

Место метформина в современных клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа

Т.Б. Моргунова✉, <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>, tanmorgun@mail.ru

И.В. Глинкина, <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>, irina_glinkina@rambler.ru

Е.Д. Пешева, <https://orcid.org/0000-0002-1809-7977>, ekaterinapesheva.endo@gmail.com

А.А. Зорина, <https://orcid.org/0000-0002-2234-5283>, azorina97@yandex.ru

В.В. Фадеев, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, walfad@mail.ru

Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Сахарный диабет является одним из наиболее распространенных эндокринных заболеваний. Сахарный диабет 2-го типа ассоциирован с высокой сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью и является ведущей причиной хронической болезни почек и терминальной стадии болезни почек. На сегодняшний день для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа используются сахароснижающие препараты, воздействующие на разные звенья патогенеза. Метформин – препарат из группы бигуанидов, широко применяющийся для лечения пациентов с сахарным диабетом 2-го типа как в монотерапии, так и в сочетании с другими сахароснижающими средствами. Помимо лечения сахарного диабета, метформин рекомендован и широко применяется для лечения преддиабета. Метформин характеризуется благоприятным профилем безопасности, он эффективен и доступен по цене; обеспечивает значимое улучшение гликемического контроля без увеличения риска гипогликемий. При применении метформина в монотерапии снижение уровня гликированного гемоглобина составляет в среднем 1–2%. Несмотря на появление в практике достаточно большого числа новых, эффективных сахароснижающих препаратов, метформин остается по-прежнему во многих случаях препаратом выбора. И большинством диабетических ассоциаций метформин рекомендуется в качестве препарата первой линии. Метформин продемонстрировал множество положительных эффектов в наблюдательных исследованиях у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. В настоящем обзоре представлены данные об эффективности и плейотропных эффектах метформина. Также обсуждаются возможные нежелательные явления, в т. ч. риск развития недостаточности и дефицита витамина B12, нежелательные явления со стороны желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: бигуаниды, сахароснижающий препарат, метформин, гликемический контроль, терапевтическое применение

Для цитирования: Моргунова Т.Б., Глинкина И.В., Пешева Е.Д., Зорина А.А., Фадеев В.В. Место метформина в современных клинических рекомендациях по лечению сахарного диабета 2-го типа. *Медицинский совет.* 2023;17(13):122–129. <https://doi.org/10.21518/ms2023-211>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Place of metformin in modern clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus

Tatyana B. Morgunova✉, <https://orcid.org/0000-0003-1500-1586>, tanmorgun@mail.ru

Irina V. Glinkina, <https://orcid.org/0000-0001-8505-5526>, irina_glinkina@rambler.ru

Ekaterina D. Pesheva, <https://orcid.org/0000-0002-1809-7977>, ekaterinapesheva.endo@gmail.com

Anastasia A. Zorina, <https://orcid.org/0000-0002-2234-5283>, azorina97@yandex.ru

Valentin V. Fadeev, <https://orcid.org/0000-0002-3026-6315>, walfad@mail.ru

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Diabetes mellitus is one of the most common endocrine diseases. Type 2 diabetes mellitus is associated with high cardiovascular morbidity and mortality and is a leading cause of chronic kidney disease and end-stage kidney disease. To date, for the treatment of patients with type 2 diabetes, hypoglycemic drugs are used that affect different parts of the pathogenesis. Metformin is a biguanide that is used in the treatment of type 2 diabetes mellitus; it is effective as monotherapy and in combination with other glucose-lowering medications. In addition to the treatment of diabetes mellitus, metformin is recommended and widely used for the treatment of prediabetes. Metformin is generally well-tolerated with minimal side effects and is affordable. Metformin is very effective in HbA1c lowering associated with some weight loss, but does not increase risk for hypoglycemia. With the use of metformin in monotherapy, the decrease in HbA1c levels is 1–2%. Despite the appearance in practice of a fairly large number of new, effective glucose-lowering drugs, metformin is still the drug of choice in many cases. And most diabetic associations recommend metformin as a first-line drug. Metformin has demonstrated many positive effects in observational studies in patients with CAD, heart failure, and chronic kidney disease. This review presents data on the efficacy and, pleiotropic effects of metformin. Possible adverse events are also discussed, including the risk of low level and deficiency of vitamin B12, gastrointestinal tract adverse events.

Keywords: biguanide, glucose lowering drug, metformin, glycemic control, therapeutic use

For citation: Morgunova T.B., Glinkina I.V., Pesheva E.D., Zorina A.A., Fadeev V.V. Place of metformin in modern clinical guidelines for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Meditinskiy Sovet*. 2023;17(13):122–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-211>.

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

ВВЕДЕНИЕ

По мнению экспертов Международной диабетической федерации (IDF), у 536,6 млн человек есть сахарный диабет (СД), диагностированный или недиагностированный, и, согласно расчетам, это число увеличится на 46%, достигнув 783,2 млн к 2045 г. В Российской Федерации, как и во всех странах мира, отмечается значимый рост распространенности СД. По данным Федерального регистра СД, в РФ на 01.01.2023 г. состояло на диспансерном учете 4 962 762 человека (3,42% населения), из них 92,3% (4 581 990) – СД2 [1]. Метформин используется для лечения СД2 с 1957 г. и, несмотря на появление в практике новых сахароснижающих препаратов, в большинстве случаев назначается пациентам в дебюте заболевания [2, 3]. При анализе данных пациентов с сахарным диабетом, участвовавших в исследовании National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) за период с 1999 по 2018 г., было отмечено увеличение частоты назначений метформина, инсулина и новых сахароснижающих препаратов, например ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера, и снижение назначений препаратов сульфонилмочевины и тиазолидиндионов. Доля пациентов, получавших метформин, возросла с 39,9% в 1999–2002 гг. до 59,5% в 2015–2018 гг. [4].

ИСТОРИЯ ПРИМЕНЕНИЯ БИГУАНИДОВ

История применения бигуанидов в лечении СД охватывает несколько столетий. Начиная с XVII в. в Южной и Восточной Европе для лечения симптомов СД использовалась галега лекарственная (от лат. *Galega officinalis*), содержащая гуанидин, который уменьшал жажду и выделение сахара с мочой [5]. Однако в чистом виде гуанидин оказался весьма токсичным [6]. В 1920-х гг. были разработаны препараты – производные гуанидина, получившие название «бигуаниды» (синталин А и В), один из которых непродолжительное время использовался в клинической практике, но был вскоре запрещен из-за токсического влияния на печень. В 1922 г. Э. Вернером и Дж. Беллом впервые был синтезирован метформин (диметилбигуанид), обладавший наименьшей токсичностью среди различных протестированных метилбигуанидов [7]. Дальнейшее исследование бигуанидов было приостановлено в связи с производством синтетического инсулина, которое начало активно развиваться примерно в то же время. Интерес к бигуанидам возродился только в 1950-х гг. с появлением в 1957 г. фенформина, сахароснижающие свойства которого открыли Г. Ангер, Л. Фридман и С.Л. Шапиро [8]. В том же году Л. Фридман и С.Л. Шапиро открыли буформин.

Возвращение к бигуанидам было обусловлено поиском эффективного перорального препарата для лечения СД2. Большой вклад во внедрение бигуанидов в клиническую практику внес французский диабетолог Жан Стерн, исследовавший сахароснижающую активность бигуанидов, в частности метформина. Ж. Стерн был первым, кто попытался применить метформин для лечения СД2 у человека, и опубликовал свои результаты в 1957 г.

Судьба трех бигуанидов оказалась неодинаковой. Фенформин обладал наиболее выраженным сахароснижающим действием, и его начали применять для лечения СД2. Но к середине 1970-х гг. было собрано достаточное количество данных, подтверждающих развитие лактатацидоза у пациентов и относительно высокую смертность больных на фоне приема фенформина. На основании этого FDA (Food and Drug Administration, Комитет по контролю за лекарственными веществами и пищевыми добавками, США) в 1976 г. запретил использование всех лекарственных средств группы бигуанидов в клинической практике на территории США. Буформин (в связи с относительно слабым сахароснижающим эффектом и потенциальным риском лактатацидоза) также был снят с производства. Метформин, обладающий достаточным сахароснижающим действием и редко вызывающий лактатацидоз, с 1994 г. был разрешен к применению в США, а с 1995 г. он уже широко применялся для лечения СД2. В 2002 г. метформин становится наиболее часто назначаемым сахароснижающим препаратом [9]. В 2005 г. Международная федерация диабета рекомендовала метформин в качестве препарата первой линии для лечения СД2 [10].

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ МЕТФОРМИНА

Сахароснижающее действие метформина обусловлено прежде всего влиянием на инсулинорезистентность периферических тканей, снижением продукции глюкозы печенью за счет подавления глюконеогенеза, а также замедлением всасывания углеводов в кишечнике. Под воздействием метформина удлинняется время полураспада инсулина в печени, за счет чего пролонгируется его влияние на гепатоциты. На фоне приема метформина также увеличивается чувствительность периферических тканей к инсулину, преимущественно скелетной мускулатуры, в меньшей степени – жировой ткани.

Метформин снижает абсорбцию глюкозы в кишечнике и повышает продукцию лактата через анаэробный путь утилизации глюкозы. Замедление всасывания углеводов в кишечнике приводит к снижению пиков гликемии постпрандиально. Отчасти это обусловлено уменьшением скорости опорожнения желудка и моторики тонкой кишки.

Кроме того, метформин обладает дополнительными, плейотропными свойствами. Препарат влияет на реологические свойства крови и агрегацию тромбоцитов: приводит к повышению фибринолитической активности посредством снижения концентрации фибриногена, увеличения концентрации тканевого активатора плазминогена и подавления активности ингибитора активатора плазминогена. Метформин снижает экспрессию молекул адгезии на эндотелиоцитах, что ведет к снижению адгезии лейкоцитов к эндотелию и далее к уменьшению атеросклероза; улучшает микроциркуляцию [9, 11].

МЕТФОРМИН В СОВРЕМЕННЫХ РЕКОМЕНДАЦИЯХ

Существующие на сегодняшний день сахароснижающие препараты позволяют воздействовать на разные звенья патогенеза СД2. Согласно современным рекомендациям, метформин является приоритетным препаратом для старта медикаментозной терапии у большинства пациентов с СД2 [1, 12–15]. Если у пациента с впервые выявленным СД2 исходный показатель HbA1c находится в целевом диапазоне или превышает индивидуальный целевой уровень менее чем на 1,0%, то лечение можно начинать с монотерапии. По данным ряда исследований продолжительностью 3–6 мес., терапия метформином обеспечивает снижение уровня HbA1c в среднем от 1 до 1,5% в зависимости от исходных показателей углеводного обмена. В прямых сравнительных исследованиях была показана сопоставимая сахароснижающая эффективность метформина и агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1), препаратов сульфонилмочевины (ПСМ) и тиазолидиндионов и большая эффективность по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы-4 (идПП-4) [16, 17].

При недостижении адекватного гликемического контроля на монотерапии или при исходно более высоких значениях гликемии целесообразно назначение комбинации двух (иногда трех) сахароснижающих препаратов, один из которых метформин. В составе комбинированной терапии могут быть использованы препараты из разных групп. Метформин доступен в виде фиксированных комбинаций с разными препаратами: ДПП-4, ПСМ, ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера-2 (НГЛТ-2). Выбор конкретного препарата или комбинации определяется прежде всего доминирующей клинической проблемой у пациента. У пациентов в дебюте СД2 без атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АССЗ), хронической сердечной недостаточности (ХСН) и хронической болезни почек (ХБП) раннее назначение комбинированной терапии может иметь преимущества в отношении долгосрочного удержания гликемического контроля даже при незначительном превышении целевого уровня HbA1c. Данная рекомендация основана на результатах ряда исследований, в частности исследования VERIFY по назначению комбинации препарата идПП-4 вилдаглиптина с метформином в дебюте заболевания по сравнению с исходной монотерапией метформином с последующим присоединением идПП-4 [18].

Как известно, эффективность метформина дозозависимая. По результатам исследования по фармакодинамике при назначении метформина пациентам с СД2 минимальная эффективная доза составляла 500 мг/сут, а максимальная эффективность была достигнута на суточной дозе 2000 мг. У части пациентов назначение метформина в дозе 2500 мг может обеспечить дополнительное снижение гликемии [19], но, по данным исследования A. Garber, значимых отличий между дозами 2000 и 2500 мг по уровню глюкозы натощак и HbA1c выявлено не было. При применении метформина в дозе 500 мг/сут в среднем снижение уровня глюкозы крови натощак составило 1,1 ммоль/л, а уровня HbA1c – 0,9; в дозе 2000 мг – на 4,3 ммоль/л и 2,0% соответственно [20].

Вместе с тем в реальной практике нередко пациентам с СД2 назначают относительно небольшие дозы метформина. Так, при анализе назначений метформина взрослым с СД2 в США было показано, что из 715 пациентов (52,6% женщин, 64,1% белых, средний возраст $57,0 \pm 12,7$ лет) 31,3% получали метформин в дозе < 850 мг, 46,9% – в дозе 850–1499 мг, 21,8% ≥ 1500 мг и только 34,1% пациентов получали ≥ 1500 мг метформина в день в течение первых 6 мес. терапии. Пациенты в возрасте 65–79 лет (по сравнению с лицами в возрасте < 50 лет) и пациенты с исходно более высоким уровнем HbA1c чаще получали метформин в дозе ≥ 1500 мг. Таким образом, нередко пациенты получают метформин в недостаточной дозе [21].

Противопоказаниями к применению метформина служат: рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (при рСКФ 30–44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг), печеночная недостаточность, острый коронарный синдром, заболевания, сопровождающиеся тяжелой гипоксией, алкоголизм, ацидоз любого генеза, беременность, а также В₁₂-дефицитная анемия [1].

МЕТФОРМИН В ЛЕЧЕНИИ ПРЕДИАБЕТА

Нарушение регуляции метаболизма глюкозы, при котором развивается гипергликемия, не соответствующая критериям диагноза «сахарный диабет», обозначается термином «преддиабет». Это понятие объединяет в себя состояние «нарушенной гликемии натощак» (НГН, уровень глюкозы в венозной плазме $\geq 6,1$ и < 7,0 ммоль/л) и гипергликемии после приемов пищи или через 2 ч после приема 75 г глюкозы в ходе перорального глюкозотолерантного теста, а также состояние «нарушенной толерантности к глюкозе» (НТГ, уровень глюкозы в венозной плазме < 7,0 ммоль/л натощак, $\geq 7,8$ и < 11,1 ммоль/л через 2 ч). Это состояние предшествует развитию СД2.

Согласно результатам исследования NATION, распространенность преддиабета в России среди лиц 20–79 лет составляет 19,3% (около 20,7 млн) [22]. Нарушение углеводного обмена на уровне преддиабета приводит к значимому увеличению риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ): смертность от ССЗ в 1,5 раза выше, чем у лиц с нормогликемией [23, 24]. На фоне НТГ развивается нарушение диастолической функции миокарда

левого желудочка и атеросклероз коронарных сосудов с риском возникновения ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности.

Учитывая стремительное увеличение числа пациентов с нарушениями углеводного обмена и ассоциированные риски сердечно-сосудистых осложнений, рекомендовано проводить своевременную диагностику с целью активной профилактики развития преддиабета и СД2. «Золотым стандартом» диагностики является пероральный глюкозотолерантный тест (ПГТТ). Его рекомендовано проводить всем лицам старше 45 лет с нормальным индексом массы тела (ИМТ), при отсутствии факторов риска СД и в любом возрасте при наличии одного и более фактора риска развития СД2, ИМТ более 25 кг/м² (или более 23 кг/м² для азиатской популяции), высоком риске (более 12) по результатам опросника FINDRISC [1].

Пациентам с преддиабетом с целью предотвращения развития СД2 рекомендовано назначение немедикаментозной и медикаментозной терапии. В крупном проспективном исследовании DPP (The Diabetes Prevention Program) [25] и последующем долгосрочном исследовании DPPOS (The Diabetes Prevention Program Outcomes Study) [26] была подтверждена эффективность модификации образа жизни с целью снижения массы тела на 10%, а также терапия метформином. DPP – крупное многоцентровое исследование, оно проводилось в Соединенных Штатах Америки. В исследование DPP вошло 3 234 пациента с НГН или НТГ; они были рандомизированы в группу стандартной модификации образа жизни + плацебо, стандартной модификации образа жизни + метформин (850 мг 2 раза в день), группу интенсивной модификации образа жизни (диета + физическая активность, цель – снижение не менее 7% веса). К окончанию исследования (в среднем через 2,8 года) в группе терапии метформином частота развития СД2 была значимо ниже, чем в группе плацебо. Наиболее эффективна была терапия метформином у пациентов с исходно более высоким ИМТ или более высоким уровнем глюкозы плазмы натощак [25].

После завершения исследования DPP пациентам предложили наблюдение с возможностью консультирования по вопросам модификации образа жизни, а пациенты из группы метформина продолжили прием препарата. Через 15 лет заболеваемость СД2 была на 17% ниже у пациентов, получавших метформин, в сравнении с группой плацебо. В исследовании DPP у пациентов, получавших метформин, отмечено снижение веса и уменьшение окружности талии по сравнению с плацебо. На протяжении последующего 10-летнего наблюдения потеря веса сохранялась в группе метформина в сравнении с группой плацебо и закономерно зависела от приверженности к терапии метформином ($p < 0,001$) [27].

На сегодняшний день ведущие диабетологические ассоциации (Американская диабетическая ассоциация, Международная диабетическая федерация, российские рекомендации по ведению пациентов с СД) придерживаются позиции, что в случае сложности соблюдения рекомендаций по изменению питания и режима физической активности необходимо начало медикаментозной тера-

пии метформином (при отсутствии противопоказаний) [1, 12, 13]. Фармакотерапия метформином рекомендована лицам с ИМТ более 35 кг/м², моложе 60 лет, с предшествующим гестационным сахарным диабетом по схеме 1000–1700 мг/сут (или пролонгированная форма 1000–1500 мг/сут). Применение препарата возможно при ХБП С1–3 (СКФ выше 30 мл/мин/1,72 м²).

Вместе с тем, несмотря на риски, связанные с преддиабетом, высокую частоту развития СД в этой когорте пациентов, в реальной практике медикаментозная терапия назначается нечасто. Так, в исследовании A. Hughes были проанализированы данные о назначении метформина пациентам с преддиабетом за период с 2012 по 2018 г. Когорта пациентов составила 53 551 человек. Авторы анализировали частоту назначений метформина через 1 или 3 года после лабораторного подтверждения преддиабета у пациентов с ИМТ ≥ 35 кг/м² или в возрасте < 60 лет. Всего 1 214 пациентам (2,4%) был назначен метформин в течение первого года после лабораторного подтверждения преддиабета и 1 901 пациенту (4,1%) – в течение 3 лет. При этом в течение 1 года 2,4% лиц в возрасте < 60 лет и 10,4% лиц с ИМТ ≥ 35 кг/м² получали метформин. Через 3 года доля пациентов, получающих метформин, увеличилась до 3,9% среди людей моложе < 60 лет и до 14,0% у людей с ИМТ ≥ 35 кг/м². Если пациенты соответствовали обоим критериям, то частота назначений достигала 10,5% в течение 1 года и 13,8% в течение 3 лет. Таким образом, частота назначения метформина для профилактики СД2 была очень низкой в группе преддиабета [28]. Приверженность пациента лечению – один из ключевых факторов, определяющих эффективность терапии. Так, в исследовании DPPOS в группе пациентов с более высокой приверженностью закономерно была ниже частота развития сахарного диабета [27].

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ МЕТФОРМИНОМ

Нежелательные явления со стороны ЖКТ

Наиболее распространенные побочные эффекты метформина: диарея, тошнота и/или дискомфорт в животе. Они обычно легкие, преходящие и дозозависимые, но могут возникать у 50% пациентов, принимающих метформин. Около 5% людей не переносят препарат даже в минимальных дозах. Эти побочные эффекты могут быть связаны с накоплением препарата в энтероцитах тонкой кишки. Метформин снижает активность дисахаридаз кишечника, замедляет реабсорбцию желчных солей, что в свою очередь ведет к нарушению осмотического статуса и диарейному синдрому. Кроме того, при начале терапии сразу в больших дозах может возникать гиперсекреция со стороны слизистой кишечника. По совокупности этих факторов начинается избыточный бактериальный рост и связанные с ним процессы брожения в кишечнике [11]. Симптомы могут быть уменьшены постепенным титрованием дозы или назначением меньших доз препарата [29, 30]. Препараты с медленным высвобождением (метформин пролонгированного действия) связаны с меньшим количеством желудочно-кишечных симптомов [16].

Метформин и дефицит витамина B_{12}

Прием метформина ассоциирован с нарушением всасывания витамина B_{12} . Среди факторов, приводящих к ухудшению всасывания B_{12} , относят: снижение секреции внутреннего фактора Касла, снижение перистальтики кишечника и избыточный бактериальный рост, ухудшение связывания комплекса «внутренний фактор Касла + B_{12} с Cubam-рецептором». В ряде случаев это может привести к выраженному дефициту B_{12} . У пациентов с низконормальным или сниженным уровнем B_{12} чаще развивается периферическая нейропатия. Был проведен ряд исследований, посвященных изучению данной проблемы. В клинических исследованиях по применению метформина продолжительностью 29 нед. снижение до субнормального уровня нормальных исходных показателей витамина B_{12} в сыворотке крови наблюдалось примерно у 7% пациентов.

При анализе ретроспективных данных 592 амбулаторных пациентов с СД2, получающих метформин, дефицит B_{12} (уровень B_{12} в сыворотке < 150 пмоль/л) был выявлен у 27,7% пациентов. Риск дефицита витамина B_{12} был ассоциирован с более высокой суточной дозой метформина (ОР 2,79; 95% ДИ 2,22–3,48, $p < 0,001$), возрастом ≥ 80 лет (ОР 2,86; 95% ДИ 1,31–6,25, $p = 0,008$), веганством (ОР 21,61; 95% ДИ 4,47–104,44, $p < 0,001$) и дефицитом фолиевой кислоты (ОР 2,04; 95% ДИ 1,27–3,28, $p = 0,003$) [31].

По данным исследования Т. Rathis, распространенность недостаточности витамина B_{12} составила 27%, погранично сниженный уровень витамина B_{12} был выявлен еще у 18%. Недостаточность витамина B_{12} чаще ассоциирована с длительностью приема и дозой метформина [32]. По данным J. Kim, риск развития недостаточности/дефицита витамина B_{12} возрастал при применении метформина в дозе ≥ 1500 мг [33].

Риск развития дефицита B_{12} на фоне терапии метформина также оценивали в исследованиях по профилактике СД – DPP и DPPOS. В исследовании DPP пациенты были рандомизированы в группу плацебо ($n = 1\,082$) или метформина в дозе 850 мг два раза в день ($n = 1\,073$). Прием метформина составил в основном исследовании (DPP) 3,2 года и в продолженном исследовании (DPPOS) 9 лет. Уровни B_{12} исследовали через 5 и 13 лет терапии. Через 5 лет низкий уровень витамина B_{12} (≤ 203 пг/мл) встречался чаще в группе метформина по сравнению с группой плацебо (4,3 по сравнению с 2,3%; $p = 0,02$); через 13 лет отличий между группами не было (7,4 против 5,4%; $p = 0,12$). Пограничный и умеренно сниженный уровень витамина B_{12} (≤ 298 пг/мл) через 5 и 13 лет также чаще выявляли в группе терапии метформином по сравнению с группой плацебо: 19,1 по сравнению с 9,5% ($p < 0,01$) и 20,3 по сравнению с 15,6% ($p < 0,02$) соответственно. Таким образом, длительное применение метформина сопровождалось биохимическим дефицитом B_{12} [34]. Некоторые пациенты (с недостаточным потреблением или всасыванием витамина B_{12}), по-видимому, предрасположены к снижению концентрации витамина B_{12} до субнормальных показателей. Согласно современным

рекомендациям, пациентам, получающим длительное время метформин, необходимо ежегодно контролировать гематологические параметры и один раз в 2–3 года – показатели концентрации витамина B_{12} с последующей коррекцией его недостаточности.

КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ МЕТФОРМИНА

Первоочередной целью лечения СД2 является снижение риска развития и прогрессирования поздних осложнений. У пациентов с СД2 риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний в 2–4 раза выше по сравнению с людьми без диабета [35]. Интенсивный контроль гликемии снижает риск микрососудистых осложнений, но не приводит к значимому уменьшению риска развития и прогрессирования макрососудистых осложнений. Вместе с тем интенсивный гликемический контроль с момента постановки диагноза «СД2» и до развития сердечно-сосудистых заболеваний может уменьшить риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в дальнейшем, т. н. эффект накопления [36].

Учитывая высокий риск заболеваемости и смертности, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями, очень важно назначение сахароснижающих препаратов, обеспечивающих снижение риска АССЗ, а также адекватное лечение сопутствующих состояний: ожирения, артериальной гипертензии и дислипидемии у этих пациентов. Несмотря на длительную историю применения метформина, данные о сердечно-сосудистых исходах на фоне его применения ограничены. Кроме того, имеющиеся исследования отличаются небольшими размерами выборки и короткой продолжительностью.

Первое исследование, в котором было показано кардиопротективное влияние метформина, – UKPDS. В него вошло 753 пациента с впервые выявленным СД2: пациенты получали традиционную терапию (диета с добавлением препарата сульфонилмочевины, инсулина и/или метформина при выраженной гипергликемии) или метформин. По сравнению с традиционной терапией применение метформина привело к снижению общей смертности (ОР 0,64, $p = 0,01$) и инфаркта миокарда (ОР 0,61, $p = 0,01$) с достоверным снижением частоты инсультов и заболеваний периферических артерий [37].

В дальнейшем были опубликованы результаты еще ряда исследований и метаанализов. Так, по данным исследования SPREAD-DIMCAD, терапия метформином приводит к снижению риска сердечно-сосудистых событий по сравнению с глипизидом. На фоне двух вариантов терапии были достигнуты сходные показатели гликемического контроля, однако терапия метформином привела к значимому снижению риска основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (ОР 0,54, 95% ДИ 0,30–0,90; $p = 0,026$) [38].

По данным метаанализа 40 исследований (включая ряд исследований с активными препаратами сравнения), применение метформина ассоциировано с более низкими показателями смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,74, 95% ДИ 0,62–0,89) [39]. Результаты

исследований Y. Нап у пациентов с СД2 и ИБС показали, что терапия метформином сопровождалась значимым снижением риска сердечно-сосудистой смертности (ОР 0,81, 95% ДИ 0,79–0,84) и серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий (МАСЕ) (ОР 0,83, 95% ДИ 0,78–0,89) [40].

В целом кардиопротективное влияние метформина может быть обусловлено следующими эффектами, помимо сахароснижающего действия и устранения инсулинорезистентности: улучшением липидного профиля и фибринолитических свойств, уменьшением доли висцерального жира, снижением адгезии лейкоцитов к эндотелию и дифференцировки клеток воспаления в макрофаги, улучшением микроциркуляции и другими эффектами [11].

Несмотря на длительную историю применения метформина, его безусловные преимущества в качестве сахароснижающего препарата, в настоящее время продолжают исследования по изучению дополнительных свойств этого препарата. Достаточно интересные работы были посвящены изучению когнитивных функций у пациентов, получающих метформин.

Например, в исследовании, проведенном Y. Kim, изучали частоту возникновения деменции в корейской популяции у пациентов с СД2, получавших и не получавших метформин, в сравнении с людьми без диабета [41]. Все участники были разделены на пять групп: с СД2, не принимавших метформин, с СД2, получавших метформин в низкой, средней и высокой дозе, людей без диабета. Медиана наблюдения составила 12,4 года. Из 73 718 участников у 8 355 пациентов (11,3%) была диагностирована деменция (из них 554 пациента с СД2 без терапии метформином, 545 человек на терапии метформином и 7 256 человек без СД). В сравнении с пациентами, не получавшими метформин, отношение рисков (95% ДИ) деменции для мужчин, получавших метформин в низкой,

средней и высокой дозе, а также мужчин без диабета составило 0,97 (0,73–1,28), 0,77 (0,58–1,01), 0,48 (0,35–0,67) и 0,98 (0,84–1,15) соответственно. И у женщин в тех же группах – 0,90 (0,65–0,98), 0,61 (0,50–0,76), 0,46 (0,36–0,58) и 0,92 (0,81–1,04). Таким образом, на фоне терапии метформином у пациентов с СД2 было отмечено дозозависимое снижение риска развития деменции. По данным метаанализа Q. Zhang, терапия метформином ассоциирована с меньшим риском когнитивных нарушений у пациентов с СД2 (ОР 0,90; 95% ДИ 0,88, 0,92) [42].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На протяжении длительного времени метформин, в силу его высокой сахароснижающей эффективности, минимального риска гипогликемии при использовании в монотерапии, нейтрального влияния на вес с потенциальным его умеренным снижением, хорошим профилем безопасности и низкой стоимостью, традиционно рекомендуется в качестве первой линии при лечении СД2. Также метформин используется в комбинации с различными препаратами, причем во многих странах доступны и широко используются фиксированные комбинации метформина с иДПП-4, иНГЛТ-2 и ПСМ. Метформин продемонстрировал множество положительных эффектов в наблюдательных исследованиях у пациентов с ИБС, сердечной недостаточностью и хронической болезнью почек. По результатам недавно проведенного метаанализа 26 наблюдательных исследований, включающих 815 839 пациентов, было показано, что применение метформина сопряжено со снижением смертности от всех причин на 26% [40].



Поступила / Received 03.06.2023

Поступила после рецензирования / Revised 19.06.2023

Принята в печать / Accepted 22.06.2023

Список литературы / References

- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. (ред.). *Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом*. 11-й выпуск. М.; 2023. 234 с. Режим доступа: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>. Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. (eds.). *Standards of specialized diabetes care*. 11th ed. Moscow; 2023. 234 p. (In Russ.) Available at: <https://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/algosd.pdf>.
- Montvida O., Shaw J., Atherton J.J., Stringer F., Paul S.K. Long-term Trends in Antidiabetes Drug Usage in the U.S.: Real-world Evidence in Patients Newly Diagnosed With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):69–78. <https://doi.org/10.2337/dc17-1414>.
- Maruthur N.M., Tseng E., Hutfless S., Wilson L.M., Suarez-Cuervo C., Berger Z. et al. Diabetes Medications as Monotherapy or Metformin-Based Combination Therapy for Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Intern Med*. 2016;164(11):740–751. <https://doi.org/10.7326/M15-2650>.
- Fang M., Wang D., Coresh J., Selvin E. Trends in Diabetes Treatment and Control in U.S. Adults, 1999–2018. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2219–2228. <https://doi.org/10.1056/NEJMs2032271>.
- Hadden D.R. Goat's rue – French lilac – Italian fitch – Spanish sainfoin: gallega officinalis and metformin: the Edinburgh connection. *J R Coll Physicians Edinb*. 2005;35(3):258–260. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16402501>.
- Keeler R.F., Baker D.C., Evans J.O. Individual animal susceptibility and its relationship to induced adaptation or tolerance in sheep to Galega officinalis L. *Vet Hum Toxicol*. 1988;30(5):420–423. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3188360>.
- Bailey C.J., Day C. Traditional plant medicines as treatments for diabetes. *Diabetes Care*. 1989;12(8):553–564. <https://doi.org/10.2337/diacare.12.8.553>.
- Mckendry J.B., Kuwayti K., Rado P.P. Clinical experience with DBI (phenformin) in the management of diabetes. *Can Med Assoc J*. 1959;80(10):773–778. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/13652024>.
- Bailey C.J. Metformin: historical overview. *Diabetologia*. 2017;60(9):1566–1576. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4318-z>.
- IDF Clinical Guidelines Task Force. Global Guideline for Type 2 Diabetes: recommendations for standard, comprehensive, and minimal care. *Diabet Med*. 2006;23(6):579–593. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01918.x>.
- Смирнова О.М. Место метформина в современном лечении и профилактике сахарного диабета 2 типа. *Сахарный диабет*. 2010;13(3):83–90. <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5494>. Smirnova O.M. The role of metformin in the modern strategy of treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2010;13(3):83–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5494>.
- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl. 1):111–124. <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>.
- Garber A.J., Handelsman Y., Grunberger G., Einhorn D., Abrahamson M.J., Barzilay J.I. et al. Consensus statement by the American association of clinical endocrinologists and American college of endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm – 2020. *Endocr Pract*. 2020;26(1):107–139. <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>.
- Cosentino F., Grant P.J., Aboyans V., Bailey C.J., Ceriello A., Delgado V. et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255–323. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz486>.
- Blonde L., Umpierrez G.E., Reddy S.S., McGill J.B., Berga S.L., Bush M. et al. American Association of Clinical Endocrinology Clinical Practice

- Guideline: Developing a Diabetes Mellitus Comprehensive Care Plan – 2022 Update. *Endocr Pract.* 2022;28(10):923–1049. <https://doi.org/10.1016/j.eprac.2022.08.002>.
16. Sanchez-Rangel E, Inzucchi S.E. Metformin: clinical use in type 2 diabetes. *Diabetologia.* 2017;60(9):1586–1593. <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4336-x>.
 17. Hostalek U., Gwilt M., Hildemann S. Therapeutic Use of Metformin in Prediabetes and Diabetes Prevention. *Drugs.* 2015;75(10):1071–1094. <https://doi.org/10.1007/s40265-015-0416-8>.
 18. Matthews D.R., Paldanius 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(10208):1519–1529. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32131-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32131-2).
 19. Sivitz W.I., Phillips L.S., Wexler D.J., Fortmann S.P., Camp A.W., Tiktin M. et al. Optimization of Metformin in the GRADE Cohort: Effect on Glycemia and Body Weight. *Diabetes Care.* 2020;43(5):940–947. <https://doi.org/10.2337/dc19-1769>.
 20. Garber A.J., Duncan T.G., Goodman A.M., Mills D.J., Rohlf J.L. Efficacy of metformin in type II diabetes: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-response trial. *Am J Med.* 1997;103(6):491–497. [https://doi.org/10.1016/S0002-9343\(97\)00254-4](https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00254-4).
 21. Mahabaleshwar R., DeSantis A. Metformin dosage patterns in type 2 diabetes patients in a real-world setting in the United States. *Diabetes Res Clin Pract.* 2021;172:108531. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108531>.
 22. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет.* 2016;19(2):104–112. <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
 23. Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus.* 2016;19(2):104–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>.
 24. Ali M.K., Bullard K.M., Saydah S., Imperatore G., Gregg E.W. Cardiovascular and renal burdens of prediabetes in the USA: analysis of data from serial cross-sectional surveys, 1988–2014. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(5):392–403. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30027-5](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30027-5).
 25. 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 Prediabetes Defined by Different Criteria: The Whitehall II Study. *Diabetes Care.* 2018;41(4):899–906. <https://doi.org/10.2337/dc17-2530>.
 26. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2012;35(4):731–737. <https://doi.org/10.2337/dc11-1299>.
 27. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term Effects of Metformin on Diabetes Prevention: Identification of Subgroups That Benefited Most in the Diabetes Prevention Program and Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Diabetes Care.* 2019;42(4):601–608. <https://doi.org/10.2337/dc18-1970>.
 28. Walker E.A., Gonzalez J.S., Tripputi M.T., Dagogo-Jack S., Matulik M.J., Montez M.G. et al. Group. Long-term metformin adherence in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001537. <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2020-001537>.
 29. Hughes A., Khan T., Kirley K., Moin T., Mainous A., Sachdev N. et al. Metformin Prescription Rates for Patients with Prediabetes. *J Am Board Fam Med.* 2022;35(4):821–826. <https://doi.org/10.3122/jabfm.2022.04.210485>.
 30. McCreight L.J., Bailey C.J., Pearson E.R. Metformin and the gastrointestinal tract. *Diabetologia.* 2016;59(3):426–435. <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3844-9>.
 31. Bonnet F., Scheen A. Understanding and overcoming metformin gastrointestinal intolerance. *Diabetes Obes Metab.* 2017;19(4):473–481. <https://doi.org/10.1111/dom.12854>.
 32. Wee A.K.H., Sultana R. Determinants of vitamin B12 deficiency in patients with type-2 diabetes mellitus – A primary-care retrospective cohort study. *BMC Prim Care.* 2023;24(1):102. <https://doi.org/10.1186/s12875-023-02057-x>.
 33. Rathis T.S., Ranganathan R.S., Solai Raja M., Srivastav P.S.S. Prevalence of Vitamin B12 Deficiency in Type 2 Diabetes Mellitus Patients on Metformin Therapy. *Cureus.* 2023;15(4):e37466. <https://doi.org/10.7759/cureus.37466>.
 34. Kim J., Ahn C.W., Fang S., Lee H.S., Park J.S. Association between metformin dose and vitamin B12 deficiency in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore).* 2019;98(46):e17918. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000017918>.
 35. Aroda V.R., Edelstein S.L., Goldberg R.B., Knowler W.C., Marcovina S.M., Orchard T.J. et al. Long-term Metformin Use and Vitamin B12 Deficiency in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(4):1754–1761. <https://doi.org/10.1210/nc.2015-3754>.
 36. Liu L., Simon B., Shi J., Mallhi A.K., Eisen H.J. Impact of diabetes mellitus on risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Evidence on health outcomes and antidiabetic treatment in United States adults. *World J Diabetes.* 2016;7(18):449–461. <https://doi.org/10.4239/wjd.v7.i18.449>.
 37. Khunti K., Millar-Jones D. Clinical inertia to insulin initiation and intensification in the UK: A focused literature review. *Prim Care Diabetes.* 2017;11(1):3–12. <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2016.09.003>.
 38. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854865. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9742977>.
 39. Hong J., Zhang Y., Lai S., Lv A., Su Q., Dong Y. et al. Effects of metformin versus glipizide on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease. *Diabetes Care.* 2013;36(5):1304–1311. <https://doi.org/10.2337/dc12-0719>.
 40. Selvin E., Bolen S., Yeh H.C., Wiley C., Wilson L.M., Marinopoulos S.S. et al. Cardiovascular outcomes in trials of oral diabetes medications: a systematic review. *Arch Intern Med.* 2008;168(19):2070–2080. <https://doi.org/10.1001/archinte.168.19.2070>.
 41. Han Y., Xie H., Liu Y., Gao P., Yang X., Shen Z. Effect of metformin on all-cause and cardiovascular mortality in patients with coronary artery diseases: a systematic review and an updated meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol.* 2019;18(1):96. <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0900-7>.
 42. Kim Y., Kim H.S., Lee J.W., Kim Y.S., You H.S., Bae Y.J. et al. Metformin use in elderly population with diabetes reduced the risk of dementia in a dose-dependent manner, based on the Korean NHIS-HEALS cohort. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;170:108496. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108496>.
 43. Zhang Q.Q., Li W.S., Liu Z., Zhang H.L., Ba Y.G., Zhang R.X. Metformin therapy and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19378. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019378>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, В.В. Фадеев

Написание текста – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, Е.Д. Пешева, А.А. Зорина

Обзор литературы – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, Е.Д. Пешева, А.А. Зорина

Перевод на английский язык – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина

Редактирование – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, В.В. Фадеев

Утверждение окончательного варианта статьи – Т.Б. Моргунова, И.В. Глинкина, Е.Д. Пешева, А.А. Зорина, В.В. Фадеев

Contribution of authors:

Concept of the article – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Valentin V. Fadeev

Text development – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Ekaterina D. Pesheva, Anastasia A. Zorina

Literature review – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Ekaterina D. Pesheva, Anastasia A. Zorina

Translation into English – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina

Editing – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Valentin V. Fadeev

Approval of the final version of the article – Tatyana B. Morgunova, Irina V. Glinkina, Ekaterina D. Pesheva, Anastasia A. Zorina, Valentin V. Fadeev

Информация об авторах:

Моргунова Татьяна Борисовна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; tanmorgun@mail.ru

Глинка Ирина Владимировна, к.м.н., доцент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 2731-2400; irina_glinkina@rambler.ru

Пешева Екатерина Дмитриевна, ассистент кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, врач-эндокринолог, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 1833-6574; ekaterinapesheva.endo@gmail.com

Зорина Анастасия Александровна, клинический ординатор кафедры эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 5670-4957; azorina97@yandex.ru

Фадеев Валентин Викторович, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой эндокринологии №1 Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; SPIN-код: 6825-8417; walfad@mail.ru

Information about the authors:

Tatyana B. Morgunova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; tanmorgun@mail.ru

Irina V. Glinkina, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; irina_glinkina@rambler.ru

Ekaterina D. Pesheva, Assistant of the Department of Endocrinology, Endocrinologist, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; ekaterinapesheva.endo@gmail.com

Anastasia A. Zorina, Clinical Resident, Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; azorina97@yandex.ru

Valentin V. Fadeev, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chair of the Department of Endocrinology No. 1, Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; walfad@mail.ru