,3	4,5	0,044
КВ	31,1	32,1	30,7	1,46	0,181
УГ, ммоль/л	8,5	8,83	8,61	4,419	0,148

Примечание. *СО – стандартное отклонение; КВ – коэффициент вариации; УГ – уровень глюкозы.*

Вторая публикация, заслуживающая внимания, была представлена также в 2022 г. в журнале *Diabetes Metab Journal* [24].

Ее авторы впервые представили результаты метаанализа, посвященного исследованию сравнительной эффективности сверхбыстродействующего иАсп (СБиАсп) и иАсп в режиме ППИИ. Интерес к этому материалу обусловлен динамичным ростом количества пациентов с СД1, которые предпочитают помповую инсулинотерапию. В соответствии с данными Федерального регистра в Российской Федерации ППИИ в 4 раза чаще используют у пациентов детского и подросткового возраста, однако взрослых постепенно становится больше.

Несмотря на развитие технологии инсулиновых помп, существует ряд проблем в осуществлении гликемического контроля с помощью ППИИ. К ним относятся программирование базального режима, выбор типа болюса, вариабельность действия инсулина и тип используемого инсулина. Помимо этого, одной из проблем, которая сохраняется даже при использовании лучших инсулиновых помп с «замкнутым контуром», остается более медленное по сравнению с физиологическим поступление прандиального болюса инсулина в кровь, что затрудняет достижение оптимального контроля глюкозы в крови после приема пищи [25]. Современные инсулины ультракороткого действия – иАсп, инсулин лизпро и инсулин глулизин имеют более быструю кинетику всасывания, чем обычный человеческий инсулин [26, 27]. Тем не менее контроль постпрандиальной гликемии (ППГ) в режиме помповой инсулинотерапии остается ограниченным фармакокинетикой инсулинов ультракороткого действия [27, 28].

Были разработаны новые инсулины с ускоренной кинетикой всасывания, что приводит к более быстрому началу действия. Новое поколение сверхбыстродействующих инсулинов представлено сейчас двумя препаратами – иАсп и инсулином лизпро (+трепростинил) [5]. СБиАсп стал первым из этого нового поколения инсулинов, одобренным для использования в инсулиновых помпах у взрослых с СД1 и СД2, а также у детей старше 1 года и подростков. Он доступен в нескольких странах, в том числе и в Российской Федерации. СБиАсп представляет собой аналог инсулина, содержащий два вспомогательных компонента – никотинамид и L-аргинин, что обеспечивает более быстрое начало всасывания. Было показано, что СБиАсп, вводимый подкожно, обеспечивает более выраженное раннее глюкозоснижающее действие по сравнению с иАсп [29]. Согласно результатам клэмп-исследований, при применении СБиАсп по сравнению с иАсп гипогликемический эффект начинается на 57% раньше и на 35% быстрее достигается 50-процентная максимальная концентрация [30]. T. Heise и соавт. проведен анализ данных, полученных в 6 рандомизированных контролируемых исследованиях (включена 218 пациентов с СД1). Сравнивали подкожные инъекции СБиАсп и подкожные инъекции иАсп. Показано, что СБиАсп лучше

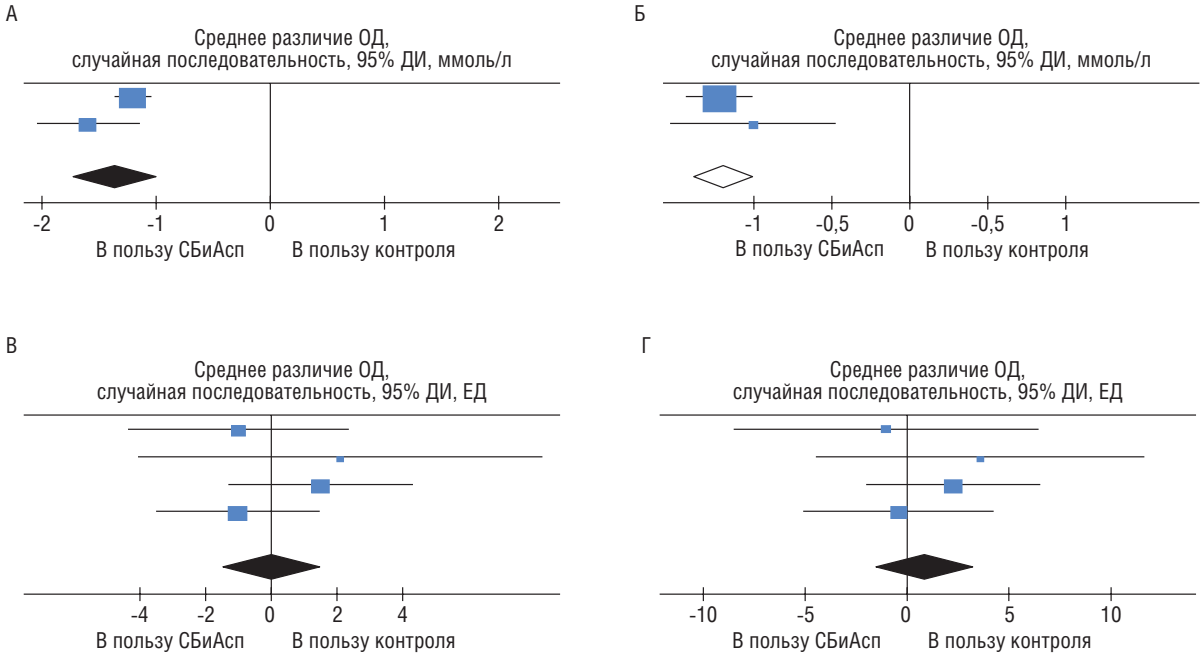


Рис. 2. Диаграмма, демонстрирующая влияние инсулина аспарт сверхбыстрого действия (СБиАсп) по сравнению с инсулином аспартом на (А) концентрацию глюкозы через 1 ч после приема пищи; (Б) концентрацию глюкозы через 2 ч после приема пищи; (В) общую суточную болюсную дозу инсулина; (Г) общую суточную дозу инсулина
ОД – обратная дисперсия; ДИ – доверительный интервал.

имитирует физиологическую прандиальную секрецию инсулина и, как следствие, обеспечивает более оптимальный контроль ППГ по сравнению с иАсп [25].

Следовательно, исходя из особенностей фармакодинамики СБиАсп должен больше подходить для применения в инсулиновых помпах по сравнению с иАсп и другими аналогами инсулина короткого действия.

Опубликовано несколько рандомизированных контролируемых исследований, направленных на оценку профиля СБиАсп в разных инсулиновых помпах [31]. Однако до 2022 г. не было метаанализов, посвященных оценке эффективности СБиАсп, используемого с инсулиновыми помпами. Обсуждаемый здесь метаанализ Deep Dutta и соавт. предпринят с целью устранения данного пробела и охватил все рандомизированные контролируемые исследования, опубликованные до октября 2021 г.

В метаанализ были включены исследования, проведенные в когорте пациентов с СД1, находящихся на ППИИ. Он охватил только те исследования, которые включали по меньшей мере 2 группы лечения, в одной из них пациенты получали СБиАсп, а в другой – любой другой инсулин.

Ключевой целью метаанализа было определение влияния СБиАсп на показатель ППГ через 1 ч после приема пищи. При анализе данных 2 исследований [31, 32] с участием 535 пациентов с СД1 оказалось, что у больных, получавших СБиАсп, снижение показателя ППГ через 1 ч было больше, чем у тех, кто получал иАсп [среднее различие (СР) –1,35 ммоль/л; 95% ДИ от -1,72 до -0,98; p<0,01] (рис. 2А). С целью определения влияния СБиАсп на показатель ППГ через 2 ч после приема пищи выполнили анализ данных 2 исследований с участием 552 пациентов с СД1. У больных, получавших СБиАсп, степень снижения показателя ППГ через 2 ч после приема пищи была больше, чем у тех, кто получал иАсп (СР= -1,19 ммоль/л; 95% ДИ от -1,38 до -1,00; p<0,0) (рис. 2Б).

Уровень HbA1c, по результатам исследования K. Ozer и соавт. [31], был незначительно ниже в группе лечения СБиАсп (-0,06%), чем в группе лечения иАсп, однако различие не достигло уровня статистической значимости. Количество пациентов, достигших целевого уровня HbA1c <7%, было сопоставимо в двух группах исследования (СР=0,84; 95% ДИ 0,54–1,3; p=0,44).

Данные еще 2 исследований (88 пациентов) [33, 34] проанализировали с целью оценки влияния применения СБиАсп по сравнению с традиционным иАсп в инсулиновой помпе на показатели TIR и время в диапазоне гипогликемии (<3,9 ммоль/л) по данным НМГ. Согласно полученным результатам, показатель TIR был сопоставимым в обеих группах (СР=1,06%; 95% ДИ от –3,84 до 5,96; p=0,67) (рис. 3А). Продолжительность гипогликемии была ниже среди пациентов, которые получали СБиАсп (СР= -0,91%; 95% ДИ от -1,84 до 0,03; p=0,06) (рис. 3Б).

Кроме того, по данным 4 исследований [31–34] (640 пациентов с СД1), были определены сходные суточная доза болюсного инсулина (СР= -0,03 ЕД; 95% ДИ от -1,60 до 1,54; p=0,97) (рис. 2В) и общая суточная доза инсулина (СР=1,09 ЕД; 95% ДИ от -1,62 до 3,81; p=0,43) (рис. 2Г).

С целью оценки безопасности проведен анализ данных 3 исследований (590 пациентов) по сравнительному влиянию СБиАсп и иАсп на возникновение эпизодов гипогликемии в целом и эпизодов тяжелой гипогликемии. Общая частота возникновения эпизодов гипогликемии (ОР 1,35; 95% ДИ 0,55–3,31; p=0,51) (рис. 3В) и тяжелой гипогликемии (ОР 2,26; 95% ДИ 0,77–6,66; p=0,14) (рис. 3Г) были сопоставимы между группами.

Обсуждение

Разработка прандиальных инсулинов всегда была сфокусирована на ускорении времени наступления действия для максимально точного воспроизведения эндогенной прандиаль-

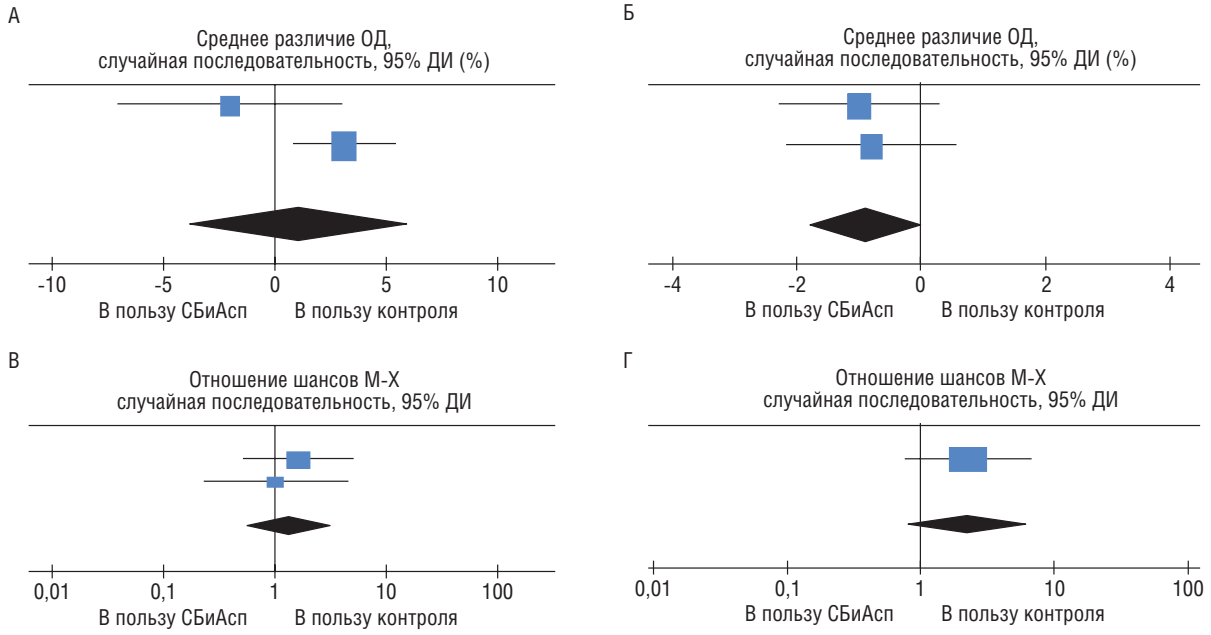


Рис. 3. Диаграмма, демонстрирующая влияние инсулина аспарт сверхбыстрого действия (СБиАсп) по сравнению с инсулином аспарт на: (А) время в диапазоне (концентрация глюкозы крови от 3,9 до 10 ммоль/л); (Б) процент времени в диапазоне гипогликемии (концентрация глюкозы крови <3,9 ммоль/л); (В) общее количество эпизодов гипогликемии; (Г) количество эпизодов тяжелой гипогликемии

ОД – обратная дисперсия; ДИ – доверительный интервал; М–Х – критерий Мантеля–Хензеля.

ной секреции инсулина. Было показано, что аналоги инсулина ультракороткого действия, такие как традиционный иАсп, инсулин лизпро и инсулин глулизин, превосходят обычный человеческий инсулин в отношении контроля ППГ как при СД1, так и при СД2. При этом удовлетворенность лечением выше, особенно у пациентов с СД1 [26, 27]. По данным метаанализа, подкожные инъекции иАсп и инсулина лизпро более эффективно контролируют гипергликемию через 1 и 2 ч после еды без повышения частоты эпизодов гипогликемии или вариабельности гликемии [27]. СБиАсп стал следующим шагом развития препаратов инсулинов в направлении более быстрого начала действия. Heise и соавт. [25] в объединенном анализе данных исследований фармакокинетики и фармакодинамики показали, что подкожное введение СБиАсп сопровождалось более быстрым наступлением сахароснижающего эффекта (на 4,9 мин; 95% ДИ от -5,3 до -4,4), в 2 раза более высоким пиком в первые 30 мин после инъекции, более быстрым снижением уровня гликемии в первые 30 мин после инъекции (на 74%; отношение шансов 1,74; 95% ДИ 1,47–2,10) и более ранним завершением сахароснижающего эффекта (на 12,2 мин; 95% ДИ от -17,9 до -6,5) по сравнению с иАсп. СБиАсп, вводимый подкожно в течение до 20 мин после приема пищи, обеспечивал контроль гликемии, аналогичный таковому при препрандиальном введении иАсп [35]. Таким образом, проведенный авторами анализ ряда исследований показал, что обозначенные фармакокинетические и фармакодинамические преимущества СБиАсп, применяемого с инсулиновой помпой, имеют значимые клинические преимущества.

В заключение необходимо обозначить ряд важных акцентов. Во-первых, СБиАсп показал значительно лучший контроль ППГ через 1 и 2 ч после приема пищи по сравнению с иАсп. Процент времени поддержания концентрации глюкозы в пределах TIR по данным НМГ был сопоставимым для 2 инсулинов. Применение СБиАсп было связано с меньшей продолжительностью гипогликемии (<3,9 ммоль/л). Общая суточная потребность в инсулине незначительно выше при применении СБиАсп, однако различие между группами не было статистически значимым. Общая частота эпизодов гипогликемии и тяжелой гипогликемии была сопоставима в обеих группах. Также была сопоставима частота развития тяжелых нежелательных явлений, реакций в месте инфузии и окклюзии катетера. Данный метаанализ имеет ряд ограничений: исследований немного, и они включают относительно небольшое количество участников.

Необходимо подчеркнуть, что, по мнению авторов метаанализа, СБиАсп можно считать в настоящий момент оптимальным способом имитации физиологической прандиальной секреции инсулина. В проведенном метаанализе получены обнадеживающие данные в поддержку преимуществ применения СБиАсп в инсулиновой помпе с точки зрения ППГ-контроля в отсутствие повышенного риска гипогликемии. СБиАсп служит подходящим вариантом терапии для пациентов с СД, имеющих трудности с достижением ППГ-контроля.

Резюмируя все вышеизложенное, можно отметить, что возможности для пациентоцентрированного подхода при СД1 значительно расширились благодаря появлению нового поколения аналогов инсулинов. Приведенные данные свидетельствуют о том, что инсулин сверхдлительного действия деглудек может выступать качественной альтернативой базального компонента ППИИ для пациентов, которые предпочитают режим МИИ. С другой стороны, согласно Федеральному регистру, в РФ 8,2% пациентов с СД1 получают инсулинотерапию в режиме ППИИ. Эта когорта пациентов по большей части представлена детьми, подростками и молодыми взрослыми, легко осваивающими новые технологии. Для них, по данным приведенного выше метаанализа, а также по нашим личным наблюдениям, СБиАсп представляет значимые преимущества в отношении ППГ-контроля.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Пашкова Евгения Юрьевна (Evgeniya Yu. Pashkova)* – кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, заведующий отделением эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация
E-mail: parlodel@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-1949-914X

Анциферова Дарья Михайловна (Daria M. Antsiferova) – аспирант кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, врач-эндокринолог ГБУЗ «Эндокринологический диспансер ДЗМ», Москва, Российская Федерация
E-mail: cifrenda@yandex.ru
https://orcid.org/0000-0002-3920-5914

Митченко Юлия Ивановна (Yuliya I. Mitchenko) – младший научный сотрудник, врач отделения эндокринологии ГБУЗ ГКБ им. С.П. Боткина ДЗМ, Москва, Российская Федерация
E-mail: yulyasha2647@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-4806-3935

ЛИТЕРАТУРА

1. Cleary P.A., Orchard T.J., Genuth S. et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/ EDIC) Study // Diabetes. 2006. Vol. 55. P. 3556–3565.
2. Nathan D.M., Cleary P.A., Backlund J.Y. et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes // N. Engl. J. Med. 2005. Vol. 353. P. 2643–2653.
3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population // Diabetes Care. 2016. Vol. 39. P. 1378–1383.
4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus // JAMA. 2002. Vol. 287. P. 2563–2569.
5. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. Москва, 2023.
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у взрослых». Утв. Российской ассоциацией эндокринологов, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/286_2
7. Клинические рекомендации «Сахарный диабет 1 типа у детей». Утв. Российской ассоциацией эндокринологов, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287_2
8. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2023. 7. Diabetes Technology // Diabetes Care. 2023. Vol. 46, suppl. 1. S 111–S 127. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-S007
9. Lane W., Bailey T.S., Gerety G. et al.; Group Information; SWITCH 1. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U 100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial // JAMA. 2017. Vol. 318. P. 33–44.
10. Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B. et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4) // Diabetes Care. 2015. Vol. 38. P. 2217–2225.
11. Russell-Jones D., Bode B.W., De Block C. et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1) // Diabetes Care. 2017. Vol. 40. P. 943–950.
12. Klaff L., Cao D., Dellva M.A. et al. Ultra-rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study // Diabetes Obes. Metab. 2020. Vol. 22. P. 1799–1807.
13. Blevins T., Zhang Q., Frias J.P., Jinnouchi H.; PRONTO-T2D Investigators. Randomized doubleblind clinical trial comparing ultra-rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D // Diabetes Care. 2020. Vol. 43. P. 2991–2998.
14. Yeh H.C., Brown T.T., Maruthur N. et al. Comparative effectiveness, and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis // Ann. Intern. Med. 2012. Vol. 157. P. 336–347.
15. Holt R.I.G., DeVries J.H., Hess-Fischl A. et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) // Diabetes Care. 2021. Vol. 44. P. 2589–2625.
16. Lane W.S., Weinrib S.L., Lawrence M.J. et al. Basal Insulin Degludec and Glycemic Control Compared to Aspart Via Insulin Pump in Type 1 Diabetes (BIGLEAP): a single-center, open-label, randomized, crossover trial // Endocr. Pract. 2022. Vol. 28. P. 165–172.
17. Zhang X.W., Zhang X.L., Xu B., Kang L.N. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials // Acta Diabetol. 2018. Vol. 55, N 5. P. 429–441.
18. Hills M., Armitage P. The two-period cross-over clinical trial // Br.J. Clin. Pharmacol. 1979. Vol. 8, N 1. P. 7–20.
19. Fatourechi M.M., Kudva Y.C., Murad M.H. et al. Clinical review: hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2009. Vol. 94, N 3. P. 729–740.
20. Zhang E., Cao Z. Tissue response to subcutaneous infusion catheter // J. Diabetes Sci. Technol. 2020. Vol. 14, N 2. Article ID 226e232.
21. 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.
22. Haahr H., Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance // Clin. Pharmacokinet. 2014. Vol. 53, N 9. P. 787–800.
23. Aronson R., Li A. et al. Flexible insulin therapy with a hybrid regimen of insulin degludec and continuous subcutaneous insulin infusion with pump suspension before exercise in physically active adults with type 1 diabetes (FIT untethered): a single-centre, open-label, proof-of-concept, randomised crossover trial // Lancet Diabetes Endocrinol. 2020. Vol. 8, N 6. P. 511–523.
24. Dutta D., Mohindra R., Mahajan K., Sharma M. Performance of fast-acting aspart insulin as compared to aspart insulin in insulin pump for managing type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis // Diabetes Metab. J. 2023. Vol. 47, N 1. P. 72–81.
25. Heise T., Pieber T.R., Danne T. et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes // Clin. Pharmacokinet. 2017. Vol. 56. P. 551–559.
26. Rys P., Pankiewicz O., Lach K., Kwaskowski A. et al. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review // Diabetes Metab. 2011. Vol. 37. P. 190–200.
27. Avgerinos I., Papanastasiou G. et al. Ultra-rapid-acting insulins for adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis // Diabetes Obes. Metab. 2021. Vol. 23. P. 2395–2401.
28. Garg S.K., Weinzimer S.A., Tamborlane W.V., Buckingham B.A. et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes // Diabetes Technol. Ther. 2017. Vol. 19. P. 155–163.
29. Heise T., Hovelmann U., Brondsted L., Adrian C.L. et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart // Diabetes Obes. Metab. 2015. Vol. 17. P. 682–688.
30. Haahr H., Heise T. Fast-acting insulin aspart: a review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences // Clin. Pharmacokinet. 2020. Vol. 59. P. 155–172.
31. Ozer K., Cooper A.M., Ahn L.P., Waggonner C.R. et al. Fast acting insulin aspart compared with insulin aspart in the Medtronic 670G hybrid closed loop system in type 1 diabetes: an open label crossover study // Diabetes Technol. Ther. 2021. Vol. 23. P. 286–292.
32. Klonoff D.C., Evans M.L., Lane W., Kempe H.P. et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5) // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21. P. 961–967.
33. Boughton C.K., Hartnell S., Thabit H., Poettler T. et al. Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: a double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study // Diabetes Obes. Metab. 2021. Vol. 23. P. 1389–1396.

* *Автор для корреспонденции.*

34. Hsu L., Buckingham B., Basina M., Ekhlaspour L. et al. Fast-acting insulin aspart use with the MiniMedTM 670G System // Diabetes Technol. Ther. 2021. Vol. 23. P. 1–7.

35. Evans M., Wilkinson M., Giannpolou A. Fast-acting insulin aspart: the rationale for a new mealtime insulin // Diabetes Ther. 2019. Vol. 10. P. 1793–1800.

REFERENCES

1. Cleary P.A., Orchard T.J., Genuth S., et al. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/ EDIC) Study. Diabetes. 2006; 55: 3556–65.

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

3. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group. Mortality in type 1 diabetes in the DCCT/EDIC versus the general population. Diabetes Care. 2016; 39: 1378–83.

4. Writing Team for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. Effect of intensive therapy on the microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2002; 287: 2563–9.

5. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes mellitus. In: I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov (eds). 11th issue. Moscow, 2023. (in Russian)

6. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A. Yu. Clinical guidelines “Type 1 diabetes mellitus in adults.” Approved Russian Association of Endocrinologists, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/286_2 (in Russian)

7. Clinical guidelines “Type 1 diabetes mellitus in children”. Approved Russian Association of Endocrinologists, 2022. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/287_2 (in Russian)

8. American Diabetes Association: Standards of Medical Care in Diabetes – 2023. 7. Diabetes Technology. Diabetes Care. 2023; 46 (suppl 1): S 111–27. DOI: https://doi.org/10.2337/dc23-S007

9. Lane W., Bailey T.S., Gerety G., et al.; Group Information; SWITCH 1. Effect of insulin degludec vs insulin glargine U 100 on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: the SWITCH 1 randomized clinical trial. JAMA. 2017; 318: 33–44.

10. Home P.D., Bergenstal R.M., Bolli G.B., et al. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 1 diabetes: a randomized, phase 3a, open-label clinical trial (EDITION 4). Diabetes Care. 2015; 38: 2217–25.

11. Russell-Jones D., Bode B.W., De Block C., et al. Fast-acting insulin aspart improves glycemic control in basal-bolus treatment for type 1 diabetes: results of a 26-week multicenter, active-controlled, treat-to-target, randomized, parallel-group trial (onset 1). Diabetes Care. 2017; 40: 943–50.

12. Klaff L., Cao D., Dellva M.A., et al. Ultra-rapid lispro improves postprandial glucose control compared with lispro in patients with type 1 diabetes: results from the 26-week PRONTO-T1D study. Diabetes Obes Metab. 2020; 22: 1799–807.

13. Blevins T., Zhang Q., Frias J.P., Jinnouchi H.; PRONTO-T2D Investigators. Randomized doubleblind clinical trial comparing ultra-rapid lispro with lispro in a basal-bolus regimen in patients with type 2 diabetes: PRONTO-T2D. Diabetes Care. 2020; 43: 2991–8.

14. Yeh H.C., Brown T.T., Maruthur N., et al. Comparative effectiveness, and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med. 2012; 157: 336–47.

15. Holt R.I.G., DeVries J.H., Hess-Fischl A., et al. The management of type 1 diabetes in adults. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2021; 44: 2589–625.

16. Lane W.S., Weinrib S.L., Lawrence M.J., et al. Basal Insulin Degludec and Glycemic Control Compared to Aspart Via Insulin Pump in Type 1 Diabetes (BIGLEAP): a single-center, open-label, randomized, crossover trial. Endocr Pract. 2022; 28: 165–72.

17. Zhang X.W., Zhang X.L., Xu B., Kang L.N. Comparative safety and efficacy of insulin degludec with insulin glargine in type 2 and type 1 diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. Acta Diabetol. 2018; 55 (5): 429–41.

18. Hills M., Armitage P. The two-period cross-over clinical trial. Br J Clin Pharmacol. 1979; 8 (1): 7–20.

19. Fatourechi M.M., Kudva Y.C., Murad M.H., et al. Clinical review: hypoglycemia with intensive insulin therapy: a systematic review and meta-analyses of randomized trials of continuous subcutaneous insulin infusion versus multiple daily injections. J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94 (3): 729–40.

20. Zhang E., Cao Z. Tissue response to subcutaneous infusion catheter. J Diabetes Sci Technol. 2020; 14 (2): 226e232.

21. 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.

22. Haahr H., Heise T. A review of the pharmacological properties of insulin degludec and their clinical relevance. Clin Pharmacokinet. 2014; 53 (9): 787–800.

23. Aronson R., Li A., et al. Flexible insulin therapy with a hybrid regimen of insulin degludec and continuous subcutaneous insulin infusion with pump suspension before exercise in physically active adults with type 1 diabetes (FIT untethered): a single-centre, open-label, proof-of-concept, randomised crossover trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2020; 8 (6): 511–23.

24. Dutta D., Mohindra R., Mahajan K., Sharma M. Performance of fast-acting aspart insulin as compared to aspart insulin in insulin pump for managing type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis. Diabetes Metab J. 2023; 47 (1): 72–81.

25. Heise T., Pieber T.R., Danne T., et al. A pooled analysis of clinical pharmacology trials investigating the pharmacokinetic and pharmacodynamic characteristics of fast-acting insulin aspart in adults with type 1 diabetes. Clin Pharmacokinet. 2017; 56: 551–9.

26. Rys P., Pankiewicz O., Lach K., Kwaskowski A., et al. Efficacy and safety comparison of rapid-acting insulin aspart and regular human insulin in the treatment of type 1 and type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Diabetes Metab. 2011; 37: 190–200.

27. Avgerinos I., Papanastasiou G., et al. Ultra-rapid-acting insulins for adults with diabetes: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Obes Metab. 2021; 23: 2395–401.

28. Garg S.K., Weinzimer S.A., Tamborlane W.V., Buckingham B.A., et al. Glucose outcomes with the in-home use of a hybrid closed-loop insulin delivery system in adolescents and adults with type 1 diabetes. Diabetes Technol Ther. 2017; 19: 155–63.

29. Heise T., Hovelmann U., Brondsted L., Adrian C.L., et al. Faster-acting insulin aspart: earlier onset of appearance and greater early pharmacokinetic and pharmacodynamic effects than insulin aspart. Diabetes Obes Metab. 2015; 17: 682–8.

30. Haahr H., Heise T. Fast-acting insulin aspart: a review of its pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and the clinical consequences. Clin Pharmacokinet. 2020; 59: 155–72.

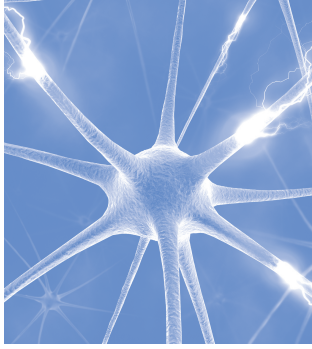
31. Ozer K., Cooper A.M., Ahn L.P., Waggonner C.R., et al. Fast acting insulin aspart compared with insulin aspart in the Medtronic 670G hybrid closed loop system in type 1 diabetes: an open label crossover study. Diabetes Technol Ther. 2021; 23: 286–92.

32. Klonoff D.C., Evans M.L., Lane W., Kempe H.P., et al. A randomized, multicentre trial evaluating the efficacy and safety of fast-acting insulin aspart in continuous subcutaneous insulin infusion in adults with type 1 diabetes (onset 5). Diabetes Obes Metab. 2019; 21: 961–7.

33. Boughton C.K., Hartnell S., Thabit H., Poettler T., et al. Hybrid closed-loop glucose control with faster insulin aspart compared with standard insulin aspart in adults with type 1 diabetes: a double-blind, multicentre, multinational, randomized, crossover study. Diabetes Obes Metab. 2021; 23: 1389–96.

34. Hsu L., Buckingham B., Basina M., Ekhlaspour L., et al. Fast-acting insulin aspart use with the MiniMedTM 670G System. Diabetes Technol Ther. 2021; 23: 1–7.

35. Evans M., Wilkinson M., Giannpolou A. Fast-acting insulin aspart: the rationale for a new mealtime insulin. Diabetes Ther. 2019; 10: 1793–800.



Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые осложнения: что их объединяет?

Аметов А.С.[1], **Туркина С.В.**[2]

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

[2] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет», 400131, г. Волгоград, Российская Федерация

В клинической практике врачи часто сталкивается с пациентами, страдающими неалкогольной жировой болезнью печени в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа, сердечно-сосудистыми заболеваниями. Механизмы их сосуществования полностью не выяснены. Учитывая, что как заболевания, так и их осложнения носят эпидемический характер и существенно влияют на продолжительность и качество жизни, в представленном обзоре освещены общие патофизиологические параллели этих сосуществующих метаболических заболеваний.

Ряд исследований свидетельствует о том, что таурин эффективен в отношении снижения уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой и очень низкой плотности, триглицеридов, резистентности к инсулину, оказывает значимое кардиопротективное действие. В этом обзоре обобщены данные клинических исследований о положительном влиянии таурина на ожирение, дислипидемию, сахарный диабет, неалкогольную жировую болезнь печени, ишемическую болезнь сердца, артериальную гипертензию, хроническую сердечную недостаточность, а также рассмотрены возможные метаболические и молекулярные механизмы таурина в предотвращении метаболического синдрома.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа; неалкогольная жировая болезнь печени; сердечно-сосудистые заболевания; таурин

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Аметов А.С., Туркина С.В. Сахарный диабет 2 типа, неалкогольная жировая болезнь печени и сердечно-сосудистые осложнения: что их объединяет? // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 87–98. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-87-98
Статья поступила в редакцию 22.09.2023. **Принята в печать** 22.11.2023.

Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular complications: what do they have in common?

Ametov A.S.[1], *Turkina S.V.*[2]

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

[2] Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 400131, Volgograd, Russian Federation

In clinical practice, doctors often meet with patients with non-alcoholic fatty liver disease in combination with type 2 diabetes mellitus and cardiovascular diseases. The mechanisms of their coexistence are not fully understood. Given that both diseases and their complications are epidemic in nature and significantly affect the duration and quality of life, this review discusses the general pathophysiological parallels of these coexisting metabolic diseases.

A number of studies indicate that taurine has an effective effect in reducing total cholesterol, low- and very low-density lipoprotein cholesterol, triglycerides, insulin resistance, and has a significant cardioprotective effect. This review summarizes clinical trial data on the beneficial effects of taurine on obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease, coronary heart disease, arterial hypertension, chronic heart failure, and also examines the possible metabolic and molecular mechanisms of taurine in the prevention of metabolic syndrome.

Keywords: type 2 diabetes mellitus; non-alcoholic fatty liver disease; cardiovascular diseases; taurine

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Ametov A.S., Turkina S.V. Type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular complications: what do they have in common? Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 87–98. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-87-98 (in Russian)
Received 22.09.2023. **Accepted** 22.11.2023.

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) стала серьезной проблемой общественного здравоохранения, затрагивая около 35% взрослого населения во всем мире. Ее частота увеличилась за последние три десятилетия с 25 до 38% в некоторых странах [1].

Представляя собой классическое метаболическое заболевание печени, включающее спектр прогрессирующих патологических состояний, начиная от простого стеатоза и заканчивая неалкогольным стеатогепатитом с разной степенью фиброза и цирроза печени [2, 3], НАЖБП является «мультисистемным» заболеванием [4]. У большинства пациентов с НАЖБП есть сопутствующие метаболические заболевания, включая атерогенную дислипидемию (~70%), ожирение (~50%) [5], артериальную гипертензию (~40%) и сахарный диабет 2-го типа (СД2; ~70%) [6, 7].

НАЖБП независимо связана с формированием хронической болезни почек (ХБП) [8] и некоторых внепеченочных видов рака [9]. Примечательно, что среди различных печеночных и внепеченочных осложнений, связанных с НАЖБП, атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) занимают лидирующие позиции [10], оставаясь ведущей причиной смертности среди пациентов с НАЖБП [11, 12]. Описаны и другие ассоциации между НАЖБП и ССЗ: повышенный риск фибрилляции предсердий [13] и значительно более высокий риск смертности от всех причин у госпитализированных пациентов с ССЗ и НАЖБП по сравнению с пациентами без НАЖБП [скорректированный относительный риск (ОР) 2,08; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,56–2,59; p<0,001] [14].

Известно, что СД2 – независимый фактор сердечно-сосудистого риска [15]. В тандеме СД2 и НАЖБП сложилась еще более коварная ситуация: для пациентов с СД2 и НАЖБП характерен более высокий риск ССЗ по сравнению с СД2 без НАЖБП. Так, в исследовании K. Ichikawa и соавт. (2021) [16], в котором участвовали 529 пациентов, а медиана наблюдения составила 4,4 года, отмечено, что выраженность стеатоза и фиброза печени у больных (оценку проводили с помощью компьютерной томографии) независимо предсказывает высокий сердечно-сосудистый риск, а их выявление у больных СД2 полезно наряду с использованием Фрамингемской шкалы и определением кальция в коронарной артерии. H.S. Chun и соавт. (2020) [17] обнаружили, что тяжесть фиброза печени независимо предсказывает ССЗ в когорте, включающей 1481 пациента с впервые диагностированным СД2 (медиана наблюдения составила 88,1 мес).

Что касается субклинических ССЗ и СД2, поперечное исследование, объединившее 1878 пациентов, продемонстрировало, что показатели неинвазивной оценки фиброза печени, проводимой у пациентов с НАЖБП, были независимо связаны с субклиническим ремоделированием миокарда [18].

Наконец, связь между НАЖБП и ССЗ у пациентов с сахарным диабетом (СД) была дополнительно подтверждена метаанализом 11 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 8346 пациентов с СД2. В этой группе у 3766 пациентов НАЖБП была диагностирована преимущественно с помощью ультразвукового исследования брюшной полости; группа пациентов без НАЖБП составила 4580 человек. Анализ оценки объединенных эффектов показал, что пациенты с СД и НАЖБП имели двойной риск ССЗ по сравнению с пациентами с СД без НАЖБП [19]. Частота сердечно-сосудистых событий при НАЖБП и наличии СД2 увеличивается в 1,87 раза. НАЖБП была связана с увеличением толщины комплекса «интима-медиа» сонных артерий, увеличением показателей кальция в коронарной артерии, ранней диастолической дисфункцией левого желудочка, снижением перфузии миокарда и метаболизма высокоэнергетических фосфатов в миокарде у пациентов с СД2 [20].

Отмеченное позволяет предположить потенциальное синергическое увеличение риска ССЗ у пациентов как с СД2, так и НАЖБП, поддерживаемое несколькими общими патофизиологическими путями.

Кроме того, известно, что НАЖБП увеличивает частоту таких микрососудистых осложнений СД, как ХБП и ретинопатия [21]. Эти патологические изменения возникают из-за высвобождения провоспалительных, прокоагулянтных и прооксидантных медиаторов, что приводит к печеночной/системной инсулинорезистентности, высвобождения печенью фетуина-А, фактора роста фибробластов-21 и ретинол-связывающего белка-4. В печени и скелетных мышцах фетуин-А связывается и ингибирует тирозинкиназу инсулинового рецептора, тем самым подавляя трансдукцию сигнала инсулина, приводя к системной и печеночной инсулинорезистентности [22].

Триумвират диабетического поражения почек и НАЖБП еще больше усиливает сердечно-сосудистый риск у этой категории пациентов [23]. Безусловно, все они имеют общие факторы риска, что затрудняет выяснение причинно-следственных связей этого разрушительного триумвирата [24]. Тем не менее НАЖБП, по-видимому, становится дополнительным независимым фактором риска ССЗ у пациентов с СД2 и ХБП [25, 26].

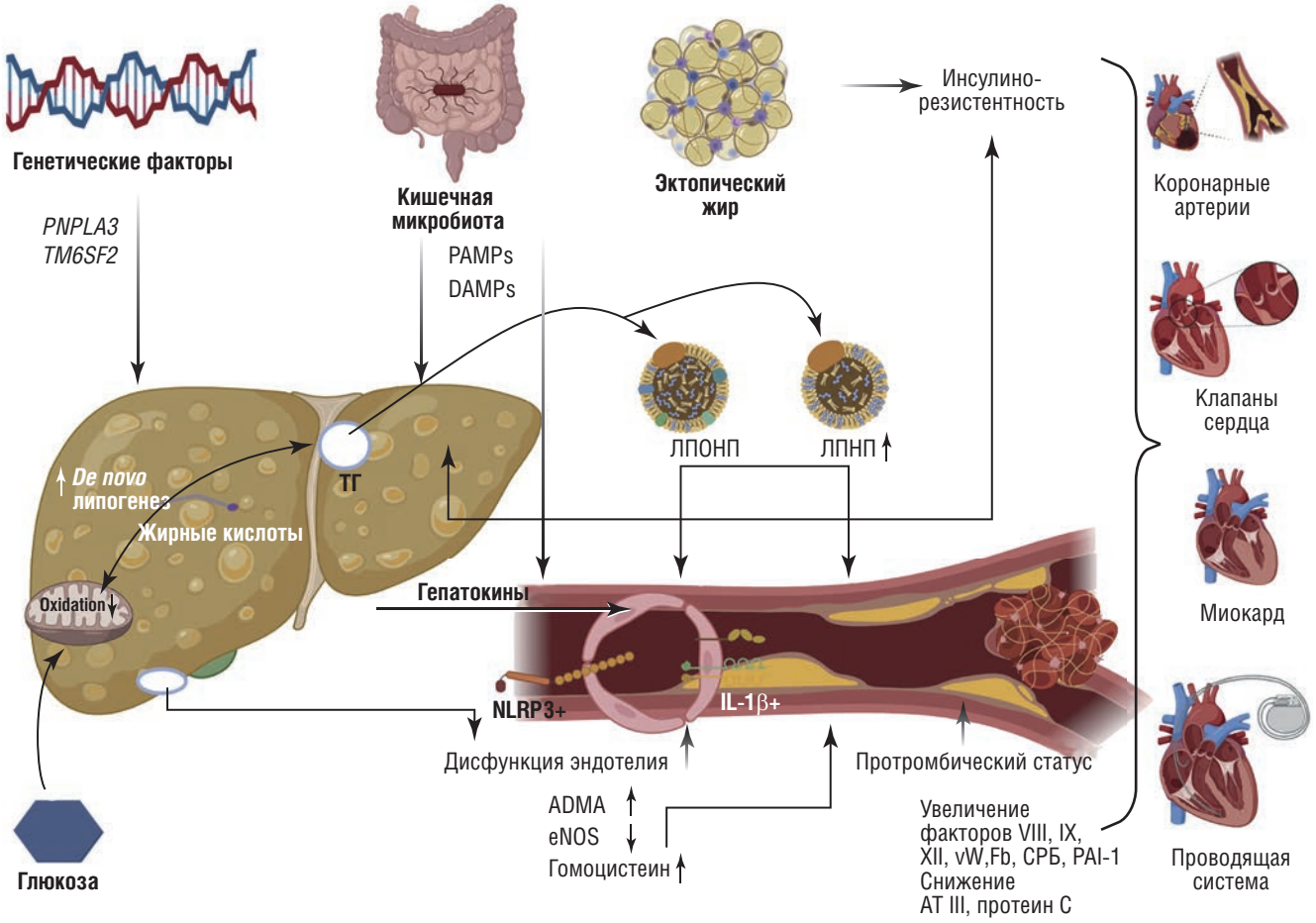


Рис. 1. Возможные патогенетические механизмы, приводящие к формированию кардиоваскулярных осложнений при неалкогольной жировой болезни печени у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа

Ген PNPLA3 – белок 3, содержащий пататин-подобный фосфолипазный домен (адипонутрин); ген TM6SF2 – трансмембранный 6-й член суперсемейства 2; PAMPs – патоген-ассоциированные молекулярные паттерны; DAMPs – damage-associated molecular patterns – ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ТГ – триглицериды; NLRP3 – белок, содержащий пириновый домен 3; IL-1β – интерлейкин-1β; ADMA – асимметричный диметиларгинин; OS – эндотелиальная синтаза оксида азота (endothelial nitric oxide synthase); Fb – фибриноген; СРБ – С-реактивный белок; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; AT III – антитромбин III; IL-6 – интерлейкин-6; vW – фактор фон Виллебранда.

Какие же потенциальные патофизиологические механизмы связывают НАЖБП, СД2 и ССЗ? Прежде всего это проатерогенные изменения липидов, увеличение количества факторов тромбоза, резистентность к инсулину, вялотекущее воспаление и изменение микробиома (рис. 1) [27].

Дисфункция и воспаление жировой ткани – ключевые исходные события в патогенезе как СД2, так и НАЖБП [28, 29]. Дисфункциональная жировая ткань изменяет выработку адипокинов в сторону формирования провоспалительного, диабетогенного и атерогенного профиля с увеличением количества провоспалительных адипокинов и снижением противовоспалительных адипокинов. Системные эффекты низкоуровнего хронического воспаления, опосредованные НАЖБП, в настоящее время рассматривают как каскад иммунобиологических расстройств, способствующих клеточной дисфункции, гибели клеток и патологическому ремоделированию тканей. Вместе с тем многие медиаторы также служат фундаментальными регуляторами обмена веществ. Таким образом, они напрямую связывают повреждение органов с метаболическими изменениями, что обосновывает термины «иммунометаболическое расстройство» или «метаболическое воспаление» [30] (рис. 2).

Учитывая тесные патофизиологические взаимосвязи НАЖБП, СД2 с кардиоваскулярными осложнениями, многие ассоциации (гастроэнтерологов, эндокринологов, кардиологов, врачей первичной медицинской помощи) объединяют свои усилия в разработке программ скрининга и управления у этой категории пациентов. В одном из последних заявлений международного междисциплинарного консенсуса по тактике ведения пациентов с метаболически-ассоциированной НАЖБП и риску ССЗ [31] уделено большое внимание как оценке кардиометаболических факторов (избыточная масса тела/ожирение, СД, дислипидемия, артериальная гипертензия), риска сердечно-сосудистых событий, так и особенности вмешательств, определяющих их положительное влияние как на течение НАЖБП, так и СД2 и ССЗ.

Вмешательство в образ жизни (включая рекомендации по питанию, снижению массы тела и регулярным физическим упражнениям), безусловно, для пациента как с НАЖБП, так и с СД2 способствует первичной/вторичной профилактике ССЗ [2, 3, 32]. Физическая активность, независимо от потери массы тела, может быть многообещающей стратегией снижения частоты ССЗ и стеатоза печени, главным образом

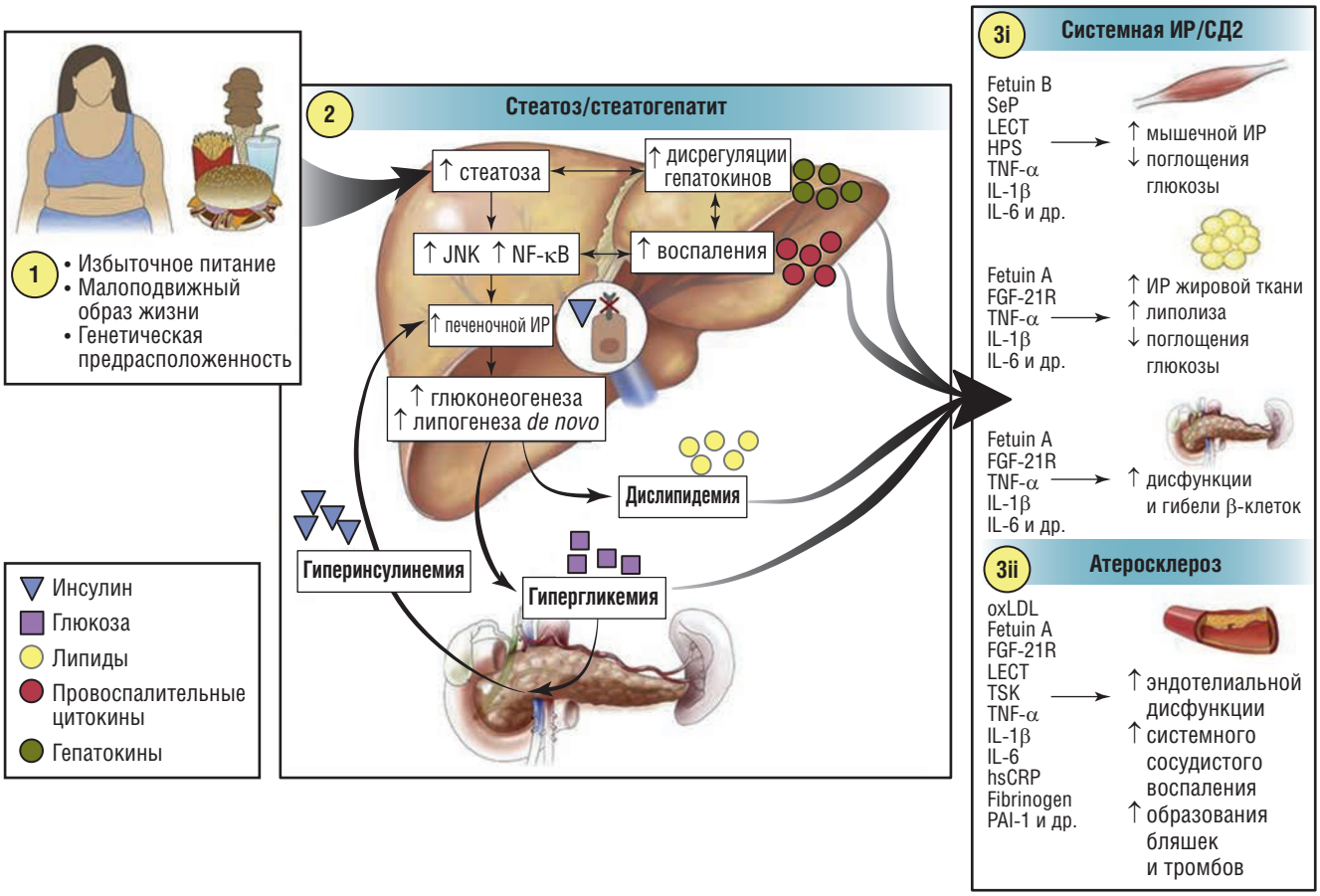


Рис. 2. Предполагаемые биологические механизмы, связывающие неалкогольную жировую болезнь печени с системной инсулинорезистентностью (ИР), сахарным диабетом 2-го типа (СД2) и атеросклерозом [30, адаптировано]
Fetuin – фетуин; SeP – селенопротеин P (Selenoprotein P); TNF – фактор некроза опухоли; LECT – хемотаксин, полученный из лейкоцитарных клеток; HPS – гепатоцин (Hepasoccin); IL – интерлейкин; FGF – фактор роста фибробластов; oxLDL – окисленный липопротеин низкой плотности; TSK – Tsukushi; hsCRP – высокочувствительный С-реактивный белок; Fibrinogen – фибриноген; PAI-1 – ингибитор активатора плазминогена-1; IKK – ингибитор киназы NF-κB; JNK – c-Jun N-терминальная киназа; NF-κB – ядерный фактор κB; PKC – протеинкиназа C; PPAR – рецептор, активируемый пролифераторомпероксисом; TLR – толл-рецептор.

за счет положительной модуляции передачи сигналов инсулина [33].

Достижение гликемического контроля может способствовать как уменьшению прогрессирования фиброзных изменений в печени, так и предотвращению сердечно-сосудистых событий [34]. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), одобренные для лечения пациентов с СД2, – не только эффективные гипогликемизирующие препараты, но и средства снижения содержания жира в печени, что можно использовать в качестве терапевтического подхода для пациентов с СД2 и НАЖБП [35]. Кроме того, общепризнана эффективность агонистов рецепторов ГПП-1 в улучшении исходов ССЗ [36, 37]. Оценка их влияния на сосудистую патологию в исследованиях по эффективности и безопасности продемонстрировала, что они снижают частоту основных неблагоприятных событий: ССЗ, смертность от ССЗ и риск смертности от всех причин без каких-либо существенных проблем с безопасностью [38].

Наряду с этим агонисты рецепторов ГПП-1, по данным оценки неинвазивных маркеров, могут влиять на показатели, отражающие выраженность стеатоза и воспаления печени [39, 40]. Обновленный метаанализ 11 рандомизированных клинических исследований A. Mantovani и соавт. (2021) [40] показал, что использование лираглутида и семаглутида в лечении неалкогольного стеатоза или неалкогольного стеатогепатита в течение в среднем 26 нед было связано со снижением абсолютного процентного содержания жира в печени по данным магнитно-резонансной томографии, а также большим гистологическим разрешением стеатогепатита без ухудшения фиброза печени (объединенное отношение шансов случайных эффектов 4,06; 95% ДИ 2,52–6,55).

Ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2 (иНГЛТ-2) представляют собой еще один класс сахароснижающих средств, одобренных для лечения СД2. Отмечено, что они могут способствовать некоторой потере массы тела, снижению артериального давления [41]. Кроме того, иНГЛТ-2 одобрены из-за их благоприятного долгосрочного воздействия на риск серьезных сердечно-сосудистых событий, их в настоящее время широко используют у пациентов с СД2 с высоким риском ССЗ [41, 42]. Отметим, что иНГЛТ-2 демонстрируют положительные эффекты на уровень содержания жира в печени и маркеров фиброза у пациентов с СД2 и НАЖБП [40, 43]. В настоящее время продолжается исследование III фазы дапаглифлозина (исследование DEAN), основанное на оценке эффективности по гистологическим конечным точкам (NCT03723252).

В целом метаанализ недавних исследований не достиг консенсуса, и влияние иНГЛТ-2 на фиброз печени, особенно

Эпидемиологические исследования по таурину, свидетельствующие о роли дефицита таурина в формировании метаболического синдрома, инсулинорезистентности, предрасположенности к сахарному диабету 2-го типа, тяжести хронических заболеваний печени, гепатоцеллюлярной карциномы, сердечно-сосудистого риска

Автор, год	Пациенты	Количество	Основной результат
Эпидемиологическое координированное Всемирной организацией здравоохранения исследование CARDIAC, 1985–2005 [49]	61 популяция в 25 странах мира	14 000	Люди, потребляющие больше таурина, ассоциируются с более низкими смертностью из-за ишемической болезни сердца, индексом массы тела, уровнем холестерина в плазме крови, артериальным давлением
Исследования POUNDS, Y. Zheng и соавт., 2016 [50]	Избыточная масса тела или ожирение	811	Выявлено влияние взаимосвязи исходного содержания таурина в крови с генетической предрасположенностью к СД на инсулинорезистентность в ответ на смену диеты на 2 года с целью похудения. В зависимости от существующего генетического фона и исходного содержания циркулирующего таурина гипокалорийная диета может оказывать благоприятное воздействие на инсулинорезистентность различной выраженности
I.M.E. Agouza и соавт., 2017 [55]	СД, диабетическая стопа	90	Показано очень значительное снижение содержания таурина в сыворотке крови у всех пациентов с СД в зависимости от тяжести диабетической стопы по сравнению с таковым, зарегистрированным у здоровых людей контрольной группы. У больных уровень таурина в сыворотке крови тем ниже, чем более запущенная стадия диабетической стопы. Уровень таурина рассматривают как ранний маркер (прогностический) для контроля осложнений диабетической стопы
I.M.E. Agouza и соавт., 2019 [52]	Пациенты с гепатитом С	70	Уровень таурина коррелирует со стадией фиброза. Чем ниже содержание таурина, тем более запущенная стадия фиброза. Оценка количества таурина в сыворотке крови всех пациентов с гепатитом С, помимо фиброскана, имеет большое значение для ранней диагностики любых фиброзных изменений в печени. Авторы предлагают назначать таурин в качестве гепатопротективного препарата на стадии F0 фиброза
F. Rosa и соавт., 2014 [53]	Ожирение	24	Уровень таурина в плазме крови был значительно снижен (на 41%) у добровольцев с ожирением
I.M.E. Agouza и соавт., 2017 [56]	Пациенты с хроническим гепатитом, фиброзом печени, гепатоцеллюлярной карциномой	80	Уровень таурина коррелирует со стадией фиброза. Чем ниже содержание таурина, тем более запущенная стадия фиброза. Оценка количества таурина в сыворотке крови всех пациентов с фиброзом, особенно с фиброзом на стадии F4, помимо фиброскана, имеет большое значение для ранней диагностики любых фиброзных изменений в печени. Авторы предлагают назначать таурин в качестве гепатопротективного препарата на стадии F0 фиброза
I.M.E. Agouza и соавт., 2017 [54]	Пациенты с диабетической ретинопатией	100	Снижение уровня таурина в сыворотке крови коррелировало с градацией ретинопатии от легкой непролиферативной до пролиферативной

Расшифровка аббревиатур дана в тексте.

помимо потери массы тела, еще предстоит подтвердить [40]. Лечение пиоглитазоном, одобренное у пациентов с НАЖБП, может уменьшить исходы ССЗ, но следует учитывать потенциальные побочные эффекты этой группы препаратов (например, увеличение массы тела, отеки и ухудшение уже существующей застойной сердечной недостаточности, повышенный риск переломов) [44].

Статины играют важную роль в первичной и вторичной профилактике атеросклеротических ССЗ. Однако отношение к безопасности их использования у пациентов с НАЖБП и СД2 неоднозначное. Статины можно безопасно использовать, и они не противопоказаны пациентам с НАЖБП с нормальной функцией печени, умеренно повышенным уровнем аминотрансфераз [45, 46], могут даже уменьшить выраженность гиперферментемии и снизить заболеваемость и смертность от ССЗ [47]. Известно, что у пациентов с СД2 применение статинов связано с небольшим увеличением уровня гликированного гемоглобина, причем этот эффект может быть более значительным при приеме аторвастатина, чем при использовании других статинов. Однако преимущества статинов в профилактике атеросклеротических ССЗ перевешивают их неблагоприятное воздействие на гликемический контроль [48].

В рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России по диагностике и лечению НАЖБП обсуждаются дополнительные плейотропные эффекты гепатопротекторов, которые можно использовать в лечении коморбидного пациента с НАЖБП [2]. С этих позиций применение таурина в комплексном лечении коморбидных пациентов с НАЖБП, СД и ССЗ вызывает несомненный интерес. Проведенные к настоящему времени исследования демонстрируют значимую роль дефицита таурина в организме в формировании метаболического синдрома, ожирения, инсулинорезистентности, предрасположенности к СД2, развитии его осложнений, тяжести хронических заболеваний печени, риска развития гепатокарциномы, формировании сердечно-сосудистого риска (см. таблицу) [49–56].

Более того, проведенные к настоящему времени исследования по оценке результатов приема таурина у этой категории больных продемонстрировали его высокую эффективность в коррекции артериальной гипертензии, выраженности дислипидемии, улучшению гликемического контроля, влиянию на выраженность инсулинорезистентности, превентивное влияние на прогрессирование НАЖБП.

Так, метаанализ 12 рандомизированных контролируемых исследований, включающих 446 пациентов с печеночной и метаболической дисрегуляцией (СД, гепатит, ожирение, хронический алкоголизм, последствия перенесенных кардиохирургических вмешательств), при использовании таурина в дозе 0,5–6 г/сут продолжительностью от 2 нед до 6 мес показал, что суммарные размеры эффекта свидетельствуют о значительном влиянии введения таурина на систолическое артериальное давление (взвешенная средняя разница -4,67 мм рт.ст.; 95% ДИ, от -9,10 до -0,25), диастолическое артериальное давление (-2,90 мм рт.ст.; 95% ДИ от -4,29 до -1,52), общий холестерин (-10,87 мг/дл; 95% ДИ от -16,96 до -4,79) и триглицериды (-13,05 мг/дл; 95% ДИ от -25,88 до -1,52) [57].

Систематический обзор и метаанализ X. Tao и соавт. (2022) [58], в который было включено 5 рандомизированных контролируемых исследований, показал, что по сравнению с контрольной группой таурин мог значительно снизить уровень гликированного гемоглобина [стандартизированная средняя разница (SMD – от англ. standardised mean difference) -0,41; 95% ДИ от -0,74 до -0,09; p=0,01], концентрацию сахара в крови натощак (SMD –1,28; 95% ДИ от -2,42 до -0,14; p=0,03) и индекс инсулинорезистентности (SMD -0,64; 95% ДИ от -1,22 до -0,06; p=0,03). Кроме того, таурин также снижал уровень инсулина (SMD -0,48; 95% ДИ от -0,99 до -0,03; p=0,06) и триглицеридов (SMD -0,26; 95% ДИ от -0,55 до 0,02; p=0,07). Эффективность таурина у пациентов с метаболическим синдромом, СД также изучали в многих зарубежных и российских исследованиях [59–73].

Достаточно большое количество исследований свидетельствует об эффективности препарата в лечении хронической сердечной недостаточности, ишемической болезни сердца и других кардиологических заболеваний [74–89]. Метаболические и молекулярные механизмы влияния таурина на уровень гликемии, инсулинорезистентность, дислипидемию, данные экспериментальных и клинических исследований, возможные метаболические и молекулярные механизмы таурина для предотвращения метаболического синдрома, результаты клинических исследований, свидетельствующих о возможности и путях влияния таурина в ходе лечения сердечно-сосудистой патологии и микрососудистых осложнений у пациентов с СД, подробно представлены в опубликованных ранее нами обзорах [90, 91].

Учитывая результаты клинических исследований, проведенных по оценке эффективности таурина в лечении хронических заболеваний печени, а также препарата таурина Дибикор® для лечения НАЖБП [92–101], этот препарат рекомендован для лечения пациентов с НАЖБП и СД 1-го и 2-го типов, метаболическим синдромом, ишемической болезнью сердца (уровень убедительности рекомендаций А, уровень доказательности 1), НАЖБП и сердечно-сосудистой патологией (уровень убедительности рекомендаций В, уровень доказательности 2) [2].

Заключение

Данные, представленные в текущем обзоре, предоставляют убедительные доказательства связи между НАЖБП, СД2 и повышенным риском ССЗ. Наличие общих патофизиологических путей подтверждает потенциальное синергическое влияние СД2 и НАЖБП на возникновение и прогрессирование ССЗ. Полученные данные свидетельствуют о том, что пациентов как с СД2, так и с НАЖБП следует рассматривать как группу высокого риска ССЗ. Необходимо прилагать более интенсивные усилия по профилактике ССЗ у таких пациентов.

Более того, в настоящее время в руках практикующего врача-эндокринолога есть ряд антидиабетических препаратов, которые продемонстрировали положительный эффект в плане течения НАЖБП и ССЗ, что, безусловно, необходимо учитывать при индивидуальном ведении пациентов с СД2 и НАЖБП.

Наличие доказанных плейотропных эффектов таурина позволяет использовать его в качестве гепатопротектора и корректора метаболических нарушений с целью улучшения результатов проводимой терапии пациентов с НАЖБП и СД2, а также ССЗ у этой категории пациентов.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

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

Туркина Светлана Владимировна (Svetlana V. Turkina)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры внутренних болезней ФГБОУ ВО ВолГМУ Минздрава России, Волгоград, Российская Федерация
E-mail: turkina.vlg@gmail.com
https://orcid.org/0000-0002-8844-2465

ЛИТЕРАТУРА

1. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M. et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review // Hepatology. 2023. Vol. 77, N 4. P. 1335–1347. DOI: https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004
2. Лазебник Л.Б., Голованова Е.В., Туркина С.В. и др. Неалкогольная жировая болезнь печени у взрослых: клиника, диагностика, лечение. Рекомендации для терапевтов, третья версия // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. Т. 185, № 1. С. 4–52. DOI: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52
3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K. et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statemen // J. Hepatol. 2020. Vol. 73. P. 202–209. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039
4. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Косивцова М.А., Тыщенко. И.А. Неалкогольная жировая болезнь печени как мультисистемное заболевание // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. 2016. Т. 13, № 2. С. 8–14.
5. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S., Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity // Ann. Hepatol. 2020. Vol. 19. P. 359–366. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.03.001
6. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila 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. P. 793–801. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021
7. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals // Gut. 2021. Vol. 70. P. 962–969. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322572
8. Kiapidou S., Liava C., Kalogirou M. et al. chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: what the hepatologist should know? // Ann. Hepatol. 2020. Vol. 19, N 2. P. 134–144. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.07.013
9. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G. et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies // Gut. 2022. Vol. 71, N 4. P. 778–788. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324191
10. Duell P.B., Welty F.K., Miller M. et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2022. Vol. 42, N 6. P. 168–185. DOI: https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000153
11. Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., Wai-Sun Wong V. et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study // Gastroenterology. 2018. Vol. 155. P. 443–457.e17. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.034
12. Schonmann Y., Yeshua H., Bentov I., Zelber-Sagi S. Liver fibrosis marker is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population // Dig. Liver Dis. 2021. Vol. 53. P. 79–85. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.014
13. Lee S.R., Han K.D., Choi E.K., Oh S., Lip G. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of atrial fibrillation stratified by body mass index: a nationwide population-based study // Sci. Rep. 2021. Vol. 11. P. 3737. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-83367-x
14. Saokaew S., Kanchanasurakit S., Thawichai K. et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and all-cause mortality in hospitalized cardiovascular disease patients: a systematic review and meta-analysis // Medicine (Baltimore). 2021. Vol. 100. Article ID e24557. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024557
15. Dal Canto E., Ceriello A., Rydén L. et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications // Eur. J. Prev. Cardiol. 2019. Vol. 26, N 2. Suppl. P. 25–32. DOI: https://doi.org/10.1177/204748731987837
16. Ichikawa K., Miyoshi T., Osawa K. et al. Prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease for predicting cardiovascular events in patients with diabetes mellitus with suspected coronary artery disease: a prospective cohort study // Cardiovasc. Diabetol. 2021. Vol. 20. P. 8. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-020-01192-4
17. Chun H.S., Lee J.S., Lee H.W. et al. Association between the severity of liver fibrosis and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes // J. Gastroenterol. Hepatol. 2021. Vol. 36, N 6. P. 1703–1713. DOI: https://doi.org/10.1111/jgh.15387
18. Fan N., Ding X., Zhen Q. et al. Association of the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score with subclinical myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study in China // J. Diabetes Investig. 2021. Vol. 12, N 6. P. 1035–1041. DOI: https://doi.org/10.1111/jdi.13430
19. Zhou Y.Y., Zhou X.D., Wu S.J. et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis // Eur. J. Gastroenterol. Hepatol. 2018. Vol. 30, N 6. P. 631–636. DOI: https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001075
20. Dharmalingam M., Yamasandhi P.G. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus // Indian J. Endocrinol. Metab. 2018. Vol. 22, N 3. P. 421–428. DOI: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_585_17
21. Targher G., Lonardo A., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus // Nat. Rev. Endocrinol. 2018. Vol. 14, N 2. P. 99–114. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.173
22. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK // J. Am. Soc. Nephrol. 2010. Vol. 21, N 3. P. 406–412. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2009080820
23. Perdomo C.M., Garcia-Fernandez N., Escalada J. Diabetic kidney disease, cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease: a new triumvirate? // J. Clin. Med. 2021. Vol. 10, N 9. P. 2040. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10092040
24. Byrne C.D., Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease // J. Hepatol. 2020. Vol. 72. P. 785–801. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.013
25. Budd J., Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: what does the primary care physician need to know? //Am. J. Med. 2020. Vol. 133. P. 536–543. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.01.007
26. Park H., Dawwas G.K., Liu X., Nguyen M.H. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study // J. Intern. Med. 2019. Vol. 286. P. 711–722. DOI: https://doi.org/10.1111/joim.12964
27. Chiriac S., Stanciu C., Girleanu I. et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: the heart of the matter // Can. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021. Vol. 2021. Article ID 6696857. DOI: https://doi.org/10.1155/2021/6696857
28. Dewidar B., Kahl S., Pafili K., Roden M. Metabolic liver disease in diabetes – from mechanisms to clinical trials // Metabolism. 2020. Vol. 111S. Article ID 154299. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154299
29. Tilg H., Adolph T.E., Moschen A.R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade // Hepatology. 2021. Vol. 73, N 2. P. 833–842. DOI: https://doi.org/10.1002/hep.31518
30. Gehrke N., Schattenberg J.M. Metabolic Inflammation – a role for hepatic inflammatory pathways as drivers of comorbidities in nonalcoholic fatty liver disease? // Gastroenterology. 2020. Vol. 158, N 7. P. 1929–1947.e6. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.020
31. Zhou X.D., Targher G., Byrne C.D. et al. An international multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD // Hepatol. Int. 2023. Vol. 17, N 4. P. 773–791. DOI: https://doi.org/10.1007/s12072-023-10543-8
32. Petroni M.L., Brodosi L., Bugianesi E., Marchesini G. Management of non-alcoholic fatty liver disease // BMJ. 2021. Vol. 372. P. 4747. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m4747 PMID: 33461969.
33. von Loeffelholz C., Roth J., Coldewey S.M., Birkenfeld A.L. The role of physical activity in nonalcoholic and metabolic dysfunction associated fatty liver disease // Biomedicines. 2021. Vol. 9, N 12. P. 1853. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines9121853

* *Автор для корреспонденции.*

34. Moon J.S., Hong J.H., Jung Y.J. et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease // Trends Endocrinol. Metab. 2022. Vol. 33, N 6. P. 424–442. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.03.005

35. Yan J., Yao B., Kuang H. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: the effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease // Hepatology. 2019. Vol. 69, N 6. P. 2414–2426. DOI: https://doi.org/10.1002/hep.30320

36. Bethel M.A., Patel R.A., Merrill P. et al.; EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis // Lancet Diabetes Endocrinol. 2018. Vol. 6, N 2. P. 105–113. DOI: https://doi.org/10.1016/S 2213-8587(17)30412-6

37. Kristensen S.L., Rorth R., Jhund P.S. et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials // Lancet Diabetes Endocrinol. 2019. Vol. 7, N 10. P. 776–785. DOI: https://doi.org/10.1016/S 2213-8587(19)30249-9

38. Piccini S., Favacchio G., Panico C. et al. Time-dependent effect of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular benefits: a real-world study // Cardiovasc. Diabetol. 2023. Vol. 22. P. 69. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-023-01800-z

39. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K. et al.; NN 9931-4296 Investigators. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis // N. Engl. J. Med. 2021. Vol. 384, N 12. P. 1113–1124. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395

40. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G. et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials // Metabolites. 2021. Vol. 11, N 2. P. 73. DOI: https://doi.org/10.3390/metabo11020073

41. Zelniker T.A., Braunwald E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review // J. Am. Coll. Cardiol. 2020. Vol. 75, N 4. P. 435–447. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.036

42. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus // Circulation. 2019. Vol. 139, N 17. P. 2022–2031. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868

43. Lai L.L., Vethakkan S.R., Nik Mustapha N.R., Mahadeva S., Chan W.K. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus // Dig. Dis. Sci. 2020. Vol. 65, N 2. P. 623–631. DOI: https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1

44. Portillo-Sanchez P., Bril F. et al. Effect of pioglitazone on bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a 36-month clinical trial // J. Diabetes. 2019. Vol. 11, N 3. P. 223–231. DOI: https://doi.org/10.1111/1753-0407.12833

45. Fatima K., Moeed A., Waqar E. et al. Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis // Clin. Res. Hepatol. Gastroenterol. 2022. Vol. 46, N 4. Article ID 101816. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101816

46. Khoo S., Wong V.W., Goh G.B., Fan J., Chan W.K., Seto W.K. et al. Suboptimal treatment of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease // J. Gastroenterol. Hepatol. 2020. Vol. 35, N 2. P. 320–325. DOI: https://doi.org/10.1111/jgh.14794

47. Pastori D., Pani A., Di Rocco A. et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic and meta-analysis // Br.J. Clin. Pharmacol. 2022. Vol. 88, N 2. P. 441–451. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.14943

48. Hoogwerf B.J. Statins may increase diabetes but benefit still outweighs risk // Cleve. Clin. J. Med. 2023. Vol. 90, N 1. P. 53–62. DOI: https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22069 PMID: 36596598.

49. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A., Mizushima S., Miki T. et al.; WHO-Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study Group. Distribution of twenty-four-hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study // Hypertens. Res. 2001. Vol. 24, N 4. P. 453–457. DOI: https://doi.org/10.1291/hypres.24.453

50. Zheng Y., Ceglarek U., Huang T. et al. Plasma taurine, diabetes genetic predisposition, and changes of insulin sensitivity in response to weight-loss diets // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2016. Vol. 101, N 10. P. 3820–3826. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2016-1760

51. Sagara M., Murakami S., Mizushima S. et al. Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle-aged subjects in 50 populations of the world // Adv. Exp. Med. Biol. 2015. Vol. 803. P. 623–636. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-15126-7_50

52. El Agouza I.M., El Gendy H.A., Taha K.H.H., Abd-Allah A.A., Ghaffar M.M. et al. Comparison between serum taurine and specific tumor markers for early detection and diagnosis of HCC in Egyptian patients // World J. Adv. Healthc. Res. 2019. Vol. 3, N 1. P. 99–106.

53. Rosa F.T., Freitas E.C., Deminice R., Jordao A.A. et al., Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study // Eur. J. Nutr. 2014. Vol. 53. P. 823–830.

54. El Agouza I.M., Saad A.H., Mahfouz A.A., Hamdy K. Serum taurine level in relation to ophthalmoscopic examination as early marker for diabetic retinopathy // Clin. Med. Biochem. 2017. Vol. 3, N 1. P. 124.

55. Agouza I.M., Taha A., Mahfouz A.A. et al. The possibility of using serum taurine level as an early marker to control complications of diabetic foot // J. Diabetic Complications Med. 2017. Vol. 2. P. 116. DOI: https://doi.org/10.4172/2475-3211.1000116

56. Agouza I.E., Fouad R., Ahmed R., Sayed M.E., Menshawy A. Comparison between fibroscan and serum taurine for early diagnosis of liver fibrosis in Egyptian patients infected with HCV // Clin. Med. Biochem. 2017. Vol. 3. P. 127.

57. Guan L., Miao P. The effects of taurine supplementation on obesity, blood pressure and lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials // Eur. J. Pharmacol. 2020. Vol. 885. Article ID 173533. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173533

58. Tao X., Zhang Z., Yang Z., Rao B. The effects of taurine supplementation on diabetes mellitus in humans: a systematic review and meta-analysis // Food Chem. (Oxf.). 2022. Vol. 4. Article ID 100106. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fochms.2022.100106

59. Maleky V., Alizadeh M., Esmaeili F., Mahdavi R. The effects of taurine supplementation on glycemic control and serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Amino Acids. 2020. Vol. 52, N 6–7. P. 905–914. DOI: https://doi.org/10.1007/s00726-020-02859-8

60. Maleki V., Mahdavi R., Hajizadeh-Sharafabad F., Alizadeh M. The effects of taurine supplementation on oxidative stress indices and inflammation biomarkers in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // Diabetol. Metab. Syndr. 2020. Vol. 12. P. 9. DOI: https://doi.org/10.1186/s13098-020-0518-7

61. Moludi J., Qaisar S.A., Kadhim M.M., Ahmadi Y., Davari M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine supplementation plus low calorie diet on metabolic parameters and endothelial markers in patients with diabetes mellitus: a randomized, clinical trial // Nutr. Metab. 2022. Vol. 19. P. 49. DOI: https://doi.org/10.1186/s12986-022-00684-2

62. Шестакова М.В., Чугунова Л.А., Шамхалова М.Ш. Опыт применения Дибикора при сахарном диабете 2 типа // Сахарный диабет. 2007. Т. 10, № 1. С. 30–31. DOI: https://doi.org/10.14341/2072-0351-5911

63. Аметов А.С., Кочергина И.И., Елизарова Е.П. Опыт применения дибикора при сахарном диабете 2-го типа // Проблемы эндокринологии. 2007. Т. 53, № 4. С. 44–50. DOI: https://doi.org/10.14341/probl200753444-50

64. Аметов А.С., Кочергина И.И. Применение Дибикора при сахарном диабете 2 типа и сердечно-сосудистой патологии // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология 2008. № 2. С. 40–49.

65. Ворохобина Н.В., Кузнецова А.В. Применение Дибикора® у больных сахарным диабетом 2–го типа и метаболическим синдромом // РМЖ. 2010. № 30. С. 1816.

66. Бондарь И.А., Шабельникова О.Ю., Алина А.Р. Антиоксидант Дибикор в лечении сосудистых осложнений сахарного диабета 2 типа // Проблемы эндокринологии. 2009. Т. 55, № 2. С. 41–45.

67. Занозина О.В. Возможности коррекции окислительного стресса у больных с сахарным диабетом с помощью дибикора // Фарматека. 2010. № 16 (210). С. 51–54.

68. Кочергина И.И., Доскина Е.В., Аметов А.С. Лантус и Дибикор в лечении сахарного диабета 2-го типа // Ремедиум Приволжья. 2010. Сентябрь. С. 30.

69. Мкртумян А.М., Подачина С.В., Петраченко В.В. Дибикор – эффективное и безопасное средство для лечения сахарного диабета // Эффективная фармакотерапия. Эндокринология. 2008. № 2. С. 34–39.

70. Недосугова Л.В. Место Дибикора в комплексной терапии сахарного диабета (литературный обзор) // Фарматека. 2008. № 17 (171). С. 22–27.

71. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Тыщенко И.А., Горбачева Е.Е. Патогенетическое обоснование включения таурина в лечение пациентов с сахарным диабетом типа 2 // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 4. С. 36–42.

72. Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Оценка влияния таурина на течение ИБС, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа, у больных, перенесших коронарную реваскуляризацию // Медицинский совет. 2018. № 16. С. 94–99. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-94-99

73. Южакова А.Е., Нелаева А.А., Хасанова Ю.В. Роль таурина в коррекции нарушений углеводного обмена // Эффективная фармакотерапия. 2019. № 15. С. 18–21.

74. Azuma J., Sawamura A., Awata N. et al. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial // Clin. Cardiol. 1985. Vol. 8, N 5. P. 276–282. DOI: https://doi.org/10.1002/clc.4960080507

75. Xu Y.J., Arneja A.S., Tappia P.S., Dhalla N.S. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease // Exp. Clin. Cardiol. 2008. Vol. 13, N 2. P. 57–65.

76. Turan B. Role of antioxidants in redox regulation of diabetic cardiovascular complications // Curr. Pharm. Biotechnol. 2010. Vol. 11, N 8. P. 819–836. DOI: https://doi.org/10.2174/138920110793621232087467 8

77. Wójcik O.P., Koenig K.L., Zeleniuch-Jacquotte A., Costa M., Chen Y. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease // Atherosclerosis. 2010. Vol. 208, N 1. P. 19–25. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.002

78. Адамчик А.С., Крючкова И.В. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена и суточного профиля артериального давления у пациентов с хронической сердечной недостаточностью и метаболическим синдромом // Фарматека. 2009. № 15. С. 81–85.

79. Седова Э.М., Магницкая О.В. Опыт клинического применения таурина и триметазидина при хронической сердечной недостаточности у женщин в перименопаузе // Кардиология. 2010. № 1. С. 73–74.

80. Ледяев М.Я., Жукова В.Б., Ананьева Я.А. Применение препарата Дибикор у подростков с артериальной гипертензией // Системные гипертензии. 2011. № 4. С. 64–68.

81. Нечаева Г.И., Друк И.В., Ряполова Е.А. Эффективность и переносимость таурина у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и диастолической дисфункцией левого желудочка // Лечащий врач. 2011. № 11. С. 87–91.

82. Гордеев И.Г., Покровская Е.М., Лучинкина Е.Е. Влияние таурина на частоту распространения нарушений сердечного ритма, дисперсию интервала QT у пациентов с сердечной недостаточностью вследствие постинфарктного кардиосклероза: результаты сравнительного, рандомизированного исследования // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2012. Т. 11, № 1. С. 65–70.

83. Стаценко М.Е., Винникова А.А., Ронская А.М., Шилина Н.Н. Таурин в терапии хронической сердечной недостаточности и сахарного диабета 2 типа: влияние на микроциркуляцию и эластические свойства магистральных сосудов // Сердечная недостаточность. 2013. № 6 (80). С. 347–353.

84. Аверин Е.Е. Опыт применения таурина на этапе реабилитации больных после кардиохирургических вмешательств // Сердечная недостаточность. 2014. № 4 (85). С. 224–231.

85. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. Поражение печени у больных с хронической сердечной недостаточностью ишемического генеза и сахарным диабетом типа 2 – коварный тандем: возможности дополнительной органопротективной терапии // Consilium Medicum. 2016. Т. 18, № 5. С. 8–14.

86. Теплова Н.В., Абдурагимов С.А., Волов Н.А., Софрина С.Л., Беневская М.А. Таурин в комплексной терапии больных хронической сердечной недостаточностью // Терапия. 2017. № 8 (18). С. 18–25.

87. Васильева И.С., Резван В.В. Изучение влияния таурина на клиническое течение стенокардии напряжения у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом // Российский кардиологический журнал. 2018. № 4 (156). С. 66–72.

88. Waldron M., Patterson S.D., Tallent J., Jeffries O. The effects of oral taurine on resting blood pressure in humans: a meta-analysis // Curr. Hypertens. Rep. 2018. Vol. 20, N 9. P. 81. DOI: https://doi.org/10.1007/s11906-018-0881-z

89. Ahmad F., Sharma N.K., Hadley M. Taurine in congestive heart failure // Int. J. Clin. Cardiol. 2021. Vol. 8. P. 246. DOI: https://doi.org/10.23937/2378-2951/1410246

90. Аметов А.С., Туркина С.В. Таурин-удивительная молекула в управлении метаболическим синдромом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2020. Т. 9, № 3. С. 44–51.

91. Аметов А.С., Туркина С.В. Плейотропные эффекты таурина в лечении пациента с сахарным диабетом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2022. Т. 11, № 4. С. 78–88.

92. Obinata K., Maruyama T., Hayashi M. et al. Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity // Taurine 2 / eds R.J. Huxtable et al. New York : Springer Science+Business Media, 1996. P. 607–613.

93. Лосева Н.В., Моисеенко Е.Е. Опыт применения препарата Дибикор в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени // Фарматека. 2010. № 13. С. 63–67.

94. Звенигородская Л.А., Нилова Т.В. Таурин в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2012. № 11. С. 70–74.

95. Овсянникова О.Н., Звенигородская Л.А. Целесообразность применения таурина в лечении неалкогольной жировой болезни печени // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2012. № 2. С. 38–42.

96. Сизова О.С., Ших Е.В. Возможности таурина в коррекции гепатотоксического действия противогрибковых препаратов у больных онихомикозом // Медицинский совет. 2012. № 9. С. 76–81.

97. Hsieh Y.L., Yeh Y.H., Lee Y.T., Huang C.Y. Effect of taurine in chronic alcoholic patients // Food Funct. 2014. Vol. 5. P. 1529–1535.

98. Королева М.В. Возможности патогенетической терапии лекарственного поражения печени при туберкулезе // Журнал инфектологии. 2014. № 3. С. 56–61.

99. Королева М.В. Экономическая оценка эффективности включения таурина в схему лечения экзогенно-токсического поражения печени// Врач-аспирант. 2015. Т. 1, № 1. С. 136–142.

100. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Шилина Н.Н. и др. Фармакотерапия неалкогольной жировой болезни печени: акцент на фиброз // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. № 7 (II). С. 59–63.

101. Стаценко М.Е., Туркина С.В., Горбачева Е.Е. и др. Влияние таурина на уровень висцерального ожирения и выраженность дисфункции висцерального жира у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени // Consilium Medicum. 2019. Т. 21, № 12. С. 128–133. DOI: https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190666

REFERENCES

1. Younossi Z.M., Golabi P., Paik J.M., et al. The global epidemiology of nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and nonalcoholic steatohepatitis (NASH): a systematic review. Hepatology. 2023; 77 (4): 1335–47. DOI: https://doi.org/10.1097/HEP.0000000000000004

2. Lazebnik L.B., Golovanova E.V., Turkina S.V., et al. Non-alcoholic fatty liver disease in adults: clinic, diagnostics, treatment. Guidelines for therapists, third version. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastoenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2021; 185 (1): 4–52. DOI: https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-185-1-4-52 (in Russian)

3. Eslam M., Newsome P.N., Sarin S.K., et al. A new definition for metabolic dysfunction-associated fatty liver disease: an international expert consensus statemen. J Hepatol. 2020; 73: 202–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.039

4. Statsenko M.E., Turkina S.V., Kosivtsova M.A., Tyshchenko I.A. Non-alcoholic fatty liver disease as a multisystem disease. Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta [Bulletin of the Volgograd State Medical University]. 2016; 13 (2): 8–14. (in Russian)

5. Lonardo A., Mantovani A., Lugari S., Targher G. Epidemiology and pathophysiology of the association between NAFLD and metabolically healthy or metabolically unhealthy obesity. Ann Hepatol. 2020; 19: 359–66. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aohep.2020.03.001

6. Younossi Z.M., Golabi P., de Avila 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: 793–801. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.06.021

7. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident diabetes mellitus: an updated meta-analysis of 501 022 adult individuals. Gut. 2021; 70: 962–9. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-322572

8. Kiapidou S., Liava C., Kalogirou M., et al. chronic kidney disease in patients with non-alcoholic fatty liver disease: what the hepatologist should know? Ann Hepatol. 2020; 19 (2): 134–44. DOI: https://doi.org/10.1016/j.aohep.2019.07.013

9. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., et al. Non-alcoholic fatty liver disease and increased risk of incident extrahepatic cancers: a meta-analysis of observational cohort studies. Gut. 2022; 71 (4): 778–88. DOI: https://doi.org/10.1136/gutjnl-2021-324191

10. Duell P.B., Welty F.K., Miller M., et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Hypertension; Council on the Kidney in Cardiovascular Disease; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; and Council on Peripheral Vascular Disease. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular risk: a scientific statement from the American Heart Association. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2022; 42 (6): 168–85. DOI: https://doi.org/10.1161/ATV.0000000000000153

11. Vilar-Gomez E., Calzadilla-Bertot L., Wai-Sun Wong V. et al. Fibrosis severity as a determinant of cause-specific mortality in patients with advanced nonalcoholic fatty liver disease: a multi-national cohort study. Gastroenterology. 2018; 155: 443–57.e17. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.04.034

12. Schonmann Y., Yeshua H., Bentov I., Zelber-Sagi S. Liver fibrosis marker is an independent predictor of cardiovascular morbidity and mortality in the general population. Dig Liver Dis. 2021; 53: 79–85. DOI: https://doi.org/10.1016/j.dld.2020.10.014

13. Lee S.R., Han K.D., Choi E.K., Oh S., Lip G. Nonalcoholic fatty liver disease and the risk of atrial fibrillation stratified by body mass index: a nationwide population-based study. Sci Rep. 2021; 11: 3737. DOI: https://doi.org/10.1038/s41598-021-83367-x

14. Saokaew S., Kanchanasurakit S., Thawichai K., et al. Association of non-alcoholic fatty liver disease and all-cause mortality in hospitalized cardiovascular disease patients: a systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2021; 100: e24557. DOI: https://doi.org/10.1097/MD.0000000000024557

15. Dal Canto E., Ceriello A., Rydén L., et al. Diabetes as a cardiovascular risk factor: An overview of global trends of macro and micro vascular complications. Eur J Prev Cardiol. 2019; 26 (2 suppl): 25–32. DOI: https://doi.org/10.1177/2047487319878371

16. Ichikawa K., Miyoshi T., Osawa K., et al. Prognostic value of non-alcoholic fatty liver disease for predicting cardiovascular events in patients with diabetes mellitus with suspected coronary artery disease: a prospective cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2021; 20: 8. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-020-01192-4

17. Chun H.S., Lee J.S., Lee H.W., et al. Association between the severity of liver fibrosis and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. J Gastroenterol Hepatol. 2021; 36 (6): 1703–13. DOI: https://doi.org/10.1111/jgh.15387

18. Fan N., Ding X., Zhen Q., et al. Association of the Non-Alcoholic Fatty Liver Disease Fibrosis Score with subclinical myocardial remodeling in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study in China. J Diabetes Investig. 2021; 12 (6): 1035–41. DOI: https://doi.org/10.1111/jdi.13430

19. Zhou Y.Y., Zhou X.D., Wu S.J., et al. Synergistic increase in cardiovascular risk in diabetes mellitus with nonalcoholic fatty liver disease: a meta-analysis. Eur J Gastroenterol Hepatol. 2018; 30 (6): 631–6. DOI: https://doi.org/10.1097/MEG.0000000000001075

20. Dharmalingam M., Yamasandhi P.G. Nonalcoholic fatty liver disease and type 2 diabetes mellitus. Indian J Endocrinol Metab. 2018; 22 (3): 421–8. DOI: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_585_17

21. Targher G., Lonardo A., Byrne C.D. Nonalcoholic fatty liver disease and chronic vascular complications of diabetes mellitus. Nat Rev Endocrinol. 2018; 14 (2): 99–114. DOI: https://doi.org/10.1038/nrendo.2017.173

22. Ix J.H., Sharma K. Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease: the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. J Am Soc Nephrol. 2010; 21 (3): 406–12. DOI: https://doi.org/10.1681/ASN.2009080820

23. Perdomo C.M., Garcia-Fernandez N., Escalada J. Diabetic kidney disease, cardiovascular disease and non-alcoholic fatty liver disease: a new triumvirate? J Clin Med. 2021; 10 (9): 2040. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm10092040

24. Byrne C.D., Targher G. NAFLD as a driver of chronic kidney disease. J Hepatol. 2020; 72: 785–801. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.01.013

25. Budd J., Cusi K. Nonalcoholic fatty liver disease: what does the primary care physician need to know? Am J Med. 2020; 133: 536–43. DOI: https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.01.007

26. Park H., Dawwas G.K., Liu X., Nguyen M.H. Nonalcoholic fatty liver disease increases risk of incident advanced chronic kidney disease: a propensity-matched cohort study. J Intern Med. 2019; 286: 711–22. DOI: https://doi.org/10.1111/joim.12964

27. Chiriac S., Stanciu C., Girleanu I., et al. Nonalcoholic fatty liver disease and cardiovascular diseases: the heart of the matter. Can J Gastroenterol Hepatol. 2021; 2021: 6696857. DOI: https://doi.org/10.1155/2021/6696857
28. Dewidar B., Kahl S., Pafili K., Roden M. Metabolic liver disease in diabetes – from mechanisms to clinical trials. Metabolism. 2020; 111S: 154299. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154299
29. Tilg H., Adolph T.E., Moschen A.R. Multiple parallel hits hypothesis in nonalcoholic fatty liver disease: revisited after a decade. Hepatology. 2021; 73 (2): 833–42. DOI: https://doi.org/10.1002/hep.31518
30. Gehrke N., Schattenberg J.M. Metabolic Inflammation – a role for hepatic inflammatory pathways as drivers of comorbidities in nonalcoholic fatty liver disease? Gastroenterology. 2020; 158 (7): 1929–47.e6. DOI: https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.020
31. Zhou X.D., Targher G., Byrne C.D., et al. An international multidisciplinary consensus statement on MAFLD and the risk of CVD. Hepatol Int. 2023; 17 (4): 773–91. DOI: https://doi.org/10.1007/s12072-023-10543-8
32. Petroni M.L., Brodosi L., Bugianesi E., Marchesini G. Management of nonalcoholic fatty liver disease. BMJ. 2021; 372: 4747. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m4747 PMID: 33461969.
33. von Loeffelholz C., Roth J., Coldewey S.M., Birkenfeld A.L. The role of physical activity in nonalcoholic and metabolic dysfunction associated fatty liver disease. Biomedicines. 2021; 9 (12): 1853. DOI: https://doi.org/10.3390/biomedicines9121853
34. Moon J.S., Hong J.H., Jung Y.J., et al. SGLT-2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in metabolic dysfunction-associated fatty liver disease. Trends Endocrinol Metab. 2022; 33 (6): 424–42. DOI: https://doi.org/10.1016/j.tem.2022.03.005
35. Yan J., Yao B., Kuang H. Liraglutide, sitagliptin, and insulin glargine added to metformin: the effect on body weight and intrahepatic lipid in patients with type 2 diabetes mellitus and nonalcoholic fatty liver disease. Hepatology. 2019; 69 (6): 2414–26. DOI: https://doi.org/10.1002/hep.30320
36. Bethel M.A., Patel R.A., Merrill P., et al.; EXSCEL Study Group. Cardiovascular outcomes with glucagon-like peptide-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018; 6 (2): 105–13. DOI: https://doi.org/10.1016/S 2213-8587(17)30412-6
37. Kristensen S.L., Rorth R., Jhund P.S., et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. Lancet Diabetes Endocrinol. 2019; 7 (10): 776–85. DOI: https://doi.org/10.1016/S 2213-8587(19)30249-9
38. Piccini S., Favacchio G., Panico C., et al. Time-dependent effect of GLP-1 receptor agonists on cardiovascular benefits: a real-world study. Cardiovasc Diabetol. 2023; 22: 69. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-023-01800-z
39. Newsome P.N., Buchholtz K., Cusi K., et al.; NN 9931-4296 Investigators. A placebo-controlled trial of subcutaneous semaglutide in nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med. 2021; 384 (12): 1113–24. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2028395
40. Mantovani A., Petracca G., Beatrice G., et al. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists for treatment of nonalcoholic fatty liver disease and nonalcoholic steatohepatitis: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. Metabolites. 2021; 11 (2): 73. DOI: https://doi.org/10.3390/metabo11020073
41. Zelniker T.A., Braunwald E. Clinical benefit of cardiorenal effects of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: JACC state-of-the-art review. J Am Coll Cardiol. 2020; 75 (4): 435–47. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.11.036
42. Zelniker T.A., Wiviott S.D., Raz I. Comparison of the effects of glucagon-like peptide receptor agonists and sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for prevention of major adverse cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes mellitus. Circulation. 2019; 139 (17): 2022–31. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038868
43. Lai L.L., Vethakkan S.R., Nik Mustapha N.R., Mahadeva S., Chan W.K. Empagliflozin for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis in patients with type 2 diabetes mellitus. Dig Dis Sci. 2020; 65 (2): 623–31. DOI: https://doi.org/10.1007/s10620-019-5477-1
44. Portillo-Sanchez P., Bril F., et al. Effect of pioglitazone on bone mineral density in patients with nonalcoholic steatohepatitis: a 36-month clinical trial. J Diabetes. 2019; 11 (3): 223–31. DOI: https://doi.org/10.1111/1753-0407.12833
45. Fatima K., Moeed A., Waqar E., et al. Efficacy of statins in treatment and development of non-alcoholic fatty liver disease and steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Res Hepatol Gastroenterol. 2022; 46 (4): 101816. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101816
46. Khoo S., Wong V.W., Goh G.B., Fan J., Chan W.K., Seto W.K., et al. Suboptimal treatment of dyslipidemia in patients with nonalcoholic fatty liver disease. J Gastroenterol Hepatol. 2020; 35 (2): 320–5. DOI: https://doi.org/10.1111/jgh.14794
47. Pastori D., Pani A., Di Rocco A., et al. Statin liver safety in non-alcoholic fatty liver disease: a systematic and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2022; 88 (2): 441–51. DOI: https://doi.org/10.1111/bcp.14943
48. Hoogwerf B.J. Statins may increase diabetes but benefit still outweighs risk. Cleve Clin J Med. 2023; 90 (1): 53–62. DOI: https://doi.org/10.3949/ccjm.90a.22069 PMID: 36596598.
49. Yamori Y., Liu L., Ikeda K., Miura A., Mizushima S., Miki T., et al.; WHO-Cardiovascular Disease and Alimentary Comparison (CARDIAC) Study Group. Distribution of twenty-four-hour urinary taurine excretion and association with ischemic heart disease mortality in 24 populations of 16 countries: results from the WHO-CARDIAC study. Hypertens Res. 2001; 24 (4): 453–7. DOI: https://doi.org/10.1291/hypres.24.453
50. Zheng Y., Ceglarek U., Huang T., et al. Plasma taurine, diabetes genetic predisposition, and changes of insulin sensitivity in response to weight-loss diets. J Clin Endocrinol Metab. 2016; 101 (10): 3820–6. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2016-1760
51. Sagara M., Murakami S., Mizushima S., et al. Taurine in 24-h urine samples is inversely related to cardiovascular risks of middle-aged subjects in 50 populations of the world. Adv Exp Med Biol. 2015; 803: 623–36. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-319-15126-7_50
52. El Agouza I.M., El Gendy H.A., Taha K.H.H., Abd-Allah A.A., Ghaffar M.M., et al. Comparison between serum taurine and specific tumor markers for early detection and diagnosis of HCC in Egyptian patients. World J Adv Healthc Res. 2019; 3 (1): 99–106.
53. Rosa F.T., Freitas E.C., Deminice R., Jordao A.A., et al., Oxidative stress and inflammation in obesity after taurine supplementation: a double-blind, placebo-controlled study. Eur J Nutr. 2014; 53: 823–30.
54. El Agouza I.M., Saad A.H., Mahfouz A.A., Hamdy K. Serum taurine level in relation to ophthalmoscopic examination as early marker for diabetic retinopathy. Clin Med Biochem. 2017; 3 (1): 124.
55. Agouza I.M., Taha A., Mahfouz A.A., et al. The possibility of using serum taurine level as an early marker to control complications of diabetic foot. J Diabetic Complications Med. 2017; 2: 116. DOI: https://doi.org/10.4172/2475-3211.1000116
56. Agouza I.E., Fouad R., Ahmed R., Sayed M.E., Menshawy A. Comparison between fibroscan and serum taurine for early diagnosis of liver fibrosis in Egyptian patients infected with HCV. Clin Med Biochem. 2017; 3: 127.
57. Guan L., Miao P. The effects of taurine supplementation on obesity, blood pressure and lipid profile: a meta-analysis of randomized controlled trials. Eur J Pharmacol. 2020; 885: 173533. DOI: https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173533
58. Tao X., Zhang Z., Yang Z., Rao B. The effects of taurine supplementation on diabetes mellitus in humans: a systematic review and meta-analysis. Food Chem (Oxf). 2022; 4: 100106. DOI: https://doi.org/10.1016/j.fochms.2022.100106
59. Maleky V., Alizadeh M., Esmaeili F., Mahdavi R. The effects of taurine supplementation on glycemic control and serum lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Amino Acids. 2020; 52 (6–7): 905–14. DOI: https://doi.org/10.1007/s00726-020-02859-8
60. Maleki V., Mahdavi R., Hajizadeh-Sharafabad F., Alizadeh M. The effects of taurine supplementation on oxidative stress indices and inflammation biomarkers in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetol Metab Syndr. 2020; 12: 9. DOI: https://doi.org/10.1186/s13098-020-0518-7
61. Moludi J., Qaisar S.A., Kadhim M.M., Ahmadi Y., Davari M. Protective and therapeutic effectiveness of taurine supplementation plus low calorie diet on metabolic parameters and endothelial markers in patients with diabetes mellitus: a randomized, clinical trial. Nutr Metab. 2022; 19: 49. DOI: https://doi.org/10.1186/s12986-022-00684-2
62. Shestakova M.V., Chugunova L.A., Shamkhalova M. Sh. Experience of using Dibikor for type 2 diabetes. Sakharniy diabet [Diabetes Mellitus]. 2007; 10 (1): 30–1. DOI: https://doi.org/10.14341/2072-0351-5911 (in Russian)
63. Ametov A.S., Kochergina I.I., Elizarova E.P. Experience of using dibikor for type 2 diabetes mellitus. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2007; 53 (4): 44–50. DOI: https://doi.org/10.14341/probl200753444-50 (in Russian)
64. Ametov A.S., Kochergina I.I. The use of Dibikor for type 2 diabetes mellitus and cardiovascular pathology. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya [Effective Pharmacotherapy. Endocrinology]. 2008; (2): 40–9. (in Russian)
65. Vorokhobina N.V., Kuznetsova A.V. The use of Dibikor® in patients with type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome. RMZh [Russian Medical Journal]. 2010; (30): 1816. (in Russian)
66. Bondar' I.A., Shabel'nikova O. Yu., Alina A.R. Antioxidant Dibikor in the treatment of vascular complications of type 2 diabetes mellitus. Problemy endokrinologii [Problems of Endocrinology]. 2009; 55 (2): 41–5. (in Russian)
67. Zanozina O.V. Possibilities of correcting oxidative stress in patients with diabetes mellitus using dibicor. Farmateka [Pharmateca]. 2010; 16 (210): 51–4. (in Russian)
68. Kochergina I.I., Doskina E.V., Ametov A.S. Lantus and Dibikor in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Remedium Privolzh'ya [Remedium Volga Region]. 2010; Sept: 30. (in Russian)
69. Mkrtumyan A.M., Podachina S.V., Petrachenko V.V. Dibicor is an effective and safe drug for the treatment of diabetes mellitus. Effektivnaya farmakoterapiya. Endokrinologiya [Effective Pharmacotherapy. Endocrinology]. 2008; (2): 34–9. (in Russian)
70. Nedosugova L.V. The place of Dibikor in the complex therapy of diabetes mellitus (literature review). Farmateka [Pharmateca]. 2008; 17 (171): 22–7. (in Russian)
71. Statsenko M.E., Turkina S.V., Tyshchenko I.A., Gorbacheva E.E. Pathogenetic rationale for the inclusion of taurine in the treatment of patients with type 2 diabetes. Consilium Medicum. 2017; 19 (4): 36–42. (in Russian)
72. Svarovskaya A.V., Garganeeva A.A. Evaluation of the effect of taurine on the course of coronary artery disease associated with diabetes of the 2nd type, in patients undergoing coronary revascularization. Meditsinskiy sovet [Medical Council. 2018; (16): 94–9. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2018-16-94-99 (in Russian)
73. Yuzhakova A.E., Nelaeva A.A., Khasanova Yu.V. The role of taurine in the correction of carbohydrate metabolism disorders. Effektivnaya farmakoterapiya [Effective Pharmacotherapy]. 2019; 15: 18–21. (in Russian)
74. Azuma J., Sawamura A., Awata N., et al. Therapeutic effect of taurine in congestive heart failure: a double-blind crossover trial. Clin Cardiol. 1985; 8 (5): 276–82. DOI: https://doi.org/10.1002/clc.4960080507

75. Xu Y.J., Arneja A.S., Tappia P.S., Dhalla N.S. The potential health benefits of taurine in cardiovascular disease. Exp Clin Cardiol. 2008; 13 (2): 57–65.

76. Turan B. Role of antioxidants in redox regulation of diabetic cardiovascular complications. Curr Pharm Biotechnol. 2010; 11 (8): 819–36. DOI: https://doi.org/10.2174/138920110793262123208746 78

77. Wójcik O.P., Koenig K.L., Zeleniuch-Jacquotte A., Costa M., Chen Y. The potential protective effects of taurine on coronary heart disease. Atherosclerosis. 2010; 208 (1): 19–25. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2009.06.002

78. Adamchik A.S., Kryuchkova I.V. Possibilities for correcting carbohydrate metabolism disorders and daily blood pressure profile in patients with chronic heart failure and metabolic syndrome. Farmateka [Pharmateca]. 2009; (15): 81–5. (in Russian)

79. Sedova E.M., Magnitskaya O.V. Experience of clinical use of taurine and trimetazidine for chronic heart failure in perimenopausal women. Kardiologiya [Cardiology]. 2010; (1): 73–4. (in Russian)

80. Ledyaev M. Ya., Zhukova V.B., Anan'eva Ya.A. Use of the drug Dibicor in adolescents with arterial hypertension. Sistemnye gipertenzii [Systemic Hypertension]. 2011; (4): 64–8. (in Russian)

81. Nechaeva G.I., Druk I.V., Ryapolova E.A. Efficacy and tolerability of taurine in patients with type 2 diabetes mellitus and left ventricular diastolic dysfunction. Lechashchiy vrach [Attending Physician]. 2011; (11): 87–91. (in Russian)

82. Gordeev I.G., Pokrovskaya E.M., Luchinkina E.E. The effect of taurine on the incidence of cardiac arrhythmias, dispersion of the QT interval in patients with heart failure due to post-infarction cardiosclerosis: results of a comparative, randomized study. Kardiovaskulyarnaya terapiya i profilaktika [Cardiovascular Therapy and Prevention]. 2012; 11 (1): 65–70. (in Russian)

83. Statsenko M.E., Vinnikova A.A., Ronskaya A.M., Shilina N.N. Taurine in the treatment of chronic heart failure and type 2 diabetes mellitus: effect on microcirculation and elastic properties of great vessels. Serdechnaya nedostatochnost' [Heart Failure]. 2013; 6 (80): 347–53. (in Russian)

84. Averin E.E. Experience of using taurine at the stage of rehabilitation of patients after cardiac surgery. Serdechnaya nedostatochnost' [Heart Failure]. 2014; 4 (85): 224–31. (in Russian)

85. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N. Liver damage in patients with chronic heart failure of ischemic origin and type 2 diabetes mellitus is an insidious tandem: possibilities of additional organoprotective therapy. Consilium Medicum. 2016; 18 (5): 8–14. (in Russian)

86. Teplova N.V., Abduragimov S.A., Volov N.A., Sofrina S.L., Benevskaya M.A. Taurine in complex therapy of patients with chronic heart failure. Terapiya [Therapy]. 2017; 8 (18): 18–25. (in Russian)

87. Vasil'eva I.S., Rezvan V.V. Study of the effect of taurine on the clinical course of angina pectoris in patients with post-infarction cardiosclerosis. Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian Journal of Cardiology]. 2018; 4 (156): 66–72. (in Russian)

88. Waldron M., Patterson S.D., Tallent J., Jeffries O. The effects of oral taurine on resting blood pressure in humans: a meta-analysis. Curr Hypertens Rep. 2018; 20 (9): 81. DOI: https://doi.org/10.1007/s11906-018-0881-z

89. Ahmad F., Sharma N.K., Hadley M. Taurine in congestive heart failure. Int J Clin Cardiol. 2021; 8: 246. DOI: https://doi.org/10.23937/2378-2951/1410246

90. Ametov A.S., Turkina S.V. Taurine is an amazing molecule in the management of metabolic syndrome. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2020; 9 (3): 44–51. (in Russian)

91. Ametov A.S., Turkina S.V. Pleiotropic effects of taurine in the treatment of a patient with diabetes. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2022; 11 (4): 78–88. (in Russian)

92. Obinata K., Maruyama T., Hayashi M., et al. Effect of taurine on the fatty liver of children with simple obesity. In: R.J. Huxtable, et al. (eds). Taurine 2. New York: Springer Science+Business Media, 1996: 607–13.

93. Loseva N.V., Moiseenko E.E. Experience of using the drug Dibikor in the complex therapy of non-alcoholic fatty liver disease. Farmateka [Pharmateca]. 2010; (13): 63–7. (in Russian)

94. Zvenigorodskaya L.A., Nilova T.V. Taurine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Eksperimental'naya i klinicheskaya gastoenterologiya [Experimental and Clinical Gastroenterology]. 2012; (11): 70–4. (in Russian)

95. Ovsyannikova O.N., Zvenigorodskaya L.A. The feasibility of using taurine in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease. Effektivnaya farmakoterapiya. Gastroenterologiya [Effective Pharmacotherapy. Gastroenterology]. 2012; (2): 38–42. (in Russian)

96. Sizova O.S., Shikh E.V. The possibilities of taurine in the correction of the hepatotoxic effect of antifungal drugs in patients with onychomycosis. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2012; (9): 76–81. (in Russian)

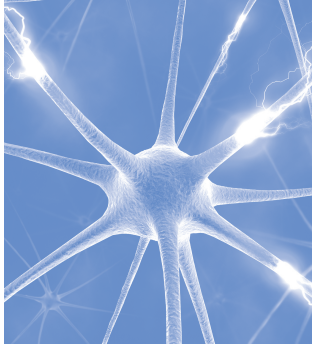
97. Hsieh Y.L., Yeh Y.H., Lee Y.T., Huang C.Y. Effect of taurine in chronic alcoholic patients. Food Funct. 2014; 5: 1529–35.

98. Koroleva M.V. Possibilities of pathogenetic therapy of drug-induced liver damage in tuberculosis. Zhurnal infektologii [Journal of Infectology]. 2014; (3): 56–61. (in Russian)

99. Koroleva M.V. Economic assessment of the effectiveness of including taurine in the treatment regimen for exogenous toxic liver damage. Vrach-aspirant [Postgraduate Doctor]. 2015; 1 (1): 136–42. (in Russian)

100. Statsenko M.E., Turkina S.V., Shilina N.N., et al. Pharmacotherapy of non-alcoholic fatty liver disease: emphasis on fibrosis. RMZh. Meditsinskoe obozrenie [RMJ. Medical Review]. 2018; 7 (II): 59–63. (in Russian)

101. Statsenko M.E., Turkina S.V., Gorbacheva E.E., et al. The effect of taurine on the level of visceral obesity and the severity of visceral fat dysfunction in patients with non-alcoholic fatty liver disease. Consilium Medicum. 2019; 21 (12): 128–33. DOI: https://doi.org/10.26442/20751753.2019.12.190666 (in Russian)



Гипертриглицеридемия – новое и важное настоящее

Цыганкова О.В.[1, 2], **Апарцева Н.Е.**[2], **Аметов А.С.**[3]

[1] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 630091, г. Новосибирск, Российская Федерация
[2] Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», 630089, г. Новосибирск, Российская Федерация
[3] Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 125993, г. Москва, Российская Федерация

Текущие клинические рекомендации по лечению дислипидемии направлены на уменьшение концентрации холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) для снижения риска атеросклероз-ассоциированных сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), однако клинические исследования демонстрируют стойкий остаточный, или резидуальный, риск АССЗ, несмотря на выраженное снижение уровня ХС ЛПНП. ХС, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности, и триглицериды признаны основными параметрами, связанными с остаточным сердечно-сосудистым риском, что особенно актуально для пациентов с сахарным диабетом 2-го типа, неалкогольной жировой болезнью печени и метаболическим синдромом, для которых характерна смешанная дислипидемия. Недавно проведенные полногеномный анализ и менделевские рандомизированные исследования подтвердили этиологическую роль повышенного уровня триглицеридов в развитии и прогрессировании АССЗ.

Цель обзора – актуализация роли гипертриглицеридемии в атерогенезе и описание современных терапевтических возможностей ее коррекции в соответствии с различными клиническими рекомендациями экспертных мировых сообществ.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Цыганкова О.В., Апарцева Н.Е., Аметов А.С. Гипертриглицеридемия – новое и важное настоящее // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 99–111. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-99-111
Статья поступила в редакцию 22.10.2023. **Принята в печать** 29.11.2023.

Ключевые слова: триглицериды; гипертриглицеридемия; дислипидемия; холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности; фибраты; ω_3-полиненасыщенные жирные кислоты; остаточный сердечно-сосудистый риск

Hypertriglyceridemia – a new and important present

Tsygankova O.V.[1, 2], *Apartseva N.E.*[2], *Ametov A.S.*[3]

[1] Novosibirsk State Medical University, Ministry of Health of Russian Federation, 630091, Novosibirsk, Russian Federation
[2] Research Institute of Internal and Preventive Medicine, Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, 630089, Novosibirsk, Russian Federation
[3] Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Russian Federation

Current clinical recommendations for the treatment of dyslipidemia are aimed at reducing the concentration of low-density lipoprotein cholesterol (LDL cholesterol) to reduce the risk of atherosclerosis-associated cardiovascular diseases (AACD), however, clinical studies demonstrate a persistent residual or residual risk of AACD, despite an aggressive decrease in LDL cholesterol. Cholesterol, which is not part of

high-density lipoproteins, and triglycerides are recognized as the main parameters associated with residual cardiovascular risk, which is especially important for patients with type 2 diabetes mellitus, non-alcoholic fatty liver disease and metabolic syndrome, which are characterized by mixed dyslipidemia. Recent genome-wide analysis and randomized Mendelian studies have confirmed the causal role of elevated triglyceride levels in the development and progression of AACD. The purpose of our review is to actualize the role of hypertriglyceridemia in atherogenesis and to describe modern therapeutic possibilities for its correction in accordance with various clinical recommendations of expert world communities.

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Tsygankova O.V., Apartseva N.E., Ametov A.S. Hypertriglyceridemia – a new and important present. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 99–111. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-99-111 (in Russian)
Received 22.10.2023. **Accepted** 29.11.2023.

Keywords: triglycerides; hypertriglyceridemia; dyslipidemia; cholesterol not included in high-density lipoproteins; fibrates; ω_3-polyunsaturated fatty acids; residual cardiovascular risk

Атеросклероз-ассоциированные сердечно-сосудистые заболевания (АССЗ) остаются ведущей причиной смертности во всем мире, несмотря на значительные достижения в понимании патофизиологии атеросклероза, его последствий и разработке профилактических методов лечения [1]. Дислипидемия включает широкий спектр биохимических нарушений, которые связаны с неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями (ССС) [2]. Накопленные данные показывают, что кумулятивное воздействие липидов в течение жизни оказывает явное влияние на сердечно-сосудистую смертность [3].

В настоящее время обращает на себя внимание проблема так называемого остаточного риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), когда достижение целевых уровней холестерина липопротеинов низкой плотности (ХС ЛПНП) на фоне липид-снижающей терапии недостаточно модифицирует риски возникновения или прогрессирования АССЗ [4]. Метаанализ 14 рандомизированных клинических исследований показал, что терапия статинами редуцирует риск ССС на 23% на каждый 1 ммоль/л снижения уровня ХС ЛПНП, однако резидуальный риск серьезных ССС (MACE – от англ. major adverse cardiac events) в течение 5-летнего периода сохранялся высоким: они были диагностированы у 14% пациентов, несмотря на достижение целевых значений ХС ЛПНП на фоне приема статина, по сравнению с 18% для группы, принимавшей плацебо [5].

Такой остаточный риск может отражать альтернативные аспекты атерогенеза, не связанные с ХС ЛПНП, включая влияние липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и их содержимого – ремнантного ХС и триглицеридов (ТГ) [6, 7]. У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), неалкогольной жировой болезнью печени и метаболическим синдромом наибольшее распространение имеет гипертриглицеридемия (ГТГ) на фоне умеренно повышенных значений ХС ЛПНП, а также сниженного содержания ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) – так называемая атерогенная (смешанная) дислипидемия [8–10]. В связи с этим определение уровня ХС, не входящего в состав ЛПВП (ХС неЛПВП), представляющего собой сумму ХС во всех атерогенных липопротеинах, наиболее актуально для этой категории пациентов, что находит свое подтверждение в отечественных клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена, утвержденных Минздравом России в 2023 г. [11].

Распространенность повышенных уровней холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, и триглицеридов

ГТГ – распространенная проблема в клинической практике. Ее частота составляет ~10% среди взрослого населения со значительными межрегиональными различиями [12]. Так, у кардиологических больных в Европе ГТГ встречается в 62%, в Российской Федерации около трети населения (29,2%) страдают ГТГ – чаще в виде смешанных форм (19%) с сопутствующим повышением общего ХС (≥5,2 ммоль/л) и ХС ЛПНП (≥3,4 ммоль/л) [13]. Распространенность умеренной ГТГ (от 1,7 до 5,6 ммоль/л) аналогична распространенности ожирения и СД2, поэтому ее увеличение за последние несколько десятилетий становится закономерным [14].

В 2020 г. были представлены данные глобального анализа Коллаборации по выявлению факторов риска неинфекционных заболеваний (NCD Risk Factor Collaboration), объединяющего 1127 популяционных исследований, в которых измеряли липидный профиль у 102,6 млн человек в возрасте старше 18 лет с оценкой тенденций с 1980 по 2018 г. для средних уровней общего ХС, ХС неЛПВП и ХС ЛПВП в 200 странах мира. В 2018 г. глобальный средний уровень ХС неЛПВП, стандартизованный по возрасту, составил 3,3 ммоль/л как для женщин, так и для мужчин. В отчете продемонстрировано, что с самым высоким уровнем ХС неЛПВП (>4,5 ммоль/л у женщин и >4,7 ммоль/л у мужчин) раньше были западноевропейские страны (Бельгия, Финляндия, Гренландия, Исландия, Норвегия, Швеция, Швейцария и Мальта), а теперь такие показатели преобладают в странах Азиатско-Тихоокеанского региона (Токелау, Малайзия, Филиппины и Таиланд). По оценкам экспертов, в 2017 г. высокий уровень ХС неЛПВП стал причиной 3,9 млн смертей от ишемической болезни сердца (ИБС) и ишемического инсульта во всем мире, половина из которых произошли в Восточной, Юго-Восточной и Южной Азии. Данные, касающиеся уровня ХС неЛПВП в Российской Федерации, NCD Risk Factor Collaboration не представлены [15].

Оценить популяционные характеристики ХС неЛПВП в Российской Федерации позволили исследования ЭССЕ-РФ1 и ЭССЕ-РФ2, протоколы которых были идентичны [16]. Всего в анализ были включены 19 041 человек с медианой возраста 52 года.

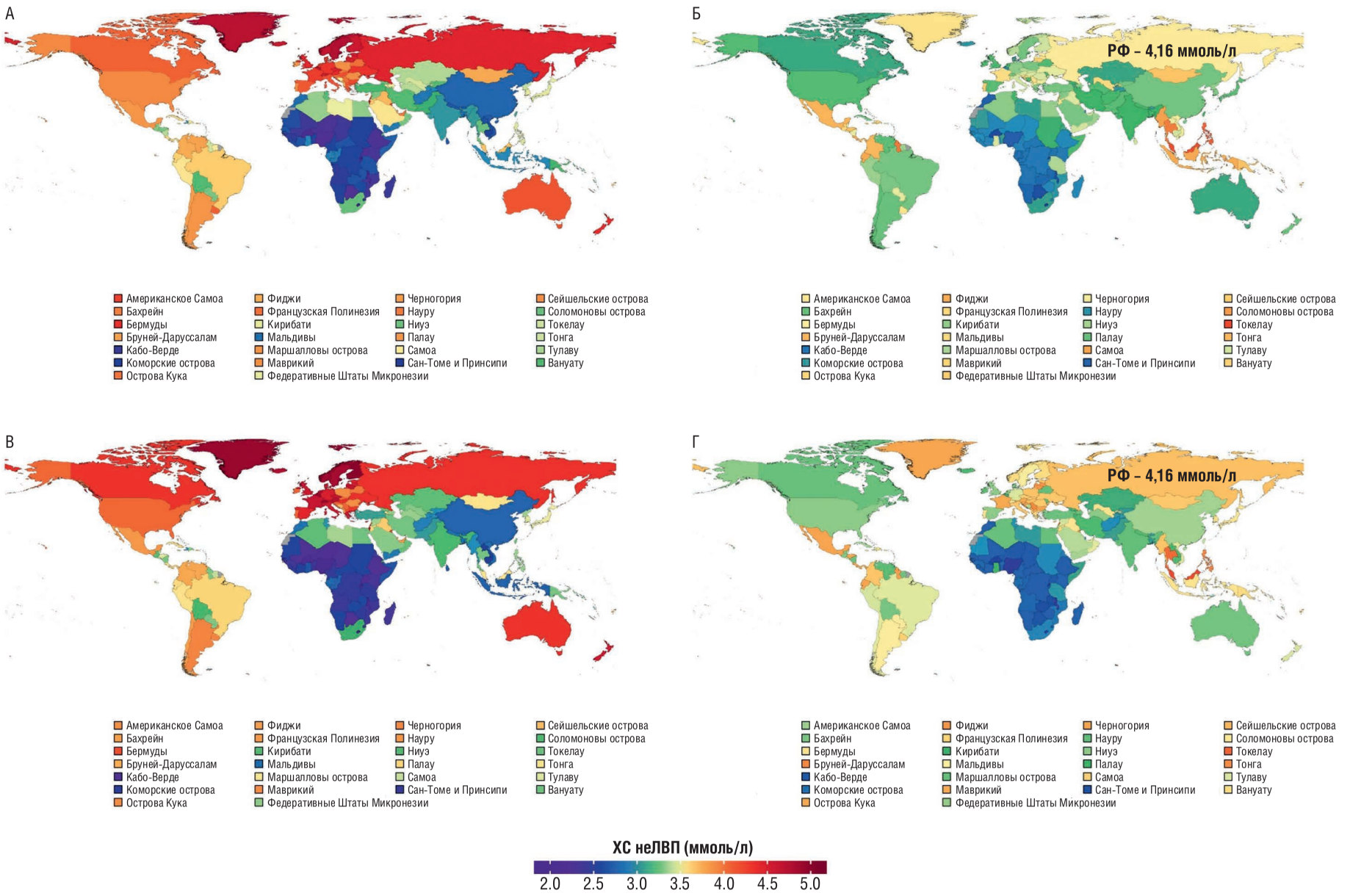


Рис. 1. Стандартизированный по возрасту средний уровень холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности (ХС неЛПВП), в странах мира в 1980 и 2018 гг. для женщин и мужчин

А, В – для женщин и мужчин в 1980 г.; Б, Г – для женщин и мужчин в 2018 г. [15, 16].

Таблица 1. Классификация гипертриглицеридемии

Классификация ГТГ, согласно ESC (2019) [19], ACC (2021) [22]		Классификация ГТГ, согласно NCEP ATP-III (2001) [23]	
Легкая-умеренная степень, ммоль/л	≥1,7, <5,6	Промежуточно-высокий уровень ТГ, ммоль/л	≥1,7, <2,3
Тяжелая степень, ммоль/л	≥5,6, <11,3	ГТГ, ммоль/л	≥2,3, ≤5,6
Очень тяжелая степень, ммоль/л	≥11,3	Выраженная ГТГ, ммоль/л	>5,6

Примечание. *ESC (от англ. European Society of Cardiology) – Европейское общество кардиологов; ACC (от англ. American College of Cardiology) – Американский колледж кардиологов. Расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.*

Выявлена высокая распространенность повышенного уровня ХС неЛПВП (>3,7 ммоль/л) – у 74,6% обследованных; гендерных различий найдено не было, средний уровень ХС неЛПВП составил 4,16 ммоль/л. С возрастом как средние значения, так и распространенность повышенного уровня ХС неЛПВП нарастали у женщин, тогда как у мужчин после 55 лет отмечено их незначимое снижение [17, 18] (рис. 1).

Традиционно определение липидов в сыворотке крови проводят натощак, но последние исследования свидетельствуют о том, что колебания уровня липидов, в том числе ТГ, незначительны в зависимости от приема пищи. Однако у людей с ГТГ забор крови следует проводить натощак [11, 19, 20]. В совместном заявлении Европейского общества атеросклероза и Европейской федерации клинической химии и лабораторной медицины рекомендуют повторить анализ пробы натощак, если содержание ТГ после приема пищи >5 ммоль/л. Для образцов, полученных не натощак, уровень ТГ ≥2 ммоль/л следует расценивать как повышенный, для образцов натощак – ≥1,7 ммоль/л [21].

Классификация гипертриглицеридемии

К сожалению, не существует унифицированной классификации ГТГ (табл. 1). Европейское общество кардиологов и Американский колледж кардиологов выделяют умеренную ГТГ – от 1,7 до 5,6 ммоль/л; от умеренной до тяжелой ГТГ – от 5,65 до 11,3 ммоль/л; тяжелую ГТГ – ≥11,3 ммоль/л [19, 22]. Согласно отчету группы экспертов Национальной образовательной программы по ХС III пересмотра (NCEP ATP-III – от англ. National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III), уровень ТГ от 1,7 до 2,3 ммоль/л интерпретируют как промежуточно-высокий; от 2,3 до 5,6 ммоль/л – как ГТГ; >5,6 ммоль/л – как выраженную ГТГ [23]. В Российских клинических рекомендациях по нарушениям липидного обмена от 2023 г. отсутствует классификация ГТГ, однако представлено разделение пациентов по уровням ТГ, которое дифференцирует терапевтический подход: от 1,7 до ≤2,3 ммоль/л; от 2,4 до <5 ммоль/л; ≥5 ммоль/л [11].

Важно отметить клиническую значимость уровня ТГ >10 ммоль/л как предиктора развития острого панкреатита [24]. Кроме того, новые данные показывают, что риск панкреатита увеличивается уже при умеренно повышенных концентрациях ТГ (1,7 до 5,6 ммоль/л), особенно у пациентов с наличием дополнительных факторов, таких как употребление алкоголя, желчнокаменная болезнь или прием некоторых препаратов [25, 26].

Роль богатых триглицеридами частиц в процессах атерогенеза

В метаанализе 17 проспективных популяционных исследований было показано, что повышение количества ТГ в сыворотке крови на 1 ммоль/л ассоциируется с увеличением частоты новых случаев ИБС на 32% у мужчин и 76% у женщин [11]. Авторы Копенгагенского городского исследования сердца обнаружили прямую связь между повышенным уровнем ТГ и риском развития инфаркта миокарда (ИМ), ИБС и сердечно-сосудистой смерти [27], а также сердечной недостаточности [28] как у мужчин, так и у женщин.

G.A. Nichols и соавт. (2019) определяли, влияет ли высокий уровень ТГ (>2,3 ммоль/л) на фоне уровня ХС ЛПНП, контролируемого статинами, на риск развития ССЗ у пациентов с СД2. В группе пациентов со значением ТГ>2,3 ммоль/л (*n*=5542) была выше частота развития нефатального ИМ на 30%, нефатального инсульта – на 23%, коронарной реваскуляризации – на 21%, развития нестабильной стенокардии – на 33% по сравнению с группой пациентов с уровнем ТГ ≤2,3 ммоль/л (*n*=22 411) [29]. F.P.B. Kristensen и соавт. (2023) продемонстрировали, что у пациентов с впервые выявленным СД2, принимающих статины, уровень ТГ >1 ммоль/л был связан с развитием MACE [30]. Кроме того, было показано, что достижение целевых показателей содержания ХС неЛПВП у пациентов с СД2 обратно коррелирует с уровнем ТГ [31, 32]. Таким образом, пациенты с ГТГ и СД2 могут представлять подгруппу, нуждающуюся в более интенсивной терапии для удаления проатерогенных липопротеинов в попытке дальнейшего снижения остаточного сердечно-сосудистого риска.

Хиломикроны и ЛПОНП (липопротеины, богатые ТГ) представляют сферические комплексы, состоящие из ТГ и эфиров ХС с поверхностными аполипопротеинами, фосфолипидами и свободным ХС (рис. 2).

Экзогенные (пищевые) ТГ транспортируются в хиломикронах кишечного происхождения, тогда как ТГ эндогенного происхождения циркулируют в ЛПОНП, синтезируемых в печени. Циркулирующие тощаковые и постпрандиальные уровни ТГ определяют эффективность опосредованного липопротеинлипазой липолиза, а также скорость поглощения остаточных богатых ТГ частиц печенью [33]. Липолиз вновь синтезируемых

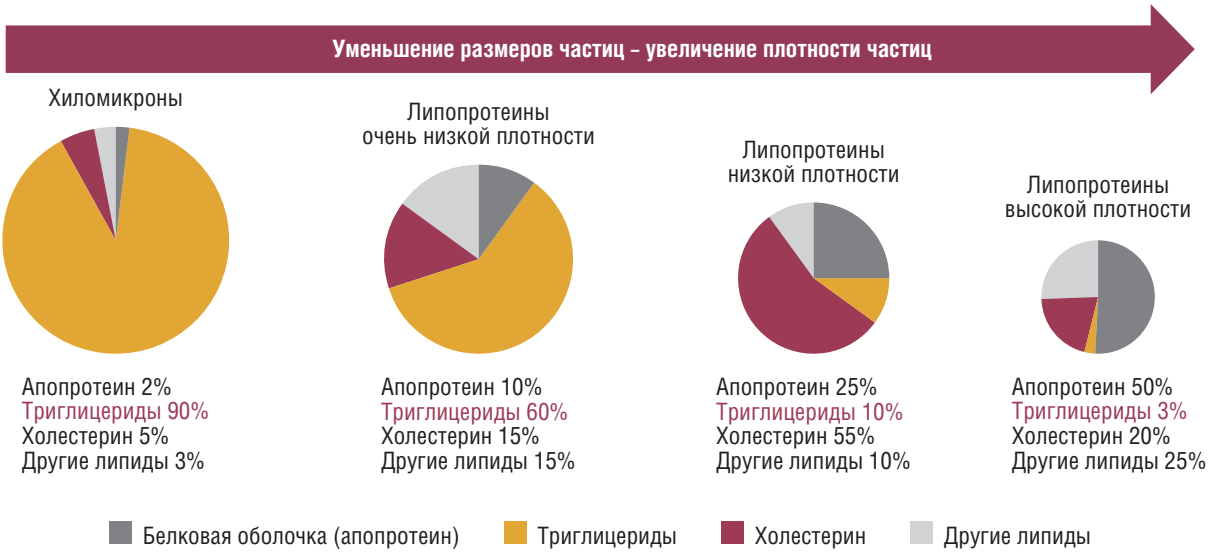


Рис. 2. Сравнительный состав и размеры липопротеиновых частиц [33]

богатых ТГ частиц, опосредованный липопротеинлипазой, представляет собой насыщаемый процесс, и по мере повышения скорости секреции и поступления извне ТГ процессы липолиза замедляются. В целом повышенное образование ЛПОНП бывает наиболее частым инициирующим фактором ГТГ [12]. У пациентов с метаболическим синдромом и СД2 увеличение секреции ЛПОНП напрямую зависит от избытка жирных кислот (ЖК) и инсулина. Инсулинорезистентность с увеличением количества циркулирующих ЖК и снижением передачи сигналов инсулина также может привести к увеличению секреции хиломикронов. Кроме того, повышенные уровни ЛПОНП сопровождаются увеличением концентрации аполипопротеина С3, ингибирующего удаление остаточных частиц, что усугубляет течение дислипидемии (рис. 3) [34].

Кардинально важны механизмы проникновения липопротеинов, богатых ТГ, в артериальную стенку [36]. Известный факт – ограничение в транспортной системе мембран для липопротеинов диаметром более 70 нм, что исключает попадание более крупных частиц ЛПОНП, однако их остатки могут проникать в субэндотелиальное пространство [36], причем каждая остаточная частица содержит примерно в 40 раз больше ХС по сравнению с ЛПНП [37]. Кроме того, остаточным частицам, богатым ТГ, не нужно проходить процессы окисления; в отличие от ХС ЛПНП, они непосредственно поглощаются макрофагами, оказывая атерогенный эффект [38]. Было показано, что накопление ТГ в макрофагах еще больше увеличивает синтез ими активных форм кислорода, способствуя образованию пенистых клеток [36].

Эскалация синтеза образования форм кислорода – дополнительный механизм, посредством которого богатые ТГ частицы благоприятствуют атерогенезу, так как это приводит к увеличению проницаемости эндотелия сосудов, а в крайних случаях к повреждению и гибели эндотелиальных клеток, способствуя развитию или прогрессированию эндотелиальной дисфункции [39–41]. Окисленные свободные ЖК вместе с богатыми ТГ частицами активируют ряд провоспалительных и проапоптотических сигнальных путей через увеличение экспрессии воспалительных интерлейкинов и цитокинов, которые играют фундаментальную роль в патогенезе атеросклероза [36]. Также обнаружено, что богатые ТГ частицы могут индуцировать прокоагулянтное состояние, усиливая агрегацию тромбоцитов и образование сгустков [27, 42]. Этиологическая роль повышенного уровня ТГ в развитии и прогрессировании АССЗ была дополнительно подтверждена полногеномным анализом и менделевскими рандомизированными исследованиями [2, 43]. Распространенные полиморфизмы, связанные с более высокими уровнями ТГ и повышенным риском развития АССЗ, включают мутации с потерей функции в аполипопротеинах А5 и С2, а также мутации с усилением функции в аполипопротеине С3, ангиопоэтин-подобных белках-3 и -4 [44, 45].

Актуальная доказательная база применения препаратов, влияющих на уровень триглицеридов

В настоящее время существует два класса препаратов, обладающих доказательной базой применения для пациентов с ГТГ: фибраты и ω_3-полиненасыщенные ЖК (ПНЖК) [11]. Фибраты воздействуют на α-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом (PPARα), которые усиливают работу липопротеинлипазы, индуцируя синтез ЛПВП и снижая образование в печени аполипопротеина С, что приводит к усилению клиренса частиц, богатых ТГ. Конечным результатом влияния данного класса препаратов становится снижение уровня ТГ и ЛПОНП в сыворотке крови [45] (табл. 2). Кроме того, фенофибрат может способствовать увеличению экскреции мочевой кислоты и снижению уровня фибриногена, что актуально для пациентов с подагрой и патологией гемостаза [46].

Основной представитель фибратов – фенофибрат, продемонстрировавший свою эффективность при атерогенной дислипидемии у пациентов с СД2 в исследованиях FIELD и ACCORD. FIELD –многонациональное рандомизированное клиническое исследование с 9795 участниками в возрасте 50–75 лет с контролируемым СД2, целью которого была оценка действия фенофибрата в дозе 200 мг в день на развитие ССЗ. В среднем через 5 лет наблюдения отношение рисков (ОР) для первичной комбинированной конечной точки коронарных событий не было статистически значимым, но анализ подгрупп показал снижение

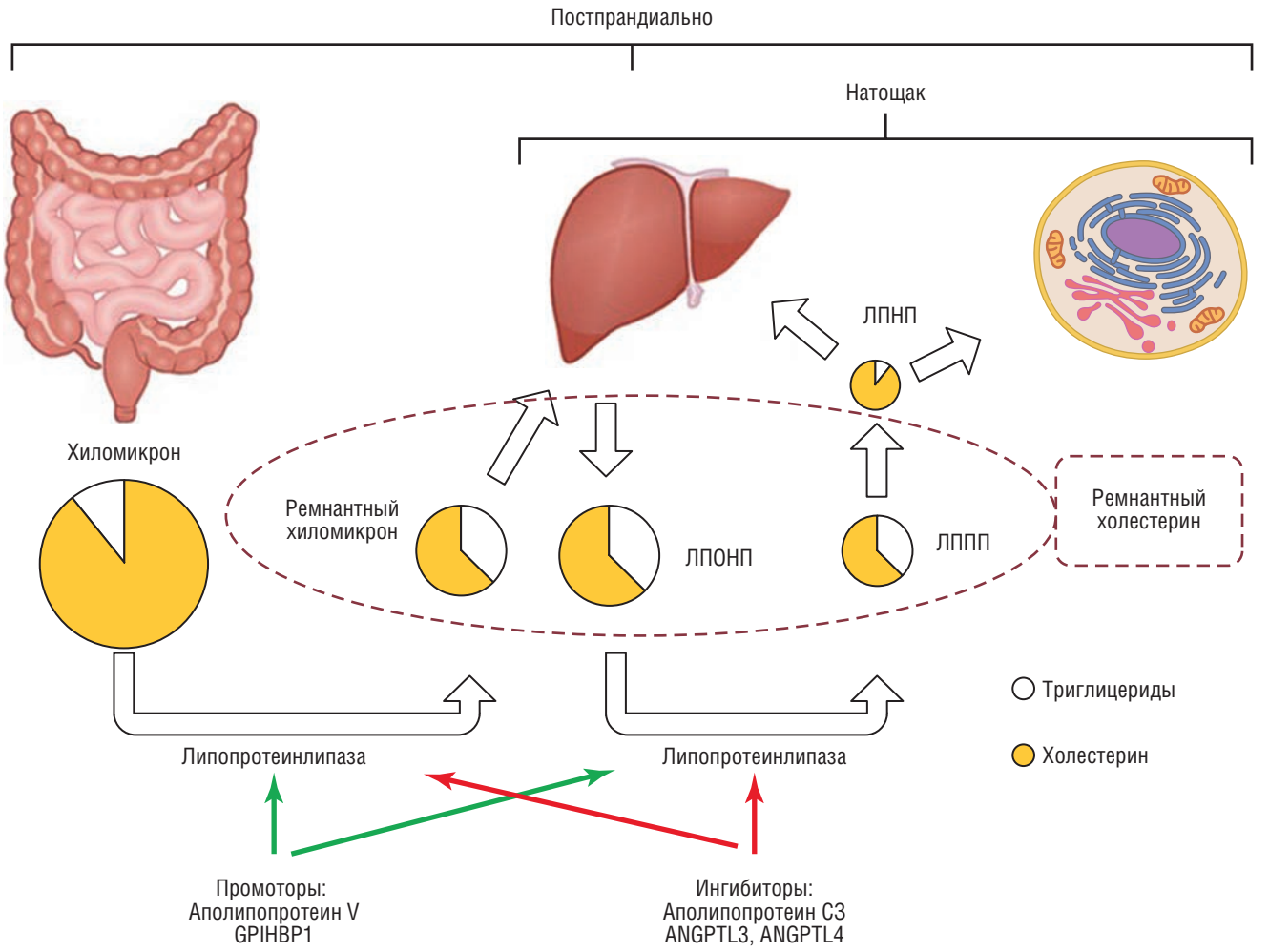


Рис. 3. Метаболизм триглицеридов [35]
ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛППП – липопротеины промежуточной плотности; GPIHBP1 – гликозилфосфатидилинозитол-заякоренный белок, связывающий липопротеины высокой плотности, типа 1; ANGPTL3 – ангиопоэтин-подобный белок 3; ANGPTL4 – ангиопоэтин-подобный белок-4.

частоты развития нефатального ИМ (p=0,010), а также частоты коронарной реваскуляризации (p=0,003), при этом общая смертность и смертность от ССЗ была одинаковой.

Кроме того, в группе фенофибрата зарегистрированы более значимые эффекты с точки зрения меньшего прогрессирования альбуминурии (p=0,002) и снижения развития ретинопатии, требующей лазерной коррекции (p=0,0003), что указывает на эффективность в борьбе с микрососудистыми осложнениями [47]. Этот положительный аспект был также подтвержден общенациональным японским обсервационным анализом, где фенофибрат в качестве дополнительной терапии показал снижение заболеваемости диабетической ретинопатией

Таблица 2. Механизмы действия фенофибрата и статинов [45]

Механизм действия	Фенофибрат	Статин
	восстанавливает работу клеточных рецепторов PPARα, которые нормализуют метаболизм липидов	ингибирует фермент ГМГ-КоА-редуктазу, который участвует в синтезе ХС
Снижение концентрации ХС ЛПНП	+	+++
Снижение уровня ТГ	++	+
Увеличение уровня ХС ЛПВП	++	+
Снижение выраженности постпрандиальной липемии	++	+
Увеличение размеров частиц ЛПНП	++	–

Примечание. *ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А-редуктаза. Расшифровка остальных аббревиатур дана в тексте.*

(p<0,001) [48]. Кроме того, апостериорный анализ исследования FIELD продемонстрировал, что наибольший эффект фенофибрата по снижению риска ССЗ был у пациентов с выраженной дислипидемией (ТГ ≥2,3 ммоль/л и ХС ЛПВП <1,03 ммоль/л для мужчин и <1,29 ммоль/л для женщин), у которых выявлено снижение ОР на 27% (p=0,005) [49].

Исследование ACCORD определило эффект ежедневного приема фенофибрата в дозе 160 мг совместно с симвастатином (средняя суточная доза составила 22,3 мг) по сравнению с монотерапией симвастатином (средняя суточная доза составила 22,4 мг) в отношении ССС в течение 5-летнего периода наблюдения у пациентов с СД2. По результатам комбинированная терапия не превосходила терапию статином в снижении первичной конечной точки с позиций развития основных ССС (p=0,32). Положительные эффекты комбинации фенофибрата и симвастатина были подтверждены для микроваскулярных осложнений (снижение частоты регистрации патологии почек и прогрессирования диабетической ретинопатии) [50]. При анализе подгрупп снижение ОР развития ССС на 31% на фоне комбинированной терапии отмечено у пациентов с более тяжелой атерогенной дислипидемией (ТГ ≥2,3 ммоль/л и ЛПВП ≤0,88 ммоль/л), хотя это снижение не было статистически значимым (p=0,06) [51].

Изучение влияния фенофибрата у пациентов с различными нозологиями продолжается. В 2019 г. N.H. Kim и соавт. продемонстрировали снижение частоты ССС (ИБС, ишемический инсульт и смерть от сердечно-сосудистых причин) на фоне приема статина и фенофибрата у пациентов (n=2156) с метаболическим синдромом. Частота возникновения ССС на 1000 человеко-лет составила 17,7 [95% доверительный интервал (ДИ) 14,4–21,8] в группе комбинированного лечения и 22,0 (95% ДИ 20,1–24,1) в группе приема статина (p=0,01) [52]. Сравнение гиполипидемической эффективности и безопасности комбинации фиксированных доз розувастатина и фенофибрата (20 и 145 мг) с высокими дозами розувастатина (40 мг) у пациентов со стабильной ИБС и смешанной дислипидемией показало преимущество фиксированной комбинации в снижении атерогенных липидных фракций и повышении уровня ХС ЛПВП, а также переносимости – по сравнению с высокими дозами розувастатина [53]. Важно подчеркнуть, что в Российской Федерации, согласно инструкции к лекарственным средствам, фенофибрат комбинируют с любыми дозами аторвастатина и питавастатина, а с розувастатином в дозе, не превышающей 20 мг [54].

Опубликованные в 2022 г. результаты корейского когортного исследования 555 672 пациентов, принимавших статин и имевших уровень ТГ ≥1,7 ммоль/л, выявили, что частота случаев смерти от всех причин и ССЗ на 1000 человеко-лет была ниже у пациентов, принимавших фенофибрат, чем у тех, кто не получал такой терапии (4,812 против 5,354 для смертности от всех причин и 6,283 против 6,420 для смертности от ССЗ, p<0,0001). Эти положительные эффекты не зависели от наличия СД2, однако был необходим минимум 1 год применения фенофибрата [55].

Другой представитель группы фибратов – пемафибрат, который оценивали как многообещающий препарат в связи с селективным действием на α-рецепторы, активируемые пролифераторами пероксисом. Несмотря на ожидания, публикация данных исследования PROMINENT (2022), оценивающего использование пемафибрата у пациентов с СД2, получающих статин, с повышенным уровнем ТГ (≥2,3 и <5,7 ммоль/л) и низким уровнем ХС ЛПВП (<1,0 ммоль/л), оказалась разочаровывающей, поскольку не было показано каких-либо преимуществ препарата в отношении сердечно-сосудистых исходов относительно плацебо (ОР 1,03; 95% ДИ 0,91–1,15) при доказанной безопасности такой терапии. Уровни ХС ЛПНП и аполипопротеина В в группе пемафибрата значимо повышались в течение времени наблюдения. В ограничениях исследования авторы признают, что это может быть фактором, влияющим на его результаты [56].

Наиболее важный момент, который следует отметить: пемафибрат отличается от других фибратов. Пемафибрат представляет собой селективный модулятор PPARα (а не агонист PPARα, как фенофибрат) с предположительно более высокой, эффективной и селективной активацией PPAR 1 с одновременным уменьшением связывания с нецелевыми рецепторами. Именно с особенностями механизма действия связывают отрицательное влияние пемафибрата на содержание аполипопротеина В и ХС ЛПНП, в то же время терапия фенофибратом демонстрирует статистически значимое снижение количества ХС ЛПНП и аполипопротеина В [56].

Двумя основными наиболее изученными ω_3-ПНЖК служат эйкозапентаеновая и докозагексаеновая кислоты. В 2019 г. были представлены впечатляющие результаты рандомизированного многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого исследования REDUCE-IT, включавшего 8179 пациентов с факторами риска ССЗ или установленными ССЗ, которые находились на статинотерапии и имели уровень ТГ натощак от 1,49 до 5,64 ммоль/л и ХС ЛПНП от 1,06 до 2,59 ммоль/л. Пациенты 1-й группы получали 2 г этил-эйкозапентаеновой кислоты 2 раза в день, а 2-й – плацебо. Наблюдение продолжалось в течение 4,9 года. Первичная комбинированная конечная точка, состоящая из смерти от ССЗ, нефатального ИМ, нефатального инсульта, коронарной реваскуляризации или нестабильной стенокардии, зарегистрирована у 17,2% пациентов в 1-й группе по сравнению с 22,0% в группе плацебо (p<0,001). Вторичная конечная точка, которая представляла собой совокупность смерти от ССЗ, развития нефатального ИМ или инсульта, отмечена у 11,2% пациентов из 1-й группы и 14,8% пациентов, принимавших плацебо (p<0,001), демонстрируя дополнительное преимущество приема 4 г этил-эйкозапентаеновой кислоты в день в снижении риска ишемических событий и смерти от ССЗ [18].

В 2022 г. Z. Gao и соавт. провели метаанализ, включавший 21 рандомизированное клиническое исследование и 1 обсервационное исследование (n=2277), чтобы определить влияние ω_3-ПНЖК на коронарный атеросклероз. У пациентов, которые принимали ω_3-ПНЖК (эйкозапентаеновую кислоту + докозагексаеновую кислоту в общей дозе не менее 1 г/сут), произошло снижение прогрессирования ИБС за счет уменьшения объема атеросклеротических бляшек (-0,18; 95% ДИ от -0,31 до -0,05), а также предотвращения дальнейшего уменьшения диаметра самых узких коронарных артерий (0,29; 95% ДИ 0,05–0,53) [57].

Однонаправленные результаты были получены в 2022 г. в опубликованном JACC постфактумном анализе исследования REDUCE-IT, где изучали пациентов с перенесенным ИМ. В этом

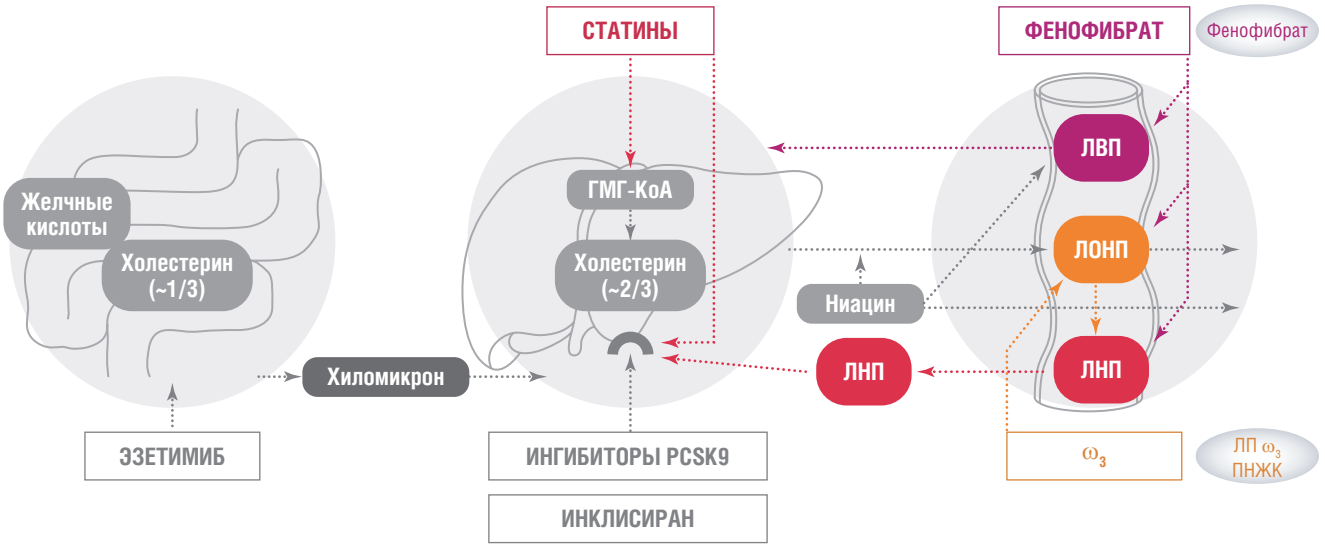


Рис. 4. Механизм действия и точки приложения гиполипидемических препаратов [11, 19]
ГМГ-КоА – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А; PCSK9 – пропротеиновая конвертаза субтилизин-кексинового типа 9; ЛПНП – липопротеины низкой плотности; ЛПВП – липопротеины высокой плотности; ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности; ЛП – лекарственный препарат; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты.

анализе исследовали преимущество этил-эйкозапентаеновой кислоты по сравнению с плацебо в снижении ишемических событий. Продемонстрирован регресс с 26,1 до 20,2% (ОР 0,74; 95% ДИ 0,65–0,85; *p*<0,0001) для комбинации смертности от ССЗ, развития ИМ, инсульта, коронарной реваскуляризации и госпитализаций по поводу нестабильной стенокардии [58].

На основании метарегрессионного анализа 40 интервенционных исследований с участием 135 267 участников было доказано, что ω_3-ПНЖК оказывают дозозависимое действие. Увеличение приема на 1 г/сут ω_3-ПНЖК было связано со статистически значимым снижением риска ССС на 5,8%, с дополнительным снижением риска развития ИМ на 9,0% на каждый дополнительный 1 г/сут [59].

Уровень триглицеридов и холестерина, не входящего в состав липопротеинов высокой плотности, в плазме крови как цель гиполипидемической терапии в актуальных клинических рекомендациях

Уровень ХС неЛПВП в настоящее время считают независимым фактором риска ССЗ и используют в обновленных шкалах Systemic Coronary Risk Estimation 2 (SCORE 2) и Systemic Coronary Risk Estimation 2-Older Persons (SCORE 2-OP; у людей ≥70 лет) [60]. Популярность данного показателя обусловлена простотой его оценки (расчет осуществляют путем вычитания из уровня общего ХС количества ХС ЛПВП) и отсутствием необходимости определения натощак [60]. ХС неЛПВП был впервые одобрен в качестве вторичной цели в рамках профилактики АССЗ в рекомендациях Национальной образовательной программы по ХС (NCEP) в 2001 г. [23]. В настоящее время уровень ХС неЛПВП рекомендован в качестве вторичной терапевтической цели в основных современных мировых руководствах и консенсусных заявлениях [19–21]. Европейское общество кардиологов указывает целевые уровни ХС неЛПВП <2,6 ммоль/л для пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, <2,2 ммоль/л для группы очень высокого риска и <1,8 ммоль/л для когорты экстремального риска, что соответствует данным Российских национальных рекомендаций по кардиоваскулярной профилактике 2022 г. [19, 24].

В действующих отечественных рекомендациях по нарушениям липидного обмена 2023 г. сделан акцент на достижении и удержании целевых уровней ХС ЛПНП и ТГ у различных категорий пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска, в том числе при наличии СД2. Всем лицам с дислипидемией рекомендована терапия статином в дозах, необходимых для достижения целевого уровня ХС ЛПНП. Пациентам любой категории риска рекомендован целевой уровень ТГ <1,7 ммоль/л [11], поскольку важно минимизировать остаточный риск ССЗ у пациентов с целевыми значениями ХС ЛПНП, но с повышенным уровнем ТГ в сыворотке крови [11, 61]. В Российской Федерации представлены 2 препарата, снижающих уровни ТГ и ХС неЛВП,– фенофибрат модифицированного высвобождения 145 мг/сут и комбинированный препарат, содержащий эйкозапентаеновую/докозагексаеновую кислоты 1 г в капсуле, который можно применять ввиду отсутствия в Российской Федерации монопрепарата эйкозапентаеновой кислоты в суточной дозе до 4 г (по 2 капсулы 2 раза в сутки). Причем фармакологические эффекты в виде снижения количества ТГ реализуются при его использовании от 2 г/сут [11, 62] (рис. 4). Американская кардиологическая ассоциация в 2019 г. выпустила меморандум, посвященный позиции ω_3-ПНЖК в коррекции ГТГ, где подчеркнуто, что с целью снижения сердечно-сосудистого риска необходимо использовать любой доступный лекарственный препарат ω_3-ПНЖК [63].

Если на фоне статинотерапии у пациентов высокого и очень высокого сердечно-сосудистого риска содержание ТГ составляет 1,7–2,3 ммоль/л (в европейских рекомендациях по дислипидемии 2020 г. 1,5–5,6 ммоль/л [19]), национальными рекомендациями рассматривается добавление препарата ω_3-ПНЖК в дозе до 2 г 2 раза в сутки [ЕОК/ЕОА IIaB (УУР В,

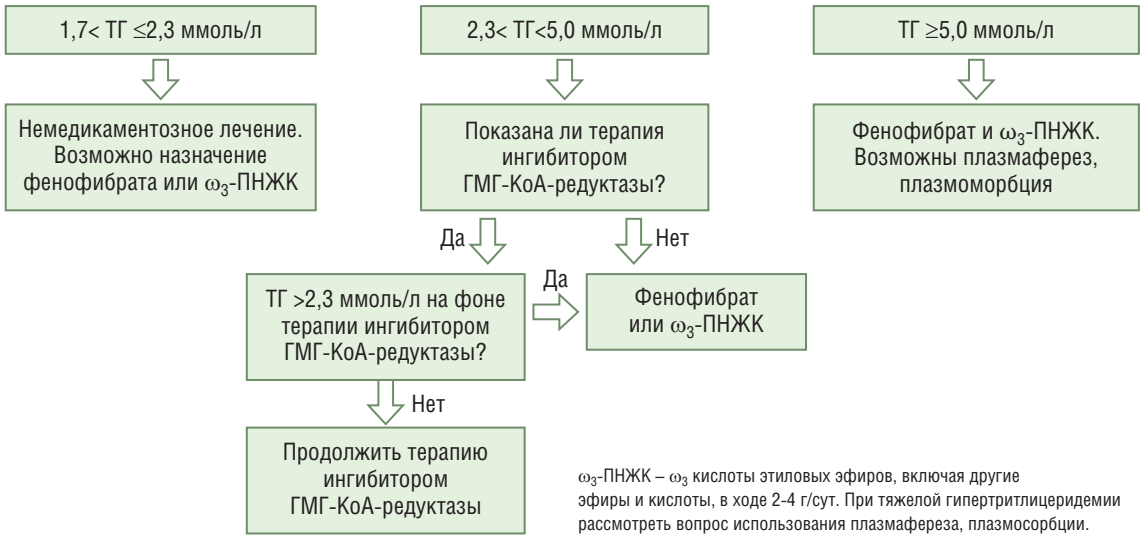


Рис. 5. Алгоритм лечения гипертриглицеридемии [11]
ТГ – триглицериды; ПНЖК – полиненасыщенные жирные кислоты; ГМГ-КоА-редуктаза – 3-гидрокси-3-метилглутарил-кофермент А редуктаза; доза ω3-ПНЖК 2–4 г/сут.

УДД 2)[1]]. При уровне ТГ на фоне приема статина >2,3 ммоль/л (без детализации по уровню сердечно-сосудистого риска) рассматривают добавление фенофибрата (преимущество отдают фиксированной комбинации со статином) или ω3-ПНЖК в дозе 2 г 2 раза в сутки [ЕОК/ЕОА IIaB (УУР С, УДД 5)]. В Российских клинических рекомендациях от 2023 г. приведена иллюстрация к разделу «гипертриглицеридемия», где описаны различные стратегии гиполипидемической терапии, в том числе у пациентов, не получающих статин (рис. 5). При уровне ТГ >5 ммоль/л предложено одновременное назначение фенофибрата и препаратов ω3-ПНЖК [ЕОК/ЕОА IIaB (УУР В, УДД 2)] [11].

Гипертриглицеридемия в отдельных клинических ситуациях

В отличие от фибратов, ω3-ПНЖК могут назначаться некоторым особым категориям пациентов. В частности, важной клинической проблемой остается коррекция ГТГ у пациентов с хронической болезнью почек (ХБП) [64]. Назначение фенофибрата в дозе 145 мг как в монотерапии, так и в виде комбинированного препарата с розувастатином, пациентам со скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) менее 60 мл/мин противопоказано [54]. С целью снижения уровня ТГ у таких пациентов до ХБП 4-й стадии включительно при уровне ТГ ≥1,7 ммоль/л рассматривают назначение ω3-ПНЖК без коррекции дозы, что согласуется с данными отечественных и европейских рекомендаций по нарушениям липидного обмена ЕОК/ЕОАГ IIaB (УУР В, УДД 2) [11, 19].

Другой значимой клинической ситуацией, где ω3-ПНЖК выходят на первый план, бывает выраженная ГТГ при беременности, сопряженная с риском развития острого панкреатита. Возможным гиполипидемическим средством для ее коррекции у таких пациенток могут быть ω3-ПНЖК, содержащие эйкозапентаеновую и докозагексаеновую кислоты. Несмотря на то обстоятельство, что ω3-ПНЖК относятся к категории С лекарственных препаратов по риску для плода (FDA[2]), их считают безопасными, поэтому использование возможно [65].

В 2018 г. были опубликованы Кохрановский обзор и метаанализ 70 рандомизированных клинических исследований, включивших 19 927 женщин с различной степенью риска осложнений беременности, подтвердивших способность ω3-ПНЖК снижать вероятность преждевременных родов и рождения маловесных детей, в то же время оценивали эффекты доз, не превышающих 2 г/сут [66].

Рекомендация применения ω3-ПНЖК у курящих пациенток для снижения подобного риска упомянута и в национальных клинических рекомендациях «Нормальная беременность» (2020), однако без уточнения необходимой дозы [67]. В то же время в инструкции к препарату омега-3 кислот этиловые эфиры 90 (Омакор) беременность рассматривают как противопоказание, а использование фенофибрата во время беременности, согласно инструкции, должно быть ограничено из-за отсутствия достаточных данных и возможно только после тщательной оценки соотношения ожидаемой пользы и возможного риска [54]. Следовательно, назначение данных лекарственных средств во время гестации требует оформления через консилиум или врачебную комиссию.

Важное состояние, при котором противопоказан прием лекарственного препарата ω3-ПНЖК, к сожалению, малоизвестное клиницистам, – гиперхиломикронемия I типа [54]. Синдром семейной гиперхиломикронемии, также называемый гиперлипопротеинемией Фредриксона I типа, – редкая наследственная форма тяжелой ГТГ, вызванная дефицитом

[1] ЕОК – Европейское общество кардиологов; ЕОА – Европейское общество атеросклероза; УУР – уровень убедительности рекомендаций; УДД – уровень достоверности доказательств.
[2] FDA (от англ. Food and Drug Administration) – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США.

липопротеинлипазы. Синдром семейной гиперхиломикронемии вызывает хиломикронемию натощак с уровнем ТГ >50 ммоль/л, снижение количества ХС ЛПНП и ЛПВП, липемию сетчатки, ксантомы, панкреатит и часто персистирует с детства [68]. Распространенность моногенной семейной гиперхиломикронемии составляет от 1 на 100 тыс. до 1 млн в общей популяции [11]. По другим литературным данным, синдром поражает от 3000 до 5000 пациентов во всем мире и встречается у 1–10 человек на каждый 1 млн населения [69].

Гиперхиломикронемия I типа характеризуется резистентностью к классическим липид-снижающим стратегиям. Ограничения применения ω_3-ПНЖК в данной ситуации связаны с тем, что они должны поступать в кровоток в составе хиломикронов с последующей утилизацией в печени, в то же время, у пациентов с гиперхиломикронемией I типа нарушен процесс печеночной утилизации хиломикронов из-за дефекта липопротеинлипазы, что приводит к снижению их катаболизма и увеличению уровня ТГ в плазме крови [70]. При этом лекарственный препарат ω_3-ПНЖК доказал свою эффективность по снижению уровня ТГ у пациентов с тяжелой ГТГ (за исключением пациентов с гиперхиломикронемией I типа).

Заключение

Несмотря на снижение частоты фатальных и нефатальных АСС3, наблюдаемое при приеме препаратов, снижающих уровень ХС ЛПНП, существует значительный остаточный риск, требующий коррекции принципиально другими гиполипидемическими средствами. Повышенное содержание ТГ или ХС неЛПВП можно использовать как цели терапии и маркеры богатых ТГ частиц. В Российской Федерации в арсенале клиницистов есть 2 класса препаратов с доказательной базой в коррекции ГТГ – фенофибрат 145 мг, в том числе в фиксированной комбинации с розувастатином, и ω_3-ПНЖК в рекомендуемой дозе 4 г/сут. Их можно применять как совместно при выраженной ГТГ, в том числе в комбинированной политерапии со статином, так и изолированно, в зависимости от уровня сердечно-сосудистого риска, концентрации ТГ и клинической ситуации.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Цыганкова Оксана Васильевна (Oksana V. Tsygankova)* – доктор медицинских наук, профессор кафедры неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, старший научный сотрудник НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: oksana_c.nsk@mail.ru
https://orcid.org/0000-0003-0207-7063

Апарцева Наталья Евгеньевна (Natalia E. Apartseva) – аспирант, младший научный сотрудник лаборатории генетических и средовых детерминант жизненного цикла человека НИИТПМ – филиала ИЦиГ СО РАН, Новосибирск, Российская Федерация
E-mail: evdokimova1735.nsk@gmail.com
https://orcid.org/0000-0003-3772-1058

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Ray K.K., Ference B.A., Séverin T. et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022 // Glob. Heart. 2022. Vol. 17, N 1. Article ID 75. DOI: https://doi.org/10.5334/gh.1154
2. Ference B.A., Kastelein J.J.P., Ray K.K. et al. Association of triglyceride-lowering LPL variants and LDL-C-lowering LDLR variants with risk of coronary heart disease // JAMA. 2019. Vol. 321, N 4. P. 364–373. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2018.20045
3. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M. et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41, N 24. P. 2313–2330. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962
4. Luo Y., Peng D. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk: Focus on non-high-density lipoprotein cholesterol // J. Cardiovasc. Pharmacol. Ther. 2023. Vol. 28. Article ID 10742484231189597. DOI: https://doi.org/10.1177/10742484231189597
5. Su X., Kong Y., Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol // Lipids Health Dis. 2019. Vol. 18, N 1. Article ID 134. DOI: https://doi.org/10.1186/s12944-019-1080-x
6. Varbo A., Nordestgaard B.G. Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis progression and cardiovascular disease // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2016. Vol. 36, N 11. P. 2133–2135. DOI: https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308305
7. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: New insights from Epidemiology, genetics, and biology // Circ. Res. 2016. Vol. 118, N 4. P. 547–563. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249
8. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M. et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021 // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, N 2. Article ID 786. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23020786
9. Denimal D., Monier S., Bouillet B. et al. High-density lipoprotein alterations in type 2 diabetes and obesity // Metabolites. 2023. Vol. 13, N 2. P. 253. DOI: https://doi.org/10.3390/metabo13020253
10. Цыганкова О.В., Бадин А.Р., Старичков А.А., Ложкина Н.Г. Неалкогольная жировая болезнь печени – болезнь цивилизации или синдром современности? // РМЖ. Медицинское обозрение. 2018. Т. 2, № 3. С. 23–28.
11. Клинические рекомендации «Нарушения липидного обмена» 2023. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1 (дата обращения: 16.11.2023).
12. Laufs U., Parhofer K.G., Ginsberg H.N., Hegele R.A. Clinical review on triglycerides // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41, N 1. P. 99–109c. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785
13. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia // Cardiovasc. Diabetol. 2015. Vol. 14. Article ID 115. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-015-0268-2
14. Truthmann J., Schienkiewitz A., Busch M.A. et al. Changes in mean serum lipids among adults in Germany: results from National Health Surveys 1997-99 and 2008-11 // BMC Public Health. 2016. Vol. 16. Article ID 240. DOI: https://doi.org/10.1186/s12889-016-2826-2

* *Автор для корреспонденции.*

15. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol // Nature. 2020. Vol. 582, N 7810. P. 73–77. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2338-1

16. Шальнова С.А., Метельская В.А., Куценко В.А. и др. Холестерин, не входящий в состав липопротеинов высокой плотности: современный ориентир оценки нарушений липидного обмена // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2022. Vol. 18, N 4. P. 366–375. DOI: https://doi.org/10.20996/1819-6446-2022-07-01

17. Stitziel N.O., Khera A.V., Wang X. et al.; PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 Deficiency and protection against coronary artery disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2017. Vol. 69, N 16. P. 2054–2063. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.030

18. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M. et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 380. P. 11–22. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792

19. Mach F., Baigent C., Catapano A.L. et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk // Eur. Heart J. 2020. Vol. 41, N 1. P. 111–188. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455. Erratum in: Eur. Heart J. 2020. Vol. 41, N 44. Article ID 4255.

20. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L. et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Circulation. 2019. Vol. 139, N 25. P. e1082–e1143. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625. Erratum in: Circulation. 2019. Vol. 139, N 25. P. e1182–e1186. Erratum in: Circulation. 2023. Vol. 148, N 7. P. e5.

21. Nordestgaard B.G., Langsted A., Mora S. et al.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine // Eur. Heart J. 2016. Vol. 37, N 25. P. 1944–1958. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152

22. Virani S.S., Morris P.B., Agarwala A. et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // J. Am. Coll. Cardiol. 2021. Vol. 78, N 9. P. 960–993. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.011

23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001. Vol. 285, N 19. P. 2486–2497. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486

24. Бойцов С.А., Погосова Н.В., Аншелес А.А. и др. Кардиоваскулярная профилактика 2022. Российские национальные рекомендации // Российский кардиологический журнал. 2023. Т. 28, № 5. Article ID 5452. https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452

25. Patel R.S., Pasea L., Soran H. et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study // Cardiovasc. Diabetol. 2022. Vol. 21, N 1. Article ID 102. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-022-01525-5

26. Pedersen S.B., Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis // JAMA Intern. Med. 2016. Vol. 176, N 12. P. 1834–1842. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6875

27. Du X., Ding J., Ma X. et al. Remnant cholesterol has an important impact on increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals // Int. J. Cardiovasc. Imaging. 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s10554-023-02957-0

28. Varbo A., Nordestgaard B.G. Nonfasting triglycerides, low-density lipoprotein cholesterol, and heart failure risk: Two cohort studies of 113 554 individuals // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2018. Vol. 38, N 2. P. 464–472. DOI: https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310269

29. Nichols G.A., Philip S., Reynolds K. et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol // Diabetes Obes. Metab. 2019. Vol. 21, N 2. P. 366–371. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13537

30. Kristensen F.P.B., Christensen D.H., Mortensen M.B. et al. Triglycerides and risk of cardiovascular events in statin-treated patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Danish cohort study // Cardiovasc. Diabetol. 2023. Vol. 22, N 1. Article ID 187. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-023-01921-5

31. Varbo A., Benn M., Tybjærg-Hansen A. et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2013. Vol. 61, N 4. P. 427–436. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026. Erratum in: J. Am. Coll. Cardiol. 2019. Vol. 73, N 8. P. 987–988.

32. Mark L., Vallejo-Vaz A.J., Reiber I. et al. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: A nationwide survey of 2674 individuals in Hungary // Atherosclerosis. 2015. Vol. 241, N 1. P. 62–68. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.810

33. Chait A., Eckel R.H. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: A narrative review of causes and treatment // Ann. Intern. Med. 2019. Vol. 170, N 9. P. 626–634. DOI: https://doi.org/10.7326/M19-0203

34. Stahel P., Xiao C., Hegele R.A., Lewis G.F. The atherogenic dyslipidemia complex and novel approaches to cardiovascular disease prevention in diabetes // Can. J. Cardiol. 2018. Vol. 34, N 5. P. 595–604. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.007

35. Fogelstrand P., Borén J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis // Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis. 2012. Vol. 22, N 1. P. 1–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.09.007

36. Peng J., Luo F., Ruan G., Peng R., Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis // Lipids Health Dis. 2017. Vol. 16, N 1. Article ID 233. DOI: https://doi.org/10.1186/s12944-017-0625-0

37. Rosenson R.S., Davidson M.H., Hirsh B.J. et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease // J. Am. Coll. Cardiol. 2014. Vol. 64, N 23. P. 2525–2540. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.042

38. Heo J.H., Jo S.H. Triglyceride-rich lipoproteins and remnant cholesterol in cardiovascular disease // J. Korean Med. Sci. 2023. Vol. 38, N 38. P. e295. DOI: https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e295

39. Lucero D., López G.I., Gorzalczany S. et al. Alterations in triglyceride rich lipoproteins are related to endothelial dysfunction in metabolic syndrome // Clin. Biochem. 2016; Vol. 49, N 12. P. 932–935. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.04.016

40. Цыганкова О.В., Николаев К.Ю., Федорова Е.Л. и др. Факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. Взгляд на женщину // Атеросклероз. 2014. Т. 10. № 1. С. 44–55.

41. Цыганкова О.В., Платонов Д.Ю., Бондарева З.Г., и др. Ишемическая болезнь у женщин: патогенетические и патоморфологические особенности формирования и клинического течения // Проблемы женского здоровья. 2013. Т. 8, № 4. С. 50–59.

42. Gabani M., Shapiro M.D., Toth P.P. The role of triglyceride-rich lipoproteins and their remnants in atherosclerotic cardiovascular disease // Eur. Cardiol. 2023. Vol. 18. Article ID e56. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2023.16

43. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute; Crosby J., Peloso G.M., Auer P.L. et al. Loss-of-function mutations in APOC 3, triglycerides, and coronary disease // N. Engl. J. Med. 2014. Vol. 371, N 1. 22–31. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307095

44. Dewey F.E., Gusarova V., Dunbar R.L. et al. Genetic and pharmacologic inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease // N. Engl. J. Med. 2017. Vol. 377, N 3. P. 211–221. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612790

45. Yoo J., Jeong I.K., Ahn K.J. et al. Fenofibrate, a PPARα agonist, reduces hepatic fat accumulation through the upregulation of TFEB-mediated lipophagy // Metabolism. 2021. Vol. 120. Article ID 154798. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154798

46. Hussain A., Al Rifai M., Hermel M. et al. What is really new in triglyceride guidelines? // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 2023. Vol. 30, N 2. P. 73–80. DOI: https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000802

47. Keech A., Simes R.J., Barter P. et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial // Lancet. 2005. Vol. 366, N 9500. P. 1849–1861. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2

48. Kawasaki R., Konta T., Nishida K. Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: A real-world observational analysis of a health claims database // Diabetes Obes. Metab. 2018. Vol. 20, N 10. P. 2351–2360. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13372

49. Scott R., O'Brien R., Fulcher G. et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study // Diabetes Care. 2009. Vol. 32, N 3. P. 493–498. DOI: https://doi.org/10.2337/dc08-1543

50. ACCORD Study Group; Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C. et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus // N. Engl. J. Med. 2010. Vol. 362, N 17. P. 1563–1574. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282

51. Elam M., Lovato L.C., Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective // Curr. Opin. Lipidol. 2011. Vol. 22, N 1. P. 55–61. DOI: https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328341a5a8

52. Kim N.H., Han K.H., Choi J. et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study // BMJ. 2019. Vol. 366. Article ID l5125. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.l5125

53. Bharti R.K., Koshewara P., Negi P.S., Kaundal P.K. Is fixed dose combination of rosuvastatin with fenofibrate more effective than high dose Rosuvastatin inpatients with stable coronary artery disease with mixed dyslipidemia? A study // Panacea J. Med. Sci. 2023. Vol. 13, N 2. P. 504–512. DOI: https://doi.org/10.18231/j.pjms.2023.095

54. Государственный реестр лекарственных средств. [Электронный ресурс] URL: https://grls.rosminzdrav.ru (дата обращения: 20.11.2023).

55. Kim K.S., Hong S., Han K., Park C.Y. Fenofibrate add-on to statin treatment is associated with low all-cause death and cardiovascular disease in the general population with high triglyceride levels // Metabolism. 2022. Vol. 137. Article ID 155327. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155327

56. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C. et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride lowering with pemafibrate to reduce cardiovascular risk // N. Engl. J. Med.

2022. Vol. 387, N 21. P. 1923–1934. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645

57. Gao Z., Zhang D., Yan X. et al. Effects of ω-3 polyunsaturated fatty acids on coronary atherosclerosis and inflammation: A systematic review and meta-analysis // Front. Cardiovasc Med. 2022. Vol. 9. Article ID 904250. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.904250

58. Gaba P., Bhatt D.L., Steg P.G. et al.; REDUCE-IT Investigators. Prevention of cardiovascular events and mortality with icosapent ethyl in patients with prior myocardial infarction // J. Am. Coll. Cardiol. 2022. Vol. 79, N 17. P. 1660–1671. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.035

59. Bernasconi A.A., Wiest M.M., Lavie C.J. et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials // Mayo Clin. Proc. 2021. Vol. 96, N 2. P. 304–313. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.034

60. Raja V., Aguiar C., Alsayed N. et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook // Atherosclerosis. 2023. Vol. 383. Article ID 117312. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312

61. Visseren F.L.J. et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC) // Eur. Heart J. 2021. Vol. 42, N 34. P. 3227–3337. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.003

62. Sezai A., Unosawa S., Taoka M. et al. Long-term comparison of ethyl icosapentate vs. omega-3-acid ethyl in patients with cardiovascular disease and hypertriglyceridemia (DEFAT Trial) // Circ. J. 2019. Vol. 83, N 6. P. 1368–1376. DOI: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0764

63. Skulas-Ray A.C., Wilson P.W.F., Harris W.S. et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 Fatty Acids for the Management of Hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association // Circulation. 2019. Vol. 140, N 12. P. e673–e691. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709

64. Wanner C., Tonelli M.; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient // Kidney Int. 2014. Vol. 85, N 6. P. 1303–1309. DOI: https://doi.org/10.1038/ki.2014.31

65. Nakao J., Ohba T., Takaishi K., Katabuchi H. Omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia during the second trimester. Nutrition. 2015. Vol. 31, N 2. P. 409–412. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.09.006

66. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. 2018. Vol. 11, N 11. CD 003402. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD 003402.pub3

67. Клинические рекомендации «Нормальная беременность» 2020. [Электронный ресурс] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1 (дата обращения: 20.11.2023).

68. Bernstein D.L., Respress J.L., Shea A.M. Genetic variants in patients with persistent, severe hypertriglyceridemia // J. Clin. Lipidol. 2023. Vol. 17, N 4. P. e32–e33. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.05.048

69. Regmi M., Rehman A. Familial Hyperchylomicronemia Syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

70. Malick W.A., Do R., Rosenson R.S. Severe hypertriglyceridemia: Existing and emerging therapies // Pharmacol. Ther. 2023. Vol. 251. Article ID 108544. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108544

REFERENCES

1. Ray K.K., Ference B.A., Séverin T., et al. World Heart Federation Cholesterol Roadmap 2022. Glob Heart. 2022; 17 (1): 75. DOI: https://doi.org/10.5334/gh.1154

2. Ference B.A., Kastelein J.J.P., Ray K.K., et al. Association of Triglyceride-Lowering LPL Variants and LDL-C-Lowering LDLR Variants With Risk of Coronary Heart Disease. JAMA. 2019; 321 (4): 364–73. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.2018.20045

3. Borén J., Chapman M.J., Krauss R.M., et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. Eur Heart J. 2020; 41 (24): 2313–30. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962

4. Luo Y., Peng D. Residual atherosclerotic cardiovascular disease risk: Focus on non-high-density lipoprotein cholesterol. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2023; 28: 10742484231189597. DOI: https://doi.org/10.1177/10742484231189597

5. Su X., Kong Y., Peng D. Evidence for changing lipid management strategy to focus on non-high density lipoprotein cholesterol. Lipids Health Dis. 2019; 18 (1): 134. DOI: https://doi.org/10.1186/s12944-019-1080-x

6. Varbo A., Nordestgaard B.G. Remnant cholesterol and triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerosis progression and cardiovascular disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2016; 36 (11): 2133–5. DOI: https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.116.308305

7. Nordestgaard B.G. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerotic cardiovascular disease: New insights from epidemiology, genetics, and biology. Circ Res. 2016; 118 (4): 547–63. DOI: https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.115.306249

8. Fahed G., Aoun L., Bou Zerdan M., et al. Metabolic syndrome: Updates on pathophysiology and management in 2021. Int J Mol Sci. 2022; 23 (2): 786. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23020786

9. Denimal D., Monier S., Bouillet B., et al. High-density lipoprotein alterations in type 2 diabetes and obesity. Metabolites. 2023; 13 (2): 253. DOI: https://doi.org/10.3390/metabo13020253

10. Tsygankova O.V., Badin A.R., Starichkov A.A., Lozhkina N.G. Non-alcoholic fatty liver disease: a disease of civilization or a syndrome of modern age? RMJ. Medical Review. 2018; (3): 23–8. (in Russian)

11. Clinical guidelines “Lipid metabolism disorders” 2023. [Electronic resource]. https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/752_1 (date of access: 16.11.2023).

12. Laufs U., Parhofer K.G., Ginsberg H.N., Hegele R.A. Clinical review on triglycerides. Eur Heart J. 2020; 41 (1): 99–109c. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz785

13. Karpov Y., Khomitskaya Y. PROMETHEUS: an observational, cross-sectional, retrospective study of hypertriglyceridemia in Russia. Cardiovasc Diabetol. 2015; 14: 115. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-015-0268-2

14. Truthmann J., Schienkiewitz A., Busch M.A., et al. Changes in mean serum lipids among adults in Germany: results from National Health Surveys 1997-99 and 2008-11. BMC Public Health. 2016; 16: 240. DOI: https://doi.org/10.1186/s12889-016-2826-2

15. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Repositioning of the global epicentre of non-optimal cholesterol. Nature. 2020; 582 (7810): 73–7. DOI: https://doi.org/10.1038/s41586-020-2338-1

16. Shalnova S.A., Metelskaya V.A., Kutsenko V.A., et al. The non-high density lipoprotein cholesterol: A modern benchmark for assessing lipid metabolism disorders. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022; 18 (4): 366–75 (in Russian)

17. Stitziel N.O., Khera A.V., Wang X., et al.; PROMIS and Myocardial Infarction Genetics Consortium Investigators. ANGPTL3 deficiency and protection against coronary artery disease. J Am Coll Cardiol. 2017; 69 (16): 2054–63. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.02.030

18. Bhatt D.L., Steg P.G., Miller M., et al. Cardiovascular risk reduction with icosapent ethyl for hypertriglyceridemia. N Engl J Med. 2019; 380: 11–22. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812792

19. Mach F., Baigent C., Catapano A.L., et al.; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020; 41 (1): 111–88. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455; Erratum in: Eur Heart J. 2020; 41 (44): 4255.

20. Grundy S.M., Stone N.J., Bailey A.L., et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019; 139 (25): e1082–143. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000625; erratum in: Circulation. 2019; 139 (25): e1182–6. Erratum in: Circulation. 2023; 148 (7): e5.

21. Nordestgaard B.G., Langsted A., Mora S., et al.; European Atherosclerosis Society (EAS) and the European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (EFLM) joint consensus initiative. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points-a joint consensus statement from the European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Eur Heart J. 2016; 37 (25): 1944–58. DOI: https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw152

22. Virani S.S., Morris P.B., Agarwala A., et al. 2021 ACC Expert Consensus Decision Pathway on the Management of ASCVD Risk Reduction in Patients With Persistent Hypertriglyceridemia: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. J Am Coll Cardiol. 2021; 78 (9): 960–93. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.06.011

23. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285 (19): 2486–97. DOI: https://doi.org/10.1001/jama.285.19.2486

24. Boytsov S.A., Pogosova N.V., Ansheles A.A., Badtieva V.A., et al. Cardiovascular prevention 2022. Russian national guidelines. Russian Journal of Cardiology. 2023; 28 (5): 5452. DOI: https://doi.org/10.15829/1560-4071-2023-5452 (in Russian)

25. Patel R.S., Pasea L., Soran H., et al. Elevated plasma triglyceride concentration and risk of adverse clinical outcomes in 1.5 million people: a CALIBER linked electronic health record study. Cardiovasc Diabetol. 2022; 21 (1): 102. DOI: https://doi.org/10.1186/s12933-022-01525-5

26. Pedersen S.B., Langsted A., Nordestgaard B.G. Nonfasting mild-to-moderate hypertriglyceridemia and risk of acute pancreatitis. JAMA Intern Med. 2016; 176 (12): 1834–42. DOI: https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2016.6875

27. Du X., Ding J., Ma X., et al. Remnant cholesterol has an important impact on increased carotid intima-media thickness in non-diabetic individuals. Int J Cardiovasc Imaging. 2023. DOI: https://doi.org/10.1007/s10554-023-02957-0

28. Varbo A., Nordestgaard B.G. Nonfasting Triglycerides, Low-density lipoprotein cholesterol, and heart failure risk: Two cohort studies of 113 554 individuals. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2018; 38 (2): 464–72. DOI: https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.117.310269

29. Nichols G.A., Philip S., Reynolds K. et al. Increased residual cardiovascular risk in patients with diabetes and high versus normal triglycerides despite statin-controlled LDL cholesterol. Diabetes Obes Metab. 2019; 21 (2): 366–71. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13537

30. Kristensen F.P.B., Christensen D.H., Mortensen M.B., et al. Triglycerides and risk of cardiovascular events in statin-treated patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a Danish cohort study. Cardiovasc Diabetol. 2023; 22 (1): 187. DOI: 10.1186/s12933-023-01921-5

31. Varbo A., Benn M., Tybjærg-Hansen A., et al. Remnant cholesterol as a causal risk factor for ischemic heart disease. J Am Coll Cardiol. 2013; 61 (4): 427–36. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2012.08.1026; erratum in: J Am Coll Cardiol. 2019; 73 (8): 987–8.

32. Mark L., Vallejo-Vaz A.J., Reiber I., et al. Non-HDL cholesterol goal attainment and its relationship with triglyceride concentrations among diabetic subjects with cardiovascular disease: A nationwide survey of 2674 individuals in Hungary. Atherosclerosis. 2015; 241 (1): 62–8. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.04.810

33. Chait A., Eckel R.H. The chylomicronemia syndrome is most often multifactorial: A narrative review of causes and treatment. Ann Intern Med. 2019; 170 (9): 626–34. DOI: https://doi.org/10.7326/M19-0203

34. Stahel P., Xiao C., Hegele R.A., Lewis G.F. The atherogenic dyslipidemia complex and novel approaches to cardiovascular disease prevention in diabetes. Can J Cardiol. 2018; 34 (5): 595–604. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.007

35. Fogelstrand P., Borén J. Retention of atherogenic lipoproteins in the artery wall and its role in atherogenesis. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2012; 22 (1): 1–7. DOI: https://doi.org/10.1016/j.numecd.2011.09.007

36. Peng J., Luo F., Ruan G., Peng R., Li X. Hypertriglyceridemia and atherosclerosis. Lipids Health Dis. 2017; 16 (1): 233. DOI: https://doi.org/10.1186/s12944-017-0625-0

37. Rosenson R.S., Davidson M.H., Hirsh B.J., et al. Genetics and causality of triglyceride-rich lipoproteins in atherosclerotic cardiovascular disease. J Am Coll Cardiol. 2014; 64 (23): 2525–40. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.09.042

38. Heo J.H., Jo S.H. Triglyceride-rich lipoproteins and remnant cholesterol in cardiovascular disease. J Korean Med Sci. 2023; 38 (38): e295. DOI: https://doi.org/10.3346/jkms.2023.38.e295

39. Lucero D., López G.I., Gorzalczany S., et al. Alterations in triglyceride rich lipoproteins are related to endothelial dysfunction in metabolic syndrome. Clin Biochem. 2016; 49 (12): 932–5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2016.04.016

40. Tsygankova O.V., Nikolaev K. Yu., Fedorova E.L., Bondareva Z.G., et al. Risk factors of cardiovascular diseases. Look at the woman. Ateroscleroz. 2014; 10 (1): 44–55. (in Russian)

41. Tsygankova O.V., Platonov D. Yu., Bondareva Z.G., et al. Coronary disease in women: pathogenetic and pathomorphological features of formation and clinical course. Problems of Women Health. 2013; 8 (4): 50–9. (in Russian)

42. Gabani M., Shapiro M.D., Toth P.P. The Role of Triglyceride-rich Lipoproteins and Their Remnants in Atherosclerotic Cardiovascular Disease. Eur Cardiol. 2023; 18: e56. DOI: https://doi.org/10.15420/ecr.2023.16

43. TG and HDL Working Group of the Exome Sequencing Project, National Heart, Lung, and Blood Institute; Crosby J., Peloso G.M., Auer P.L., et al. Loss-of-function mutations in APOC 3, triglycerides, and coronary disease. N Engl J Med. 2014; 371 (1): 22–31. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1307095

44. Dewey F.E., Gusarova V., Dunbar R.L., et al. Genetic and pharmacologic Inactivation of ANGPTL3 and cardiovascular disease. N Engl J Med. 2017; 377 (3): 211–21. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1612790

45. Yoo J., Jeong I.K., Ahn K.J., et al. Fenofibrate, a PPARα agonist, reduces hepatic fat accumulation through the upregulation of TFEB-mediated lipophagy. Metabolism. 2021; 120: 154798. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.154798

46. Hussain A., Al Rifai M., Hermel M., et al. What is really new in triglyceride guidelines? Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2023; 30 (2): 73–80. DOI: https://doi.org/10.1097/MED.0000000000000802

47. Keech A., Simes R.J., Barter P., et al.; FIELD study investigators. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. Lancet. 2005; Vol. 366 (9500): 1849–61. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67667-2

48. Kawasaki R., Konta T., Nishida K. Lipid-lowering medication is associated with decreased risk of diabetic retinopathy and the need for treatment in patients with type 2 diabetes: A real-world observational analysis of a health claims database. Diabetes Obes Metab. 2018; 20 (10): 2351–60. DOI: https://doi.org/10.1111/dom.13372

49. Scott R., O'Brien R., Fulcher G., et al.; Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study Investigators. Effects of fenofibrate treatment on cardiovascular disease risk in 9,795 individuals with type 2 diabetes and various components of the metabolic syndrome: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study. Diabetes Care. 2009; 32 (3): 493–8. DOI: https://doi.org/10.2337/dc08-1543

50. ACCORD Study Group; Ginsberg H.N., Elam M.B., Lovato L.C., et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2010; 362 (17): 1563–74. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa1001282

51. Elam M., Lovato L.C., Ginsberg H. Role of fibrates in cardiovascular disease prevention, the ACCORD-Lipid perspective. Curr Opin Lipidol. 2011; 22 (1): 55–61. DOI: https://doi.org/10.1097/MOL.0b013e328341a5a8

52. Kim N.H., Han K.H., Choi J., et al. Use of fenofibrate on cardiovascular outcomes in statin users with metabolic syndrome: propensity matched cohort study. BMJ. 2019; 366: l5125. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.l5125

53. Bharti R.K., Koshewara P., Negi P.S., Kaundal P.K. Is fixed dose combination of rosuvastatin with fenofibrate more effective than high dose Rosuvastatin inpatients with stable coronary artery disease with mixed dyslipidemia? A study. Panacea J Med Sci .2023; 13 (2): 504–12. DOI: https://10.18231/j.pjms.2023.095

54. State Register of Medicines. [Electronic resource] URL: https://grls.rosminzdrav.ru (date of access: 20.11.2023) (in Russian)

55. Kim K.S., Hong S., Han K., Park C.Y. Fenofibrate add-on to statin treatment is associated with low all-cause death and cardiovascular disease in the general population with high triglyceride levels. Metabolism. 2022; 137: 155327. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2022.155327

56. Das Pradhan A., Glynn R.J., Fruchart J.C., et al.; PROMINENT Investigators. Triglyceride Lowering with Pemafibrate to Reduce Cardiovascular Risk. N Engl J Med. 2022; 387 (21): 1923–34. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2210645

57. Gao Z., Zhang D., Yan X., et al. Effects of ω-3 polyunsaturated fatty acids on coronary atherosclerosis and inflammation: A systematic review and meta-analysis. Front Cardiovasc Med. 2022; 9: 904250. DOI: https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.904250

58. Gaba P., Bhatt D.L., Steg P.G., et al.; REDUCE-IT Investigators. Prevention of cardiovascular events and mortality with icosapent ethyl in patients with prior myocardial infarction. J Am Coll Cardiol. 2022; 79 (17): 1660–71. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.02.035

59. Bernasconi A.A., Wiest M.M., Lavie C.J., et al. Effect of omega-3 dosage on cardiovascular outcomes: An updated meta-analysis and meta-regression of interventional trials. Mayo Clin Proc. 2021; 96 (2): 304–13. DOI: https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.08.034

60. Raja V., Aguiar C., Alsayed N., et al. Non-HDL-cholesterol in dyslipidemia: Review of the state-of-the-art literature and outlook. Atherosclerosis. 2023; 383: 117312. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2023.117312

61. Visseren F.L.J., et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Developed by the Task Force for cardiovascular disease prevention in clinical practice with representatives of the European Society of Cardiology and 12 medical societies With the special contribution of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). European Heart Journal. 2021; 42 (34): 3227–337. DOI: https://doi.org/10.1016/j.rec.2022.04.003

62. Sezai A., Unosawa S., Taoka M., et al. Long-term comparison of ethyl icosapentate vs. omega-3-acid ethyl in patients with cardiovascular disease and hypertriglyceridemia (DEFAT Trial). Circ J. 2019; 83 (6): 1368–76. DOI: https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0764

63. Skulas-Ray A.C., Wilson P.W.F., Harris W.S., et al.; American Heart Association Council on Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology; Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; and Council on Clinical Cardiology. Omega-3 fatty acids for the management of hypertriglyceridemia: A science advisory from the American Heart Association. Circulation. 2019; 140 (12): e673–91. DOI: https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000709

64. Wanner C., Tonelli M.; Kidney disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: Summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. Kidney Int. 2014; 85 (6): 1303–9. DOI: https://doi.org/10.1038/ki.2014.31

65. Nakao J., Ohba T., Takaishi K., Katabuchi H. Omega-3 fatty acids for the treatment of hypertriglyceridemia during the second trimester. Nutrition. 2015; 31 (2): 409-12. DOI: https://doi.org/10.1016/j.nut.2014.09.006

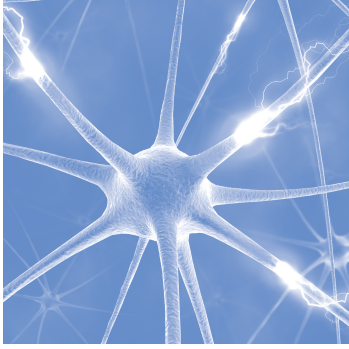
66. Middleton P., Gomersall J.C., Gould J.F., et al. Omega-3 fatty acid addition during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2018; 11 (11): CD 003402. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD 003402.pub3

67. Clinical guidelines "Normal pregnancy" 2020. [Electronic resource] URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/288_1 (date of access: 20.11.2023). (in Russian)

68. Bernstein D.L., Respress J.L., Shea A.M. Genetic variants in patients with persistent, severe hypertriglyceridemia. J Clin Lipidol. 2023; 17 (4): e32–3. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jacl.2023.05.048

69. Regmi M., Rehman A. Familial hyperchylomicronemia syndrome. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.

70. Malick W.A., Do R., Rosenson R.S. Severe hypertriglyceridemia: Existing and emerging therapies. Pharmacol Ther. 2023; 251: 108544. DOI: https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2023.108544



Биология теломер и мишень-ориентированный подход в коррекции инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом

Дудинская Е.Н.[1, 2], **Ткачева О.Н.**[1, 2]

[1] 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
[2] Обособленное структурное подразделение «Российский геронтологический научно-клинический центр», 129226, г. Москва, Российская Федерация

Изменения стенки артерий на фоне нарушений углеводного обмена включают повышение их жесткости и увеличение толщины стенки (в первую очередь за счет утолщения интимы), появление признаков субклинического атеросклероза, эндотелиальную дисфункцию.

Не исключено, что ключевую роль в изменениях стенки артерий играет не только хроническая гипергликемия, но и инсулинорезистентность (ИР), которая путем активации и усиления окислительного стресса и хронического воспаления индуцирует ускоренные изменения сосудистой стенки, формируя основу для развития сердечно-сосудистых заболеваний.

Вероятно, одна из причин разной скорости сосудистых изменений у пациентов с ИР, предиабетом и сахарным диабетом 2-го типа – изначально различная «генетическая защищенность» сосудистой стенки от воздействия внешних повреждающих факторов. В связи с этим в последние годы все больше внимания уделяют изучению роли репликативного клеточного старения в развитии изменений сосудистой стенки. Биомаркерами клеточного старения служат длина теломер и активность фермента теломеразы (АТ). Оба показателя составляют понятие «биология теломер».

В поисках способов замедления возрастных изменений стенки артерий ученые обратились к изучению возможности воздействия на биологию теломер, в первую очередь – на модуляцию АТ. Перспективным методом профилактики сосудистого старения у пациентов с углеводными нарушениями может быть коррекция углеводного обмена с помощью различных сахароснижающих препаратов, обзор которых приведен в данной статье.

Ключевые слова: теломеры; сосудистое старение; инсулинорезистентность; предиабет; сахарный диабет 2-го типа; замедление старения; теломераза; биология теломер; сахароснижающие препараты; профилактика

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н. Биология теломер и мишень-ориентированный подход в коррекции инсулинорезистентности у пациентов с предиабетом // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 112–116. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-112-116
Статья поступила в редакцию 23.10.2023. **Принята в печать** 22.11.2023.

Telomere biology and target-based approach in correction of insulin resistance in patients with prediabetes

Dudinskaya E.N.[1, 2], *Tkacheva O.N.*[1, 2]

[1] Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, 117997, Moscow, Russian Federation
[2] Russian Gerontological Scientific and Clinical Center, 129226, Moscow, Russian Federation

Changes in arterial wall properties due to carbohydrate metabolism disorders include an increase in their rigidity and an increase in wall thickness (primarily due to intimal thickening), appearance of subclinical atherosclerosis and endothelial dysfunction.

It is possible that a key role in changes in arterial wall properties is played not only by chronic hyperglycemia, but also by insulin resistance (IR), which, by activating and enhancing oxidative stress and chronic inflammation, induces accelerated changes in the vascular wall, forming the basis for cardiovascular diseases development.

Probably one of the reasons for different rates of vascular changes in patients with IR, prediabetes and type 2 diabetes mellitus is initially different "genetic protection" of vascular wall from external damaging factors. In this regard, in recent years, more and more attention has been paid to studying the role of replicative cell aging in development of vascular wall changes. Biomarkers of cellular aging are telomere length and telomerase activity. Both indicators make up the concept of "telomere biology".

In search of ways to slow down age-related arterial wall changes, scientists turned to studying the possibility of influencing telomere biology, primarily by modulating telomerase activity. A promising method for preventing vascular aging in patients with carbohydrate disorders may be correction of carbohydrate metabolism using various glucose-lowering drugs, a review of which is given in this article.

Keywords: telomeres; vascular aging; insulin resistance; prediabetes; type 2 diabetes mellitus; anti-aging; telomerase; telomere biology; hypoglycemic drugs; prevention

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N. Telomere biology and target-based approach in correction of insulin resistance in patients with prediabetes. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 112–6. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-112-116 (in Russian)
Received 23.10.2023. **Accepted** 22.11.2023.

Ранние нарушения углеводного обмена, сопровождающиеся повышенными уровнями глюкозы в плазме крови, недостаточными для постановки диагноза сахарного диабета (СД), относятся к предиабету [1–3]. Это нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и нарушенная гликемия натощак. Существуют доказательства того, что НТГ первично связана с инсулинорезистентностью (ИР), а нарушенная гликемия натощак – с нарушениями секреции инсулина и глюконеогенеза в печени [4].

Изменения углеводного обмена на этапе предиабета – самостоятельный фактор риска сердечно-сосудистых осложнений [2, 4, 5]. Развитие макро- и микрососудистых поражений сильнее связано с постпрандиальной гипергликемией (т.е. с НТГ), чем с гипергликемией натощак. Риск развития СД у пациентов с НТГ в 6 раз превышает аналогичный показатель у людей с нормальной толерантностью к глюкозе, а относительный риск общей смертности превышает риск в здоровой популяции в 1,48 раза, при этом частота фатальных сердечно-сосудистых событий увеличивается в 1,66 раза [4]. По данным систематического обзора и метаанализа связи предиабета и риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с НТГ, отмечена бóльшая частота развития кардиоваскулярных событий по сравнению с нарушенной гликемией натощак [6]. Схожие данные получены в исследовании на японской популяции, показавшем связь сердечно-сосудистых заболеваний и НТГ [7].

ИР, лежащая в основе НТГ, вовлечена в различные патогенетические процессы. Ожирение и ИР вызывают инфильтрацию макрофагов, которые начинают секретировать провоспалительные факторы. Результатом становятся гипертрофия и апоптоз адипоцитов, что запускает хроническое воспаление жировой ткани. Скелетные мышцы и печень также подвергаются влиянию повышенного производства цитокинов и рекрутированию макрофагов, что приводит к снижению поглощения глюкозы скелетными мышцами и повышению ее синтеза в печени, а это еще больше усиливает ИР и процессы хронического воспаления [8].

ИР также связана с окислительным стрессом, который вызывает повреждение клеточных мембран и тканей [9–11].

Развитие сосудистых повреждений у людей с ИР не в последнюю очередь обусловлено процессами клеточного старения. В основе этого механизма лежат изменения концевых участков ДНК – теломер. Теломеры представляют собой фиксированную последовательность нуклеотидов TTAGGG и необходимы для преодоления «проблемы конечной репликации», связанной с неспособностью молекулы ДНК при репликации воспроизводить концевые участки хромосомы [12].

Некоторые эукариотические клетки, в том числе половые, стволовые и клетки эпителия, используют теломеразу – РНК-содержащую обратную транскриптазу, фермент, удлиняющий теломеры для преодоления неполной конечной репликации [13]. Однако в нормальных соматических клетках теломераза не обнаружена, и эти клетки с возрастом теряют свои теломеры, стареют и погибают [14, 15].

Изучение процессов клеточного старения проводят с помощью анализа длины теломер и активности теломеразы (АТ).

Некоторые исследования продемонстрировали укорочение длины теломер при нарушениях углеводного обмена, включая предиабет [16, 17].

Получены данные, что укорочение теломер связано с ИР и окислительным стрессом [18], ассоциировано с увеличением ригидности сосудистой стенки и активацией сосудистых изменений [19]. Эти процессы обусловливают более высокий риск кардиоваскулярных событий у людей с «короткими» теломерами [20, 21].

Уменьшение АТ, обусловленное ИР, продемонстрировано в ряде исследований, где была показана ассоциация ожирения и НТГ со сниженной АТ [20, 22]. В другом исследовании российские ученые установили, что и длина теломер, и АТ прогрессивно снижаются по мере усиления ИР [23]. Схожие данные, полученные в исследовании Rentoukas, позволили выявить отрицательную корреляцию между АТ и индексом ИР (HOMA-IR). В этом же исследовании подтверждена связь

оксидативного стресса, хронического воспаления и снижения АТ [24].

На сегодняшний день накоплено достаточно данных, подтверждающих влияние ИР на длину теломер и АТ уже на этапе ранних нарушений углеводного обмена [20, 25]. В рамках анализа результатов Фрамингемского исследования установлено, что у пациентов с артериальной гипертензией развивающееся укорочение теломеры скорее связано с ИР посредством активации хронического воспаления и оксидативного стресса [26].

Как было изложено выше, ИР может усиливать хроническое воспаление и содействовать укорочению теломер в стволовых клетках с последующим снижением их функциональной способности [27]. В то же время при исходно коротких теломерах ИР может развиться как следствие изменений дифференцировки мезенхимальных прогениторных клеток в зрелые жировые клетки. Таким образом, процесс старения клетки может быть результатом порочного круга, в котором ИР играет роль и причины, и следствия [20, 26].

Укорочение теломер – не только маркер, но и патогенетический фактор, запускающий процесс старения клеток, обусловленный развитием ИР с последующим возникновением окислительного стресса и хронического воспаления. Это делает ИР перспективной мишенью для влияния на биологию теломер и, как следствие, на патологические процессы, с ними связанные.

Необходимым и, возможно, одним из наиболее эффективных методов коррекции нарушений углеводного обмена и ИР служит изменение образа жизни. Увеличение физической активности и низкокалорийная диета позволяют добиться устойчивого снижения массы тела и повышения чувствительности тканей к инсулину. По данным Кохрановского обзора, интенсивная диетическая программа в сочетании с физической нагрузкой значительно снижала риск развития сахарного диабета 2-го типа (СД2) или отдаляла его дебют, будучи сопоставима с приемом метформина [28].

Эффективность метформина в коррекции ИР как фактора старения изучали в своей работе Bogacka и соавт. Было показано, что снижение ИР в результате приема метформина вызывает регенерацию митохондрий [29]. В.Н. Анисимов и соавт. выявили, что назначение метформина ассоциировано с более высокими АТ и длиной теломер [30].

Определенные надежды возлагаются на препараты группы инкретинов – ингибиторов дипептилпептидазы 4-го типа. Добавление вилдаглиптина к метформину у пациентов с СД2 более значимо увеличивало АТ (на 45,5%) по сравнению с монотерапией метформином [20, 26]. В работе D. Ma и соавт. терапия СД2 ситаглиптином приводила к увеличению длины теломер, не влияя на АТ [31].

Прямое воздействие на ИР также оказывает лекарственное средство Субетта®. Это оригинальный препарат, способный влиять на резистентность тканей к инсулину. Он имеет комплексный состав, включающий технологически обработанные аффинно очищенные антитела к С-концевому фрагменту β-субъединицы рецептора инсулина и эндотелиальной NO-синтазе. Механизм действия препарата заключается во влиянии на фосфорилирование внутриклеточных доменов β-субъединиц инсулинового рецептора, что приводит к повышению чувствительности соматических клеток к инсулину и усилению инсулин-зависимого метаболизма глюкозы. Кроме того, за счет влияния на эндотелиальную NO-синтазу препарат оказывает эндотелиопротективное действие, снижает реактивность сосудов и сосудистый спазм, что способствует профилактике осложнений СД, связанных с нарушением периферического кровообращения и микроциркуляции [32].

В экспериментальных исследованиях было показано, что Субетта® может активировать рецептор инсулина через влияние на его β-субъединицы, конформационное состояние которой имеет большое значение для активации инсулиновых рецепторов. Субетта® увеличивала соотношение фосфорилированных форм β-субъединиц инсулинового рецептора и нефосфорилированных форм как при внесении в среду без инсулина (в 3 раза, $p<0,001$), так и с добавлением инсулина (в 2 раза, $p<0,001$), усиливая во втором случае способность инсулина стимулировать фосфорилирование белка [33]. Это актуально для пациентов с предиабетом, так как секреция инсулина у них еще сохранена.

Субетта® существенно повышала чувствительность тканей к инсулину, стимулируя перенос глюкозы в миоциты посредством основного ее транспортера ГЛЮТ4. Так, комбинация Субетты и инсулина *in vitro* на 47,5% ($p<0,001$) увеличила инсулинозависимый захват глюкозы миоцитами, в то время как плацебо существенно не влияло на данный показатель [34]. Инкубация Субетты со зрелыми адипоцитами человека в среде, не содержащей инсулин, приводила к значимой продукции клетками адипонектина (в 3–5 раз выше по сравнению с контролем, $p=0,001$), важнейший эффект которого – снижение глюко- и липогенеза в печени [35].

В двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании с участием пациентов в возрасте 18–70 лет с НТГ было продемонстрировано, что 12-недельный курс лечения препаратом Субетта® приводил к снижению количества глюкозы в плазме крови по результатам перорального глюкозотолерантного теста на 2,05 ммоль/л ($p<0,0001$), при этом нормогликемия (<7,8 ммоль/л) была достигнута у 65,2% пациентов. Количество нежелательных явлений в обеих группах значимо не различалось. Таким образом, применение препарата Субетта® снижало риск развития СД2, пролонгируя период нормогликемии у пациентов с НТГ [36].

В другом исследовании с участием пациентов с СД2 изучали динамику состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма с помощью лазерной допплеровской флоуметрии и лазерной флюоресцентной спектроскопии на фоне монотерапии метформином или его комбинации с препаратом Субетта®. Через 3 мес от начала сочетанной терапии метформином + Субеттой было отмечено улучшение состояния микроциркуляторно-тканевой системы, в то время как монотерапия метформином не приводила к улучшению показателей микроциркуляции и тканевого метаболизма [37].

Таким образом, современные представления о роли теломер в определении продолжительности жизни клеток и ИР как ключевого фактора, влияющего на их биологию, предлагают новые пути и решения проблемы нарушений углеводного обмена, кардиоваскулярных заболеваний и старения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Дудинская Екатерина Наильевна (Ekaterina N. Dudinskaya)* – доктор медицинских наук, заведующий лабораторией возрастных метаболических эндокринных нарушений ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр», Москва, Российская Федерация
E-mail: katharina.gin@gmail.com
https://orcid.org/0000-0001-7891-6850
Ткачева Ольга Николаевна (Olga N. Tkacheva) – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ОСП «Российский геронтологический научно-клинический центр» ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: tkacheva@rgnkc.ru
https://orcid.org/0000-0002-4193-688X

ЛИТЕРАТУРА

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 11-й вып. Москва; 2023. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017 // Diabetes Care. 2017. Vol. 40, Suppl. 1. P. S 1–S 2. DOI: https://doi.org/10.2337/dc17-S001
3. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation, 2006.
4. Santaguida P.L., Balion C., Hunt D., Morrison K., Gerstein H., Raina P. et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evidence Report/Technology Assessment No. 128. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Pub. No 05-E 026-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2005
5. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe // Lancet. 1999. Vol. 354. N 9179. P. 617–621.
6. Huang Y., Cai X., Mai W., Li M., Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis // BMJ. 2016. Vol. 355. P. i5953. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i5953
7. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H.et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study // Diabetes Care. 1999. Vol. 22, N 6. P. 920–924. DOI: https://doi.org/10.2337/diacare.22.6.920
8. Li H., Meng Y., He S., Tan X., Zhang Y., Zhang X. et al. Macrophages, chronic inflammation, and insulin resistance // Cells. 2022. Vol. 11. P. 3001. DOI: https://doi.org/10.3390/cells11193001
9. Дудинская Е.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Акашева Д.У., Ткачева О.Н., Шестакова М.В. Роль инсулинорезистентности в процессах сосудистого старения (обзор литературы) // Профилактическая медицина. 2014. Т. 17, № 2. С. 35-41.
10. Evans J.L., Maddux B.A., Goldgine I.D. The molecular basis fir oxidqative stress-induced insulin resistance // Antioxid Redox Signal. 2005. Vol. 7, N 7–8. P. 1040–1045.
11. Patti M., Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes // Endocr. Rev. 2010. Vol. 31, N 3. P. 364–395.
12. Nandakumar J., Cech T.R. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. 2013. Vol. 14, N 2. P. 69–82. DOI: https://doi.org/10.1038/nrm3505
13. Blackburn E.H., Collins K. Telomerase: an RNP enzyme synthesizes DNA // Cold Spring Harb. Perspect. Biol. 2011. Vol. 3, N 5. P. a003558. DOI: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003558
14. Levy M.Z., Allsopp R.C., Futcher A.B. et al. Telomere end-replication problem and cell aging // J. Mol. Biol. 1992. Vol. 225, N 4. P. 951–60. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-2836(92)90096-3
15. Shay J.W. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer // Cancer Discov. 2016. Vol. 6, N 6. P. 584–593. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0062
16. Adaikalakoteswari A., Balasubramanyam M., Ravikumar R. et al. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy // Atherosclerosis. 2007. Vol. 195, N 1. P. 83–89. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.003
17. Sampson M.J., Winterbone M.S., Hughes J.C. et al. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes // Diabetes Care. 2006. Vol. 29. P. 283–289.
18. Zhou M., Zhu L., Cu X. et al. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study // Nutr. J. 2016. Vol. 15. P. 39. DOI: https://doi.org/10.1186/s12937-016-0157-x
19. Aix E., Gallinat A., Flores I. Telomeres and telomerase in heart regeneration // Differentiation. 2018. Vol. 100. P. 26–30. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.01.003
20. Дудинская Е.Н. Морфофункциональное состояние сосудистой стенки и репликативное клеточное старение при различной инсулиночувствительности : дис. ... д-ра мед. наук. Москва, 2022. 283 с.
21. Brouilette S.W., Moore J.S., McMahon A.D. et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study // Lancet. 2007. Vol. 369, N 9556. P. 107–114. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60071-3
22. Daubenmier J., Lin J., Blackburn E. et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study // Psychoneuroendocrinology. 2012. Vol. 37, N 7. P. 917–928. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.10.00
23. Дудинская Е.Н., Ткачева О.Н., Браилова Н.В., Стражеско И.Д., Шестакова М.В. Биология теломер и метаболические нарушения: роль инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа // Проблемы эндокринологии. 2020. Т. 66. № 4. С. 35–44. DOI: https://doi.org/10.14341/probl12510
24. Rentoukas E., Tsarouhas K., Kaplanis I. et al. Connection between telomerase activity in PBMC and markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome // PLoS One. 2012. Vol. 7, N 4. P. e35739. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035739
25. Olivieri F., Albertini M.C., Orciani M. et al. DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflamma-miRNAs on the stage of inflamm-aging // Oncotarget. 2015. Vol. 6, N 34. P. 35509–35521. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.589
26. Demissie S., Levy D., Benjamin E.J. et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study // Aging. Cell. 2006. Vol. 5, N 4. P. 325–330. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x
27. Gardner J.P., Li S., Srinivasan S.R. et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition // Circulation. 2005. Vol. 111, N 17. P. 2171–2177. DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0B 28.
28. Madsen K.S., Chi Y., Metzendorf M.I., Richter B., Hemmingsen B. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus // Cochrane Database Syst. Rev. 2019. Is. 12. Art. No. CD 008558. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD 008558.pub2
29. Bogacka I., Ukropcova B., McNei M. et al. Structural and functional consequences of mitochondrial biogenesis in human adipocytes in vitro // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2005. Vol. 90, N 12. P. 6650–6656. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2005-1024
30. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A. et al. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice // Cell Cycle. 2008. Vol. 7, N 17. P. 2769–2773. DOI: https://doi.org/10.4161/cc.7.17.6625
31. Ma D., Yu Y., Yu X. et al. The changes of leukocyte telomere length and telomerase activity after sitagliptin intervention in newly diagnosed type 2 diabetes // Diabetes Metab. Res. Rev. 2015. Vol. 31, N 3. P. 256–261. DOI: https://doi.org/10.1002/dmrr.2578
32. Инструкция по медицинскому применению препарата Субетта. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c2e38fc-4204-4e5b-9839-48f134266015
33. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V. et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β-subunit alone and in the presence of insulin // Nutr. Diabetes. 2015. Vol. 5, N 7. P. e169. DOI: https://doi.org/10.1038/nutd.2015.20
34. Горбунов Е.А., Nicoll J., Мысливец А.А. и др. Субетта повышает чувствительность мышечных клеток человека к инсулину // Бюллетень экспериментальной биологии. 2015. Т. 159. № 4. С. 463–465.
35. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro // Int. J. Endocrinol. 2013. Vol. 2013. P. 925874. DOI: https://doi.org/10.1155/2013/925874

* *Автор для корреспонденции.*

36. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A., Dudinskaya E., Vertkin A., Vorobiev S. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta // J. Clin. Med. 2022. Vol. 11, N 5. P. 1390. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm11051390

37. Шинкин М.В., Звенигородская Л.А., Мкртумян А.М. Использование лазерной допплеровской флоуметрии и флуоресцентной спектроскопии для оценки состояния микроциркуляторного русла и тканевого метаболизма у больных сахарным диабетом 2 типа на фоне терапии препаратом Субетта // Эффективная фармакотерапия. 2020. Т. 16. № 12. С. 8–14. DOI: https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-14

REFERENCES

1. Algorithms for specialized medical care for patients with diabetes. Edited by I.I. Dedov, M.V. Shestakova, A. Yu. Mayorov. 11th is. Moscow, 2023. DOI: https://doi.org/10.14341/DM13042 (in Russian)

2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2017. Diabetes Care. 2017; 40 (Suppl. 1): S 1–S 2. DOI: https://doi.org/10.2337/dc17-S001

3. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation, 2006.

4. Santaguida P.L., Balion C., Hunt D., Morrison K., Gerstein H., Raina P., et al. Diagnosis, prognosis, and treatment of impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. Evidence Report/Technology Assessment No. 128. (Prepared by the McMaster University Evidence-based Practice Center under Contract No. 290-02-0020). AHRQ Pub. No 05-E 026-2. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality. September 2005.

5. Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study group. European Diabetes Epidemiology Group. Diabetes Epidemiology: Collaborative analysis Of Diagnostic criteria in Europe. Lancet. 1999; 354 (9179): 617–21.

6. Huang Y., Cai X., Mai W., Li M., Hu Y. Association between prediabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2016; 355: i5953. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.i5953

7. Tominaga M., Eguchi H., Manaka H. et al. Impaired glucose tolerance is a risk factor for cardiovascular disease, but not impaired fasting glucose. The Funagata Diabetes Study. Diabetes Care. 1999; 22 (6): 920–4. DOI: https://doi.org/10.2337/diacare.22.6.920

8. Li H., Meng Y., He S., Tan X., Zhang Y., Zhang X., et al. Macrophages, chronic inflammation, and insulin resistance. Cells. 2022; 11: 3001. DOI: https://doi.org/10.3390/cells11193001

9. Dudinskaya E.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Akasheva D.U., Tkacheva O.N., Shestakova M.V. Role of insulin resistance in vascular aging processes (a review of literature). Profilaktícheskaya Meditsina. 2014; 17 (2): 35–41. (in Russian)

10. Evans J.L., Maddux B.A., Goldgine I.D. The molecular basis fir oxidqative stress-induced insulin resistance. Antioxid Redox Signal. 2005; 7: 7–8: 1040–5.

11. Patti M., Corvera S. The role of mitochondria in the pathogenesis of type 2 diabetes. Endocr Rev 2010; 31: 3: 364–95.

12. Nandakumar J., Cech T.R. Finding the end: recruitment of telomerase to telomeres. Nat Rev Mol Cell Biol. 2013; 14 (2): 69–82. DOI: https://doi.org/10.1038/nrm3505

13. Blackburn E.H., Collins K. Telomerase: an RNP enzyme synthesizes DNA // Cold Spring Harb Perspect Biol. 2011; 3 (5): a003558. DOI: https://doi.org/10.1101/cshperspect.a003558

14. Levy M.Z., Allsopp R.C., Futcher A.B., et al. Telomere end-replication problem and cell aging. J Mol Biol. 1992; 225 (4): 951–60. DOI: https://doi.org/10.1016/0022-2836(92)90096-3

15. Shay J.W. Role of telomeres and telomerase in aging and cancer. Cancer Discov. 2016; 6 (6): 584–93. DOI: https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0062

16. Adaikalakoteswari A., Balasubramanyam M., Ravikumar R., et al. Association of telomere shortening with impaired glucose tolerance and diabetic macroangiopathy. Atherosclerosis. 2007; 195 (1): 83–9. DOI: https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.12.003

17. Sampson M.J., Winterbone M.S., Hughes J.C., et al. Monocyte telomere shortening and oxidative DNA damage in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2006; 29: 283–9.

18. Zhou M., Zhu L., Cu X., et al. Influence of diet on leukocyte telomere length, markers of inflammation and oxidative stress in individuals with varied glucose tolerance: a Chinese population study. Nutr J. 2016; 15: 39. DOI: https://doi.org/10.1186/s12937-016-0157-x

19. Aix E., Gallinat A., Flores I. Telomeres and telomerase in heart regeneration. Differentiation. 2018; 100: 26–30. DOI: https://doi.org/10.1016/j.diff.2018.01.003

20. Dudinskaya E.N. Morphofunctional state of vascular wall and replicative cellular aging with different insulin sensitivity: Dissertation. Moscow. 2022: 283 p. (in Russian)

21. Brouilette S.W., Moore J.S., McMahon A.D., et al. Telomere length, risk of coronary heart disease, and statin treatment in the West of Scotland Primary Prevention Study: a nested case-control study. Lancet. 2007; 369 (9556): 107–14. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60071-3

22. Daubenmier J., Lin J., Blackburn E., et al. Changes in stress, eating, and metabolic factors are related to changes in telomerase activity in a randomized mindfulness intervention pilot study. Psychoneuroendocrinology. 2012; 37 (7): 917–28. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2011.10.00

23. Dudinskaya E.N., Tkacheva O.N., Brailova N.V., Strazhesko I.D., Shestakova M.V. Telomere biology and metabolic disorders: the role of insulin resistance and type 2 diabetes. Problems of Endocrinology. 2020; 66 (4): 35–44. DOI: https://doi.org/10.14341/probl12510 (in Russian)

24. Rentoukas E., Tsarouhas K., Kaplanis I., et al. Connection between telomerase activity in PBMC and markers of inflammation and endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome. PLoS One. 2012; 7 (4): e35739. DOI: https://doi.org/10.1371/journal.pone.0035739

25. Olivieri F., Albertini M.C., Orciani M., et al. DNA damage response (DDR) and senescence: shuttled inflamma-miRNAs on the stage of inflamm-aging. Oncotarget. 2015; 6 (34): 35509–21. DOI: https://doi.org/10.18632/oncotarget.589

26. Demissie S., Levy D., Benjamin E.J., et al. Insulin resistance, oxidative stress, hypertension, and leukocyte telomere length in men from the Framingham Heart Study. Aging Cell. 2006; 5 (4): 325–30. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1474-9726.2006.00224.x

27. Gardner J.P., Li S., Srinivasan S.R., et al. Rise in insulin resistance is associated with escalated telomere attrition. Circulation. 2005; 111 (17): 2171–7. DOI: https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000163550.70487.0B

28. Madsen K.S., Chi Y., Metzendorf M.I., Richter B., Hemmingsen B. Metformin for prevention or delay of type 2 diabetes mellitus and its associated complications in persons at increased risk for the development of type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2019; Is 12. Art. No. CD 008558. DOI: https://doi.org/10.1002/14651858.CD 008558.pub2

29. Bogacka I., Ukropcova B., McNei M., et al. Structural and functional consequences of mitochondrial biogenesis in human adipocytes in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90 (12): 6650–6. DOI: https://doi.org/10.1210/jc.2005-1024

30. Anisimov V.N., Berstein L.M., Egormin P.A., et al. Metformin slows down aging and extends life span of female SHR mice. Cell Cycle. 2008; 7 (17): 2769–73. DOI: https://doi.org/10.4161/cc.7.17.6625

31. Ma D., Yu Y., Yu X., et al. The changes of leukocyte telomere length and telomerase activity after sitagliptin intervention in newly diagnosed type 2 diabetes. Diabetes Metab Res Rev. 2015; 31 (3): 256–61. DOI: https://doi.org/10.1002/dmrr.2578

32. Instruction for medical use of Subetta. https://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=1c2e38fc-4204-4e5b-9839-48f134266015

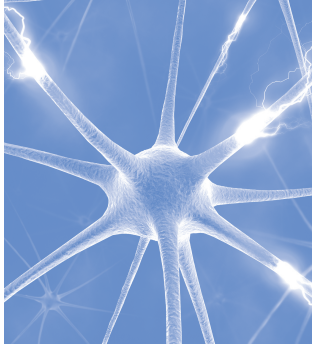
33. Gorbunov E.A., Nicoll J., Kachaeva E.V., et al. Subetta increases phosphorylation of insulin receptor β-subunit alone and in the presence of insulin. Nutr Diabetes. 2015; 5 (7): e169. DOI: https://doi.org/10.1038/nutd.2015.20

34. Gorbunov E.A., Nicoll J., Myslivets A.A., Kachaeva E.V., Tarasov S.A. Subetta enhances sensitivity of human muscle cells to insulin. Bull Exp Biol Med. 2015; 159 (4): 463–5. DOI: https://doi.org/10.1007/s10517-015-2992-8; PMID: 26388576.

35. Nicoll J., Gorbunov E.A., Tarasov S.A., Epstein O.I. Subetta treatment increases adiponectin secretion by mature human adipocytes in vitro. Int J Endocrinol. 2013; 2013: 925874. DOI: https://doi.org/10.1155/2013/925874

36. Mkrtumyan A., Ametov A., Demidova T., Volkova A., Dudinskaya E., Vertkin A., et al. A new approach to overcome insulin resistance in patients with impaired glucose tolerance: the results of a multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial of efficacy and safety of Subetta. J Clin Med. 2022; 11 (5): 1390. DOI: https://doi.org/10.3390/jcm11051390

37. Shinkin M.V., Zvenigorodskaya L.A., Mkrtumyan A.M. Laser doppler flowmetry and fluorescence spectroscopy use to assess the condition of the microcirculatory bed and tissue metabolism in patients with type 2 diabetes mellitus on the background of Subetta therapy. Effective Pharmacotherapy. 2020; 16 (12): 8–14. DOI: https://doi.org/10.33978/2307-3586-2020-16-12-8-1



Лираглутид и сибутрамин: сходства и различия при фармакотерапии ожирения

Романцова Т.И.

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

К препаратам центрального действия, зарегистрированным в настоящее время в Российской Федерации для лечения ожирения, относятся лираглутид 3,0 мг (Саксенда®, Энлигрия®) и ряд сибутрамин-содержащих препаратов, включая Редуксин®, Редуксин Форте®. В литературном обзоре представлены данные о механизмах действия препаратов на гомеостатический и гедонистический контроль регуляции массы тела, их влиянии на синтез глюкагоноподобного пептида-1, кишечную микрофлору. Приведены сведения о воздействии указанных препаратов на основные метаболические показатели, пищевое поведение и качество жизни. Показано, что, несмотря на существенную разницу в рецепторных механизмах действия, лираглутид и сибутрамин-содержащие препараты обладают сходным спектром влияния на ключевые звенья регуляции энергобаланса и оказывают сопоставимые метаболические эффекты. Фармакодинамические особенности на фоне комплекса схожих метаболических эффектов позволяют использовать вышеуказанные препараты как для последовательной терапии, так и для персонификации терапии ожирения в целом. Возможна взаимная замена препаратов при необходимости длительной терапии, возникновении нежелательных явлений либо непереносимости у пациентов без противопоказаний.

Ключевые слова: ожирение; сибутрамин; Редуксин®; лираглутид; Энлигрия®

Финансирование. Исследование выполнено при поддержке компании ООО «ПРОМОМЕД ДМ». Спонсор не оказывал влияния на выбор исследований, анализ и интерпретацию данных.

Конфликт интересов. Профессор Т.И. Романцова входит в состав экспертных советов и консультативных комитетов по препаратам Саксенда®, Редуксин®, Редуксин Форте®, Энлигрия®; читает лекции от компаний «Ново Нордиск», «ПРОМОМЕД ДМ»; принимала участие в наблюдательных программах и клинических исследованиях, поддерживаемых компанией ООО «ПРОМОМЕД ДМ».

Для цитирования: Романцова Т.И. Лираглутид и сибутрамин: сходства и различия при фармакотерапии ожирения // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 117–31. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-117-131

Статья поступила в редакцию 16.10.2023. **Принята в печать** 20.11.2023.

Liraglutide and sibutramine: similarities and differences in pharmacotherapy of obesity

Romantsova T.I.

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

The centrally acting anti-obesity drugs currently registered in the Russian Federation include liraglutide 3.0 mg (Saxenda®, Enligria®) and a number of sibutramine-containing drugs, including Reduxin®, Reduxin Forte®. This literature review compares data on the mechanisms of action of these drugs and their effect on homeostatic and hedonistic regulation of body weight, production of glucagon-like peptide-1, and gut microbiota. Information is provided on the effects of these drugs on major metabolic parameters, eating behavior, and quality of life. It has been shown that, despite the significant difference in the receptor mechanisms of action, liraglutide and sibutramine-containing drugs have a similar spectrum of influence on key links in energy balance regulation and have comparable metabolic effects. Pharmacodynamic features against the background of a complex of similar metabolic effects make it possible to use the

Keywords: obesity; sibutramine; Reduxin®; liraglutide; Enligria®

above drugs both for sequential therapy and for personification of obesity therapy in general. Mutual replacement of drugs is possible if long-term therapy is necessary, if adverse events or intolerance occur in patients without contraindications.

Funding. The study was supported by PROMOMED DM.
Conflict of interest. Professor Tatiana I. Romantsova is a member of the expert councils and advisory committees for the drugs Saxenda®, Reduxin®, Reduxin Forte®, Enligria®; gives lectures in collaboration with Novo Nordisk and PROMOMED DM; took part in observational studies and clinical trials supported by PROMOMED DM.

For citation: Romantsova T.I. Liraglutide and sibutramine: similarities and differences in pharmacotherapy of obesity. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 117–31. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-117-131 (in Russian)
Received 16.10.2023. **Accepted** 20.11.2023.

Ожирение – хроническое, прогрессирующее заболевание. Снижение массы тела на 5–10% исходных показателей клинически значимо с учетом существенного уменьшения кардиометаболического риска. В качестве фармакотерапии ожирения в Российской Федерации зарегистрированы орлистат, лираглутид 3,0 мг (Саксенда®, Энлигрия®), а также сибутрамин-содержащие препараты, в том числе Редуксин® (сибутрамин в комбинации с микроцелюллозой), Редуксин Форте® (фиксированная комбинация Редуксина и метформина). Учитывая рецидивирующий характер течения ожирения, при отсутствии изменения образа жизни отмена фармакотерапии сопровождается повторным набором массы тела [1–3]. Лираглутид 3,0 мг был зарегистрирован для лечения больных ожирением в 2014 г. в США, в 2015 г.– в странах Евросоюза, в 2016 г.– в Российской Федерации.

Согласно зарубежным и отечественным клиническим рекомендациям, лираглутид можно использовать как при ожирении, так и при сахарном диабете 2-го типа (СД2) даже при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний. По данным проведенных рандомизированных клинических исследований, терапия лираглутидом при ожирении может продолжаться в течение более 3 лет. В инструкции к препарату максимальная продолжительность его применения не определена; тем не менее указано, что целесообразность продолжения лечения следует уточнять ежегодно. Отмену лираглутида проводят при неэффективности терапии (после 12 нед применения в дозе 3,0 мг/сут потеря массы тела составила менее 5% исходного значения) либо при его непереносимости (развитие побочных эффектов).

Сибутрамин в качестве фармакотерапии ожирения стали применять с 1997 г. В соответствии с инструкцией сибутрамин не назначают пациентам с декомпенсированными сердечно-сосудистыми заболеваниями или серьезными сердечно-сосудистыми событиями в анамнезе; продолжительность непрерывного приема составляет 1 год.

Как лираглутид, так и сибутрамин – препараты центрального действия. Несмотря на существенную разницу в специфике рецепторных механизмов влияния на центральную нервную систему (ЦНС), снижение массы тела на фоне применения лираглутида и сибутрамина обусловлено их сопоставимым эффектом в отношении ключевых звеньев регуляции энергобаланса.

Цель данного обзора – на основании анализа данных источников литературы определить возможность и целесообразность замены терапии лираглутидом назначением сибутрамина у больных ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний либо назначения последовательной терапии вышеуказанными препаратами.

Механизм действия лираглутида и сибутрамина

Влияние на гипоталамические структуры

Основная мишень как лираглутида, так и сибутрамина – дугообразные ядра гипоталамуса, играющие приоритетную роль в реализации гомеостатического контроля энергобаланса (т.е. контроля, направленного на обеспечение соответствия между потреблением энергии и энергозатратами). В дугообразных ядрах содержится два пула нейронов – катаболический и анаболический. Катаболический пул включает нейроны, вырабатывающие анорексигенные нейромедиаторы проопиомеланокортин (ПОМК) и кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт (КАРТ). Анаболический пул содержит нейроны, продуцирующие орексигенные нейромедиаторы – нейропептид Y (НПУ) и агутиподобный белок (АПБ).

Экспериментальные исследования продемонстрировали, что анорексигенные эффекты лираглутида реализуются путем активации рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), расположенных в ЦНС. При селективном нокаутировании этих рецепторов у мышей лираглутид терял свое влияние на массу тела. Нокаутирование периферических рецепторов ГПП-1, расположенных на блуждающем нерве, не оказывало влияния на динамику массы тела. С помощью флюоресцентно меченного лираглутида было показано, что после периферической инъекции препарат накапливается в циркумвентрикулярных органах и дугообразных ядрах гипоталамуса. Лираглутид непосредственно стимулирует анорексигенные ПОМК/КАРТ-нейроны и опосредованно (путем снижения активности нейронов, продуцирующих γ-аминомасляную кислоту) подавляет нейротрансмиссию в орексигенных НПУ/АПБ-нейронах (рис. 1) [4–6].

Рецепторы серотонина [5-гидрокситриптамина (5-ГТ)] модулируют действие лираглутида. Так, показано, что влияние лираглутида на массу тела снижается при инактивации рецепторов 5-ГТ1А на уровне гипоталамуса [7, 8].

Сибутрамин – ингибитор обратного захвата моноаминов [9, 10]. Под действием сибутрамина обратный захват норадреналина подавляется на 73%, серотонина – на 54%, дофамина – на 16%. Нейротрансмиттер серотонин регулирует множество поведенческих реакций, участвует в реализации когнитивных функций, способствует подавлению аппетита, усиливает

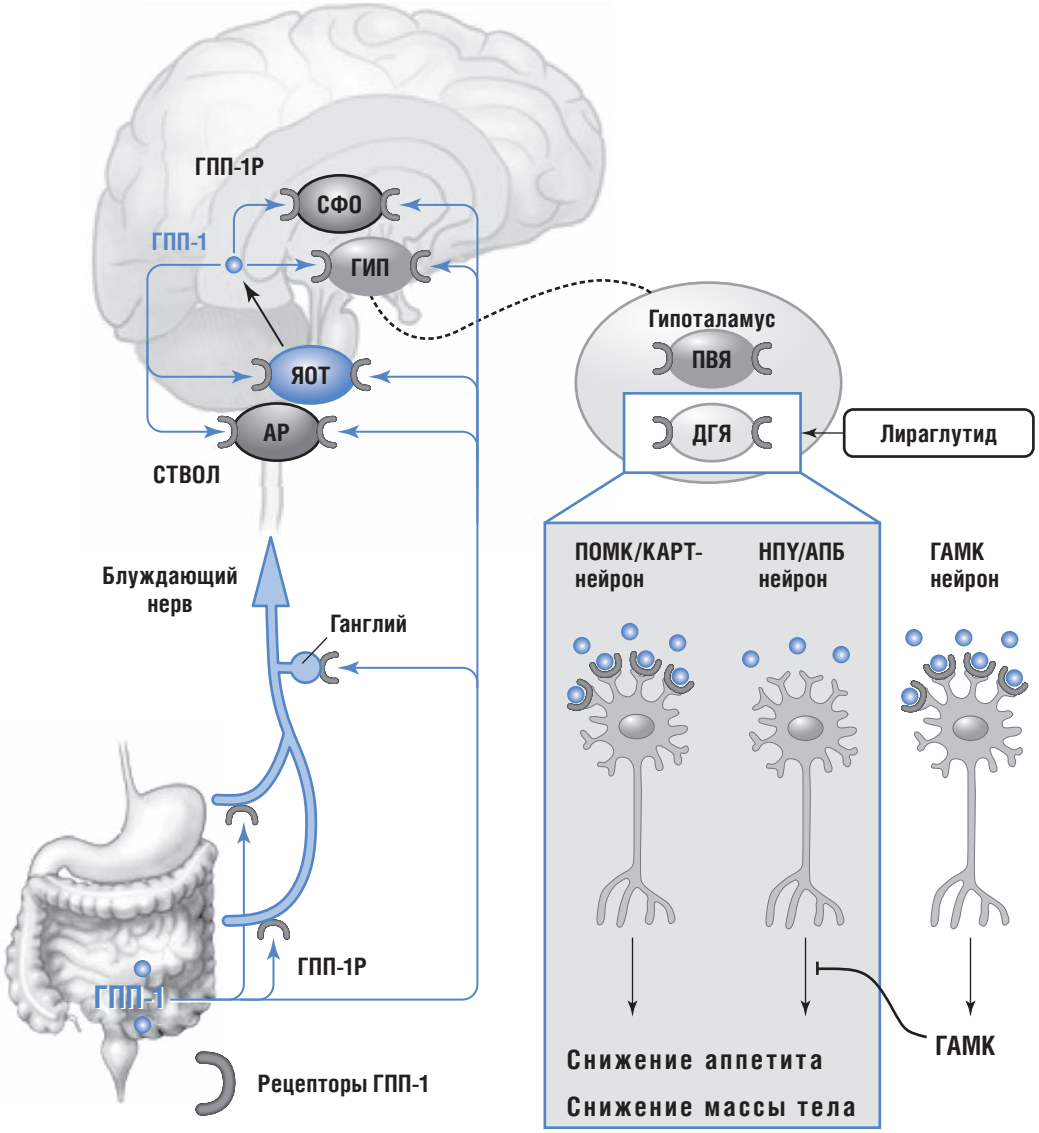


Рис. 1. Локализация рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) и механизм действия лираглутида на массу тела
ГПП-1Р – рецепторы глюкагоноподобного пептида-1; СФО – субфорникальная область; ГИП – гипоталамус; ЯОТ – ядра одиночного тракта; АР – area postrema; ПВЯ – паравентрикулярные ядра; ДГЯ – дугообразные ядра; ПОМК – проопиомеланокортин; КАРТ – кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт; НПУ – нейропептид Y; АПБ – агутиподобный белок; ГАМК – γ-аминомасляная кислота (адаптировано из [6]).

энергозатраты. Дугообразные ядра гипоталамуса содержат различные типы рецепторов серотонина, в том числе рецепторы 5-ГТ1В и 5-ГТ2С. Путем активации рецепторов 5-ГТ2С на ПОМК/КАРТ-нейронах и ингибирования рецепторов 5-ГТ1В на НПУ/АПБ-нейронах серотонин повышает синтез α-меланоцит-стимулирующего гормона, что в конечном итоге снижает объем потребляемой пищи и массу тела.

Помимо дугообразных ядер, серотонин обеспечивает гомеостатический контроль энергобаланса на уровне паравентрикулярных, вентромедиальных, дорсомедиальных ядер гипоталамуса, латеральной гипоталамической зоны, а также парабрахиальных ядер и таламуса [7, 11, 12]. Норадренергические нейроны в ЦНС регулируют широкий спектр функций, включая память, внимание, настроение, циркадианные ритмы, аппетит. Гомеостатический контроль энергобаланса с участием норадренергической системы реализуется на уровне дугообразных, вентромедиальных, паравентрикулярных, перифорникальных гипоталамических ядер. При стимуляции α_1-, β_2- и β_3-адренорецепторов развивается гипофагия; α_2-адренорецепторы повышают аппетит. Нарушение активности норадренергической системы нередко диагностируют при нервной анорексии, булимии [13].

Дофамин играет важнейшую роль в контроле пищевого поведения (ПП). Дофаминергическая мезолимбическая система представляет собой ключевую нейроанатомическую структуру, реализующую мотивацию приема пищи. Кроме того, в последние годы показано, что рецепторы дофамина (Д1Р, Д2Р) на уровне дугообразных ядер гипоталамуса принимают непосредственное участие в гомеостатическом контроле энергобаланса [14].

Влияние сибутрамина на аппетит и массу тела реализуется с участием рецепторов серотонина 5-ГТ1АР, 5-ГТ1ВР, 5-ГТ2СР; рецепторов норадреналина α_1, β_2, а также дофаминергических рецепторов (Д2Р) [15–17]. Взаимодействие сибутрамина с рецепторами серотонина в дугообразных ядрах приведено на рис. 2.

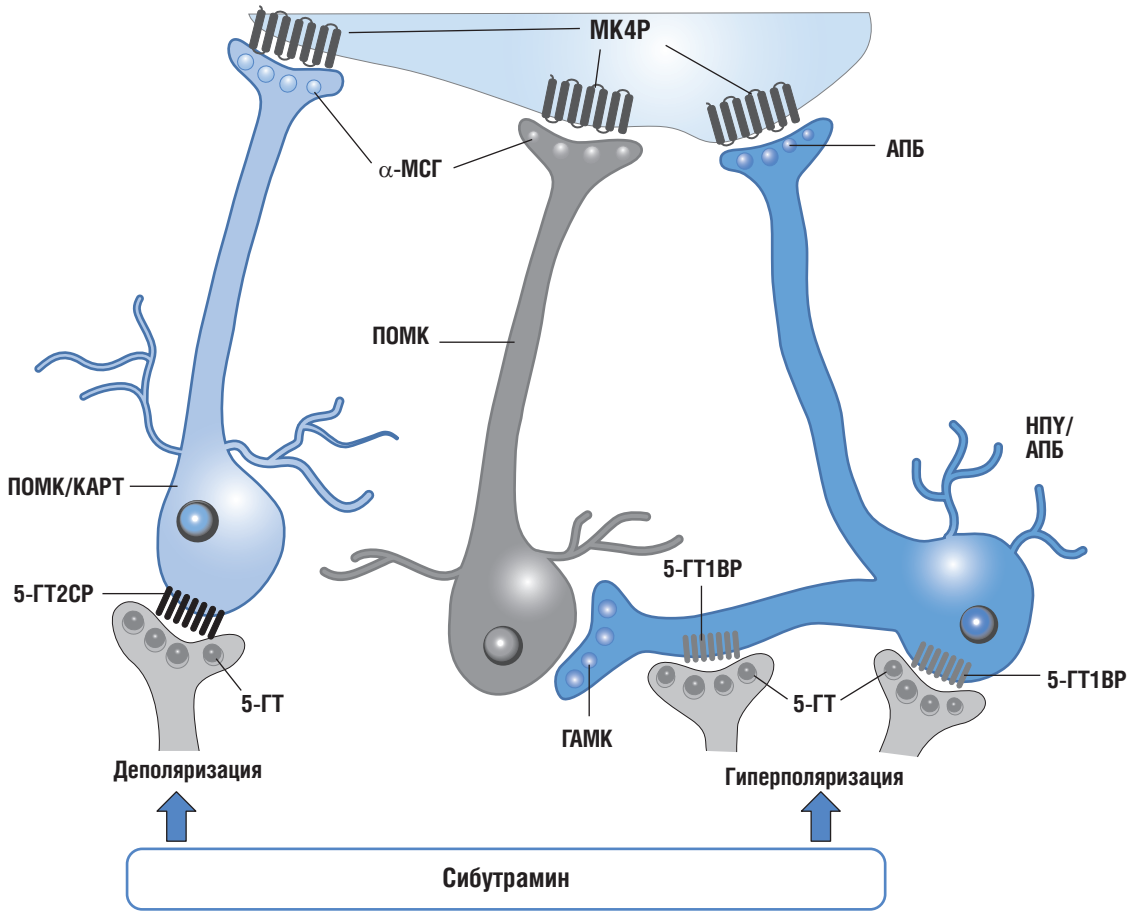


Рис. 2. Влияние сибутрамина на рецепторы серотонина в дугообразных ядрах гипоталамуса
МК4Р – рецептор меланокортина 4-го типа; α-МСГ – α-меланоцит-стимулирующий гормон; ПОМК – проопиомеланокортин; КАРТ – кокаин-амфетамин-регулируемый транскрипт; НПУ – нейропептид Y; АПБ – агутиподобный белок; 5-ГТ – серотонин (5-гидрокситриптамин); 5-ГТ2СР – рецептор серотонина (гидрокситриптамина) 2С; 5-ГТ1ВР – рецептор серотонина (гидрокситриптамина) 1В; ГАМК – γ-аминомасляная кислота (адаптировано из [12, 18]).

Влияние на систему награды

Пищевая система награды реализует гедонистический (когнитивный и эмоциональный) контроль ПП. В гедонистическом контроле задействовано множество сложно организованных структур головного мозга, включая префронтальную кору, прилежащие ядра, островковую долю (*insula*), латеральный отдел гипоталамуса, вентральную тегментальную зону, миндалину, гиппокамп и др. Рецепторы ГПП-1 локализованы в коре мозга, миндалине, гиппокампе, прилежащих ядрах и т.д. [19]. В исследовании, выполненном O. Farr и соавт., подтверждено влияние лираглутида на гедонистический контроль. В данной работе принимали участие больные СД2 и ожирением. Пациентам на 17 дней назначали либо лираглутид в дозе до 1,8 мг, либо плацебо. Как показали результаты функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ), назначение лираглутида сопровождалось снижением активности в области париетальной коры, островковой доли (*insula*), подушки таламуса (*pulvinar thalami*) в ответ на демонстрацию изображений особо вкусной еды. Соответственно применение лираглутида снижает внимание к высококалорийным продуктам питания, подавляет привлекательность такой пищи и мотивацию к ее приему [20].

Серотонин и дофамин – важнейшие нейромедиаторы, реализующие когнитивный, эмоциональный и мотивационный контроль поведенческих реакций [7, 14, 21]. Влияние сибутрамина на гедонистический контроль подтверждено исследованиями с применением фМРТ и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) [22, 23]. Изучение активности системы награды с помощью фМРТ у 30 больных ожирением на фоне применения Редуксина показало, что через 90 дней приема препарата происходит статистически значимое снижение массы тела, которое сопровождается подавлением активации в проекции затылочных долей и левой островковой доли мозга, усилением активации в области левой дорсомедиальной префронтальной коры. Следовательно, Редуксин® снижает эмоциональное восприятие высококалорийной пищи, подавляет мотивацию к ее приему, усиливает когнитивный контроль ПП (рис. 3) [24].

В недавнем исследовании у животных продемонстрировано, что препараты центрального действия, безусловно, имеют не только сходство, но и существенные различия в отношении влияния на различные регионы головного мозга, контролирующие энергобаланс. В данной работе изучали особенности экспрессии белка c-Fos (маркера нейрональной активности) в различных регионах ЦНС на фоне применения препаратов центрального действия – сибутрамина, лоркасерина, римонабанта, бромокриптина и сетмеланотида (рис. 4) [25].

Влияние на глюкагоноподобный пептид-1

ГПП-1 секретируется энтероэндокринными клетками кишечника и нейронами ядер одиночного тракта ствола головного

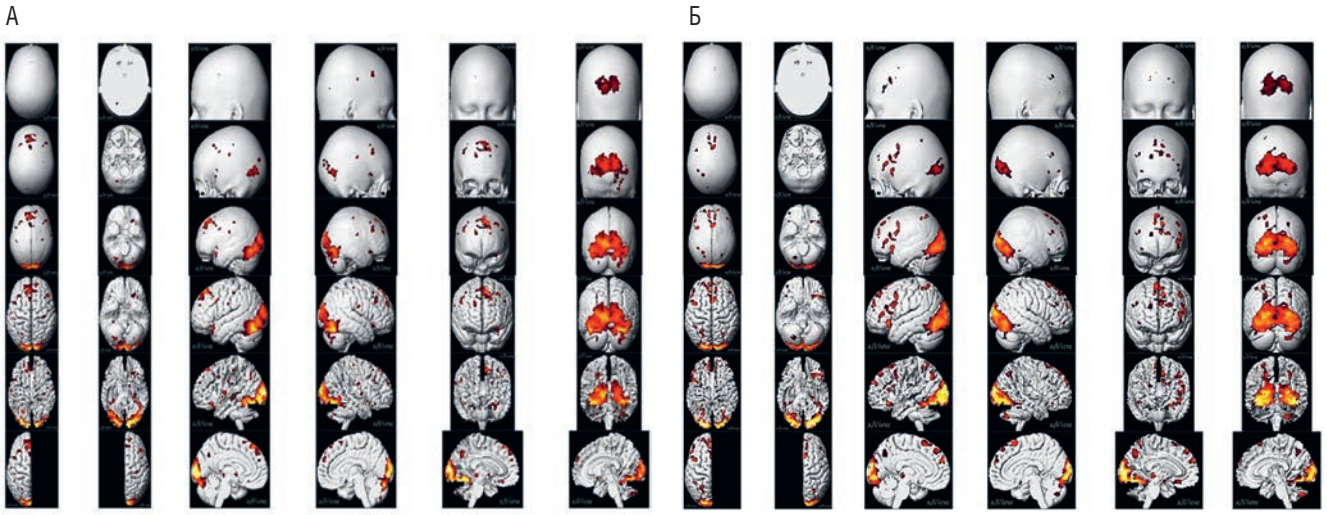


Рис. 3. Влияние Редуксина на кортиколимбические структуры: А – исход; Б – динамика [24]

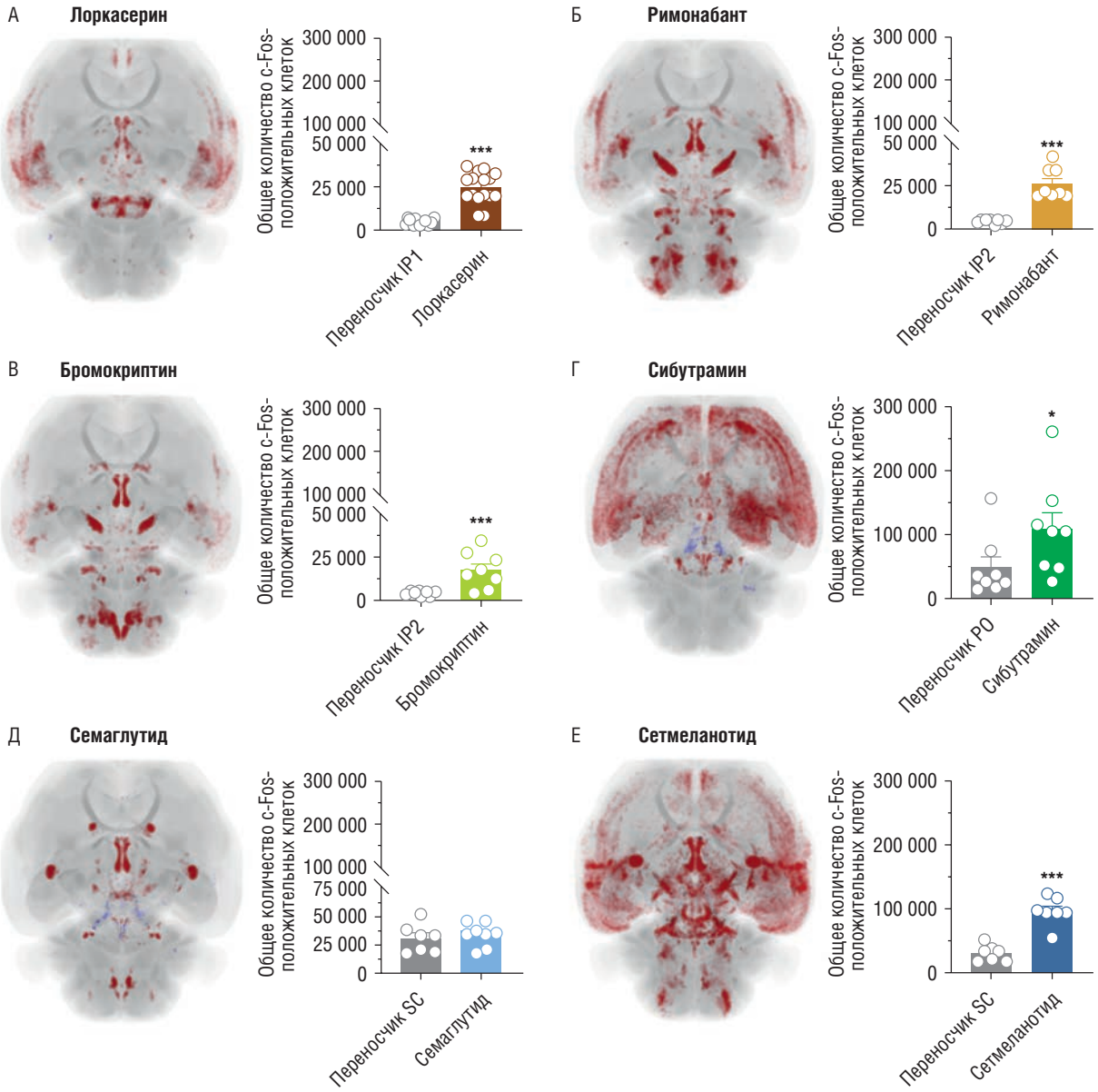


Рис. 4. Особенности c-Fos-экспрессии в различных регионах мозга на фоне применения препаратов центрального действия (адаптировано из [25])

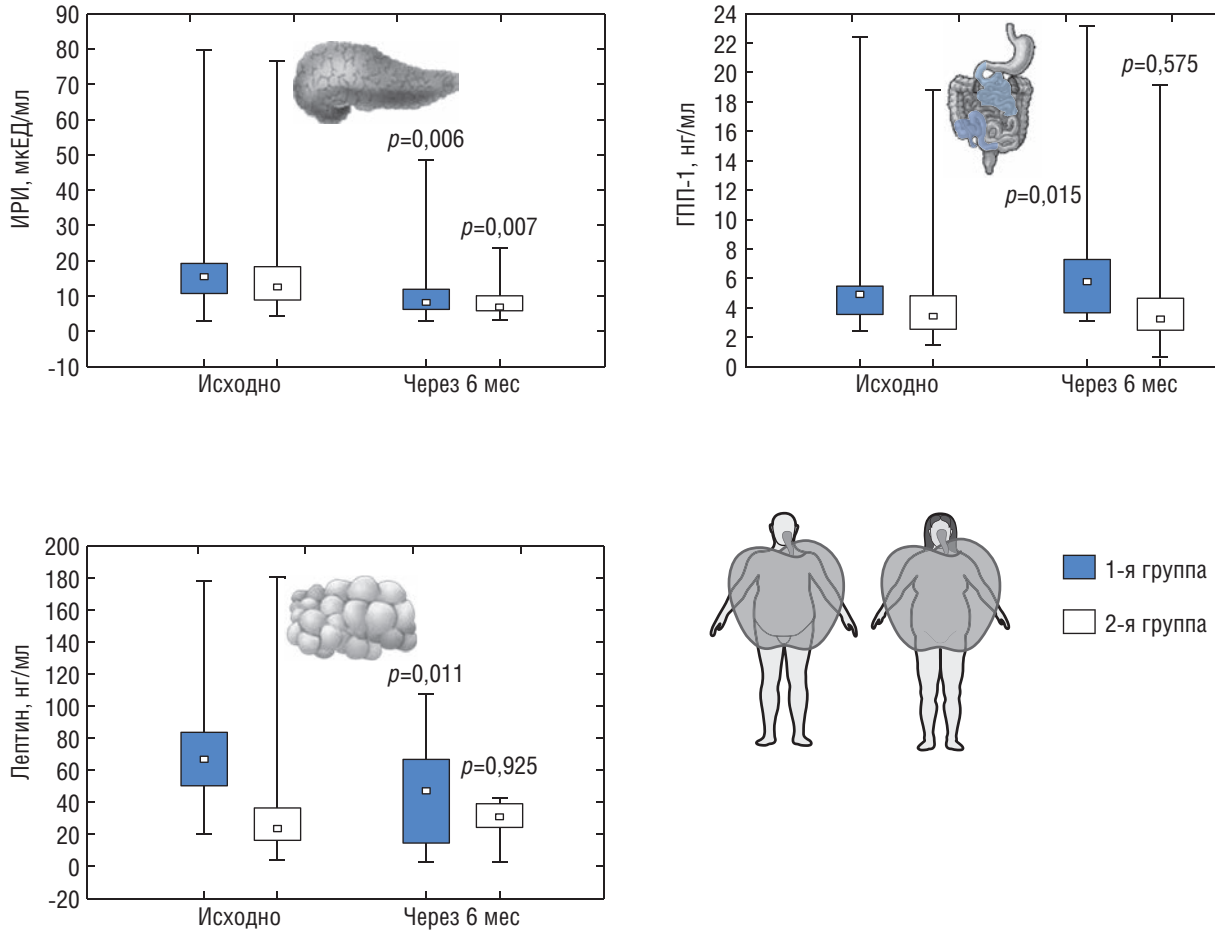


Рис. 5. Динамика уровня иммунореактивного инсулина (ИРИ), лептина, глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1) на фоне терапии сибутрамином (адаптировано из [28])

мозга. На этом основании выделяют соответственно периферическую и центральную системы ГПП-1. ГПП-1, вырабатывающийся в ядрах одиночного тракта, представляет собой физиологический регулятор как краткосрочного, так и долгосрочного энергобаланса; содержание ГПП-1 в ЦНС пропорционально массе тела. ГПП-1, синтезирующийся в энтероэндокринных клетках кишечника, участвует лишь в краткосрочном контроле: усиливает чувство сытости и насыщения путем активации рецепторов блуждающего нерва с последующим увеличением объема желудка и замедлением его моторики [26, 27]. В работе Г.Е. Волковой (2009) показано, что у больных ожирением назначение сибутрамина в течение 6 мес сопровождается не только снижением содержания базального инсулина, лептина, но и повышением содержания ГПП-1. Статистически значимое увеличение уровня ГПП-1 с 3,9 (3,5; 5,5) до 5,1 (4,2; 6,5) нг/мл отмечено в группе пациентов, получавших сибутрамин (1-я группа), и не зарегистрировано в группе сравнения, где массу тела корректировали лишь с помощью изменения образа жизни (2-я группа; рис. 5) [28].

В ядрах одиночного тракта расположены ПОМК – продуцирующие нейроны, экспрессирующие рецепторы серотонина 5-ГТ2С. Их активация под действием селективного агониста 5-ГТ2СР лоркасерина приводит к снижению аппетита. Избирательное нокаутирование этих рецепторов на уровне ствола мозга устраняло острый ингибирующий эффект лоркасерина в отношении приема пищи, тогда как их выключение на уровне дугообразных ядер гипоталамуса сопровождалось полной потерей анорексигенного эффекта препарата [29].

Как продемонстрировано в работе S. Wagner и соавт. (2023), лоркасерин усиливает секрецию ГПП-1 в ядрах одиночного тракта. Совместное назначение лоркасерина и лираглутида у животных оказывало аддитивное действие на снижение массы тела [30]. Учитывая, что рецепторы 5-ГТ2С являются одной из мишеней сибутрамина, нельзя исключить, что повышение образования ПОМК и ГПП-1 в ядрах одиночного тракта служит еще одним механизмом действия сибутрамина на массу тела (рис. 6).

Тем не менее центральная и периферическая ГПП-1-системы оказывают влияние на массу тела независимо друг от друга [27]. Механизм увеличения содержания ГПП-1 в сыворотке крови на фоне применения сибутрамина не вполне ясен. Не исключено, что это обусловлено индуцированной сибутрамином выработкой серотонина на периферии, т.е. в желудочно-кишечном тракте [31, 32]. Серотонин, синтезируемый энтерохромаффинными клетками кишечника, повышает образование ГПП-1 в энтероэндокринных L-клетках. В свою очередь, периферический ГПП-1 усиливает местную продукцию серотонина [7].

Влияние на моторику желудка

Короткодействующие агонисты ГПП-1 оказывают незначительное влияние на массу тела, механизм действия обусловлен

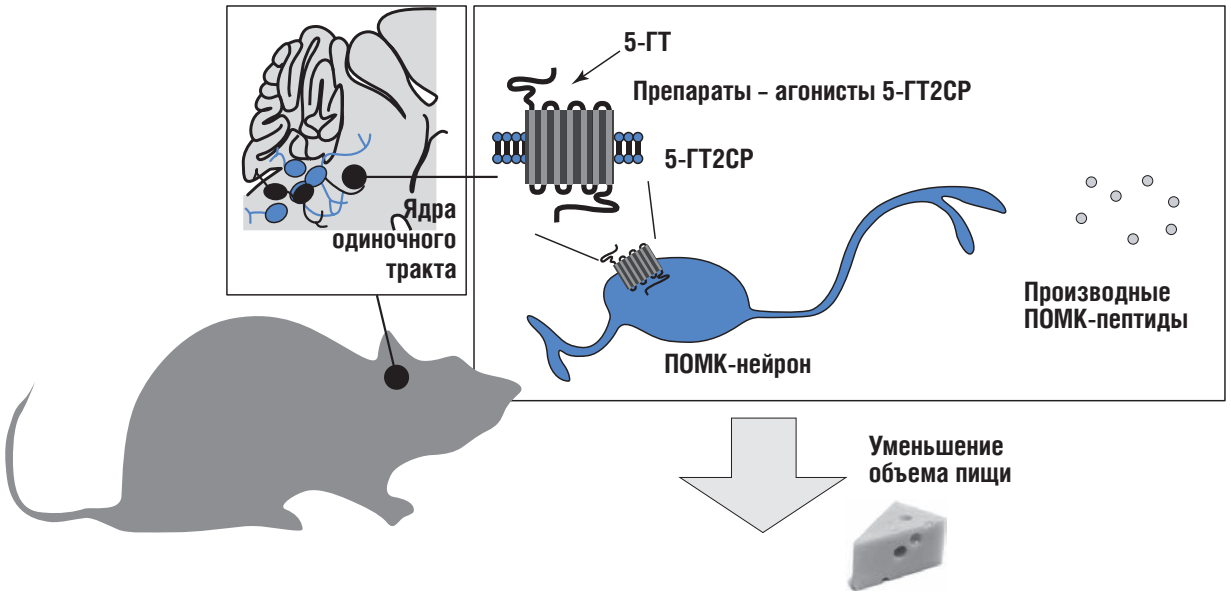


Рис. 6. Усиление секреции анорексигенных нейромедиаторов проопиомеланокортина и глюкагоноподобного пептида-1 в ядрах одиночного тракта путем активации рецепторов серотонина (гидрокситроптамина) 2С (5-ГТ2СР)
5-ГТ – серотонин (5-гидрокситриптамин); ПОМК – проопиомеланокортин (адаптировано из [29]).

их эффектом на моторику желудка. Лираглутид относится к длительно действующим агонистам ГПП-1. Замедление моторики желудка на фоне лираглутида происходит лишь в течение 1-го часа после введения препарата [33]. Некоторое замедление опорожнения желудка по данным сцинтиграфии у пациентов с ожирением было отмечено и на фоне применения сибутрамина [34].

Влияние на кишечную микрофлору

Кишечный микробиом насчитывает порядка 10^{14} микроорганизмов, колонизирующих пищеварительный тракт человека. Ожирение ассоциировано с нарушением состава микробиоты, снижением его видового разнообразия. Основные последствия следующие [35]:

1) экстрагирование из желудочно-кишечного тракта дополнительного количества энергии из всасываемой пищи;

2) синтез короткоцепочных жирных кислот, способных негативно влиять на регуляцию энергобаланса;

3) нарушение состава желчных кислот, обеспечивающих должную чувствительность тканей к инсулину;

4) активация системного воспаления и метаболической эндотоксемии.

В ряде работ, выполненных на животных, было показано, что путем модулирования состава кишечной микрофлоры лираглутид оказывает положительный эффект на липидный обмен, содержание жира в печени [36, 37]. В экспериментальной работе британских и немецких исследователей, выполненной на основе применения методов метагеномики, у грызунов линии Wistar изучали влияние на микробиом 4 препаратов: иммуносупрессора такролимуса/FK506, бупропиона, налтрексона и сибутрамина. Авторы пришли к выводу, что лишь назначение сибутрамина способствовало улучшению видового разнообразия микробиоты, увеличению содержания нескольких видов *Bacteroides*, повышению соотношения *Bacteroides/Firmicutes*, снижению количества видов бактерий, индуцирующих развитие воспаления (рис. 7) [38].

Влияние на энергозатраты

Применение лираглутида у человека не сопровождается усилением энергозатрат [33]. Сибутрамин путем взаимодействия с норадренергическими рецепторами повышает расход энергии как у животных, так и у человека. После введения сибутрамина активность бурых термогенных адипоцитов у грызунов усиливается в 18 раз [39]. Благодаря активации термогенеза у больных ожирением сибутрамин тормозит уменьшение скорости основного обмена на фоне снижения массы тела (эквивалентно дополнительной потере 100 ккал/день), что вносит дополнительный вклад в достижение отрицательного энергобаланса [40].

Действие лираглутида и сибутрамина на основные показатели метаболического здоровья

Масса тела

Наиболее масштабными исследованиями, позволившими оценить эффективность и безопасность терапии Редуксином в реальной клинической практике, были наблюдательные программы «ВЕСНА» и «ПримаВера». В программе «ВЕСНА» принимали участие 34 719 пациентов с ожирением. Масса тела больных в среднем исходно составила 95,9±14,9 кг. Через 6 мес применения Редуксина диагноз «ожирение» был снят у 14 444 (44%) больных. Окружность талии в выборке уменьшилась в среднем на 10,4%, масса тела – на 14,3% (10,9 см и 13,7 кг соответственно) [41]. В программу «ПримаВера» были включены 98 774 пациента. Возраст больных составил в среднем 39,39±10,38 года, масса тела – 99,1±14,28 кг, индекс массы тела (ИМТ) – 35,7±4,41 кг/м^2. Продолжительность терапии Редуксином определяли лечащие врачи. В данной выборке 3% больных получали Редуксин® в течение 3 мес, 59,3% пациентов принимали препарат в течение 6 мес, 37,7% больных – 12 мес. Снижение массы тела через 3, 6 и 12 мес составило 9,5; 15,1 и 19,7% соответственно. Уменьшение массы тела на фоне Редук-

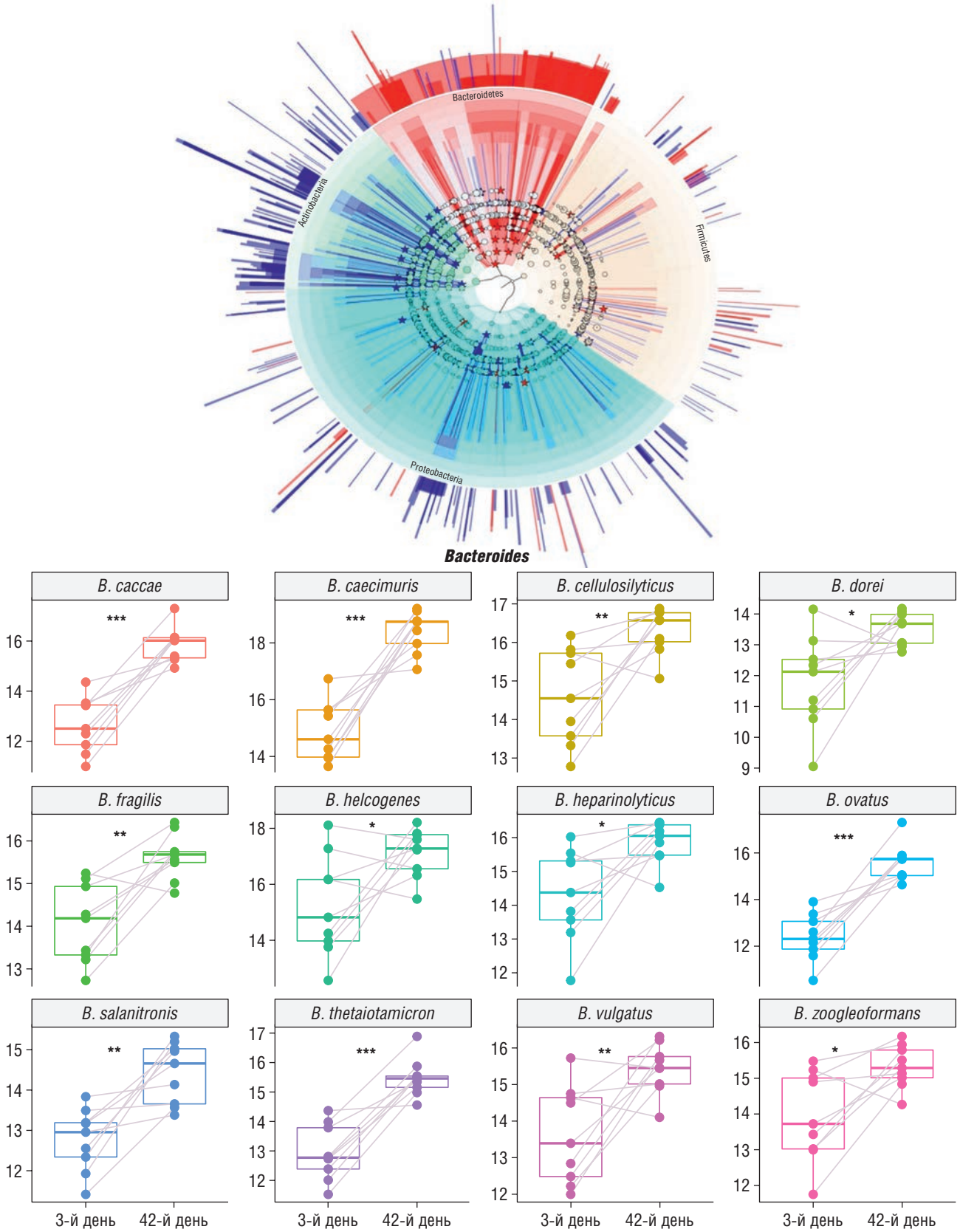


Рис. 7. Изменения состава микробиоты на фоне терапии сибутрамином: исход – 3-й день, динамика – 42-й день (адаптировано из [38])

сина сопровождалось снижением показателей артериального давления без увеличения частоты сердечных сокращений [42].

Оценка эффективности и безопасности лираглутида 3,0 мг проведена в ходе исследований, объединенных в программу SCALE (от англ. Satiety and Clinical Adiposity – Liraglutide Evidence in nondiabetic and diabetic individuals). В исследовании «SCALE, ожирение и предиабет» длительностью 56 нед принял участие 3731 пациент с ИМТ >30 кг/м^2 и предиабетом. Через 56 нед

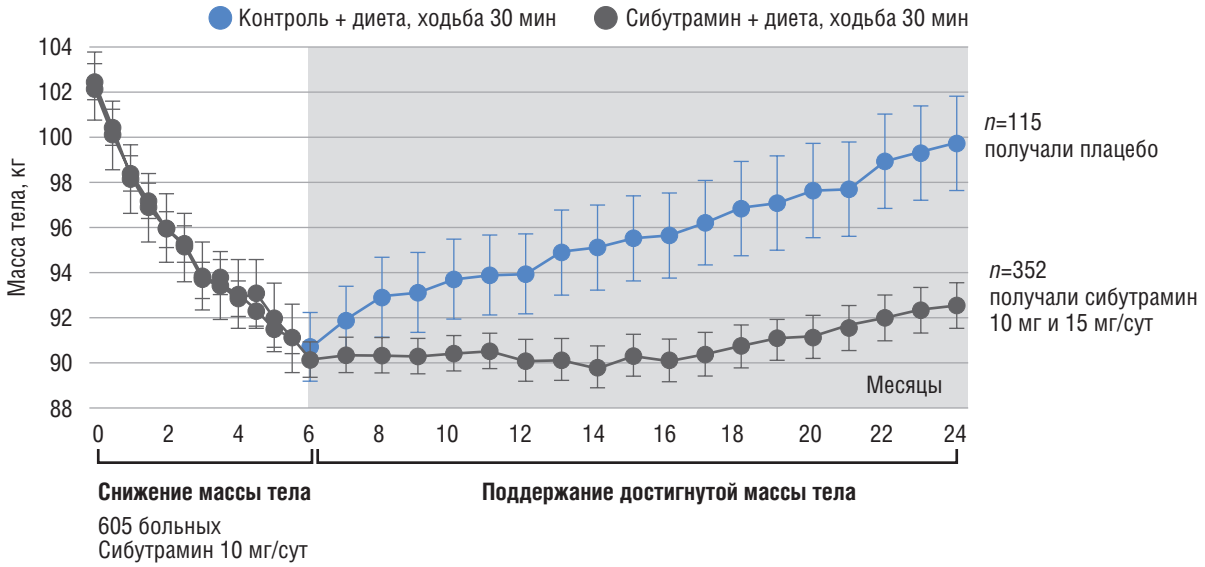


Рис. 8. Влияние сибутрамина на поддержание сниженной массы тела (адаптировано из [47])

у пациентов, получавших лираглутид 3,0 мг, масса тела снизилась в среднем на 8,4 кг (против 2,8 кг в группе плацебо). Клинически значимое снижение массы тела на 5% и более было отмечено у 63,2% пациентов на фоне терапии лираглутидом (против 27,1% в группе плацебо); уменьшение массы тела на 10% и более достигнуто соответственно у 33,1 против 10,6% больных [43].

В исследование «SCALE, диабет» продолжительностью 56 нед были включены 846 пациентов с СД2 на фоне ожирения. Им назначали либо лираглутид в дозе 3,0 мг, либо лираглутид в дозе 1,8 мг, либо плацебо. К концу исследования снижение массы тела составило соответственно 6,1; 4,7 и 1,9% [44].

В работе Г.А. Матвеева и соавт. (2021) проведено прямое сравнение действия лираглутида и сибутрамина (Редуксин®) на динамику массы тела у пациентов с ожирением без сердечно-сосудистых заболеваний. В исследование были включены 64 пациента с ожирением: 25 человек – в группу «Лираглутид», 39 пациентов – в группу «Сибутрамин». Включенные в исследование пациенты были молодого возраста, средний ИМТ составил 37,92±5,45 кг/м^2. Через 6 мес лечения динамика снижения массы тела была сопоставимой между группами [45].

Прямое сравнение препаратов проведено в экспериментальном исследовании G. Hansen и соавт. В данной работе было показано, что применение как лираглутида, так и сибутрамина у крыс линии gubra DIO способствовало сопоставимому уменьшению суточного калоража, массы тела и количества жировой ткани (по данным магнитно-резонансной томографии) [46].

Поддержание сниженной массы тела

Оба препарата – сибутрамин и лираглутид – обеспечивают длительный эффект сохранности достигнутого результата в отношении массы тела.

Эффективность сибутрамина по удержанию достигнутого снижения массы тела оценена в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании STORM (от англ. Sibutramine Trial in Obesity Reduction and Maintenance). В исследование продолжительностью 2 года были включены 605 пациентов с ожирением (ИМТ от 30 до 45 кг/м^2). На первом этапе в течение 6 мес все пациенты получали сибутрамин. Снижение массы тела на 5% и более было достигнуто у 93% больных, на 10% и более – у 54% пациентов. В среднем динамика массы тела составила 11 кг. Во второй этап длительностью 18 мес были включены пациенты, потерявшие не менее 5% массы тела от исходных значений. Часть пациентов продолжили прием сибутрамина, остальным назначали плацебо в сочетании с поведенческой терапией. К моменту окончания исследования в группе сибутрамина 69% больных сохраняли достигнутый результат по снижению массы тела на 5% и более, 46% больных удерживали потерю массы тела на 10% и более. В среднем снижение массы тела составило 10 кг. В группе плацебо масса тела увеличилась в среднем на 6,6 кг (рис. 8) [47, 48].

Исследование «SCALE, поддерживающая терапия» продолжительностью 56 нед включало пациентов с ожирением или избыточной массой тела, которые потеряли ≥5% исходных значений массы тела на фоне низкокалорийной диеты. В дальнейшем больные были распределены либо в группу лираглутида 3,0 мг (n=212), либо в группу плацебо (n=212). Результаты исследования показали, что лираглутид по сравнению с плацебо обеспечивал поддержание потери массы тела, а также снижение систолического артериального давления, уровня глюкозы в плазме крови натощак и высокочувствительного С-реактивного белка. К концу исследования у больных, получавших лираглутид, зарегистрировано дополнительное снижение массы тела на 6,2% по сравнению с вводным периодом (против 0,2% в группе плацебо). В группе лираглутида 84% пациентов сохранили потерю массы тела после вводного периода (против 49% в группе плацебо).

Углеводный и липидный обмен

Лираглутид относится к числу сахароснижающих препаратов, успешно применяющихся у больных СД2, в том числе пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

В исследовании «SCALE, диабет» показатели гликированного гемоглобина (HbA1c) <7% на фоне лечения лираглутидом были достигнуты у 69,2% больных и лишь у 27,2% пациентов в группе плацебо [43]. В исследовании «SCALE, ожирение и предиабет» было продемонстрировано, что в группе, получавшей лираглутид в течение 3 лет, СД2 был диагностирован у 2% больных, в группе плацебо – у 6%. Период времени до

развития СД2 в группе лираглутида был больше на 2,7 года. В программе исследований SCALE показано, что применение лираглутида 3 мг сопровождается улучшением показателей липидного спектра – уменьшением содержания общего холестерина и холестерина липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), повышением уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) [43, 49, 50].

Многочисленные исследования подтверждают благоприятное влияние сибутрамина на показатели углеводного и липидного обмена. По данным метаанализа, снижение массы тела у больных СД2 на фоне сибутрамина сопровождалось уменьшением доли HbA1c в среднем на 0,7% [51]. В исследовании STORM выявлен достоверный антиатерогенный эффект сибутрамина: уровень триглицеридов в крови снизился на 19%, а уровень ЛПВП повысился на 21% [47]. В работе Л.Г. Дорофеевой и соавт. (2006) сибутрамин назначали в течение 3 мес 60 пациентам с СД2, из них 77% получали сахароснижающие препараты. У всех больных на фоне приема сибутрамина уменьшение массы тела сопровождалось снижением показателей холестерина и триглицеридов; отмечено статистически значимое снижение показателей HbA1c. За счет увеличения доли больных, перешедших на диетотерапию, количество пациентов, принимавших пероральные сахароснижающие средства, уменьшилось на 14% [52].

Влияние препаратов на показатели качества жизни и пищевое поведение

В ходе наблюдательной программы «ПримаВера» оценивали влияние терапии Редуксином на качество жизни больных ожирением. С этой целью использовали «Опросник по оценке общего самочувствия и эмоционального благополучия пациентов» (русскоязычная валидированная версия The Well-Being Questionnaire, 12-Item). Уменьшение массы тела сопровождалось снижением частоты негативных переживаний (согласно Шкале негативного благополучия), повышением активности, уровня эмоционального благополучия, т.е. в конечном итоге – улучшением качества жизни в целом [42].

R.L. Kolotkin и соавт. изучали динамику показателей качества жизни на фоне терапии лираглутидом в течение 3 лет. Показатели оценивали с помощью специального опросника «Влияние массы тела на качество жизни» (Impact of Weight on Quality of Life-Lite – IWQOL–Lite), а также стандартного опросника SF-36[1]. Через 3 года среднее изменение (± стандартное отклонение) общего балла по IWQOL–Lite по сравнению с исходным уровнем для лираглутида (n=1472) составило 11,0±14,2 по сравнению с 8,1±14,7 для плацебо (n=738) (p<0,0001). Среднее изменение суммарной оценки физического компонента, по данным SF-36, по сравнению с исходным уровнем для лираглутида составило 3,1±7,3 по сравнению с 2,6±7,6 для плацебо (p=0,0156). Среднее изменение суммарной оценки психического компонента по опроснику SF-36 существенно не различалось между группами. Оба опросника продемонстрировали наличие взаимосвязи улучшения показателей качества жизни со степенью потери массы тела [53].

При ожирении нередко формируются негативные пищевые стереотипы, способствующие набору массы тела. Для эмоциогенного типа характерно увеличение приема пищи под влиянием эмоционального дискомфорта. По данным фМРТ эмоциогенный тип ПП ассоциирован с нарушениями функции различных регионов системы награды, в том числе миндалины, передней поясной извилины, орбитофронтальной коры и островковой доли (*insula*) [54]. При экстернальном ПП прием пищи провоцируется преимущественно внешними раздражителями – внешним видом, запахом пищи, рекламой продуктов, видом принимающих пищу людей. Для ограничительного ПП типичны хаотичные эпизоды ограничения приема пищи, которые постоянно нарушаются пациентом [55]. Следовательно, успешная терапия ожирения должна быть направлена не только на снижение массы тела, но и на коррекцию ПП.

В исследование Г.Е. Волковой были включены 80 пациентов с ожирением, из них 43 в дополнение к рекомендациям по изменению образа жизни в течение 6 мес назначали сибутрамин по 10–15 мг/сут. Остальным пациентам было рекомендовано снижение массы тела на основе изменения образа жизни. К концу периода наблюдения повышение уровня когнитивно-ограничительного ПП отмечено в обеих группах. Однако лишь в группе, получавшей сибутрамин, эмоциогенное и экстернальное ПП полностью нормализовалось и перестало отличаться от контрольной группы (здоровые люди). У больных, получавших исключительно поведенческую терапию, показатели эмоциогенного и экстернального ПП практически не изменились [28]. В исследовании с участием 36 пациентов, выполненном Г.А. Матвеевым и А.Ю. Бабенко (2022), также подтверждена высокая эффективность терапии сибутрамином (Редуксином) в течение 6 мес при любом типе ПП [56].

В работе О.В. Логвиновой и Е.А. Трошиной выборка включала 42 пациента с ожирением. Пациенты были разделены на две группы, одна из которых (n=22) в течение 3 мес получала лираглутид 3,0 мг в сочетании с коррекцией образа жизни; другой группе (n=20) была рекомендована только коррекция образа жизни. При оценке динамики показателей ПП через 3 мес статистически значимых различий по сравнению с исходными значениями между группами не выявлено [57].

Целью работы C.C. van Ruiten и соавт. была оценка влияния характера ПП на эффективность терапии лираглутидом в течение 12 мес у пациентов с СД2 на фоне избыточной массы тела и ожирения. По данным фМРТ было отмечено, что назначение лираглутида у больных с эмоциональным типом ПП вызывает крайне слабые изменения системы награды [левые миндалина и хвостатое ядро, билатеральная островковая доля (*insula*) и правая орбитофронтальная кора] в ответ на изображения пищи. Низкая реакция в ответ на лираглутид зарегистрирована также и при экстернальном ПП. Лишь при ограничительном ПП отмечена выраженная положительная динамика показателей фМРТ на фоне применения лираглутида [54].

Эффективность комбинированной фармакотерапии ожирения

Учитывая множество факторов, участвующих в патогенезе ожирения, назначение комбинированных препаратов служит оптимальной стратегией терапии заболевания.

[1] *SF-36 (от англ. Short Form-36 Health Survey Questionnaire) – краткая форма опросника для оценки качества жизни.*

Метформин, помимо плейотропного влияния на углеводный обмен, оказывает многофакторное действие на массу тела и способствует ее снижению. Регуляция массы тела метформином реализуется как на уровне ЦНС (взаимодействие с анорексигенными нейромедиаторами, снижение нейровоспаления гипоталамических структур), так и на периферии (подавление дифференциации висцеральных адипоцитов, уменьшение фиброза внеклеточного матрикса жировой ткани, активация бурых адипоцитов, усиление секреции ГПП-1, нормализация состава кишечной микрофлоры и др.) [58].

Оценка эффективности и безопасности применения нефиксированной комбинации Редуксина и метформина (Редуксин Мет®) проведена в ходе наблюдательной программы «АВРОРА» с участием 5812 пациентов. За 6 мес применения препарата масса тела снизилась в среднем на 15 кг. Уже через 3 мес клинически значимого снижения массы тела на 10% и более достигли 81,6% пациентов. У большинства больных отмечено улучшение показателей углеводного и липидного обмена, вплоть до достижения целевых значений [59].

Т.Ю. Демидова и соавт. (2022) провели рандомизированное исследование по оценке эффективности и безопасности применения препарата Редуксина Форте (фиксированная комбинация сибутрамина и метформина) в сравнении с терапией Редуксином у пациентов с ожирением без нарушений углеводного обмена. В исследование были включены 240 больных с ожирением в возрасте от 18 до 65 лет. В течение 180 дней 120 больных получали Редуксин Форте®, остальные – Редуксин®. Оба препарата были эффективны в отношении нормализации массы тела, уменьшения окружности талии. Тем не менее при сравнительном анализе отмечено некоторое превосходство терапии препаратом Редуксин Форте® в отношении ряда показателей. Так, клинически значимого снижения массы тела на 5% и более к 6-му месяцу лечения в группе, получавшей Редуксин Форте®, достигли 99,15% больных, а в группе, получавшей Редуксин®, – 93,64% (разница была статистически значимой). Доля пациентов, достигших ИМТ <30 кг/м^2, через 6 мес терапии в группе Редуксина Форте составила 61,67%, в группе Редуксина – 46,67% (p=0,0197). Было также отмечено статистически значимое преимущество Редуксина Форте в отношении нормализации показателей липидного спектра. Нежелательные явления на фоне применения обоих препаратов были преходящими и не требовали отмены лечения. В данной работе была доказана эффективность применения Редуксина Форте для фармакотерапии ожирения даже у больных без нарушений углеводного обмен [60].

Безусловно, не все комбинации препаратов для лечения могут быть успешными. В частности, исследования показали, что, несмотря на удовлетворительную переносимость, совместное назначение лираглутида и фентермина, как и совместное применение сибутрамина и орлистата не вносит дополнительного влияния на массу тела и метаболические показатели по сравнению с монотерапией указанными лекарственными средствами [61–63].

Заключение

Ожирение и избыточная масса тела – хроническое заболевание, в связи с чем доступность непрерывной фармакотерапии для пациентов критически важна. В 2023 г. лираглутид был включен в перечень препаратов, которые либо уже находятся в дефектуре, либо в отношении которых есть риск ее возникновения (grls.rosminzdrav.ru). 14 сентября 2023 г. в Российской Федерации зарегистрирован лираглутид 3,0 мг (Энлигрия® ЛП 008822), препарат отечественного производства, что возвращает возможность персонификации терапии пациентов с ожирением и избыточной массой тела. Несмотря на существенные отличия в механизме реализации действия на массу тела, сибутрамин-содержащие препараты и лираглутид обладают сходным спектром влияния на все основные звенья регуляции энергобаланса, как центральные, так и периферические, и оказывают сопоставимые метаболические эффекты. В связи с этим при отмене лираглутида назначение сибутрамин-содержащих препаратов служит логичным вариантом фармакотерапии пациентов с ожирением без декомпенсированных сердечно-сосудистых заболеваний и серьезных сердечно-сосудистых событий в анамнезе. Кроме того, вполне допустимо последовательное назначение препаратов при необходимости длительной терапии, возникновении нежелательных явлений или непереносимости у пациентов без противопоказаний.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Романцова Татьяна Ивановна (Tatiana I. Romantsova) – доктор медицинских наук, профессор кафедры эндокринологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва, Российская Федерация
E-mail: romantsovatatiana@rambler.ru
http://orcid.org/0000-0003-3870-6394

ЛИТЕРАТУРА

1. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H. et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation // Obes. Rev. 2017. Vol. 18, N 7. P. 715–723. DOI: https://doi.org/10.1111/obr.12551

2. Magkos F., Fraterrigo G., Yoshino J. et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity // Cell Metab. 2016. Vol. 23. P. 1–11. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.02.005

3. McGuire M.T., Wing R.R., Hill J.O. The prevalence of weight loss maintenance among American adults // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 1999. Vol. 23. P. 1314–1319. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801075

4. Secher A., Jelsing J., Baquero A.F. et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124, N 10. P. 4473–4488. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI75276

5. Drucker D.J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity // Mol. Metab. 2022. Vol. 57. Article ID 101351. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351

6. Baggio L.L., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight // J. Clin. Invest. 2014. Vol. 124, N 10. P. 4223–4226. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI78371

7. Nonogaki K. The Regulatory role of the central and peripheral serotonin network on feeding signals in metabolic diseases // Int. J. Mol. Sci. 2022. Vol. 23, N 3. P. 1600. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23031600

8. Anderberg R.H., Richard J.E., Eerola K. et al. Glucagon-like peptide 1 and its analogs act in the dorsal raphe and modulate central serotonin to reduce appetite and body weight // Diabetes. 2017. Vol. 66, N 4. P. 1062–1073. DOI: https://doi.org/10.2337/db16-0755

9. Khorassani F.E., Misher A., Garris S. Past and present of antiobesity agents: focus on monoamine modulators // Am.J. Health Syst. Pharm. 2015. Vol. 72, N 9. P. 697–706. DOI: https://doi.org/10.2146/ajhp140034

10. Vardanyan G.S., Harutyunyan H.S., Aghajanov M.I., Vardanyan R.S. Neurochemical regulators of food behavior for pharmacological treatment of obesity: current status and future prospects // Future Med. Chem. 2020. Vol. 12, N 20. P. 1865–1884. DOI: https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0361

11. Bello N.T., Liang N.C. The use of serotonergic drugs to treat obesity – is there any hope? // Drug Des. Devel. Ther. 2011. Vol. 5. P. 95–109. DOI: https://doi.org/10.2147/DDDT.S11859

12. Burke L.K., Heisler L.K. 5-hydroxytryptamine medications for the treatment of obesity // J. Neuroendocrinol. 2015. Vol. 27, N 6. P. 389–398. DOI: https://doi.org/10.1111/jne.12287

13. Kintscher U. Reuptake inhibitors of dopamine, noradrenaline, and serotonin // Appetite Control. Springer, 2012. P. 339–347. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_15

14. Wallace C.W., Fordahl S.C. Obesity and dietary fat influence dopamine neurotransmission: exploring the convergence of metabolic state, physiological stress, and inflammation on dopaminergic control of food intake // Nutr. Res. Rev. 2022. Vol. 35, N 2. P. 236–251. DOI: https://doi.org/10.1017/S0954422421000196

15. Araujo R.J., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis // Curr. Neuropharmacol. 2012. Vol. 10, N 1. P. 49–52. DOI: https://doi.org/10.2174/157015912799362788

16. Jackson H.C., Bearham M.C., Hutchins L.J., Mazurkiewicz S.E., Needham A.M., Heal D.J. Investigation of the mechanisms underlying the hypophagic effects of the 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, sibutramine, in the rat // Br.J. Pharmacol. 1997. Vol. 121, N 8. P. 1613–1618. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701311

17. Grignaschi G., Fanelli E., Scagnol I., Samanin R. Studies on the role of serotonin receptor subtypes in the effect of sibutramine in various feeding paradigms in rats // Br.J. Pharmacol. 1999. Vol. 127, N 5. P. 1190–1194. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702633

18. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346, N 8. P. 591–602. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra012586

19. Williams D.L. The diverse effects of brain glucagon-like peptide 1 receptors on ingestive behaviour // Br.J. Pharmacol. 2022. Vol. 179, N 4. P. 571–583. DOI: https://doi.org/10.1111/bph.15535

20. Farr O.M., Sofopoulos M., Tsoukas M.A. et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial // Diabetologia. 2016. Vol. 59, N 5. P. 954–956.

21. Yee D.M., Leng X., Shenhav A., Braver T.S. Aversive motivation and cognitive control // Neurosci. Biobehav. Rev. 2022. Vol. 133. Article ID 104493. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.016

22. Talbot P.S., Bradley S., Clarke C.P. et al. brain serotonin transporter occupancy by oral sibutramine dosed to steady state: a PET study using 11C-DASB in healthy humans // Neuropsychopharmacology. 2009. Vol. 35, N 3. P. 741–751. DOI: https://doi.org/10.1038/npp.2009.182

23. Fletcher P.C., Napolitano A., Skeggs A. et al. Distinct modulatory effects of satiety and sibutramine on brain responses to food images in humans: a double dissociation across hypothalamus, amygdala, and ventral striatum // J. Neurosci. 2010. Vol. 30, N 43. P. 14 346–14 355. DOI: https://doi.org/10.1523/jneurosci.3323-10.2010

24. Кузнецова П.И., Романцова Т.И., Логвинова О.В., Цветкова Е.С., Кременева Е.И., Трошина Е.А. и др. Функциональная МР-томография головного мозга на фоне медикаментозной коррекции ожирения // Ожирение и метаболизм. 2022. Т. 19, № 1. С. 74–82. DOI: https://doi.org/10.14341/omet12810

25. Hansen H.H., Perens J., Roostalu U., Skytte J.L., Salinas C.G., Barkholt P. et al. Whole-brain activation signatures of weight-lowering drugs // Mol. Metab. 2021. Vol. 47. Article ID 101171. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101171

26. Kanoski S.E., Hayes M.R., Skibicka K.P. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry // Am.J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 2016. Vol. 310, N 10. P. 885–895.

27. Brierley D.I., Holt M.K., Singh A. et al. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating // Nat. Metab. 2021. Vol. 3, N 2. P. 258–273. DOI: https://doi.org/10.1038/s42255-021-00344-4

28. Волкова Г.Е. Пищевое поведение, эмоционально-личностные особенности и медиаторы энергетического обмена у больных ожирением: дис. ... канд. мед. наук. Москва, 2011. 22 с.

29. D'Agostino G., Lyons D., Cristiano C. et al. Nucleus of the solitary tract serotonin 5-HT_{2C} receptors modulate food intake // Cell Metab. 2018. Vol. 28, N 4. P. 619–630.e5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.017

30. Wagner S., Brierley D.I., Leeson-Payne A. et al. Obesity medication lorcaserin activates brainstem GLP-1 neurons to reduce food intake and augments GLP-1 receptor agonist induced appetite suppression // Mol. Metab. 2023. Vol. 68. Article ID 101665. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101665

31. Frassetto S.S., Della Santa Rubio A., Lopes J.J. et al. Locomotor and peripheral effects of sibutramine modulated by 5-HT2 receptors // Can. J. Physiol. Pharmacol. 2006. Vol. 84, N 12. P. 1239–1244. DOI: https://doi.org/10.1139/y06-082

32. Xu J., Chen J.D. Peripheral mechanisms of sibutramine involving proximal gastric motility in dogs // Obesity (Silver Spring). 2006. Vol. 14, N 8. P. 1363–1370. DOI: https://doi.org/10.1038/oby.2006.154 PMID: 16988078.

33. van Can J., Sloth B., Jensen C.B. et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults // Int. J. Obes. (Lond.). 2014. Vol. 38, N 6. P. 784–793. DOI: https://doi.org/10.1038/ijo.2013.162

34. Vazquez Roque M.I., Camilleri M., Clark M.M. et al. Alteration of gastric functions and candidate genes associated with weight reduction in response to sibutramine // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2007. Vol. 5, N 7. P. 829–837. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.037

35. Angelidi A.M., Belanger M.J., Kokkinos A. et al. Novel noninvasive approaches to the treatment of obesity: from pharmacotherapy to gene therapy // Endocr. Rev. 2022. Vol. 43, N 3. P. 507–557. DOI: https://doi.org/10.1210/endrev/bnab034

36. Moreira G.V., Azevedo F.F., Ribeiro L.M., Santos A., Guadagnini D., Gama P. et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice // J. Nutr. Biochem. 2018. Vol. 62. P. 143–154. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.009

37. Zhao L., Qiu Y., Zhang P. et al. Gut microbiota mediates positive effects of liraglutide on dyslipidemia in mice fed a high-fat diet // Front. Nutr. 2022. Vol. 9. Article ID 1048693. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1048693

38. Raineri S., Sherriff J.A., Thompson K.S.J. et al. Pharmacologically induced weight loss is associated with distinct gut microbiome changes in obese rats // BMC Microbiol. 2022. Vol. 22, N 1. P. 91. DOI: https://doi.org/10.1186/s12866-022-02494-1

39. Connoley I.P., Liu Y.-L., Frost I., Reckless I.P., Heal D.J., Stock M.J. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites // Br.J. Pharmacol. 1999. Vol. 126, N 6. P. 1487–1495. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.070244694-1 PMID: 35392807; PMCID: PMC 8988407.

40. Filippatos T.D., Kiortsis D.N., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P., Elisaf M.S. A review of the metabolic effects of sibutramine // Curr. Med. Res. Opin. 2005. Vol. 21, N 3. P. 457–466. DOI: https://doi.org/10.1185/030079905x38132

41. Аметов А.С. Отчет о программе ВЕСНА. Эффективное лечение ожирения – путь борьбы с эпидемией diabetes mellitus // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2013. № 2. С. 12–18.

42. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Стратегия управления ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «ПримаВера» // Ожирение и метаболизм. 2016. Т. 13, № 1. С. 36–44. DOI: https://doi.org/10.14341/omet2016136-44

43. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B. et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial // JAMA. 2015. Vol. 314. P. 687–699.

44. Wadden T.A., Hollander P., Klein S. et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study // Int. J. Obes. (Lond.). 2013. Vol. 37, N 11. P. 1443–1451. DOI: https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120

45. Матвеев Г.А., Голикова Т.И., Васильева А.А., Васильева Е.Ю., Бабенко А.Ю., Шляхто Е.В. Сравнение эффектов терапии ожирения лираглутидом и сибутрамином // Ожирение и метаболизм. 2021. Т. 18, № 2. С. 218–228. DOI: https://doi.org/10.14341/omet12498

46. Hansen G., Jelsing J., Vrang N. Effects of liraglutide and sibutramine on food intake, palatability, body weight and glucose tolerance in the gubra DIO-rats // Acta Pharmacol. Sin. 2012. Vol. 33, N 2. P. 194–200. DOI: https://doi.org/10.1038/aps.2011.168

47. James W.P., Astrup A., Finer N., Hilsted J., Kopelman P., Rössner S. et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance // Lancet. 2000. Vol. 356, N 9248. P. 2119–2125. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03491-7 PMID: 11191537.

48. Бутрова С.А. Сибутрамин в лечении ожирения (по материалам конгресса «Человек и лекарство». Москва, апрель 2001 г.) // РМЖ. 2001. № 9. С. 348.

49. Wharton S., Jacobsen P., Arrone L. Early responders to liraglutide 3.0 mg as adjunct to diet and excercise from the SCALE Maintenance trial // Oral Presentation Number RS 3:3. ECO. 2017.

50. le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K. et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized double-blind trial // Lancet. 2017. Vol. 389, N 10 077. P. 1399–1409. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30069-7

51. Norris S.L., Zhang X., Avenell A., Gregg E., Schmid C.H., Kim C. et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis // Arch. Intern. Med. 2004. Vol. 164, N 13. P. 1395–1404. DOI: https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1395 PMID: 15249348.

52. Дорофеева Л.Г., Котешкова О.М., Анциферов М.Б. Сибутрамин в терапии ожирения у больных сахарным диабетом типа 2 // Фарматека. 2006. № 3 (118).

53. Kolotkin R.L., Gabriel Smolarz B., Meincke H.H., Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity // Clin. Obes. 2018. Vol. 8, N 1. P. 1–10. DOI: https://doi.org/10.1111/cob.12226

54. van Ruiten C.C., Ten Kulve J.S., van Bloemendaal L., Nieuwdorp M., Veltman D.J., Ijzerman R.G. Eating behavior modulates the sensitivity to the central effects of GLP-1 receptor agonist treatment: a secondary analysis of a randomized trial // Psychoneuroendocrinology. 2022. Vol. 137. Article ID 105667. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105667

55. Волкова Г.Е., Романцова Т.И., Вознесенская Т.Г., Роик О.В. Пищевое поведение у пациентов с ожирением // Ожирение и метаболизм. 2007. Т. 4, № 2. С. 17–21. DOI: https://doi.org/10.14341/2071-8713-5158

56. Матвеев Г.А., Бабенко А.Ю. Эффективность применения сибутрамина при различных типах пищевого поведения // Медицинский совет. 2022. № 10. С. 140–147. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-140-147

57. Логвинова О.В., Трошина Е.А. Влияние лираглутида 3,0 мг на характеристики пищевого поведения у пациентов с алиментарным ожирением // Медицинский совет. 2021. № 7. С. 156–164. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-156-164

58. Yerevanian A., Soukas A.A. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss // Curr. Obes. Rep. 2019. Vol. 8, N 2. P. 156–164. DOI: https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3 PMID: 30874963; PMCID: PMC 6520185.

59. Дедов И.И., Романцова Т.И., Шестакова М.В. Рациональный подход к терапии пациентов с СД2 и ожирением: итоги Всероссийской наблюдательной программы «АВРОРА» // Ожирение и метаболизм. 2018. Т. 15, № 4. С. 48–58. DOI: https://doi.org/10.14341/omet10076

60. Демидова Т.Ю., Измайлова М.Я., Ушакова С.Е., Заславская К.Я., Одегова А.А., Попова В.В. и др. Оценка эффективности снижения веса и безопасности применения сибутраминсодержащих лекарственных препаратов у пациентов с алиментарным ожирением // Фармация и фармакология. 2022. Т. 10, № 3. С. 289–304. DOI: https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-3-289-304

61. Tronieri J.S., Wadden T.A., Walsh O.A. et al. Effects of liraglutide plus phentermine in adults with obesity following 1 year of treatment by liraglutide alone: a randomized placebo-controlled pilot trial // Metabolism. 2019. Vol. 96. P. 83–91. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.03.005

62. Wadden T.A., Berkowitz R.I., Womble L.G. et al. Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo-controlled trial // Obes. Res. 2000. Vol. 8, N 6. P. 431–437. DOI: https://doi.org/10.1038/oby.2000.53

63. Sari R., Balci M.K., Cakir M. et al. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women // Endocr. Res. 2004. Vol. 30, N 2. P. 159–167. DOI: https://doi.org/10.1081/erc-200027356

REFERENCES

1. Bray G.A., Kim K.K., Wilding J.P.H., et al. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017; 18 (7): 715–23. DOI: https://doi.org/10.1111/obr.12551

2. Magkos F., Fraterrigo G., Yoshino J., et al. Effects of moderate and subsequent progressive weight loss on metabolic function and adipose tissue biology in humans with obesity. Cell Metab. 2016; 23: 1–11. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.02.005

3. McGuire M.T., Wing R.R., Hill J.O. The prevalence of weight loss maintenance among American adults. Int J Obes Relat Metab Disord. 1999; 23: 1314–9. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0801075

4. Secher A., Jelsing J., Baquero A.F., et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. J Clin Invest. 2014; 124 (10): 4473–88. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI75276

5. Drucker D.J. GLP-1 physiology informs the pharmacotherapy of obesity. Mol Metab. 2022; 57: 101351. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101351

6. Baggio L.L., Drucker D.J. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. J Clin Invest. 2014; 124 (10): 4223–6. DOI: https://doi.org/10.1172/JCI78371

7. Nonogaki K. The Regulatory role of the central and peripheral serotonin network on feeding signals in metabolic diseases. Int J Mol Sci. 2022; 23 (3): 1600. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms23031600

8. Anderberg R.H., Richard J.E., Eerola K., et al. Glucagon-like peptide 1 and its analogs act in the dorsal raphe and modulate central serotonin to reduce appetite and body weight. Diabetes. 2017; 66 (4): 1062–73. DOI: https://doi.org/10.2337/db16-0755

9. Khorassani F.E., Misher A., Garris S. Past and present of antiobesity agents: focus on monoamine modulators. Am J Health Syst Pharm. 2015; 72 (9): 697–706. DOI: https://doi.org/10.2146/ajhp140034

10. Vardanyan G.S., Harutyunyan H.S., Aghajanov M.I., Vardanyan R.S. Neurochemical regulators of food behavior for pharmacological treatment of obesity: current status and future prospects. Future Med Chem. 2020; 12 (20): 1865–84. DOI: https://doi.org/10.4155/fmc-2019-0361

11. Bello N.T., Liang N.C. The use of serotonergic drugs to treat obesity – is there any hope? Drug Des Devel Ther. 2011; 5: 95–109. DOI: https://doi.org/10.2147/DDDT.S11859

12. Burke L.K., Heisler L.K. 5-hydroxytryptamine medications for the treatment of obesity. J Neuroendocrinol. 2015; 27 (6): 389–98. DOI: https://doi.org/10.1111/jne.12287

13. Kintscher U. Reuptake inhibitors of dopamine, noradrenaline, and serotonin. In: Appetite Control. Springer, 2012: 339–47. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_15

14. Wallace C.W., Fordahl S.C. Obesity and dietary fat influence dopamine neurotransmission: exploring the convergence of metabolic state, physiological stress, and inflammation on dopaminergic control of food intake. Nutr Res Rev. 2022; 35 (2): 236–51. DOI: https://doi.org/10.1017/S0954422421000196

15. Araujo R.J., Martel F. Sibutramine effects on central mechanisms regulating energy homeostasis. Curr Neuropharmacol. 2012; 10 (1): 49–52. DOI: https://doi.org/10.2174/157015912799362788

16. Jackson H.C., Bearham M.C., Hutchins L.J., Mazurkiewicz S.E., Needham A.M., Heal D.J. Investigation of the mechanisms underlying the hypophagic effects of the 5-HT and noradrenaline reuptake inhibitor, sibutramine, in the rat. Br J Pharmacol. 1997; 121 (8): 1613–8. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0701311

17. Grignaschi G., Fanelli E., Scagnol I., Samanin R. Studies on the role of serotonin receptor subtypes in the effect of sibutramine in various feeding paradigms in rats. Br J Pharmacol. 1999; 127 (5): 1190–4. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.0702633

18. Yanovski S.Z., Yanovski J.A. Obesity. N Engl J Med. 2002; 346 (8): 591–602. DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMra012586

19. Williams D.L. The diverse effects of brain glucagon-like peptide 1 receptors on ingestive behaviour. Br J Pharmacol. 2022; 179 (4): 571–83. DOI: https://doi.org/10.1111/bph.15535

20. Farr O.M., Sofopoulos M., Tsoukas M.A., et al. GLP-1 receptors exist in the parietal cortex, hypothalamus and medulla of human brains and the GLP-1 analogue liraglutide alters brain activity related to highly desirable food cues in individuals with diabetes: a crossover, randomised, placebo-controlled trial. Diabetologia. 2016; 59 (5): 954–6.

21. Yee D.M., Leng X., Shenhav A., Braver T.S. Aversive motivation and cognitive control. Neurosci Biobehav Rev. 2022; 133: 104493. DOI: https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2021.12.016

22. Talbot P.S., Bradley S., Clarke C.P., et al. brain serotonin transporter occupancy by oral sibutramine dosed to steady state: a PET study using 11C-DASB in healthy humans. Neuropsychopharmacology. 2009; 35 (3): 741–51. DOI: https://doi.org/10.1038/npp.2009.182

23. Fletcher P.C., Napolitano A., Skeggs A., et al. Distinct modulatory effects of satiety and sibutramine on brain responses to food images in humans: a double dissociation across hypothalamus, amygdala, and ventral striatum. J Neurosci. 2010; 30 (43): 14 346–55. DOI: https://doi.org/10.1523/jneurosci.3323-10.2010

24. Kuznetsova P.I., Tanashyan M.M., Romantsova T.I., Tsvetkova E.S., Kremneva E.I., Logvinova O.V., Troshina E.A.. Functional brain MRI in the setting of drug correction of obesity. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2022; 19 (1): 74–82. DOI: https://doi.org/10.14341/omet12810 (in Russian)

25. Hansen H.H., Perens J., Roostalu U., Skytte J.L., Salinas C.G., Barkholt P., et al. Whole-brain activation signatures of weight-lowering drugs. Mol Metab. 2021; 47: 101171. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101171

26. Kanoski S.E., Hayes M.R., Skibicka K.P. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2016; 310 (10): 885–95.

27. Brierley D.I., Holt M.K., Singh A., et al. Central and peripheral GLP-1 systems independently suppress eating. Nat Metab. 2021; 3 (2): 258–73. DOI: https://doi.org/10.1038/s42255-021-00344-4

28. Volkova G.E. Eating behavior, emotional and personal characteristics and mediators of energy metabolism in obese patients. Diss. Moscow, 2011: 22 p. (in Russian)

29. D'Agostino G., Lyons D., Cristiano C., et al. Nucleus of the solitary tract serotonin 5-HT_{2c} receptors modulate food intake. Cell Metab. 2018; 28 (4): 619–30.e5. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.07.017

30. Wagner S., Brierley D.I., Leeson-Payne A., et al. Obesity medication lorcaserin activates brainstem GLP-1 neurons to reduce food intake and augments GLP-1 receptor agonist induced appetite suppression. Mol Metab. 2023; 68: 101665. DOI: https://doi.org/10.1016/j.molmet.2022.101665

31. Frassetto S.S., Della Santa Rubio A., Lopes J.J., et al. Locomotor and peripheral effects of sibutramine modulated by 5-HT2 receptors. Can J Physiol Pharmacol. 2006; 84 (12): 1239–44. DOI: https://doi.org/10.1139/y06-082

32. Xu J., Chen J.D. Peripheral mechanisms of sibutramine involving proximal gastric motility in dogs. Obesity (Silver Spring). 2006; 14 (8): 1363–70. DOI: https://doi.org/10.1038/oby.2006.154 PMID: 16988078.

33. van Can J., Sloth B., Jensen C.B., et al. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. Int J Obes (Lond). 2014; 38 (6): 784–93. DOI: https://doi.org/10.1038/ijo.2013.162

34. Vazquez Roque M.I., Camilleri M., Clark M.M., et al. Alteration of gastric functions and candidate genes associated with weight reduction in response to sibutramine. Clin Gastroenterol Hepatol. 2007; 5 (7): 829–37. DOI: https://doi.org/10.1016/j.cgh.2007.02.037

35. Angelidi A.M., Belanger M.J., Kokkinos A., et al. Novel noninvasive approaches to the treatment of obesity: from pharmacotherapy to gene therapy. Endocr Rev. 2022; 43 (3): 507–57. DOI: https://doi.org/10.1210/endrev/bnab034

36. Moreira G.V., Azevedo F.F., Ribeiro L.M., Santos A., Guadagnini D., Gama P., et al. Liraglutide modulates gut microbiota and reduces NAFLD in obese mice. J Nutr Biochem. 2018; 62: 143–54. DOI: https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2018.07.009

37. Zhao L., Qiu Y., Zhang P., et al. Gut microbiota mediates positive effects of liraglutide on dyslipidemia in mice fed a high-fat diet. Front Nutr. 2022; 9: 1048693. DOI: https://doi.org/10.3389/fnut.2022.1048693

38. Raineri S., Sherriff J.A., Thompson K.S.J., et al. Pharmacologically induced weight loss is associated with distinct gut microbiome changes in obese rats. BMC Microbiol. 2022; 22 (1): 91. DOI: https://doi.org/10.1186/s12866-022-02494-1

39. Connoley I.P., Liu Y.-L., Frost I., Reckless I.P., Heal D.J., Stock M.J. Thermogenic effects of sibutramine and its metabolites. Br J Pharmacol. 1999; 126 (6): 1487–95. DOI: https://doi.org/10.1038/sj.bjp.070244694-1 PMID: 35392807; PMCID: PMC 8988407.

40. Filippatos T.D., Kiortsis D.N., Liberopoulos E.N., Mikhailidis D.P., Elisaf M.S. A review of the metabolic effects of sibutramine. Curr Med Res Opin. 2005; 21 (3): 457–66. DOI: https://doi.org/10.1185/030079905x38132

41. Ametov A.S. Report on the SPRING program. Effective treatment of obesity is the way to combat the diabetes mellitus epidemic. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2013; (2): 12–8. (in Russian)

42. Dedov I.I., Melnichenko G.A., Romantsova T.I The strategy of obesity management: the results of All-Russian observational program "Primavera". Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2016; 13 (1): 36–44. DOI: https://doi.org/10.14341/omet2016136-44 (in Russian)

43. Davies M.J., Bergenstal R., Bode B., et al. Efficacy of liraglutide for weight loss among patients with type 2 diabetes: the SCALE diabetes randomized clinical trial. JAMA. 2015; 314: 687–99.

44. Wadden T.A., Hollander P., Klein S., et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. Int J Obes (Lond). 2013; 37 (11): 1443–51. DOI: https://doi.org/10.1038/ijo.2013.120

45. Matveev G.A., Golikova T.I., Vasileva A.A., Vasilieva E.V., Babenko A.Y., Shlyakhto E.V. Comparison of the effects of liraglutide and sibutramine in obese patients. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2021; 18 (2): 218–28. DOI: https://doi.org/10.14341/omet12498 (in Russian)

46. Hansen G., Jelsing J., Vrang N. Effects of liraglutide and sibutramine on food intake, palatability, body weight and glucose tolerance in the gubra DIO-rats. Acta Pharmacol Sin. 2012; 33 (2): 194–200. DOI: https://doi.org/10.1038/aps.2011.168

47. James W.P., Astrup A., Finer N., Hilsted J., Kopelman P., Rössner S., et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance. Lancet. 2000; 356 (9248): 2119–25. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(00)03491-7 PMID: 11191537.

48. Butrova S.A. Sibutramine in the treatment of obesity (based on materials from the congress "Man and Medicine". Moscow, April 2001).RMZh [Russian Medical Journal]. 2001; (9): 348. (in Russian)

49. Wharton S., Jacobsen P., Arrone L. Early responders to liraglutide 3.0 mg as adjunct to diet and excercise from the SCALE Maintenance trial. In: Oral Presentation Number RS 3:3. ECO. 2017.

50. le Roux C.W., Astrup A., Fujioka K., et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomized double-blind trial. Lancet. 2017; 389 (10 077): 1399–409. DOI: https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)30069-7

51. Norris S.L., Zhang X., Avenell A., Gregg E., Schmid C.H., Kim C., et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. Arch Intern Med. 2004; 164 (13): 1395–404. DOI: https://doi.org/10.1001/archinte.164.13.1395 PMID: 15249348.

52. Dorofeeva L.G., Koteshkova O.M., Antsiferov M.B. Sibutramine in the treatment of obesity in patients with type 2 diabetes mellitus. Farmateka [Pharmateca]. 2006; 3 (118). (in Russian)

53. Kolotkin R.L., Gabriel Smolarz B., Meincke H.H., Fujioka K. Improvements in health-related quality of life over 3 years with liraglutide 3.0 mg compared with placebo in participants with overweight or obesity. Clin Obes. 2018; 8 (1): 1–10. DOI: https://doi.org/10.1111/cob.12226

54. van Ruiten C.C., Ten Kulve J.S., van Bloemendaal L., Nieuwdorp M., Veltman D.J., Ijzerman R.G. Eating behavior modulates the sensitivity to the central effects of GLP-1 receptor agonist treatment: a secondary analysis of a randomized trial. Psychoneuroendocrinology. 2022; 137: 105667. DOI: https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2022.105667

55. Volkova G.E., Romantsova T.I., Voznesenskaya T.G., Roik O.V. Eating behavior in obese patients. Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2007; 4 (2): 17–21. DOI: https://doi.org/10.14341/2071-8713-5158 (in Russian)

56. Matveev G.A., Babenko A. Yu. Efficacy of sibutramine in different types of eating behavior in obese patients. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2022; (10): 140–7. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-10-140-147 (in Russian)

57. Logvinova O.V., Troshina E.A. Effect of liraglutide 3.0 mg on eating behavior in patients with obesity. Meditsinskiy sovet [Medical Council]. 2021; (7): 156–64. DOI: https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-7-156-164

58. Yerevanian A., Soukas A.A. Metformin: mechanisms in human obesity and weight loss. Curr Obes Rep. 2019; 8 (2): 156–64. DOI: https://doi.org/10.1007/s13679-019-00335-3 PMID: 30874963; PMCID: PMC 6520185.

59. Dedov I.I., Romantsova T.I., Shestakova M.V. Rational approach to patients treatment with type 2 diabetes and obesity: results of the All-Russian observational program "AURORA". Ozhirenie i metabolism [Obesity and Metabolism]. 2018; 15 (4): 48–58. DOI: https://doi.org/10.14341/omet10076 (in Russian)

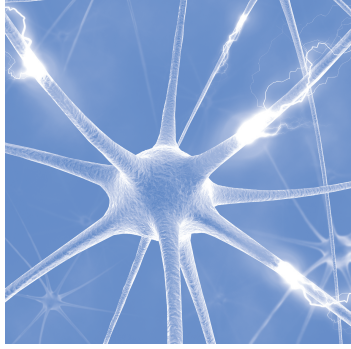
60. Demidova T. Yu., Izmailova M.Y., Ushakova S.E., Zaslavskaya K.Y., Odegova A.A., Popova V.V., Nevretdinova M.E., Bely P.A. Evaluation of weight reduction efficacy and safety of sibutramin-containing drugs in patients with alimentary obesity. Farmatsiya i farmakologiya [Pharmacy and Pharmacology]. 2022; 10 (3): 289–304. DOI: https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-3-289-304

61. Tronieri J.S., Wadden T.A., Walsh O.A., et al. Effects of liraglutide plus phentermine in adults with obesity following 1 year of treatment by liraglutide alone: a randomized placebo-controlled pilot trial. Metabolism. 2019; 96: 83–91. DOI: https://doi.org/10.1016/j.metabol.2019.03.005

62. Wadden T.A., Berkowitz R.I., Womble L.G., et al. Effects of sibutramine plus orlistat in obese women following 1 year of treatment by sibutramine alone: a placebo-controlled trial. Obes Res. 2000; 8 (6): 431–7. DOI: https://doi.org/10.1038/oby.2000.53

63. Sari R., Balci M.K., Cakir M., et al. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. Endocr Res. 2004; 30 (2): 159–67. DOI: https://doi.org/10.1081/erc-200027356

АНАЛИТИЧЕСКИЕ ОБЗОРЫ



Патология щитовидной железы у женщин с синдромом поликистозных яичников

Гродницкая Е.Э.

Медицинский научно-образовательный центр, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова», 119192, г. Москва, Российская Федерация

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) и гипотиреоз – самые частые эндокринопатии у женщин. Заболевания щитовидной железы, главным образом аутоиммунный тиреоидит (АИТ), и СПКЯ тесно взаимосвязаны, по данным исследований, свидетельствующих о высокой распространенности АИТ у женщин с СПКЯ в сравнении с группой контроля. Однако механизм этой взаимосвязи остается не вполне ясным. Безусловно, генетическая предрасположенность играет в ней большую роль. Тем не менее точно эти генетические нарушения пока не установлены. Одновременное наличие СПКЯ и АИТ может затруднять диагностику и ухудшать состояние женщины, усугубляя метаболические и репродуктивные нарушения. Следовательно, скрининг заболеваний щитовидной железы у пациенток с СПКЯ следует проводить даже при отсутствии симптомов.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников; щитовидная железа; гипотиреоз; аутоиммунный тиреоидит; женщины

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Гродницкая Е.Э. Патология щитовидной железы у женщин с синдромом поликистозных яичников // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2023. Т. 12, № 4. С. 132–136. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-132-136
Статья поступила в редакцию 10.10.2023. **Принята в печать** 20.11.2023.

Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome patients

Grodnitskaya E.E.

Medical Centre, Lomonosov Moscow State University, 119192, Moscow, Russian Federation

Polycystic ovary syndrome (PCOS) and hypothyroidism are some of the most common endocrinopathies seen in females. Thyroid disorders, especially Hashimoto's thyroiditis (HT), and polycystic ovary syndrome (PCOS) are closely associated, based on a number of studies showing a significantly higher prevalence of HT in women with PCOS than in controls. However, the mechanisms of this association are not as clear. Certainly, genetic susceptibility contributes an important part to the development of HT and PCOS. However, a common genetic background has not yet been established. Harmful metabolic and reproductive effects were shown to be more pronounced in women with HT and PCOS when compared with women with HT alone or with controls. Combination of this disorders may make diagnosis difficult. Clinicians need to focus onthe screening of the thyroid disordersin PCOS women even in the absence of there symptoms.

Keywords: polycystic ovary syndrome; thyroid; hypothyroidism; Hashimoto's thyroiditis; women

Funding. The study had no sponsor support.
Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

For citation: Grodnitskaya E.E. Thyroid disorders in polycystic ovary syndrome patients. Endokrinologiya: novosti, mneniya, obuchenie [Endocrinology: News, Opinions, Training]. 2023; 12 (4): 132–6. DOI: https://doi.org/10.33029/2304-9529-2023-12-4-132-136 (in Russian)
Received 10.10.2023. **Accepted** 20.11.2023.

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – самое частое эндокринное заболевание у женщин репродуктивного возраста. В метаанализе исследований частота этого заболевания, диагностированного согласно общепринятым в настоящее время Роттердамским критериям ESHRE/ASRM[1], составила 12% [1]. СПКЯ является самой частой причиной бесплодия, а риск невынашивания беременности у этих пациенток выше в сравнении с таковым у их здоровых сверстниц. Тиреоидная дисфункция также является одним из самых распространенных видов эндокринной патологии и ассоциирована с репродуктивными нарушениями. СПКЯ до настоящего времени остается диагнозом исключения, и в соответствии с критериями ESHRE/ASRM, а также согласно Международному руководству по оценке и ведению СПКЯ для его установления необходимо исключение других эндокринных нарушений, имеющих сходную клиническую картину, в том числе заболеваний щитовидной железы [2].

В исследованиях на животных было показано, что все рецепторы, задействованные в работе гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной системы, включая тиреотропин-рилизинг гормон, тиреотропный гормон (ТТГ) и тиреоидные гормоны, присутствуют в матке макак [3]. У женщин с гипертиреозом отмечают более высокие уровни глобулина, связывающего половые гормоны, эстрадиола, тестостерона, андростендиона, фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов в сравнении с их сверстницами с эутиреозом [4]. Кроме того, гипертиреоз ассоциирован с нерегулярными менструальными циклами [5]. У женщин с гипотиреозом определяли более низкие уровни глобулина, связывающего половые гормоны, эстрадиола, тестостерона и андростендиона. Концентрация пролактина при этом может быть увеличена в связи с повышением секреции тиреотропин-рилизинг-гормона. Уровни ФСГ и ЛГ были нормальными [4, 5]. Гипотиреоз может быть ассоциирован с формированием кист яичника [6]. У свиней при гипотиреозе зарегистрировано увеличение чувствительности к гонадотропинам, что вызывало гипертрофию яичников и формирование множественных фолликулярных кист [7]. Гипотиреоз может приводить к овариальной дисфункции, обильным и нерегулярным менструациям, прорывным кровотечениям, уменьшению толщины эндометрия [8].

Вероятность сочетания у молодой женщины СПКЯ и диффузного токсического зоба низкая ввиду того, что распространенность последнего мала. По данным крупнейшего эпидемиологического исследования в США National Healthand Nutrition Examination Survey (NHANES), включившего 17 000 женщин в репродуктивном возрасте, около 3% демонстрировали уровень ТТГ ниже 0,4 мМЕ/л [9]. Гипотиреоз в популяции встречается чаще.

АИТ – одно из самых распространенных эндокринных заболеваний и самых частых причин гипотиреоза. Им страдают 5–20% женщин репродуктивного возраста [10]. Многие симптомы СПКЯ и АИТ схожи: нарушения менструального цикла, бесплодие, ожирение, дислипидемия и проявления инсулинорезистентности. Кроме того, по данным метаанализов, при этих заболеваниях увеличивается риск невынашивания беременности и преждевременных родов [11, 12]. По данным метаанализа 13 исследований, включившего 1210 женщин с СПКЯ и 987, не страдающих этим заболеванием, существует значимая ассоциация между СПКЯ и вероятностью АИТ [отношение шансов (ОШ) 3,27, 95% доверительный интервал (ДИ) 2,32–4,63], а распространенность АИТ у женщин с СПКЯ варьирует от 18 до 40% в зависимости от критериев диагностики СПКЯ и этнической принадлежности. После географической стратификации более высокий риск АИТ отмечен у азиаток (ОШ 4,56, 95% ДИ 2,47–8,43), европеек (ОШ 3,27, 95% ДИ 2,07–5,15) и южноамериканок (ОШ 1,86, 95% ДИ 1,05–3,29) [13]. Хотя патофизиологическая связь между этими заболеваниями на сегодняшний день четко не установлена, во многих исследованиях уже получены данные о потенциальной ассоциации различных гормональных, метаболических, генетических и иммунологических факторов с повышенным риском АИТ у женщин с СПКЯ.

Концентрации различных аутоиммунных антител, таких как антинуклеарные, антигладкомышечные, антигистоновые, антител к двухцепочечной дезоксирибонуклеиновой кислоте (ДНК) выше у пациенток с СПКЯ [14]. При этом в ряде исследований было выявлено увеличение количества именно факторов, связанных со щитовидной железой (антител к тиреопероксидазе, тиреоглобулину и ТТГ), нежели со неспецифическими факторами [15].

Предрасположенность как к АИТ, так и к СПКЯ по отдельности более чем в 70% случаев может быть обусловлена генетическими факторами, некоторые из них могут быть общими для этих заболеваний и являться ключом к их связи [16]. Полиморфизм гена фибриллина 3-го типа (*FBN 3*) может быть вовлечен в патогенез как СПКЯ, так и АИТ, за счет влияния на активность трансформирующего фактора роста β (TGFβ – от англ. Transforming Growth Factor β), которая регулируется фибриллинами. Фибриллины, кроме основной структурообразующей функции в качестве микрофибриллярного компонента внеклеточного матрикса, связывая TGFβ, регулируют его биодоступность и тем самым активацию.

TGFβ проявляет 3 основных типа биологической активности:

- ингибирует пролиферацию большинства клеток, но может стимулировать рост некоторых мезенхимальных клеток;
- оказывает иммуносупрессивный эффект;
- усиливает формирование межклеточного матрикса.

Члены суперсемейства TGFβ, такие как ингибины, активины и антимюллеров гормон, играют роль в патогенезе СПКЯ [16]. *FBN 3* экспрессируется в тканях плода, в частности в яичниках. После I триместра гестации экспрессия *FBN 3* в строме фетального яичника прекращается. Поскольку *FBN 3* оказывает эффекты, регулируя активность TGFβ, который участвует в формировании и функционировании стромы яичника во время развития плода, этот факт может быть аргументом в пользу гипотезы о потенциальном внутриутробном происхождении СПКЯ [17].

[1] *ESHRE (European Society of Human Reproduction) – Роттердамское европейское общество репродукции человека. ASRM (от англ. American Society for Reproductive Medicine) – Американское общество репродуктивной медицины.*

Кроме того, при гипотиреозе в исходе АИТ обнаружены более низкие уровни $TGF\beta_1$ в сравнении со здоровыми, которые не повышались на фоне терапии левотироксином натрия, что указывает на их связь именно с АИТ, нежели с гипотиреозом как таковым [18]. TGFβ играет ключевую роль в механизмах иммунной супрессии, индуцируя экспрессию транскрипционного фактора *FOXP3*+ (forkhead box P3), служащего главным регулятором активности Т-регуляторных лимфоцитов (Tregs) [16]. Также выявлена ассоциация характерного варианта 3'-UTR rs1038426 гена рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона с изменениями секреции инсулина и чувствительности к нему периферических тканей у женщин с СПКЯ, так же как и с нарушениями функции щитовидной железы. Это может свидетельствовать о том, что данный генетический вариант рецептора гонадотропин-рилизинг-гормона играет роль в развитии СПКЯ и дисфункции щитовидной железы, с ним ассоциированной [19].

CYP1B1 ассоциирован с СПКЯ и кодирует фермент, катализирующий трансформацию эстрогенов в 4-гидроксиэстрон. Его полиморфизм *L432V* (rs1056836) ассоциирован с концентрациями общего и свободного тироксина, а также свободного трийодтиронина, что может свидетельствовать о связи СПКЯ и функции щитовидной железы [20]. В последние годы появляется все больше данных о роли некодирующих РНК в развитии различных заболеваний. Дифференциально экспрессируемые микроРНК и длинные некодирующие РНК идентифицированы как при СПКЯ, так и при АИТ. Показано, что некодирующие РНК вовлечены в генерацию и дифференцировку Т-клеток, так же как несколько некодирующих РНК участвуют в регуляции сигнального пути TGFβ [21].

Во многих исследованиях показано, что частота аутоиммунных заболеваний у женщин с СПКЯ увеличена [22]. Эти заболевания встречаются примерно у 8% индивидуумов в популяции, из которых 78% составляют женщины [23]. Предполагают, что эстрогены способствуют развитию аутоиммунных заболеваний, оказывая пролиферативное действие на В-лимфоциты, так же как Т-клетки и макрофаги [24].

Роль вилочковой железы (тимуса) в регуляции иммунной системы и развитии аутоиммунитета хорошо известна. Поддержание самотолерантности и предотвращение аутоиммунности обеспечены двумя основными механизмами. Во-первых, это центральная иммунная толерантность с удалением в тимусе аутореактивных Т-лимфоцитов. Во-вторых, периферическая иммунная толерантность, основную роль в которой играют Tregs. Основная часть этих клеток формируется в тимусе и оказывает подавляющее действие на иммунную систему, предотвращая чрезмерный иммунный ответ на всех этапах его развития [16].

Роль эстроген-индуцированного нарушения работы иммунной системы была показана в ряде исследований на животных. Инъекции эстрогенов самкам мышей до достижения ими 10-дневного возраста, когда тимус находится на финальной стадии его развития, приводили к ановуляции и развитию фолликулярных кист в яичниках [25]. Влияние эстрогенов на тимус также изучали как у самок мышей с интактной вилочковой железой, продемонстрировавших развитие фолликулярных кист, так и у животных после удаления тимуса до их введения с последующим замещением тимоцитами от взрослых особей. В последнем случае, когда эстрогены не могли влиять на тимус во время его развития, а взрослые тимоциты вводили после их назначения, процесс овуляции не нарушался, и фолликулярные кисты в яичниках не появлялись. Кроме того, у мышей с интактной вилочковой железой после введения эстрогенов появлялось меньшее количество тимоцитов в сравнении с группой контроля [26]. Снижение или отсутствие Tregs при повреждении тимуса эстрогенами может быть предпосылкой для появления фолликулярных кист, что служит аргументом в пользу аутоиммунной теории этиологии СПКЯ.

Женщины с СПКЯ обычно имеют соотносимые уровни эстрогенов, более высокое содержание тестостерона и более низкое количество прогестерона в сравнении с их сверстницами без СПКЯ. У женщин с ановуляторными циклами уровень прогестерона очень низкий и, следовательно, повышено соотношение эстрогены/прогестерон. По этой причине их предрасположенность к аутоиммунным заболеваниям, вероятно, увеличивается из-за стимулирующего действия эстрогенов на иммунную систему. Избыток андрогенов мог бы оказать протективное действие в отношении аутоиммунных заболеваний, однако их уровень у женщин с СПКЯ ниже в сравнении со здоровыми мужчинами и, вероятно, недостаточно высок для предотвращения аутоиммунности [27]. Кроме того, андрогены трансформируются в эстрогены при участии фермента ароматазы. В нескольких исследованиях было убедительно показано ускоренное опосредованное ароматазой превращение андрогенов в метаболиты эстрогенов в периферических тканях, пораженных иммунными/воспалительными реакциями, как у мужчин, так и у женщин [28]. Таким образом, дисбаланс между эстрогенами, прогестероном и андрогенами может способствовать возникновению АИТ.

Учитывая эту гипотезу и выделение различных фенотипов СПКЯ, самой высокой его распространенности следует ожидать в первую очередь у женщин с неандрогенным фенотипом, далее при классическом фенотипе с ановуляцией и гиперандрогенией, в то время как наименьшая заболеваемость должна быть при овуляторном фенотипе. Однако эту гипотезу еще только предстоит подтвердить.

Ожирение, чаще встречающееся у женщин с СПКЯ, в сравнении с их здоровыми сверстницами ассоциировано с инсулинорезистентностью и увеличением концентрации провоспалительных маркеров. Это, по-видимому, приводит к относительной недостаточности трийодтиронина и повышению уровня ТТГ за счет снижения активности дейодиназы 2-го типа на уровне гипофиза [29]. Увеличение количества ТТГ через ТТГ-рецепторы адипоцитов индуцирует их пролиферацию. Лептин, гормон, образующийся в основном в адипоцитах, участвует в регуляции энергетического баланса, ингибируя или стимулируя чувство голода. Увеличение его уровня у пациентов с ожирением также теоретически приводит к увеличению секреции тиреотропин-рилизинг-гормона через янус-киназу 2 (JAK2)/трансдуктор и активатор транскрипции 3 (STAT3). Лептин также модулирует аутоиммуннитет, стимулируя эффекторные Т-клетки и подавляя регуляторные Т-клетки [30].

Витамин D оказывает протективное действие в отношении аутоиммунных заболеваний, а недостаточное его потребление ассоциировано с более высокой частотой аутоиммунных расстройств. Витамин D действует через свой рецептор VDR, который экспрессируется в самых разных тканях, в том числе на

лимфоцитах, моноцитах и дендритных клетках. Он увеличивает толерогенность дендритных клеток, что способствует генерации ими CD 4+CD 25+FOXP3+Tregs с супрессивной активностью для увеличения периферической толерантности. Полиморфизм *VDR*, а также полиморфизм гена *CYP27B1*, кодирующего фермент, катализирующий превращение 25-гидроксивитамина D [25(OH) D] в физиологически активный D-гормон, 1,25-дигидроксивитамин D [1,25(OH)2D], ассоциированы с АИТ. В конечном итоге дефицит витамина D связан с более выраженной степенью аутоиммунного процесса в щитовидной железе и тиреоидной дисфункции [16].

У женщин с СПКЯ отмечают более низкие уровни витамина D в сравнении с их здоровыми сверстницами. При этом низкое количество витамина D ассоциировано с ожирением и нарушениями углеводного обмена. Во многих исследованиях было показано, что витамин D может влиять на сигнальный путь антимюллерова гормона, чувствительность к ФСГ и секрецию прогестерона к клетках гранулезы, что указывает на его возможную роль в развитии фолликулов в яичнике и их лютеинизацию. В клетках лютеинизированной гранулезы витамин D снижает экспрессию как рецепторов антимюллерова гормона, так и рецепторов ФСГ. После селекции доминантного фолликула в поздней фолликулярной фазе он становится менее зависим от ФСГ и более зависим от ЛГ, после чего происходит окончательное созревание и овуляция [31].

СПКЯ – лидирующая причина бесплодия. Также это заболевание связано с высоким риском невынашивания беременности, причем этот риск ассоциирован с инсулинорезистентностью [32]. Носительство антитиреоидных антител чаще встречается у субфертильных женщин и женщин с привычным невынашиванием беременности [33, 34]. Манифестный гипотиреоз негативно влияет на фертильность, в то время как роль субклинического гипотиреоза в реализации репродуктивной функции только предстоит выяснить [35].

Метаболические риски при АИТ и СПКЯ схожи: увеличение индекса массы тела, нарушения углеводного и липидного обмена. Они более выражены при некомпенсированном манифестном и субклиническом гипотиреозе в сравнении с медикаментозно компенсированным. Таким образом, они связаны именно с тиреоидной дисфункцией. При этом комбинация гипотиреоза, как субклинического, так и манифестного, и даже эутиреоза с верхненормальными значениями ТТГ с СПКЯ ассоциирована с более выраженными метаболическими нарушениями, нежели эти состояния каждое в отдельности [16].

Таким образом, заболевания щитовидной железы и нарушение ее функционирования, в частности АИТ и гипотиреоз, чаще встречаются у женщин с СПКЯ в сравнении с их здоровыми сверстницами. Ввиду схожести многих симптомов этих заболеваний с признаками СПКЯ одновременное их наличие может затруднять диагностику и ухудшать состояние женщины, усугубляя метаболические и репродуктивные нарушения. Следовательно, скрининг функции щитовидной железы у пациенток с СПКЯ следует проводить даже при отсутствии симптомов ее нарушения.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРЕ

Гродницкая Елена Эдуардовна (Elena E. Grodnitskaya) – кандидат медицинских наук, врач – акушер-гинеколог, Медицинский научно-образовательный центр МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Российская Федерация
E-mail: elena1778@mail.ru
https://orcid.org/0000-0002-3464-6761

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Skiba M.A., Islam R.M., Bell R.J., Davis S.R. Understanding variation in prevalence estimates of polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. Hum Reprod Update. 2018; 24 (6): 694–709.
2. Teede H.J., Tay C.T., Laven J.J.E., et al. International PCOS Network. Recommendations from the 2023 international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2023; 189 (2): G43–64.
3. Hulchiy M., Zhang H., Cline J.M., et al. Receptors for thyrotropin-releasing hormones, thyroid-stimulating hormones, and thyroid hormones in the macaque uterus: effects of long-term sex hormones treatment. Menopause. 2012; 19: 1253–9.
4. Palomba S., Colombo C., Busnelli A., et al. Polycystic ovary syndrome and thyroid disorder: a comprehensive narrative review of the literature. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1251866.
5. Fan H., Ren Q., Sheng Z., et al. The role of the thyroid in polycystic ovary syndrome. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1242050.
6. Tresa A., Rema P., Suchetha S., et al. Hypothyroidism presenting as ovarian cysts – a case series. Indian J Surg Oncol. 2021; 12 (suppl 2): 343–7.
7. Fitko R., Kucharski J., Szlezyngier B. The importance of thyroid hormone in experimental ovarian cyst formation in gilts. Anim Reprod Sci. 1995; 39: 159–68.
8. Saei Ghare Naz M., Rostami Dovom M., Ramezani Tehrani F. The menstrual disturbances in endocrine disorders: a narrative review. Int J Endocrinol Metab. 2020; 18 (4): 106694.
9. Hollowell J.G., Staehling N.W., Flanders W.D., et al. Serum TSH, T4, and thyroid antibodies in the United States population (1988 to 1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 489–99.
10. Artini P.G., Uccelli A., Papini F., et al. Infertility and pregnancy loss in euthyroid women with thyroid autoimmunity. Gynecol Endocrinol. 2013; 29 (1): 36–41.
11. Xie J., Jiang L., Sadhukhan A., et al. Effect of antithyroid antibodies on women with recurrent miscarriage: a meta-analysis. Am J Reprod Immunol. 2020; 83 (6): e13238.
12. Consortium on Thyroid and Pregnancy – Study Group on Preterm Birth. Association of thyroid function test abnormalities and thyroid autoimmunity with preterm birth: a systematic review and meta-analysis. JAMA. 2019; 322 (7): 632–41.
13. Romitti M., Fabris V.C., Ziegelmann P.K., et al. Association between PCOS and autoimmune thyroid disease: a systematic review and meta-analysis. Endocr Connect. 2018; 7 (11): 1158–67.
14. Mobeen H., Afzal N., Kashif M. Polycystic ovary syndrome may be an autoimmune disorder. Scientifica (Cairo). 2016; 2016: 4071735.
15. Petrikova J., Lazurova I., Dravecka I., et al. The prevalence of non organ specific and thyroid autoimmunity in patients with polycystic ovary syndrome. Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub. 2015; 159: 302–6.
16. Gaberšček S., Zaletel K., Schwetz V., et al. Mechanisms in endocrinology: thyroid and polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol. 2015; 172 (1): R 9–21.
17. Hatzirodos N., Bayne R.A., Irving-Rodgers H.F., et al. Linkage of regulators of TGF-β activity in the fetal ovary to polycystic ovary syndrome. FASEB J. 2011; 25 (7): 2256–65.
18. Akinci B., Comlekci A., Yener S., et al. Hashimoto's thyroiditis, but not treatment of hypothyroidism, is associated with altered TGF-b1 levels. Arch Med Res. 2008; 39: 397–401.
19. Li Q., Yang G., Wang Y., et al. Common genetic variation in the 3'-untranslated region of gonadotropin-releasing hormone receptor regulates gene expression in cella and is associated with thyroid function, insulin secretion as well as insulin sensitivity in polycystic ovary syndrome patients. Hum Genet. 2011; 129: 553–61.
20. Zou S., Sang Q., Wang H., et al. Common genetic variation in CYP1B 1 is associated with concentrations of T4, FT3 and fT4 in the sera of polycystic ovary syndrome patients. Mol Biol Rep. 2013; 40: 3315–20.
21. Zeber-Lubecka N., Hennig E.E. Genetic susceptibility to joint occurrence of polycystic ovary syndrome and Hashimoto's thyroiditis: how far is our understanding? Front Immunol. 2021; 12: 606–20.

22. Hu C., Pang B., Ma Z., Yi H. Immunophenotypic profiles in polycystic ovary syndrome. Mediators Inflamm. 2020; 2020: 5894768.
23. Fairweather D., Rose N.R. Women and autoimmune diseases. Emerg Infect Dis. 2004; 10: 2005–11.
24. Singla R., Gupta Y., Khemani M., Aggarwal S. Thyroid disorders and polycystic ovary syndrome: an emerging relationship. Indian J Endocrinol Metab. 2015; 19: 25–29.
25. Chapman J.C., Kunaporn S., Shah S. et al. The differential effect of injecting estradiol-17b, testosterone, and hydrocortisone during the immune adaptive period on the fertility of female mice. Am J Reprod Immunol. 2001; 46: 288–97.
26. Chapman J.C., Min S.H., Freeh S.M., Michael S.D. The estrogen-injected female mouse: new insight into the etiology of PCOS. Reprod Biol Endocrinol. 2009; 7: 47.
27. Singh J., Wong H., Ahluwalia N., et al. Metabolic, hormonal, immunologic, and genetic factors associated with the incidence of thyroid disorders in polycystic ovarian syndrome patients. Cureus. 2020; 12 (11): e11681.
28. Iwasa A., Arakaki R., Honma N., et al. Aromatase controls Sjögren syndrome-like lesions through monocyte chemotactic protein-1 in target organ and adipose tissue-associated macrophages. Am J Pathol. 2015; 185 (1): 151–61.
29. Muscogiuri G., Sorice G.P., Mezza T., et al. High-normal TSH values in obesity: is it insulin resistance or adipose tissue's guilt? Obesity. 2013; 21: 101–6.
30. Kwiat V.R., Reis G., Valera I.C., Parvatiyar K., Parvatiyar M.S. Autoimmunity as a sequela to obesity and systemic inflammation. Front Physiol. 2022; 13: 887702.
31. Morgante G., Darino I., Spanò A., et al. PCOS physiopathology and vitamin d deficiency: biological insights and perspectives for treatment. J Clin Med. 2022; 11 (15): 4509.
32. ESHRE Guideline Group on RPL; Bender Atik R., Christiansen O.B., Elson J., et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss: an update in 2022. Hum Reprod Open. 2023; 2023 (1): hoad002.
33. Tańska K., Gietka-Czernel M., Glinicki P., Kozakowski J. Thyroid autoimmunity and its negative impact on female fertility and maternal pregnancy outcomes. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 13: 1049665.
34. van den Boogaard E., Vissenberg R., Land J.A., et al. Significance of (sub) clinical thyroid dysfunction and thyroid autoimmunity before conception and in early pregnancy: a systematic review. Hum Reprod Update. 2016; 22 (4): 532–3.
35. Poppe K., Bisschop P., Fugazzola L., et al. 2021 European Thyroid Association guideline on thyroid disorders prior to and during assisted reproduction. Eur Thyroid J. 2021; 9 (6): 281–95.

LEAP2 связан с кардиометаболическими маркерами, но не изменяется при сахароснижающей терапии у людей с предиабетом

DOI: https://doi.org/10.1152/ajpendo.00023.2023

Цель – изучить, связан ли экспрессируемый печенью антимикробный пептид 2 в плазме натощак (FP-LEAP2) с маркерами предрасположенности к кардиометаболическим заболеваниям в когорте пациентов с предиабетом и избыточной массой тела/ожирением, а также влияет ли сахароснижающая терапия на уровни FP-LEAP2.

В анализ были включены данные 115 человек с предиабетом [гемоглобин A1c (HbA1c) 39–47 ммоль/моль, 5,7–6,4%] и избыточной массой тела/ожирением [индекс массы тела (ИМТ) ≥25 кг/м^2] из рандомизированного контролируемого исследования. Изменения уровней FP-LEAP2 оценивали в зависимости от лечения дапаглифлозином (10 мг 1 раз в день), метформином (1700 мг в день) или интервальными тренировками (5 дней в неделю по 30 мин) по сравнению с контрольной группой (привычный образ жизни) после 6 и 13 нед лечения. Уровни FP-LEAP2 были положительно связаны [стандартизированный коэффициент (95% ДИ)]: ИМТ 0,22 (0,03–0,41), *p*=0,027; масса тела 0,27 (0,06–0,48), *p*=0,013; жировая масса 0,2 (0,00–0,4), *p*=0,048; тощая масса 0,47 (0,13–0,8), *p*=0,008; HbA1c 0,35 (0,17–0,53), *p*<0,001; глюкоза плазмы натощак (ГПН) 0,32 (0,12–0,51), *p*=0,001; инсулин сыворотки натощак 0,28 (0,09–0,47), *p*=0,005; общий холестерин 0,19 (0,01–0,38), *p*=0,043; триглицериды 0,31 (0,13–0,5), *p*<0,001; трансаминазы и индекс стеатоза печени (стандартизованные коэффициенты 0,23–0,32), все *p*<0,020. Уровни FP-LEAP2 были обратно пропорциональны чувствительности к инсулину [-0,22 (от -0,41 до -0,03), *p*=0,022] и функции почек [расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) -0,34 (от -0,56 до -0,12), *p*=0,003]. Уровни FP-LEAP2 не были связаны с распределением жира или его процентным содержанием в организме, глюкагоном натощак, глюкозой после нагрузки глюкозой, функцией β-клеток или липопротеинами низкой плотности. Лечение не было связано с изменениями FP-LEAP2. FP-LEAP2 связан с массой тела, нарушением чувствительности к инсулину, ферментами печени и функцией почек. Полученные результаты подчеркивают важность изучения LEAP2 при ожирении, сахарном диабете 2-го типа и неалкогольной жировой болезни печени. В изученной популяции метформин, дапаглифлозин или физические упражнения не влияли на FP-LEAP2.

Ключевые слова:
LEAP2; сахароснижающая терапия; кардиометаболический риск; ожирение; предиабет

Источник:
Byberg S., Blond M.B., Holm S., Amadid H., et al. LEAP2 is associated with cardiometabolic markers but is unchanged by antidiabetic treatment in people with prediabetes. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2023; 325 (3): E 244–51.

PMID: 37436962.

Тирзепатид 1 раз в неделю для лечения ожирения у людей с сахарным диабетом 2 типа (SURMOUNT-2): двойное слепое рандомизированное многоцентровое плацебо-контролируемое исследование III фазы

DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01200-X

Снижение массы тела имеет важное значение для улучшения показателей здоровья людей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа (СД2). Авторы оценили эффективность и безопасность тирзепатида, агониста рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида и глюкагоноподобного пептида-1, по сравнению с плацебо для контроля массы тела у людей с ожирением и СД2.

Материал и методы. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование III фазы проводили в 7 странах. Взрослые (возраст ≥18 лет) с индексом массы тела (ИМТ) 27 кг/м^2 или выше и гликированным гемоглобином (HbA1c) 7–10% (53–86 ммоль/моль) были рандомизированы (1:1:1) с использованием случайной последовательности, сгенерированной компьютером через валидизированную интерактивную систему веб-ответов, для получения тирзепатида подкожно 1 раз в неделю (10 или 15 мг) или плацебо в течение 72 нед. Для всех участников, исследователей и спонсоров назначенное лечение было замаскировано. Первичными конечными точками были процентное изменение массы тела по сравнению с исходным уровнем и снижение массы тела на 5% или более. При оценке режима лечения оценивали эффекты независимо от прекращения или начала дополнительной сахароснижающей терапии. Конечные точки эффективности и безопасности были проанализированы с использованием данных всех случайно выбранных участников (ITT-популяция).

Результаты. С 29 марта 2021 г. по 10 апреля 2023 г. из 1514 взрослых, которые соответствуют критериям включения, 938 [средний возраст 54,2 года (стандартное отклонение – СО 10,6), 476

Источник:
Garvey W.T., Frias J.P., Jastreboff A.M., le Roux C.W., et al. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity in people with type 2 diabetes (SURMOUNT-2): a double-blind, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2023; 402 (10402): 613–26.

PMID: 37385275.

(51%) были женщинами, 710 (76%) – белокожими, 561 (60%) – латиноамериканцами] были рандомизированы и получили по крайней мере одну дозу тирзепатида 10 мг (*n*=312), 15 мг (*n*=311) или плацебо (*n*=315). Исходная средняя масса тела составляла 100,7 кг (СО 21,1), ИМТ 36,1 кг/м^2 (СО 6,6) и HbA1c 8,02% [СО 0,89; 64,1 ммоль/моль (СО 9,7)]. Среднее изменение массы тела по методу наименьших квадратов на 72-й неделе при приеме тирзепатида в дозе 10 и 15 мг составило -12,8% [стандартная ошибка – standard error (SE) 0,6] и -14,7% (0,5) соответственно и -3,2% (0,5) с плацебо, в результате разница между лечением и плацебо составила -9,6 процентного пункта [95% доверительный интервал (ДИ) от -11,1 до -8,1] с тирзепатидом 10 мг и -11,6 процентного пункта (от -13,0 до -10,1) с тирзепатидом 15 мг (для всех результатов p<0,0001). Из группы тирзепатида по сравнению с плацебо больше участников достигли порога снижения массы тела на 5% или выше (79–83 против 32%). Наиболее частые нежелательные явления при приеме тирзепатида были связаны с желудочно-кишечным трактом, включая тошноту, диарею и рвоту, и в основном имели легкую или умеренную степень тяжести, при этом лишь немногие нежелательные явления приводили к прекращению лечения (<5%). О серьезных нежелательных явлениях сообщили всего 68 (7%) участников, а в группе, принимавшей тирзепатид в дозе 10 мг, произошло 2 случая смерти, однако, по мнению исследователя, они не связаны с исследуемым лечением.

Заключение. В этом 72-недельном исследовании у взрослых с ожирением и СД2 тирзепатид в дозе 10 и 15 мг один раз в неделю обеспечивал существенное и клинически значимое снижение массы тела с профилем безопасности, который был аналогичен другим методам инкретин-терапии ожирения.

Регистрационные данные исследования. Исследование зарегистрировано на сайте ClinicalTrials.gov, NCT04657003.

Финансирование. Eli Lilly and Company.

© Elsevier Ltd., 2023. Все права защищены.

Ключевые слова:
С-пептид; группирование; инсулин гларгин; рандомизированное клиническое исследование; сахарный диабет 2-го типа

Источник:
Landgraf W., Bigot G., Frier B.M., Bolli G.B., Owens D.R. Response to insulin glargine 100 U/mL treatment in newly-defined subgroups of type 2 diabetes: Post hoc pooled analysis of insulin-naïve participants from nine randomised clinical trials. Prim Care Diabetes. 2023; 17 (4): 379–85.

PMID: 37142540.

ОТВЕТ НА ЛЕЧЕНИЕ ИНСУЛИНОМ ГЛАРГИН 100 ЕД/МЛ В НОВЫХ ПОДГРУППАХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: СВОДНЫЙ POST-HOC АНАЛИЗ УЧАСТНИКОВ, РАНЕЕ НЕ ПРИНИМАВШИХ ИНСУЛИН, ИЗ 9 РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ

DOI: https://doi.org/10.1016/j.pcd.2023.04.010

Цели: оценить результаты лечения инсулином гларгин 100 ЕД/мл (IGlar-100) в новых подгруппах участников с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материал и методы. Из 9 рандомизированных клинических исследований участники с СД2, ранее не принимавшие инсулин (*n*=2684) и начавшие лечение IGlar-100, были объединены и распределены по подгруппам: «Умеренный возрастной диабет (MARD)», «Умеренный диабет, связанный с ожирением (MOD)», «Тяжелый инсулинорезистентный диабет (SIRD)» и «Тяжелый инсулинодефицитный диабет (SIDD)» в зависимости от возраста начала диабета, исходного уровня гликированного гемоглобина (HbA1c), индекса массы тела (ИМТ) и С-пептида натощак с использованием ближайшего центроида с учетом пола. HbA1c, глюкоза плазмы крови натощак (ГПН), гипогликемия, доза инсулина и масса тела анализировались исходно и через 24 нед.

Результаты. Распределение по подгруппам составило: MARD 15,3% (*n*=411), MOD 39,8% (*n*=1067), SIRD 10,5% (*n*=283), SIDD 34,4% (*n*=923). Снижение по сравнению с исходным уровнем HbA1c 8,0–9,6% скорректировано по методу наименьших квадратов через 24 нед и было одинаковым между подгруппами (1,4–1,5%). В подгруппе SIDD уровня HbA1c <7,0% [отношение шансов (ОШ) 0,40; 0,29; 0,55] достигали реже, чем в MARD. Хотя максимальная доза IGlar-100 (0,36 ЕД/кг) в MARD была ниже, чем в других подгруппах (0,46–0,50 ЕД/кг), она имела самый высокий риск гипогликемии. В SIRD был самый низкий риск гипогликемии, а в SIDD наблюдался наибольший прирост массы тела.

Заключение. IGlar-100 снижал гликемию одинаково во всех подгруппах с СД2, но уровень гликемического контроля, доза инсулина и риск гипогликемии различались между подгруппами.

© 2023. Опубликовано Elsevier Ltd. Все права защищены.

ЕЖЕДНЕВНЫЙ ПРОТИВ ЕЖЕМЕСЯЧНОГО ПЕРОРАЛЬНОГО ПРИЕМА ВИТАМИНА D_3 ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ЕГО СИМПТОМАТИЧЕСКОГО ДЕФИЦИТА У МЛАДЕНЦЕВ: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: https://doi.org/10.1515/jpem-2023-0146

Ключевые слова: младенчество; пероральные добавки; рандомизированное контролируемое исследование; рахит; дефицит витамина D

Источник: Gora A., Singh P., Debnath E., Malhotra R.K., Seth A. Daily vs. monthly oral vitamin D 3 for treatment of symptomatic vitamin D deficiency in infants: a randomized controlled trial. J Pediatr Endocrinol Metab. 2023; 36 (7): 683–91.

PMID: 37192500.

Цели: сравнить эффективность и безопасность ежедневного или ежемесячного перорального приема витамина D_3 при лечении его симптоматического дефицита у младенцев.

Материал и методы. 90 младенцев с симптоматическим дефицитом витамина D были рандомизированы в группы ежедневного (D) (*n*=46) и болюсного (B) (*n*=44) перорального приема витамина D_3 ежедневно (2000 МЕ/день) или болюсно (60 000 МЕ/мес) на 3 мес. Младенцы обеих групп ежедневно получали кальций по 50 мг/кг в сутки перорально. Исходно, затем на 4-й и 12-й неделе у них оценивали уровень кальция (Ca), фосфора (P), щелочной фосфатазы (ЩФ), 25-гидроксихолекальциферола [25(OH)D], паратиреоидного гормона (ПТГ), соотношение кальций/креатинин в моче и рентгенологические показатели. После 12 нед была возможность оценить эффективность и безопасность обеих схем у 78 участников.

Результаты. Оба режима лечения привели к статистически значимому повышению уровней Ca и P и снижению уровней ЩФ и ПТГ от исходного уровня к 4-й и 12-й неделям без каких-либо различий между группами. У участников в группе D средний уровень 25(OH)D был статистически значимо выше по сравнению с группой B на 4-й неделе (группа D – 130,89±43,43 нмоль/л, группа B – 108,25±32,40 нмоль/л; *p*=0,012) и на 12-й неделе (группа D – 193,69±32,47 нмоль/л, группа B – 153,85±33,60 нмоль/л; *p*<0,001). У 8 участников [группа D – 6/41 (14,6%); группа B – 2/37 (5,4%), *p*=0,268] развилась легкая бессимптомная гиперкальциемия без гиперкальциурии на 12-й неделе, которая спонтанно скорректировалась в течение 1 нед.

Заключение. Пероральный прием витамина D_3 как ежедневно, так и ежемесячно в эквивалентных дозах эффективен и безопасен для лечения его симптоматического дефицита у младенцев.

© 2023 Walter de Gruyter GmbH, Берлин/Бостон.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ СВЕРХБЫСТРОГО ИНСУЛИНА ЛИЗПРО ПРИ ЛЕЧЕНИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ КОНТРОЛИРУЕМОЕ КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112138-20230220-00098

Источник: Chen S., Zhou J., Lu J.Y., Bao Y.Q., et al. [Efficacy and safety of ultra rapid lispro in the treatment of type 2 diabetes mellitus: a randomized controlled clinical trial]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi. 2023; 62 (9): 1093–101. Chinese.

PMID: 37650183.

Цель – оценить и сравнить эффективность и безопасность сверхбыстрого инсулина лизпро (URLi) и хумалога (HL) при лечении сахарного диабета 2-го типа.

Методы. Было проведено международное многоцентровое двойное слепое рандомизированное контролируемое исследование. С мая 2019 г. по январь 2021 г. в исследование был включен 481 пациент с сахарным диабетом 2-го типа с плохим гликемическим контролем и на инсулинотерапии не менее 90 дней. Эти пациенты были отобраны из 34 исследовательских центров Китая, включая Шестую больницу при Шанхайском университете Цзяо Тун. Их распределили либо в группу URLi (*n*=319), либо в группу HL (*n*=162) с использованием стратифицированной блокированной рандомизации. Первичной конечной точкой было изменение уровня HbA1c по сравнению с исходным уровнем после 26 нед лечения. Вторичные конечные точки включали долю пациентов, у которых уровень HbA1c достиг <7,0 и ≤6,5% после 26 нед лечения; уровни глюкозы через 1 ч (1hPG) или через 2 ч (2hPG) после приема пищи во время теста на толерантность к смешанной пище (Mixed meal tolerance test, MMTT) на 26-й неделе, а также параметры безопасности. Непрерывные переменные сравнивали с использованием смешанной модели повторных измерений или ковариационного анализа, а качественные переменные сравнивали с использованием логистической регрессии либо точного критерия Фишера.

Результаты. Данные, полученные в китайской подгруппе, показали, что не было статистически значимых различий между группами URLi и HL с точки зрения процента участников мужского пола [56,1% (179/319) и 56,2% (91/162); *p*=0,990], возраста (59,5±8,4 и 59,6±9,3 года; *p*=0,839) и других исходных характеристик. Что касается изменения HbA1c относительно исходного уровня, группа

URLi не уступала группе HL (–0,59±0,05% против –0,66±0,06%; *p*=0,312). Не было статистически значимых различий между группами по доле пациентов, достигших HbA1c<7,0% [47,3% (138/292) против 45,2% (70/155); *p*=0,907] и ≤6,5% [27,7% (81/292) против 27,7% (43/155); *p*=0,816]. Колебания 1hPG [(6,20±0,21) против (6,90±0,25) ммоль/л; *p*=0,001] и 2hPG [(8,10±0,27) против (9,30±0,31) ммоль/л; *p*<0,001] были меньше в группе URLi, чем в группе HL, со статистически значимыми различиями. При оценке безопасности между группами URLi и HL не было статистически значимых различий в проценте участников, сообщивших о нежелательных явлениях, возникших в ходе лечения [49,8% (159/319) против 50,0% (81/162); *p*=1,000]. Частота ночной гипогликемии была ниже в группе URLi, чем в группе HL, со статистически значимыми различиями [(0,53±0,10) против (0,89±0,16) событий на пациенто-год; *p*=0,040].

Заключение. При хорошем гликемическом контроле URLi не уступал HL по снижению уровня HbA1c и превосходил HL по контролю постпрандиальных колебаний уровня глюкозы. Также частота и степень ночных гипогликемий были ниже в группе URLi, чем в группе HL.

ДЕТЕРМИНАНТЫ УСТОЙЧИВОЙ СТАБИЛИЗАЦИИ ФУНКЦИИ β-КЛЕТОК ПОСЛЕ КРАТКОСРОЧНОЙ ТЕРАПИИ ИНСУЛИНОМ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

DOI: https://doi.org/10.1038/s41467-023-40287-w

При недавно выявленном сахарном диабете 2-го типа стратегия «индукции» с помощью кратковременной интенсифицированной инсулинотерапии с последующей «поддержкой» метформином может стабилизировать функцию β-клеток поджелудочной железы у некоторых пациентов, но не у всех. Таким образом, мы стремились выяснить факторы, определяющие устойчивую стабилизацию функции β-клеток. В этом вторичном анализе ClinicalTrials.Gov NCT02192424 взрослые с продолжительностью диабета ≤5 лет были рандомизированы на 3-недельную индукционную инсулинотерапию (гларгин/лизпро) с последующим переходом на поддерживающую терапию метформином либо с периодическими 2-недельными курсами инсулинотерапии каждые 3 мес в течение 2 лет, либо без них. Устойчивая стабилизация (улучшение функции β-клеток через 2 года по сравнению с исходной) была достигнута у 55 из 99 участников. Независимыми предикторами устойчивой стабилизации были изменение функции β-клеток во время индукционной терапии и изменения печеночной инсулинорезистентности и уровня аланинаминотрансферазы во время поддерживающей терапии. Таким образом, первоначальная обратимость дисфункции β-клеток во время индукционной терапии и последующее сохранение чувствительности печени к инсулину во время поддерживающей терапии связаны с устойчивой стабилизацией функции β-клеток после кратковременной инсулинотерапии и приема метформина.

Регистрационные данные исследования: ClinicalTrials.Gov NCT02192424.

© 2023. Автор(-ы).

Источник:
Retnakaran R., Pu J., Emery A., Harris S.B., et al. Determinants of sustained stabilization of beta-cell function following short-term insulin therapy in type 2 diabetes. Nat Commun. 2023; 14 (1): 4514.
PMID: 37500612.

ТРОЙНОЙ АГОНИСТ РЕЦЕПТОРОВ РЕТАТРУТИД ПРИ ОЖИРЕНИИ: ИССЛЕДОВАНИЕ II ФАЗЫ

DOI: https://doi.org/10.1056/NEJMoa2301972

Ретатрутид (LY 3437943) является агонистом рецепторов глюкозозависимого инсулинотропного полипептида, глюкагоноподобного пептида-1 и глюкагона. Его зависимость «доза–реакция» в отношении побочных эффектов, безопасности и эффективности при лечении ожирения неизвестна.

Материал и методы. Авторы провели двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование фазы 2 с участием взрослых, у которых индекс массы тела (ИМТ) 30 кг/м^2 или выше либо ИМТ от 27 до 30 кг/м^2 с по крайней мере одним заболеванием, связанным с избыточной массой тела. Участники были случайным образом распределены в соотношении 2:1:1:1:1:2:2 для получения ретатрутида подкожно [1 мг, 4 мг (начальная доза 2 мг), 4 мг (начальная доза 4 мг), 8 мг (начальная доза 2 мг), 8 мг (начальная доза 4 мг) или 12 мг (начальная доза 2 мг)] или плацебо один раз в неделю в течение 48 нед. Первичной конечной точкой было процентное изменение массы тела от исходного уровня до 24 нед. Вторичные конечные точки включали процентное

Источник:
Jastreboff A.M., Kaplan L.M., Frías J.P., Wu Q., et al. Triple-hormone-receptor agonist retatrutide for obesity – A phase 2 trial. N Engl J Med. 2023; 389 (6): 514–26.
PMID: 37366315.

изменение массы тела от исходного уровня до 48 нед и снижение массы тела на 5% и более, 10% и более или 15% и более. Кроме того, в исследовании оценивали безопасность.

Результаты. В исследование включили 338 взрослых, в том числе 51,8% мужчин. Среднее процентное изменение массы тела по методу наименьших квадратов на 24-й неделе в группах ретатрутида составило -7,2% в группе 1 мг, -12,9% в комбинированной группе 4 мг, -17,3% в комбинированной группе 8 мг, и -17,5% в группе 12 мг по сравнению с -1,6% в группе плацебо. Через 48 нед среднее процентное изменение по методу наименьших квадратов в группах ретатрутида составило -8,7% в группе 1 мг, -17,1% в комбинированной группе 4 мг, -22,8% в комбинированной группе 8 мг и -24,2% в группе 12 мг по сравнению с -2,1% в группе плацебо. Через 48 нед снижение массы тела на 5% и более, 10% и более и 15% и более произошло у 92, 75 и 60% соответственно в группе 4 мг; 100, 91 и 75% в группе 8 мг; 100, 93 и 83% в группе 12 мг; 27, 9 и 2% в группе плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями в группах ретатрутида были желудочно-кишечные расстройства; они были дозозависимыми, в основном имели легкую или умеренную степень тяжести и частично смягчались при более низкой начальной дозе (2 против 4 мг). Дозозависимое увеличение частоты сердечных сокращений достигло пика через 24 нед, а затем снизилось.

Заключение. У взрослых с ожирением лечение ретатрутидом в течение 48 нед приводило к существенному снижению массы тела.

Финансирование. Исследование проведено при финансовой поддержке Eli Lilly; номер ClinicalTrials.gov: NCT04881760.

© 2023 Медицинское общество Массачусетса.

ИСХОДНЫЕ ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ФАКТОРЫ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В ОТВЕТ НА КРАТКОСРОЧНУЮ ИНСУЛИНОТЕРАПИЮ: КЛЮЧЕВАЯ РОЛЬ ФУНКЦИИ β-КЛЕТОК

DOI: https://doi.org/10.1111/dom.15073

Ключевые слова: функция β-клеток; инсулин; чувствительность к инсулину; ремиссия; сахарный диабет 2-го типа

Источник: Retnakaran R., Pu J., Emery A., Kramer C.K., Zinman B. Baseline determinants of remission of type 2 diabetes in response to short-term insulin-based therapy: The pivotal role of beta-cell function. Diabetes Obes Metab. 202; 25 (9): 2473–81.

PMID: 37380623.

Цель – определить исходные определяющие факторы ремиссии сахарного диабета в ответ на краткосрочную инсулинотерапию.

Материал и методы. В этом исследовании взрослые пациенты с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) продолжительностью менее 7 лет были рандомизированы на 8-недельное лечение (а) инсулином гларгин, (б) гларгин + лизпро 3 раза в день или (в) гларгин+ эксенатид 2 раза в день с последующим 12-недельным периодом «вымывания» препарата, что позволило оценить ремиссию (определяемую как HbA1c <6,5% после ≥3 мес без сахароснижающей терапии). Исходно, через 8 нед и после «вымывания» функцию β-клеток оценивали с помощью четырех показателей: индекса чувствительности к секреции инсулина-2 (ISSI-2), инсулиногенного индекса/гомеостатической модели оценки инсулинорезистентности (HOMA-IR), ΔС-пептид$_{0–120}$/Δглюкоза$_{0–120}$×индекс Мацуда и Δскорость секреции инсулина (ISR)$_{0–120}$/Δглюкоза$_{0–120}$×индекс Мацуда.

Результаты. Ремиссия диабета была достигнута у 31 (34,4%) из 90 участников. Те, у кого наступила ремиссия, имели более низкий уровень HbA1c (p<0,001) и лучшую функцию β-клеток исходно (все 4 показателя p≤0,01) по сравнению с другими участниками. Группы с ремиссией и без нее в остальном не отличались по исходной чувствительности/резистентности к инсулину (индекс Мацуда, HOMA-IR), индексу массы тела, продолжительности диабета, сахароснижающей терапии до начала исследования или назначенной инсулинотерапии во время исследования. При анализе логистической регрессии каждый исходный показатель функции β-клеток оказался значимым предиктором ремиссии [log ISSI-2: скорректированное отношение шансов 4,41 (95% доверительный интервал 1,71–11,34); log инсулиногенного индекса/HOMA-IR: 2,21 (1,26–3,89); log ΔС-пептид$_{0–120}$/Δглюкоза$_{0–120}$×индекс Мацуда: 1,62 (1,00–2,64); log ΔISR$_{0–120}$/Δглюкоза$_{0–120}$×индекс Мацуда: 1,87 (1,09–3,23)]. Аналогичным образом более высокий исходный терциль ISSI-2 был предиктором более длительного отсутствия рецидива после прекращения инсулинотерапии (логарифмический ранг p=0,029).

Заключение. Функция β-клеток является ведущим исходным патофизиологическим фактором, определяющим вероятность достижения ремиссии сахарного диабета в ответ на краткосрочную инсулинотерапию.

© 2023 John Wiley & Sons Ltd.

КОМБИНИРОВАННАЯ САХАРОСНИЖАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПИОГЛИТАЗОНОМ ИЛИ ГЛИМЕПИРИДОМ В СОЧЕТАНИИ С МЕТФОРМИНОМ НА ОСИ AGE-RAGE: РАНДОМИЗИРОВАННОЕ ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

DOI: https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1163554

Соотношение конечных продуктов гликирования (AGE) и растворимых форм рецепторов с конечными продуктами гликирования (s-RAGE) было предложено в качестве маркера риска почечных и сердечно-сосудистых заболеваний.

Цель исследования – оценить влияние двух разных пероральных сахароснижающих препаратов при сахарном диабете на соотношение AGE/s-RAGE в течение 5-летнего периода наблюдения.

Материал и методы. 73 пациента с сахарным диабетом 2-го типа были рандомизированы в группу медикаментозной терапии пиоглитазоном или глимепиридом в сочетании с метформином. Каждого участника оценивали исходно и через 5 лет лечения.

Результаты. В обеих группах уровни s-RAGE существенно не различались, в то время как уровни AGE и AGE/s-RAGE через 5 лет были значительно снижены по сравнению с исходными уровнями. Как в группе пиоглитазона, так и в группе глимепирида наблюдались значительные различия (Δ – разница между 5 годами лечения и исходными данными) для AGE (Δ= -21,1±13,4 мкг/мл, p<0,001 для пиоглитазона; Δ= -14,4±11,4 мкг/мл, p<0,001 для глимепирида) и AGE/s-RAGE (Δ= -0,037±0,022 мкг/пг, p<0,001 для пиоглитазона; Δ= -0,024±0,020 мкг/пг, p<0,001 для глимепирида), что позволяет предположить среднее снижение показателей более чем на 50% при обоих вариантах лечения. Пиоглитазон был более эффективен, чем глимепирид, в снижении соотношения AGE/s-RAGE после 5 лет терапии.

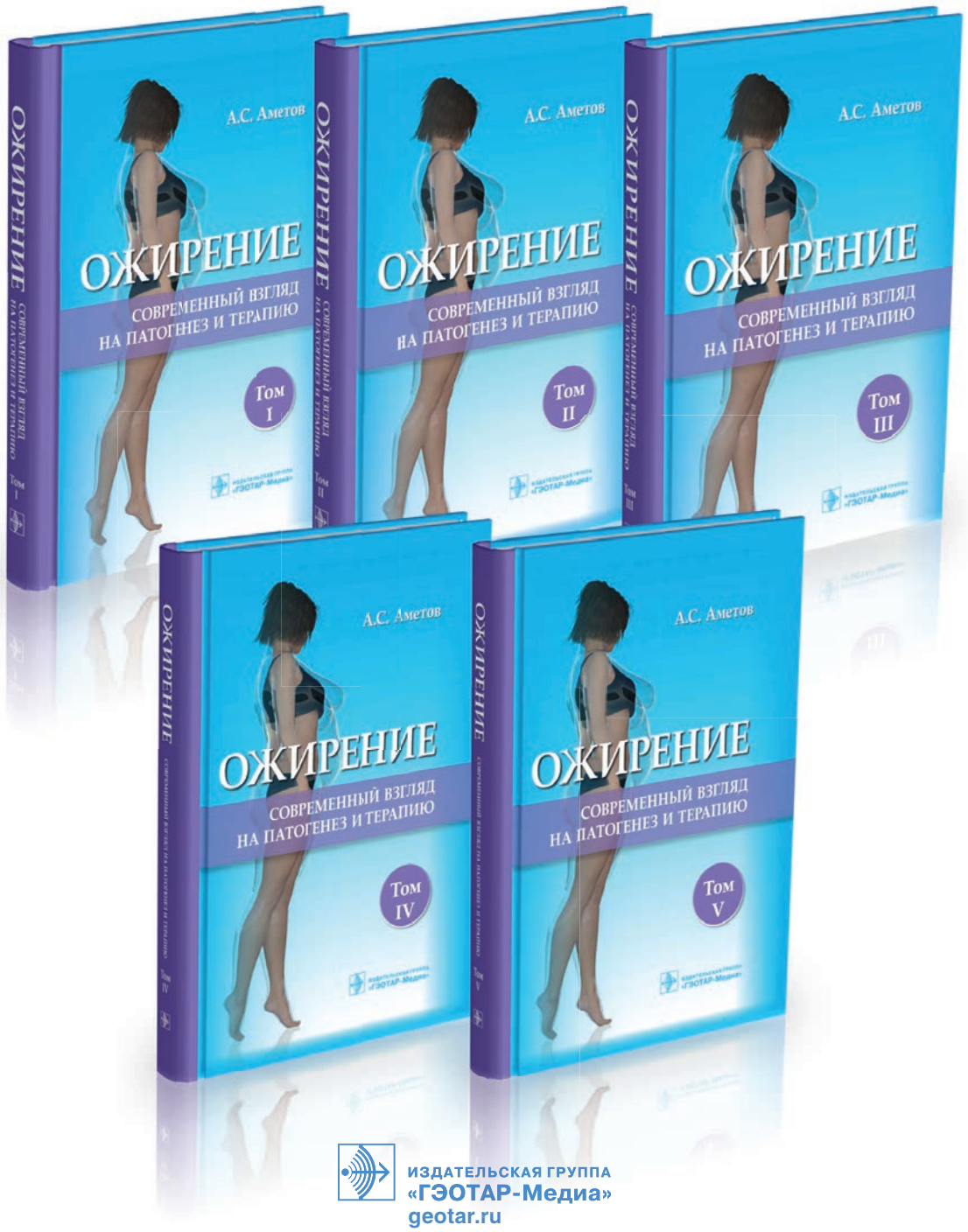
Заключение. Эти данные могут помочь объяснить преимущества пероральной сахароснижающей терапии в отношении снижения сердечно-сосудистого риска, о чем свидетельствуют различия в соотношении AGE/s-RAGE – биохимическом маркере эндотелиальной функции; в частности, лечение пиоглитазоном, по-видимому, дает больший долгосрочный эффект по оси AGE-RAGE.

© 2023 Ragazzi, Burlina, Cosma, Chilelli, Lapolla and Sartore.

Ключевые слова:
AGEs; конечные продукты гликирования; глимепирид; пиоглитазон; s-RAGE; сахарный диабет 2-го типа

Источник:
Ragazzi E., Burlina S., Cosma C., Chilelli N.C., et al. Anti-diabetic combination therapy with pioglitazone or glimepiride added to metformin on the AGE-RAGE axis: a randomized prospective study. Front Endocrinol (Lausanne). 2023; 14: 1163554.

PMID: 37635976.



ИЗДАТЕЛЬСКАЯ ГРУППА
«ГЭОТАР-Медиа»
geotar.ru

Аметов А.С. и др. Ожирение. Современный взгляд на патогенез и терапию. В 5 томах.

- В учебном пособии представлены современные и актуальные сведения о происхождении и функционировании жировой ткани, а также роль и место в общем энергетическом, или метаболическом, гомеостазе.
- Издание адресовано врачам, обучающимся в системе последипломного образования, а также врачам-специалистам, занимающимся диагностикой и лечением ожирения.

Где купить книгу

medknigaservis.ru — Интернет-магазин «Медкнигасервис»: бесплатный номер телефона 8-800-555-999-2

Магазин в Москве

м. «Новокузнецкая», м. «Третьяковская»
ул. Садовническая, д. 13, стр. 11
тел. +7 (495) 921-39-07, доб. 602, 603