

Влияние андроген депривационной терапии на параметры углеводного обмена и амбулаторный гликемический профиль

Е.Ю. Грицкевич^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0086-869X, genyan.7@mail.ru

Д.В. Скуридина¹, ORCID: 0000-0002-6899-4457

С.Н. Переходов², ORCID: 0000-0002-6276-2305, s.perekhodov@bk.ru

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Городская клиническая больница имени В.П. Демикова; 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4

Резюме

Введение. Андроген-депривационная терапия, используемая для лечения рака предстательной железы, приводит к метаболическим нарушениям, в т. ч. нарушениям углеводного обмена. Сроки развития и особенности этих изменений изучены недостаточно. Расширение возможностей оценки гликемии позволяют детализировать информацию о характере и тенденциях этих изменений.

Цель исследования. Изучение влияния длительной АДТ агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона ЛГРГ (агонисты ЛГРГ) на параметры углеводного обмена и амбулаторный гликемический профиль у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование включено 99 пациентов с МР РПЖ, получающих АДТ агонистами ЛГРГ. Исследование уровней глюкозы плазмы натощак, гликированного гемоглобина выполнялись в динамике — исходно, через 3, 6 и 12 мес. АДТ. Был рекомендован постоянный самоконтроль гликемии с применением портативных глюкометров (Контур плюс, Асцензия). Десяти пациентам с выявленным повышением гликемии на фоне АДТ были установлены системы Flash-мониторинга глюкозы (FreeStyle Libre), позволяющие получить данные АГП.

Результаты и обсуждение. Длительная АДТ у пациентов с МР РПЖ, независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ, сопровождалась ранним, прогрессирующим ухудшением всех показателей углеводного обмена с существенным увеличением доли пациентов с преддиабетическими значениями ГПН до 66% согласно критериям ADA. Выявлено, что 12-месячная АДТ изменяет АГП и сопровождается нарушением гликемии натощак, увеличением площади под кривой и уровней постпрандиальной гликемии, повышением вариабельности гликемии с увеличением индекса CONGA до 6,817 ($p < 0,001$).

Заключение. АДТ агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ сопровождается предрасположенностью к ранним нарушениям углеводного обмена с высоким риском быстрого развития преддиабета независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ, а АГП пациентов характеризуется возрастанием суммарной суточной гликемической нагрузки, вариабельности гликемии.

Ключевые слова: амбулаторный гликемический профиль, андроген-депривационная терапия, ранние нарушения углеводного обмена, вариабельность гликемии

Для цитирования: Грицкевич Е.Ю., Скуридина Д.В., Переходов С.Н. Влияние андроген-депривационной терапии на параметры углеводного обмена и амбулаторный гликемический профиль. *Медицинский совет.* 2021;(7):172–182. doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-172-182.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Influence of androgen deprivation therapy on glucose metabolism and ambulatory glucose profile

Elena Yu. Grickevich^{1✉}, ORCID: 0000-0002-0086-869X, genyan.7@mail.ru

Daria V. Skuridina¹, ORCID: 0000-0002-6899-4457

Sergey N. Perekhodov², ORCID: 0000-0002-6276-2305, s.perekhodov@bk.ru

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

² Demikhov City Clinical Hospital; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia

Abstract

Introduction. Androgen deprivation, used to treat prostate cancer, leads to metabolic disorders, including glucose metabolism disorders. The timing of development and the characteristics of these changes have not been sufficiently studied. The expansion of the possibilities for assessing glycemia makes it possible to obtain changes in glucose.

Objective. To study the dynamics of the effect of long-term androgen-deprivation therapy with gonadotropin-releasing hormone agonists (GnRH agonists) on the parameters of glucose metabolism and ambulatory glucose profile in patients with locally advanced prostate cancer (La PCa).

Materials and methods. The study included 99 patients with La PCa receiving androgen deprivation therapy (ADT) with (GnRH agonists) for at least 12 months. The study of fasting plasma glucose (FPG) and glycated hemoglobin (HbA1c) levels was performed at baseline, after 3, 6 and 12 months of ADT, and constant self-monitoring of glycemia was recommended using portable glucometers. Flash glucose monitoring systems (FreeStyle Libre) were installed in ten patients with a detected increase in glycemia on the background of ADT, allowing them to obtain data on the ambulatory glucose profile (AGP).

Results and discussion. Long-term ADT in patients with La PCa, regardless of baseline age, BMI, WC, was accompanied by an early, progressive deterioration in parameters of glucose metabolism. The proportion of patients with prediabetic FPG values after 12 months becomes 66% according to ADA criteria. We found that 12-month ADT changes the AGP: an increase area under the curve and postprandial glycemic levels, an increase in blood glucose variability with an increase in the CONGA index to 6.817 ($p < 0.001$).

Conclusion. ADT by GnRH agonists in patients with La PCa is accompanied by a predisposition to early disorders of glucose metabolism with a high risk of rapid development of prediabetes regardless of baseline age, BMI, and WC. The AGP of patients is characterized by an increase in the total glycemic load, and glycemic variability.

Keywords: androgen deprivation therapy, early disorders of glucose metabolism, ambulatory glucose profile, blood glucose variability

For citation: Grickevich E.Yu., Skuridina D.V., Perekhodov S.N. Influence of androgen deprivation therapy on glucose metabolism and ambulatory glucose profile. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(7):172–182. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2021-7-172-182.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Андрогенная депривация, используемая для лечения рака предстательной железы, приводит к метаболическим нарушениям, в т. ч. нарушениям углеводного обмена. Сроки развития и особенности этих изменений изучены недостаточно. В последнее время расширение возможностей оценки гликемии позволяет получить существенный пул данных и детализировать информацию о характере и тенденциях изменения уровней глюкозы, в т. ч. при андроген-депривационной терапии (АДТ). В современной диабетологии формируется новая парадигма во взглядах на концепцию оценки гликемии. С одной стороны, интегративным показателем углеводного обмена остается гликированный гемоглобин (HbA1c), однако в последнее время не вызывает сомнения, что HbA1c не может быть единственным маркером контроля гликемии, поскольку он не отражает уровня глюкозы в крови в момент исследования и ее вариабельность. К тому же нет единой концепции диагностики ранних нарушений углеводного обмена согласно данному показателю: HbA1c не используется в качестве критерия преддиабета согласно IDF¹ и РАЭ [1], но является стандартом диагностики преддиабета ADA (5,7–6,4%) [2]. Значительно большее представление об изменениях гликемии можно получить с помощью технологии непрерывного мониторинга гликемии (НМГ), метода регистрации, при котором результаты изменения концентрации глюкозы в крови фиксируются с определенной частотой на протяжении длительного времени (более суток) [3]. Современные устройства для НМГ позволяют получить данные о гликемии косвенно по концентрации глюкозы в межклеточной жидкости [4]. Применение данного инновационного метода способствует получению существенного пула дан-

ных обо всех паттернах глюкозы, т. е. не только увеличивает количество измерений глюкозы, но и обеспечивает детальную информацию о характере и тенденциях изменения уровня глюкозы как в препрандиальный, так и в постпрандиальный период [5].

Наличие такой детализации гликемического профиля может стать новой концепцией оценки и последующего контроля ранних нарушений углеводного обмена (НУО) в особых ситуациях. Традиционно с целью диагностики преддиабета, сахарного диабета (СД) применяется пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Однако ПГТТ не предназначен для оценки других форм нарушений углеводного обмена и не отражает суточных колебаний и вариабельности гликемии. К особым формам можно отнести НУО, которые развиваются при лечении гормон-зависимых опухолей. Гормональная депривация приводит к различным, еще не вполне изученным дефектам секреции инсулина и нарушению чувствительности к инсулину. Андрогензависимой опухолью является рак предстательной железы – одна из самых распространенных злокачественных опухолей у мужчин, в лечении которой используется АДТ [6–9]. Наиболее часто используемыми препаратами с целью достижения андрогенной депривации являются агонисты лютеинизирующего гормона релизинг-гормона (агонисты ЛГРГ). Эффективность АДТ в контроле опухолевого процесса доказана уже более полувека назад, однако актуальность метаболических, в т. ч. углеводных, нарушений, развивающихся вследствие андрогенной депривации, заявлена лишь в начале нового тысячелетия. При этом ранее описывались НУО при андрогенном дефиците, не связанном с АДТ. Например, в когортном проспективном Массачусетском исследовании, которое включало 1 156 мужчин в возрасте от 40 до 70 лет и проводилось в течение почти 10 лет, было показано, что низкие уровни тестостерона играют роль в развитии СД2 [10]. В проспективном наблюдательном исследовании Rancho Bernardo

¹ Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. Report of WHO/IDF Consultation. 2006. Available at: https://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/.

study, которое проводится с 1972 г. по настоящее время, осуществлялась оценка взаимосвязи между эндогенными половыми гормонами и развитием СД2. Был сделан вывод, что низкие уровни тестостерона являются предиктором развития СД2 у пожилых мужчин [11]. Подтверждением роли эндогенного тестостерона в поддержании гомеостаза глюкозы у мужчин явились также рандомизированные контролируемые исследования, которые оценивали эффект заместительной терапии тестостероном при гипергликемии у пациентов с СД2, в которых наблюдалось дозозависимое улучшение гликемического контроля у пациентов, рандомизированных в группу тестостеронзаместительной терапии [12, 13]. Однако в данных исследованиях дефицит тестостерона был умеренным в отличие от пациентов с раком предстательной железы, получающих АДТ, у которых отмечается резкий и значительный андрогенный дефицит, что позволяет исследователям проспективно оценить причинно-следственную роль андрогенной депривации в развитии НУО. Таким образом, АДТ является своеобразной моделью оценки роли тяжелого дефицита тестостерона в гомеостазе глюкозы. Одним из первых исследований, в котором выявлено повышение риска развития СД у пациентов, получающих АДТ, было наблюдательное, основанное на большой базе данных страховой компании SEER-Medicare и опубликованное в 2006 г. группой американских исследователей [14]. Это наводит на мысль, что своевременное выявление и коррекция ранних НУО могут способствовать уменьшению риска развития СД в этой особой группе пациентов. В большинстве исследований использовались традиционные методы оценки: так, в нескольких проспективных исследованиях определялись ГПН и HbA1c. В одном из первых коротких (12 нед.) проспективных исследований J.C. Smith et al. выявили, что увеличение ГПН составило 3,5% при отсутствии увеличения веса [15]. В более поздних и более длительных исследованиях E.L. Hamilton и K. Mitsuzuka умеренно увеличивались как ГПН, так и HbA1c (от +2 до +4%) [16, 17]. Авторы сделали вывод, что АДТ, проводимая на протяжении 12 мес., вызвала значительные изменения метаболических параметров у пациентов с раком предстательной железы, а выраженность этих изменений была более акцентированной в первой половине года андрогенной депривации. В ряде исследований было продемонстрировано, что ранние НУО являются не только промежуточным этапом развития СД, но и независимым ФР ССЗ [18, 19], что актуализирует своевременную и детальную оценку углеводных нарушений. В литературе нами не найдено описания характера НУО при АДТ, поэтому мы сочли важным более детально изучить и охарактеризовать суточную динамику показателей углеводного метаболизма с применением метода суточного Flash-мониторирования, установить характерный АГП на фоне подавления тестостерона.

Цель исследования: изучить в динамике влияние длительной АДТ агонистами ЛГРГ на параметры углеводного обмена и амбулаторный гликемический профиль у пациентов с МР РПЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 99 пациентов, наблюдавшихся и проходивших лечение в ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева (ГБУЗ ГКБ №57) – структурном подразделении ГБУЗ ГКБ им. Д.Д. Плетнева «Онкологический диспансер №3, ГАУЗ МГОБ №62 ДЗМ (поликлиническое отделение)» с 2017 г. по февраль 2020 г. включительно. Все пациенты имели подтвержденный лабораторно, инструментально и согласно заключению патолого-анатомического исследования биопсийного материала (биопсия предстательной железы) РПЖ, без метастазирования (T3N0M0) и не имели тяжелых заболеваний или патологических состояний (выраженных изменений в лабораторных анализах, активной неконтролируемой инфекции, значимых конкурирующих заболеваний), а также не получали системные глюкокортикостероиды, противоопухолевые, экспериментальные препараты. Средний возраст пациентов в исследовании составил $69,11 \pm 8,64$ года. У всех пациентов была достигнута андрогенная депривация с концентрацией общего тестостерона на фоне лечения менее 1,7 нмоль/л.

Исследование ГПН исходно, через 3, 6 и 12 мес. от начала АДТ выполнялось на биохимическом анализаторе AU 680 (производства «Бекмен Култер», США), HbA1c выполнялся с помощью системы капиллярного электрофореза Minicar (производства Sebia, Франция). Для исследования АГП использовалось устройство производства компании «Эбботт» FreeStyle Libre, которое состояло из датчика, который устанавливался на заднюю поверхность плеча на срок до 14 дней, и мобильного сканера с сенсорным экраном. Отчеты для анализа предоставлялись пациентами по завершении работы датчика и скачивались со сканера в предустановленную компьютерную программу.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ Office Excel 2010 (Microsoft, США), SPSS 23 для Windows (IBM, США). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

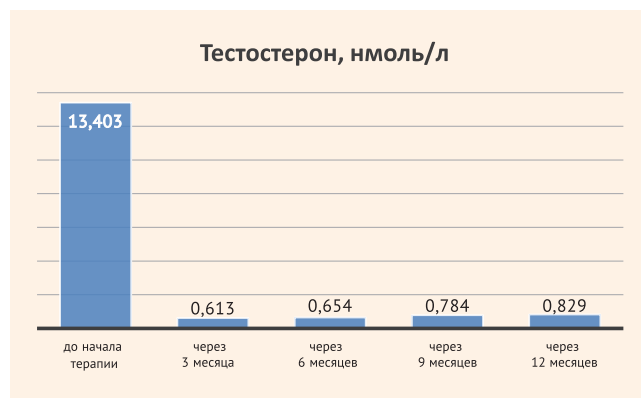
Снижение тестостерона до критически низких пороговых значений согласно современным требованиям АДТ было достигнуто через 3 мес., динамика показателя за которые составила $12,79 \pm 1,64$ нмоль/л, затем показатель относительно стабилизировался на низких значениях, без существенных колебаний (рис. 1, табл. 1).

При анализе динамики изменений уровней ГПН и HbA1c на протяжении 12 мес. АДТ (табл. 1) было убедительно установлено, что максимальный прирост уровней показателей отмечался в течение первых 3 мес. лечения, а также носил прогрессирующий характер через 6 и 12 мес.

Учитывая то, что возраст, ИМТ и ОТ являются наиболее значимыми этиологическими факторами развития пред-

● **Рисунок 1.** Динамика средних показателей тестостерона крови у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, получающих агонисты лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона

● **Figure 1.** Dynamics of average blood testosterone values in patients with locally advanced prostate cancer treated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists



диабета и СД2, мы разделили включенных в исследование на группы:

- 1) по исходному ИМТ < 27 кг/м² (n = 45) и ≥ 27 кг/м² (n = 54),
- 2) по возрасту: <70 лет (n = 46) и ≥70 лет (n = 53),
- 3) по исходной ОТ < 94 см (n = 63) ≥94 см (n = 36).

Как показывают данные, представленные в табл. 2, не было установлено различий в динамике гликемии в зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела. ГПН увеличилась за первые 3 мес. терапии в группе с ИМТ ≥ 27 кг/м² (n = 54) до 5,69 ± 0,939 ммоль/л, а в группе с ИМТ < 27 кг/м² (n = 45) до 5,65 ± 0,94 ммоль/л, затем увеличение, но уже не столь значительное сохранялось и через 12 мес. Аналогично выглядела динамика ГПН в зависимости от возраста пациентов: увеличение в группах до 70 лет (n = 46) и 70 лет и старше (n = 53) до 5,73 ± 1,08 и 5,62 ± 0,78 ммоль/л соответственно с сохранением

в последующем менее значительного, но достоверного прироста показателя. При оценке роли висцерального ожирения было установлено, что в группе с отсутствием выраженного висцерального депо гликемия ниже исходно и составляет исходно 5,06 ± 0,74 ммоль/л, в то время как в группе с абдоминальным ожирением – 5,41 ± 1,14 ммоль/л, однако закономерности в динамике были схожими: через 3 мес. отмечается увеличение до 5,48 ± 0,72 и 5,99 ± 1,15 ммоль/л, а через 12 мес. – до 5,73 ± 0,89 и 6,21 ± 1,38 ммоль/л соответственно.

Сопоставимое увеличение показателя ГПН с преимущественным увеличением в первые 3 мес. терапии и дальнейшей динамикой роста на протяжении 12 мес. наблюдения вне зависимости от наличия или отсутствия избыточной массы тела, от возраста пациентов, ОТ позволило сделать вывод, что эти факторы риска не были ведущими в развитии нарушений углеводного обмена.

Среди пациентов с повышением гликемии были отобраны 10 пациентов, получающих АДТ агонистами ЛГРГ не менее 6 мес., которым были установлены системы Flash-мониторинга глюкозы, позволяющие получить данные АГП. Возраст пациентов был от 59 до 78 лет, в группе были как пациенты с нормальной и избыточной массой тела (n = 5), так и пациенты с ожирением (n = 5).

Анализ данных при использовании АГП производится по ступеням (шагам):

- качество полученных данных,
- время, которое пациент находится в целевом диапазоне,
- время нахождения в гипогликемии,
- вариабельность уровня глюкозы по анализу интерквартильного и интердецильного диапазона,
- стабильность гликемического профиля, абсолютное изменение медианы в час.

Все эти шаги разработаны для пациентов с СД, в большей степени для получающих препараты инсу-

● **Таблица 1.** Динамика тестостерона у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы через 3, 6 и 12 мес. после назначения андроген-депривационной терапии агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (n = 99)

● **Table 1.** Testosterone dynamics in patients with locally advanced prostate cancer at 3, 6 and 12 months after androgen-deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists (n = 99)

Этапы регистрации показателей	Исходно (М ± σ)	Через 3 мес. (М ± σ)	Через 6 мес. (М ± σ)	Через 12 мес. (М ± σ)
Тестостерон (нмоль/л)	13,403 ± 4,52	0,613* ± 0,034	0,654 ± 0,037	0,829 ± 0,047
Δ тестостерона, нмоль/л		-12,79* ± 1,64	-12,75 ± 1,55	-12,57 ± 1,39
ГПН, ммоль/л	5,18 ± 0,91	5,67* ± 0,93	5,77* ± 0,96	5,90* ± 1,12
Δ ГПН, ммоль/л		0,486* ± 0,045	0,588* ± 0,051	0,721* ± 0,066
HbA1c, %	5,361 ± 0,66	5,657* ± 0,83	5,766* ± 0,82	5,894* ± 0,83
Δ HbA1c, %		0,296* ± 0,033	0,405* ± 0,034	0,533* ± 0,039

Примечание. N – количество пациентов, М – среднее, σ – стандартное отклонение, Δ – изменение по сравнению с исходным.

*p < 0,001 достоверность изменения.

● **Таблица 2.** Динамика глюкозы плазмы натощак у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы через 3, 6 и 12 мес. после назначения андроген-депривационной терапии агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона в зависимости от наличия или отсутствия избытка веса, возраста, наличия абдоминального ожирения

● **Table 2.** Dynamics of fasting plasma glucose in patients with locally advanced prostate cancer 3, 6, and 12 months after prescription of androgen-deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists according to the presence or absence of excess weight, age, presence of abdominal obesity

Этапы регистрации показателей		Исходно (M ± σ)	Через 3 мес. (M ± σ)	Через 6 мес. (M ± σ)	Через 12 мес. (M ± σ)
ИМТ ≥ 27 кг/м ² , n = 54	ГПН, ммоль/л	5,20 ± 0,90	5,69* ± 0,939	5,79* ± 0,91	5,93* ± 1,12
	Δ ГПН, ммоль/л		0,485* ± 0,055	0,592* ± 0,058	0,782* ± 0,082
ИМТ < 27 кг/м ² , n = 45	ГПН, ммоль/л	5,16 ± 0,94	5,65* ± 0,94	5,75* ± 1,02	5,88* ± 1,13
	Δ ГПН, ммоль/л		0,487* ± 0,074	0,584* ± 0,318	0,714* ± 0,107
<70 лет, n = 46	ГПН, ммоль/л	5,09 ± 1,10	5,73* ± 1,08	5,78* ± 1,11	5,99* ± 1,29
	Δ ГПН, ммоль/л		0,642* ± 0,066	0,696* ± 0,081	0,901* ± 0,103
≥70 лет, n = 53	ГПН, ммоль/л	5,27 ± 0,71	5,62* ± 0,78	5,76* ± 0,82	5,83* ± 0,95
	Δ ГПН, ммоль/л		0,35* ± 0,056	0,495* ± 0,063	0,565* ± 0,079
ОТ < 94 см, n = 63	ГПН, ммоль/л	5,06 ± 0,74	5,48* ± 0,72	5,62* ± 0,80	5,73* ± 0,89
	Δ ГПН, ммоль/л		0,427* ± 0,056	0,561* ± 0,064	0,671* ± 0,082
ОТ ≥ 94 см, n = 36	ГПН, ммоль/л	5,41 ± 1,14	5,99* ± 1,15	6,04* ± 1,15	6,21* ± 1,38
	Δ ГПН, ммоль/л		0,589* ± 0,073	0,636* ± 0,085	0,809* ± 0,11

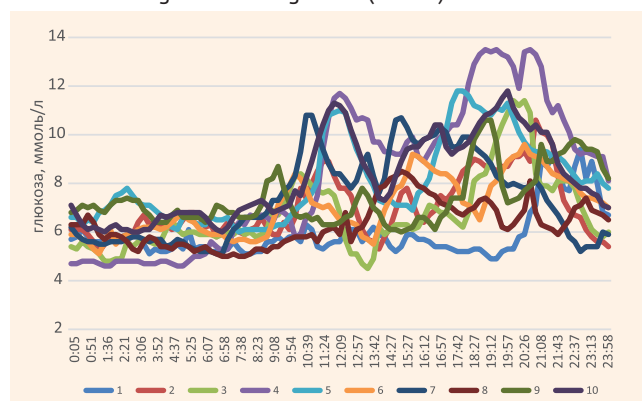
лина, поэтому трудно было ориентироваться на стандартные данные. Отобранные пациенты не имели СД, поэтому мы изменили пороговые значения диапазона нормы и использовали пороговые значения, предложенные для преддиабета, которые составляют по критериям ADA ≥ 5,6 ммоль/л натощак и ≥ 7,8 ммоль/л после еды. Средние значения гликемии во все временные точки представлены в виде графиков (рис. 2), позволяющих оценить общие закономерности. Как видно из представленных данных, гликемия у обследованных пациентов была разнородной, однако общими закономерностями являются превышение нормодиапа-

зона уровней гликемии натощак и еще более выраженное преимущественное повышение пороговых значений гликемии в постпрандиальный период. Указанные выше закономерности имели место как у лиц с ожирением, так и без него и были обусловлены как влиянием внешнесредовых факторов, так и эндогенными причинами, особенностями секреции инсулина и утилизации глюкозы.

Средние значения гликемии по времени представлены на рис. 3, отрезные линии соответствуют значениям гликемии 5,6 и 7,8 ммоль/л. В результате анализа полученных данных было установлено, что в утренние часы

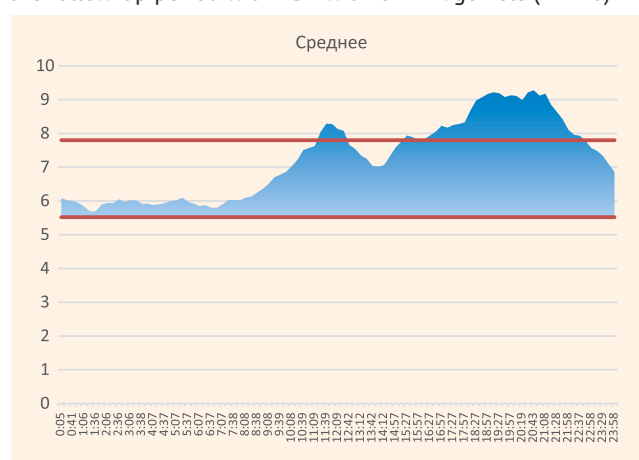
● **Рисунок 2.** Индивидуальная гликемия пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы в течение периода наблюдения при андроген-депривационной терапии агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (n = 10)

● **Figure 2.** Individual glycemia of patients with locally advanced prostate cancer during the period of observation during androgen-deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists (n = 10)



● **Рисунок 3.** Средняя гликемия пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы в течение периода наблюдения при андроген-депривационной терапии агонистами лютеинизирующего гормона рилизинг-гормона (n = 10)

● **Figure 3.** Mean glucose of patients with La PCa during the follow-up period with ADT with GnRH agonists (n = 10)



с 6:00 до 9:00 среднее значение гликемии в этой группе пациентов $6,03 \pm 0,22$ ммоль/л, а в прандиальный период (с 9:00 до 24:00) среднее значение гликемии составило $7,95 \pm 0,79$ ммоль/л, что превышает норму согласно критериям всех экспертных организаций.

Поскольку в ряде исследований показано, что вариабельность гликемии (ВГ) является независимым фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, не связанным с уровнем HbA1c [20], произведена оценка ВГ у отобранных пациентов по следующим параметрам:

- 1) AUC – характер динамики гликемической кривой, площадь под кривой гликемии. Данный параметр описывает изменения гликемии вокруг базисного уровня глюкозы или референтной линии во времени;
- 2) MAGE – показатель средней амплитуды колебаний гликемии (Mean Amplitude of Glycemic Excursions);
- 3) CONGA – непрерывное, частично перекрывающееся изменение гликемии – показатель Continuous Overlapping Net Glycemic Action, учитывающий перепад уровня гликемии за период (m) с последующим шагом анализа перепада гликемии через определенный отрезок времени;
- 4) J-index – сумма среднего значения глюкозы крови и стандартного отклонения;
- 5) HGBI – индекс риска гипергликемии [21].

Был проведен расчет параметров вариабельности гликемии для каждого пациента, рассчитаны наиболее

используемые индексы (табл. 3, рис. 4). В таблицу для сравнения были внесены значения показателей вариабельности здорового мужчины, сопоставимого по возрасту с пациентами в исследовании. Наиболее чувствительными и характерными оказались показатели AUC, который описывает изменения гликемии вокруг базисного уровня глюкозы и отражает гликемическую нагрузку, и CONGA, учитывающий перепад уровня гликемии за определенный период, значимо отражающий вариабельность. JINDEX, который отражает максимальные пиковые значения, был у верхней границы диапазона. Показатель MAGE был малоинформативен, поскольку оценивает амплитуду между гипо- и гипергликемиями, а пациенты не получали ССП, у них не было резкого снижения гликемии.

Был проведен более подробный анализ полученных данных амбулаторного гликемического профиля по каждому пациенту, которые показали индивидуальный разброс. В таблицах приведены характеристики пациентов, результаты исследованных биохимических и гормональных показателей. Фиксировались особенности образа жизни и питания пациентов, поскольку они могут оказывать влияние на гликемический профиль, а также наличие оперативного лечения в анамнезе. Мы сочли интересным привести *клинические примеры* двух пациентов, существенно отличающихся по массе тела, при этом со схожими результатами их биохимических и гормональных показателей.

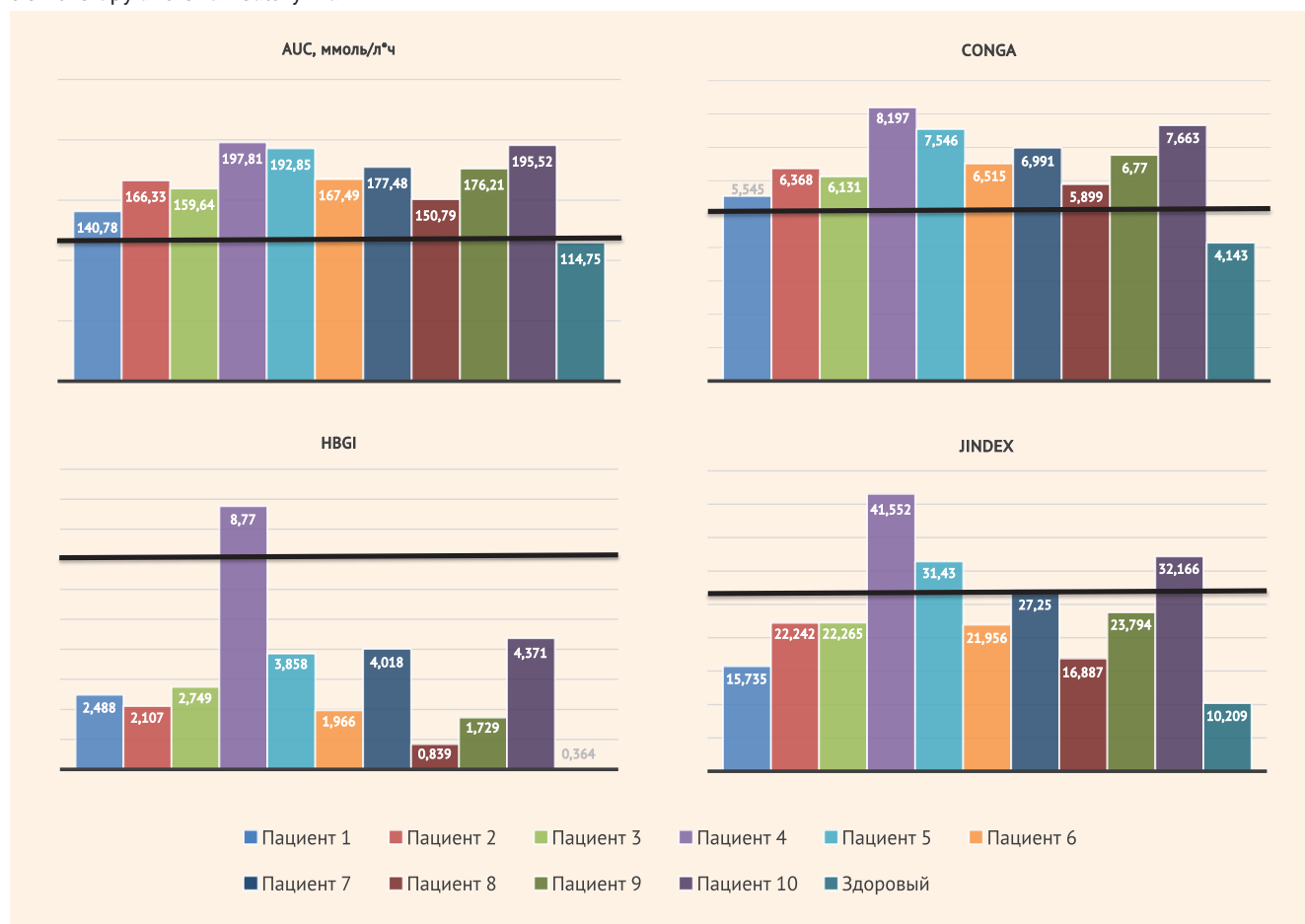
● **Таблица 3.** Показатели вариабельности гликемии у 10 отобранных пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, получающих андроген-депривационную терапию агонистами лютеинизирующего гормона релизинг-гормона

● **Table 3.** Indicators of glycemic variability in 10 selected patients with locally advanced prostate cancer receiving androgen deprivation therapy with luteinizing hormone-releasing hormone agonists

	AUC (ммоль/л*ч)	MAGE	CONGA	JINDEX	HGBI
Пациент 1	140,78	1,800	5,545	15,735	2,488
Пациент 2	166,33	1,700	6,368	22,242	2,107
Пациент 3	159,64	2,500	6,131	22,265	2,749
Пациент 4	197,81	**	8,197	41,552	8,770
Пациент 5	192,85	2,000	7,546	31,430	3,858
Пациент 6	167,49	**	6,515	21,956	1,966
Пациент 7	177,48	**	6,991	27,250	4,018
Пациент 8	150,79	1,250	5,899	16,887	0,839
Пациент 9	176,21	1,450	6,770	23,794	1,729
Пациент 10	195,52	**	7,663	32,166	4,371
Средняя гликемия	172,49	**	6,817	22,945	2,342
Референтное значение		0–2,8	3,6–5,5	4,7–23,6	0–7,7
Здоровый	114,75	1,267	4,143	10,209	0,364
p*	<0,001	0,035	<0,001	<0,001	0,002

*Сравнение средних значений группы пациентов с Т-критерием с показателями здорового контроля. ** Нет отклонений более 1 SD.

● **Рисунок 4.** Индексы вариабельности гликемии пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы, получающих андроген-депривационную терапию, и здорового мужчины
 ● **Figure 4.** Glycemic variability indices of patients with locally advanced prostate cancer treated with androgen-deprivation therapy and of a healthy man



Пациент К. (пациент 4 в табл. 2 и рис. 5) с ожирением II степени, выраженным абдоминальным ожирением, длительным анамнезом ожирения и семейным анамнезом СД2. Через 14 мес. АДТ при Flash-мониторинге выявлено значительное изменение индексов вариабельности, максимальное среди десяти отобранных пациентов: AUC 197,81, CONGA 8,197 (3,6–5,5), JINDEX 41,552 (4,7–23,6), HBGI 8,770 (0–7,7), при этом MAGE не показал отклонений более 1 SD. При нормальной ГПН в БАК, по данным Flash-мониторинга, отмечается повышение как прандиальных, так и базальных значений гликемии. Уровень гликогемоглобина ко времени мониторингирования вырос до 6,5%, что соответствует диагнозу манифестации СД (табл. 4).

При анализе среднесуточной кривой гликемии постпрандиальные пики значительные, превышают 11,1 ммоль/л, что также является диагностическим критерием СД (указаны красными стрелками). Также можно отметить утреннее повышение гликемии, несмотря на отсутствие завтрака у пациента, а также высокую длительность нахождения в гипергликемии в течение суток.

Пациент В. (пациент 7 в табл. 2 и рис. 4), получающий АДТ непрерывно 11 мес., схожий с предыдущим по возрасту, работающий, отличающийся отсутствием значи-

тельного избытка массы тела, ОТ, близкой к целевым значениям. В БАК отмечается дислипидемия. Повышение гликемии в течение суток корытообразное, занимает большую часть прандиального периода, не превышает 11,1 ммоль/л, что соотносится с умеренным повышением HbA1c в рамках преддиабета (табл. 5, рис. 6).

Показатели вариабельности пациента В. также характеризовались повышением индексов AUC 177,48, CONGA 6,991 (3,6–5,5) и JINDEX 27,250 (4,7–23,6), в отличие от пациента К. индекс гипергликемии HBGI не был повышен и составил 4,018 (0–7,7), видимо, в связи с отсутствием высокой гипергликемии MAGE не показал отклонений более 1 SD.

Интересно, что несмотря на отсутствие ожирения, кривая гликемии также характеризуется как постпрандиальными пиками, так и длительным нахождением в гипергликемии, что подтверждает мысль об ином патогенетическом вкладе при развитии НУО. При этом стандартная пошаговая оценка, рекомендуемая при анализе АГП, оказывается недостаточно информативной для этого пациента и, вероятно, на его примере для этой особой группы пациентов, поскольку ориентирована на пациентов с СД, преимущественно получающих инсулин.

● **Таблица 4.** Антропометрические и лабораторные показатели пациента К.

● **Table 4.** Anthropometric and laboratory parameters of patient K.

Характеристики	Значение	Образ жизни	Питание
Возраст, лет	64	Без РПЭ в анамнезе. Ожирение около 20 лет, у матери СД2. Работает, физическая активность низкая. Принимает антигипертензивные препараты (БРА + тиазидоподобный диуретик), статины (аторвастатин 10 мг)	Завтрак отсутствует, 2 основных приема пищи – ранний обед и ужин, постпрандиальная гипергликемия в основные приемы пищи
Вес, кг	103		
ИМТ, кг/м ²	39,2		
ОТ, см	110		
ГПН, ммоль/л	5,5		
НbA1c, %	6,5		
ОХС, ммоль/л	6,92		
ХС ЛНП, ммоль/л	4,92		
ХС ЛВП, ммоль/л	0,92		
ТГ, ммоль/л	6,7		
ТТГ, мМЕ/мл	2,25		
сТ4, пмоль/л	8,9		

● **Рисунок 5.** Кривая среднесуточной гликемии пациента К. за 14 дней

● **Figure 5.** The curve of the average daily glucose of patient K. for 14 days



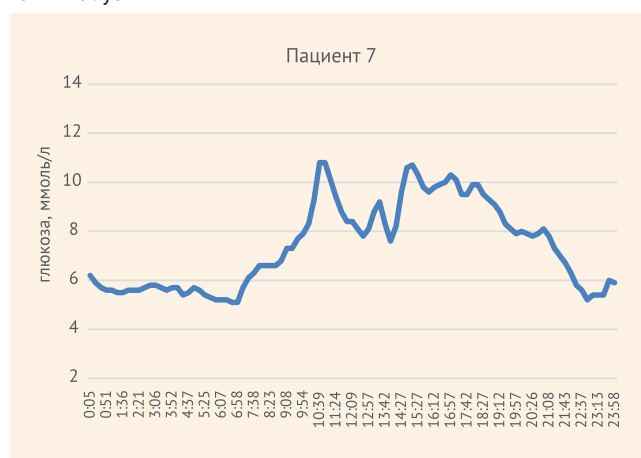
● **Таблица 5.** Антропометрические и лабораторные показатели пациента В.

● **Table 5.** Anthropometric and laboratory parameters of the patient B.

Характеристики	Значение	Образ жизни	Питание
Возраст, лет	61	РПЭ в анамнезе. Работает, физическая активность средняя. Курение в анамнезе	Три основных приема пищи – завтрак обед и ужин, повышение ГПН, постпрандиальная гипергликемия
Вес, кг	76		
ИМТ, кг/м ²	27,2		
ОТ, см	95		
ГПН, ммоль/л	5,8		
НbA1c, %	6,1		
ОХС, ммоль/л	5,89		
ХС ЛНП, ммоль/л	3,15		
ХС ЛВП, ммоль/л	1,18		
ТГ, ммоль/л	3,4		
ТТГ, мМЕ/мл	2,04		
сТ4, пмоль/л	10,18		

● **Рисунок 6.** Кривая среднесуточной гликемии пациента В. за 14 дней

● **Figure 6.** Average daily glycemic curve of patient B. for 14 days



ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенные данные свидетельствуют о том, что выявленные изменения параметров углеводного обмена являются перманентно прогрессирующими, по крайней мере на протяжении 12 мес. АДТ. Механизмы, посредством которых опосредуются НУО при андрогенной депривации, остаются малоизученными. В работе A. Chang обсуждается как прямое влияние ятрогенного гипогонадизма, так и следствие ожирения, изменения метаболизма жирных кислот или изменения митохондриальной функции скелетных мышц [22]. Существуют данные о подавлении тестостероном липопротеиновой липазы, которая отвечает за высвобождение свободных жирных кислот в подкожной жировой клетчатке, способствующих инсулинорезистентности [23]. Также известно,

что генетически опосредованная защитная способность запастись избыток энергии в подкожной жировой клетчатке происходит с участием фермента диацилглицерол-ацилтрансферазы 2, который регулируется андрогенами [24]. Во многих исследованиях показано отложение жира в области мышц, что также может способствовать резистентности к инсулину, поскольку скелетные мышцы ответственны за 70–80% стимулированного инсулином поглощения глюкозы [25, 26]. Обсуждается также потенциальная роль дефицита тестостерона при АДТ в предрасположенности к дисфункции β-клеток поджелудочной железы. Так, в экспериментальной работе представлены данные, подтверждающие роль тестостерона в повышении чувствительности β-клеток поджелудочной железы к действию глюкагоноподобного пептида-1 и тем самым в усилении глюкозозависимой стиму-

ляции секреции инсулина [27]. Возможно, все эти механизмы способствуют изменениям гликемии, которые получены в нашем исследовании. Нами получены данные об увеличении HbA1c, ГПН, прандиальной гликемии, что отражается даже на значениях индексов вариабельности, предназначенных для пациентов с СД, таких как AUC и CONGA, JINDEX. Известно, что увеличение вариабельности гликемии приводит к увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний [28, 29]. В нашем исследовании максимальная динамика ГПН и HbA1c наблюдается в течение первых 3 мес. во время фазы раннего снижения тестостерона. В последующую хроническую фазу стабильно сниженного тестостерона наблюдается умеренная и стабильная динамика прогрессии НУО, что приводит к высокой частоте преддиабета в этой группе пациентов через 12 мес. АДТ. Вероятно, как и в общей популяции, в этой группе пациентов основная цель ведения и лечения при наличии преддиабета – профилактика развития СД2 и сердечно-сосудистых осложнений. В настоящее время обосновано эффективными являются как немедикаментозная, так и медикаментозная стратегия в профилактике развития СД2 у лиц с ранними НУО, и имеется большое количество данных о возможности эффективной профилактики ССЗ при преддиабете [30]. Современные гайдлайны Европейской ассоциации урологов содержат важные рекомендации по включению аэробных и силовых физических нагрузок в тренировки мужчин, получающих АДТ по поводу РПЖ, которые влияют на качество жизни и способствуют профилактике метаболических нарушений². Выявление НУО в процессе терапии агонистами ЛГРГ подтолкнуло к проведению исследований по лечению таких пациентов с применением сахароснижающих препаратов. Одним из наиболее широко используемых препаратов в лечении СД2 является препарат из группы бигуанидов метформин. Он также может использоваться с целью профилактики СД2 у пациентов с преддиабетом. Выявлена связь применения метформина с повышением выживаемости у пациентов с прогрессирующим раком простаты, получающих АДТ [31, 32]. Однако существование противоречивых данных по использованию метформина в этой группе пациентов [33, 34] дополнительно

свидетельствует в пользу поиска иных возможных путей влияния на НУО с точки зрения врача-эндокринолога. Однако нет данных по использованию других ССП в коррекции нарушений углеводного обмена, в частности инновационных ССП, у пациентов, получающих АДТ, поэтому остается значительное поле для дальнейших исследований, поскольку, возможно, это может помочь предотвращению потенциальных сердечно-сосудистых событий и смертности. В нашей работе в пользу поиска новых возможностей вмешательства свидетельствовало выявление с помощью Flash-мониторинга, проведенного пациентам более чем через 6 мес. андрогенной депривации агонистами ЛГРГ, значимого изменения параметров углеводного обмена, в основном проявляющегося повышением суммарной суточной гликемической нагрузки, схожим с таким у больных СД, высокой вариабельностью гликемии, повышением гликемии натощак. В связи с этим на основании наших данных можно утверждать, что у пациентов, получающих АДТ, формируется особый вариант ранних НУО, не похожий на стандартное НТГ: преимущественно нарастает вариабельность глюкозы и общая гликемическая нагрузка и лишь третьим этапом – пиковые значения гликемии.

ВЫВОДЫ

АДТ агонистами ЛГРГ у пациентов с МР РПЖ сопровождается предрасположенностью к ранним нарушениям углеводного обмена с высоким риском быстрого развития преддиабета и сахарного диабета независимо от исходного возраста, ИМТ, ОТ. Амбулаторный гликемический профиль пациентов, получающих АДТ, характеризуется возрастанием суммарной суточной гликемической нагрузки, индексов ее базальной и прандиальной вариабельности, что требует ранних профилактических мероприятий и самоконтроля глюкозы на этапе инициации АДТ – проведения немедикаментозных методов профилактики нарушений углеводного обмена независимо от возраста, ИМТ, ОТ. Формируется особый вариант ранних НУО, не похожий на НТГ: преимущественно нарастает вариабельность глюкозы, общая гликемическая нагрузка, а также пиковые значения гликемии.



Поступила / Received 28.01.2021
Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2021
Принята в печать / Accepted 25.02.2021

² EAU Guidelines. Edn. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. EAU Guidelines Office, Arnhem, The Netherlands. Available at: <http://uroweb.org/guidelines/compilations-of-all-guidelines/>.

Список литературы

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 9-й выпуск. *Сахарный диабет*. 2019;22(1S1):1–144. doi: 10.14341/DM221S1.
- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(1 Suppl.):s5–s20. doi: 10.2337/diacare.26.2007s5.
- Chen C., Zhao X.L., Li Z.H., Zhu Z.G., Qian S.H., Flewitt A.J. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2017;19(1):182. doi: 10.3390/s17010182.
- Mian Z., Hermayer K.L., Jenkins A. Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. *Am J Med Sci*. 2019;358(5): 332–339. doi: 10.1016/j.amjms.2019.07.003.
- Ang E., Lee Z.X., Moore S., Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020;34(6):107559. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107559.
- Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urology*. 1941;1:293–297.

7. Bell K.J., Del Mar C., Wright G., Dickinson J., Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–1757. doi: 10.1002/ijc.29538.
8. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «МНИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. Режим доступа https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
10. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., Horton E.S., McKinlay J.B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23(4):490–494. doi: 10.2337/diacare.23.4.490.
11. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M., Wingard D.L. Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002;25(1):55–60. doi: 10.2337/diacare.25.1.55.
12. Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E., Moncada I. et al. TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011;34(4):828–837. doi: 10.2337/dc10-1233.
13. Hackett G., Cole N., Bhartiya M., Kennedy D., Raju J., Wilkinson P. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*. 2014;11(3):840–856. doi: 10.1111/jsm.12404.
14. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448–4456. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2497.
15. Smith J.C., Bennett S., Evans L.M., Kynaston H.G., Parmar M., Mason M.D. et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4261–4267. doi: 10.1210/jcem.86.9.7851.
16. Hamilton E.J., Gianatti E., Strauss B.J., Wentworth J., Lim-Joon D., Bolton D. et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):377–383. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x.
17. Mitsuzuka K., Kyan A., Sato T., Orikasa K., Miyazato M., Aoki H. et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):57–62. doi: 10.1038/pcan.2015.50.
18. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;26;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
19. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimäki M., Tabák A., Jørgensen M.E., Færch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with pre-diabetes defined by different criteria: the whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899–906. doi: 10.2337/dc17-2530.
20. Tang X., Li S., Wang Y., Wang M., Yin Q., Mu P. et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta*. 2016;461:146–150. doi: 10.1016/j.cca.2016.08.004.
21. Салухов В.В., Кицышин В.П., Улупова Е.О., Титов Д.Г. Рациональное применение показателей вариабельности глюкозы в практике эндокринолога. *Medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. 2018;19(4):819–831. Режим доступа: <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art60.html>.
22. Cheung A.S., Hoermann R., Dupuis P., Ioon D.L., Zajac J.D., Grossmann M. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):229–237. doi: 10.1530/EJE-16-0200.
23. Mårin P., Odén B., Björntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):239–243. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829619.
24. Gupta V., Bhasin S., Guo W., Singh R., Miki R., Chauhan P. et al. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;296(1–2):32–40. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.019.
25. Chang D., Joseph D.J., Ebert M.A., Galvão D.A., Taaffe D.R., Denham J.W. et al. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(2):223–228. doi: 10.1111/1754-9485.12124.
26. Hegarty B.D., Furler S.M., Ye J., Cooney G.J., Kraegen E.W. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta Physiol Scand*. 2003;178(4):373–383. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01162.x.
27. Navarro G., Xu W., Jacobson D.A., Wicksteed B., Allard C., Zhanget G. et al. Extracellular actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab*. 2016;23(5):837–851. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.015.
28. Sezer H., Yazici D., Copur S., Dägel T., Deyneli O., Kanbay M. The relationship between glycemic variability and blood pressure variability in normoglycemic normotensive individuals. *Blood Press Monit*. 2021;26(2):102–107. doi: 10.1097/MBP.0000000000000491.
29. Alatawi Z., Mirghani H. The Association Between Glycemic Variability and Myocardial Infarction: A Review and Meta-Analysis of Prospective Studies and Randomized Trials. *Cureus*. 2020;12(11):e11556. doi: 10.7759/cureus.11556.
30. Демидова Т.Ю., Кишкович Ю.С. Предиабет: современное состояние проблемы и возможности коррекции. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2019;10(II):60–67. Режим доступа: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediaabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmoghnosti_korrekcii/#ixzz6t9gCA73S.
31. Margel D., Urbach D.R., Lipscombe L.L., Bell C.M., Kulkarni G., Austin P.C. et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3069–3075. doi: 10.1200/JCO.2012.46.7045.
32. Richards K.A., Liou J.L., Cryns V.L., Downs T.M., Abel E.J., Jarrard D.F. Metformin Use is Associated with Improved Survival for Patients with Advanced Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *J Urol*. 2018;200(6):1256–1263. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.031.
33. Lee M.J., Jayalath V., Xu W., Lu L., Freedland S.J., Fleschner N.E. et al. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(1):96–105. doi: 10.1038/s41391-020-0238-y.
34. Nobes J.P., Langley S.E., Klopper T., Russell-Jones D., Laing R.W. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2012;109(10):1495–1502. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10555.x.

References

1. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. (eds.). *Standards of Specialized Diabetes Care*. 9th edition. *Saharnyy diabet = Diabetes Mellitus*. 2019; 22(1 Suppl.):1–144. (In Russ.) doi: 10.14341/DM221S1.
2. The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2003;26(1 Suppl.):s5–s20. doi: 10.2337/diacare.26.2007.s5.
3. Chen C., Zhao X.L., Li Z.H., Zhu Z.G., Qian S.H., Flewitt A.J. Current and Emerging Technology for Continuous Glucose Monitoring. *Sensors (Basel)*. 2017;19;17(1):182. doi: 10.3390/s17010182.
4. Mian Z., Hermayer K.L., Jenkins A. Continuous Glucose Monitoring: Review of an Innovation in Diabetes Management. *Am J Med Sci*. 2019;358(5):332–339. doi: 10.1016/j.amjms.2019.07.003.
5. Ang E., Lee Z.X., Moore S., Nana M. Flash glucose monitoring (FGM): A clinical review on glycaemic outcomes and impact on quality of life. *J Diabetes Complications*. 2020;34(6):107559. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2020.107559.
6. Huggins C., Hodges C.V. Studies on prostatic cancer: I. The effect of castration, of estrogen and androgen injection on serum phosphatases in metastatic carcinoma of the prostate. *J Urology*. 1941;1:293–297.
7. Bell K.J., Del Mar C., Wright G., Dickinson J., Glasziou P. Prevalence of incidental prostate cancer: A systematic review of autopsy studies. *Int J Cancer*. 2015;137(7):1749–1757. doi: 10.1002/ijc.29538.
8. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M. et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *Int J Cancer*. 2019;144(8):1941–1953. doi: 10.1002/ijc.31937.
9. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (eds.). *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. Moscow: P.A. Herzen Moscow Oncology Research Institute, a branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation; 2020. 239 p. (In Russ.) Available at: https://glavonco.ru/cancer_register/Помощь%202019.pdf.
10. Stellato R.K., Feldman H.A., Hamdy O., Horton E.S., McKinlay J.B. Testosterone, sex hormone-binding globulin, and the development of type 2 diabetes in middle-aged men: prospective results from

- the Massachusetts male aging study. *Diabetes Care*. 2000;23(4):490–494. doi: 10.2337/diacare.23.4.490.
11. Oh J.Y., Barrett-Connor E., Wedick N.M., Wingard D.L. Rancho Bernardo Study. Endogenous sex hormones and the development of type 2 diabetes in older men and women: the Rancho Bernardo study. *Diabetes Care*. 2002;25(1):55–60. doi: 10.2337/diacare.25.1.55.
 12. Jones T.H., Arver S., Behre H.M., Buvat J., Meuleman E., Moncada I. et al. TIMES2 Investigators. Testosterone replacement in hypogonadal men with type 2 diabetes and/or metabolic syndrome (the TIMES2 study). *Diabetes Care*. 2011;34(4):828–837. doi: 10.2337/dc10-1233.
 13. Hackett G., Cole N., Bhartia M., Kennedy D., Raju J., Wilkinson P. Testosterone replacement therapy improves metabolic parameters in hypogonadal men with type 2 diabetes but not in men with coexisting depression: the BLAST study. *J Sex Med*. 2014;11(3):840–856. doi: 10.1111/jsm.12404.
 14. Keating N.L., O'Malley A.J., Smith M.R. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448–4456. doi: 10.1200/JCO.2006.06.2497.
 15. Smith J.C., Bennett S., Evans L.M., Kynaston H.G., Parmar M., Mason M.D. et al. The effects of induced hypogonadism on arterial stiffness, body composition, and metabolic parameters in males with prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(9):4261–4267. doi: 10.1210/jcem.86.9.7851.
 16. Hamilton E.J., Gianatti E., Strauss B.J., Wentworth J., Lim-Joon D., Bolton D. et al. Increase in visceral and subcutaneous abdominal fat in men with prostate cancer treated with androgen deprivation therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011;74(3):377–383. doi: 10.1111/j.1365-2265.2010.03942.x.
 17. Mitsuzuka K., Kyan A., Sato T., Orikasa K., Miyazato M., Aoki H. et al. Influence of 1 year of androgen deprivation therapy on lipid and glucose metabolism and fat accumulation in Japanese patients with prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2016;19(1):57–62. doi: 10.1038/pcan.2015.50.
 18. Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N., Gao P., Seshasai S.R., Gobin R., Kaptoge S., Di Angelantonio E. et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;26;375(9733):2215–2222. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60484-9.
 19. Vistisen D., Witte D.R., Brunner E.J., Kivimäki M., Tabák A., Jørgensen M.E., Færch K. Risk of cardiovascular disease and death in individuals with pre-diabetes defined by different criteria: the whitehall II study. *Diabetes Care*. 2018;41(4):899–906. doi: 10.2337/dc17-2530.
 20. Tang X., Li S., Wang Y., Wang M., Yin Q., Mu P. et al. Glycemic variability evaluated by continuous glucose monitoring system is associated with the 10-y cardiovascular risk of diabetic patients with well-controlled HbA1c. *Clin Chim Acta*. 2016;461:146–150. doi: 10.1016/j.cca.2016.08.004.
 21. Salukhov V.V., Kityshin V.P., Ulpova E.O., Titov D.G. Rationale of glycemic variability measurement in the practice of endocrinologist. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal = Medline.ru. Russian Biomedical Journal*. 2018;19:819–831. (In Russ.) Available at: <http://www.medline.ru/public/art/tom19/art60.html>.
 22. Cheung A.S., Hoermann R., Dupuis P., Joon D.L., Zajac J.D., Grossmann M. Relationships between insulin resistance and frailty with body composition and testosterone in men undergoing androgen deprivation therapy for prostate cancer. *Eur J Endocrinol*. 2016;175(3):229–237. doi: 10.1530/EJE-16-0200.
 23. Mårin P., Odén B., Björntorp P. Assimilation and mobilization of triglycerides in subcutaneous abdominal and femoral adipose tissue in vivo in men: effects of androgens. *J Clin Endocrinol Metab*. 1995;80(1):239–243. doi: 10.1210/jcem.80.1.7829619.
 24. Gupta V., Bhasin S., Guo W., Singh R., Miki R., Chauhan P. et al. Effects of dihydrotestosterone on differentiation and proliferation of human mesenchymal stem cells and preadipocytes. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;296(1–2):32–40. doi: 10.1016/j.mce.2008.08.019.
 25. Chang D., Joseph D.J., Ebert M.A., Galvão D.A., Taaffe D.R., Denham J.W. et al. Effect of androgen deprivation therapy on muscle attenuation in men with prostate cancer. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2014;58(2):223–228. doi: 10.1111/1754-9485.12124.
 26. Hegarty B.D., Furler S.M., Ye J., Cooney G.J., Kraegen E.W. The role of intramuscular lipid in insulin resistance. *Acta Physiol Scand*. 2003;178(4):373–383. doi: 10.1046/j.1365-201X.2003.01162.x.
 27. Navarro G., Xu W., Jacobson D.A., Wicksteed B., Allard C., Zhanget G. et al. Extranuclear actions of the androgen receptor enhance glucose-stimulated insulin secretion in the male. *Cell Metab*. 2016;23(5):837–851. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.015.
 28. Sezer H., Yazici D., Copur S., Dagel T., Deyneli O., Kanbay M. The relationship between glycemic variability and blood pressure variability in normoglycemic normotensive individuals. *Blood Press Monit*. 2021;26(2):102–107. doi: 10.1097/MBP.0000000000000491.
 29. Alatawi Z., Mirghani H. The Association Between Glycemic Variability and Myocardial Infarction: A Review and Meta-Analysis of Prospective Studies and Randomized Trials. *Cureus*. 2020;12(11):e11556. doi: 10.7759/cureus.11556.
 30. Demidova T.Yu., Kishkovich Yu.S. Prediabetes: the current state of the problem and the adjustment possibility. *RMZh. Meditsinskoe obozrenie = RMJ. Medical Review*. 2019;10(11):60–67. Available at: https://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Prediabet_sovremennoe_sostoyanie_problemy_i_vozmognosti_korrekcii/#ixzz6t9gCA73S.
 31. Margel D., Urbach D.R., Lipscombe L.L., Bell C.M., Kulkarni G., Austin P.C. et al. Metformin use and all-cause and prostate cancer-specific mortality among men with diabetes. *J Clin Oncol*. 2013;31(25):3069–3075. doi: 10.1200/JCO.2012.46.7043.
 32. Richards K.A., Liou J.L., Cryns V.L., Downs T.M., Abel E.J., Jarrard D.F. Metformin Use is Associated with Improved Survival for Patients with Advanced Prostate Cancer on Androgen Deprivation Therapy. *J Urol*. 2018;200(6):1256–1263. doi: 10.1016/j.juro.2018.06.031.
 33. Lee M.J., Jayalath V., Xu W., Lu L., Freedland S.J., Fleschner N.E. et al. Association between metformin medication, genetic variation and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2021;24(1):96–105. doi: 10.1038/s41391-020-0238-y.
 34. Nobes J.P., Langley S.E., Kloppe T., Russell-Jones D., Laing R.W. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and life-style intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy. *BJU Int*. 2012;109(10):1495–1502. doi: 10.1111/j.1464-410X.2011.10555.x.

Информация об авторах:

Грицкевич Елена Юрьевна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; genyan.7@mail.ru

Скуридина Дарья Викторовна, ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

Переходов Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая больница имени В.П. Демикова; 109263, Россия, Москва, ул. Шкулева, д. 4; SPIN-код: 8770-6877; s.perekhodov@bk.ru

Information about the authors:

Elena Yu. Grickevich, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; genyan.7@mail.ru

Daria V. Skuridina, Assistant of the Department of Endocrinology of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

Sergey N. Perekhodov, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Medical Officer, Demikhov City Clinical Hospital; 4, Shkulev St., Moscow, 109263, Russia; s.perekhodov@bk.ru