

Эволюция метформина для более безопасного контроля гликемии и профилактики СД 2 типа у пациентов с предиабетом¹⁻⁵

ГЛЮКОФАЖ® ЛОНГ (метформин), РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ: ЛСР-002098/10, ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА: гипогликемическое средство группы бигуанидов для перорального применения, ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА И ДОЗИРОВКА: таблетки с пролонгированным высвобождением 500 мг и 750 мг. ПОКАЗАНИЯ: сахарный диабет 2 типа у взрослых, особенно у пациентов с ожирением, при неэффективности диетотерапии и физических нагрузок; в качестве монотерапии, в сочетании с другими пероральными гипогликемическими средствами или с инсулином. Монотерапия предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля. ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ: повышенная чувствительность к метформину или к любому вспомогательному веществу; диабетический ketoацидоз, диабетическая прекома, кома; почечная недостаточность или нарушение функции почек (клиренс креатинина менее 30 мл/мин); острые состояния, протекающие с риском развития нарушений функции почек: дегидратация (при хронической или тяжелой диарее, многократных приступах рвоты), тяжелые инфекционные заболевания (например, инфекции дыхательных путей, инфекции мочевыводящих путей), шок; клинически выраженные проявления острых или хронических заболеваний, которые могут приводить к развитию тяжелой гипоксии (в т.ч. острая сердечная недостаточность, хроническая сердечная недостаточность с нестабильными показателями гемодинамики, дыхательная недостаточность, острый инфаркт миокарда); обширные хирургические операции и травмы, когда показано проведение инсулинотерапии (см. раздел «Особые указания»); печеночная недостаточность, нарушение функции печени, хронический алкоголизм, острая алкогольная интоксикация; беременность, лактоацидоз (в т.ч. в анамнезе); применение в течение менее 48 ч до и в течение 48 ч после проведения радиоконтрастных или рентгенологических исследований с введением йодсодержащего контрастного вещества (например, внутривенная урография, ангиография) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»); соблюдение гипокалорийной диеты (менее 1000 ккал/сут); детский возраст до 18 лет в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности применения в данной возрастной группе. С ОСТОРОЖНОСТЬЮ: у лиц старше 60 лет, выполняющих тяжелую физическую работу, что связано с повышенным риском развития у них лактоацидоза; у пациентов с почечной недостаточностью (клиренс креатинина 30–59 мл/мин); в период грудного вскармливания. СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ: внутрь. Таблетки проглатывают целиком, не разжевывая, запивая небольшим количеством жидкости. 1 раз в сутки во время еды. Доза препарата Глюкофаж® ЛОНГ подбирается врачом индивидуально для каждого пациента на основании результатов измерения концентрации глюкозы в крови. Монотерапия при предиабете: обычная доза составляет 1000–1500 мг 1 раз в сутки во время или после приема пищи. Рекомендуется регулярно проводить гликемический контроль для оценки необходимости дальнейшего применения препарата. Продолжительность курса лечения Глюкофаж® ЛОНГ следует принимать ежедневно, без перерыва. В случае прекращения лечения пациент должен сообщить об этом врачу. ПРОПУСК ДОЗЫ: В случае пропуска приема очередной дозы, пациенту следует принять следующую дозу в обычное время. Не следует принимать двойную дозу препарата Глюкофаж® ЛОНГ. При необходимости применения данной дозы необходимо использовать препарат Глюкофаж® ЛОНГ в соответствующей дозировке. ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ: со стороны нервной системы: часто – нарушение вкуса (металлический привкус во рту), со стороны ЖКТ: очень часто – тошнота, рвота, диарея, боли в животе и отсутствие аппетита. Наиболее часто они возникают в начальный период лечения и в большинстве случаев спонтанно проходят. Для предотвращения симптомов рекомендуется принимать метформин во время приема пищи. Медленное увеличение дозы может улучшить желудочно-кишечную переносимость. ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ: Лактоацидоз является очень редким, но серьезным осложнением, которое может возникнуть из-за кумуляции метформина. Случай лактоацидоза при приеме метформина возникает в основном у больных сахарным диабетом с выраженной почечной недостаточностью. При подозрении на лактоацидоз необходимо прекратить прием препарата и немедленно обратиться к врачу. Применение метформина должно быть прекращено за 48 ч до проведения плановых хирургических операций и может быть продолжено не ранее чем через 48 ч после при условии, что в ходе обследования почечная функция была признана нормальной. Поскольку метформин выводится почками, перед началом лечения и регулярно в последующем, необходимо определять клиренс креатинина: не реже одного раза в год у пациентов с нормальной функцией почек, каждые 3–6 месяцев у пациентов с клиренсом креатинина 45–59 мл/мин и каждые 3 месяца у пациентов с клиренсом креатинина 30–44 мл/мин. В случае клиренса креатинина менее 30 мл/мин применение препарата противопоказано. УСЛОВИЯ ОТПУСКА: отпускают по рецепту. СРОК ГОДНОСТИ: 3 года. Претензии потребителей и информация о нежелательных явлениях следует направлять по адресу: ООО «Мерк», 115054 Москва, ул. Валуева, д. 35, Тел.: +7 495 937 33 04; факс: +7 495 937 33 05; e-mail: safety@merck.ru.

* Полная информация по препарату содержится в инструкции по медицинскому применению для дозировки 500 мг, действительна с 17 июня 2019 г., для дозировки 750 мг действительна с 13 июня 2019 г. Соответствует CDOS V.7.0 – предиабет.

1. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® ЛОНГ 500 мг (ЛСР-002098/10) и 750 мг (ЛП-000509) 2. Merck KGaA, data on file, July 2019. 3. Blonder L., Dailey G.E., Jabbar S.A., Reasner C.A., Mills D.J. Gastrointestinal tolerability of extended release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets – results of a retrospective cohort study. Curr. Med. Res. Opin. 2004; 20:565–72. 4. Timmins P., Donahue S., Meeker J., Marathe P. Steady-state pharmacokinetics of a novel extended release metformin formulation. Clin. Pharmacokinet. 2005; 44 (7): 721–729. 5. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002 Feb 7; 346(6): 393–403.

ООО «Мерк»; 115054, Москва, ул. Валуева, д. 35
Тел.: +7(495) 937-33-04, факс: +7(495) 937-33-05; www.merck.ru



Нормализация уровня глюкозы крови без развития гипогликемии^{1,2}



Лучшая переносимость терапии по сравнению с обычным метформином³



Прием один раз в день благодаря уникальной технологии GelShield®⁴



RUS-CIS/GLUPL/0819/00174
Реклама

MERCK

САТЕРЕКС

30
МГ



КЛЮЧЕВОЕ РЕШЕНИЕ ТЕРАПИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

ВХОДИТ В КЛИНИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

9-й выпуск*

- Первый российский оригинальный ингибитор ДПП-4 (гозоглиптин), решающий задачу безопасного лечения в рамках импортозамещения^{1,2}
- Уверенный контроль уровня HbA1c^{3,4}
- Минимальный риск гипогликемий^{3,4}
- Удобный прием 1 раз в сутки³
- Ценовое преимущество в доступности 1 дня терапии среди иДПП-4⁵

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ПРЕПАРАТА САТЕРЕКС®

Международное непатентованное название: гозоглиптин. **Регистрационный номер:** №ЛП-003598 от 19.11.2018г. **Фармакотерапевтическая группа:** дипептидилпептидазы-4 ингибитор. **Код АТХ:** A10ВН. **Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Показания к применению: Сахарный диабет 2 типа: в качестве монотерапии в сочетании с диетотерапией и физическими упражнениями; в составе двухкомпонентной комбинированной терапии с метформином в случае неэффективности диетотерапии, физических упражнений и монотерапии этими препаратами. **Противопоказания:** повышенная чувствительность к гозоглиптину или любому компоненту препарата; сахарный диабет 1 типа; диабетический ketoацидоз; тяжелые нарушения функции печени; хроническая почечная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести; детский возраст младше 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлена); беременность, период грудного вскармливания. **С осторожностью** у пациентов с панкреатитом в анамнезе. **Способ применения и дозы:** внутрь 1 раз в день утром, независимо от приема пищи. Режим дозирования препарата следует подбирать индивидуально в зависимости от эффективности и переносимости. При недостаточном клиническом эффекте на фоне применения максимальной рекомендуемой суточной дозы 30 мг для лучшего контроля гликемии рекомендуется дополнительное назначение метформина. Не требуется коррекции дозы препарата у пожилых пациентов. **Побочное действие:** при применении препарата Сатерекс в качестве монотерапии или в комбинации с метформином большинство нежелательных явлений были слабо выражены, имели временный характер и не требовали отмены терапии. **Срок годности:** 4 года. **Условия отпуска:** по рецепту. **Претензии потребителей и информацию о нежелательных явлениях следует направлять по адресу:** ООО «Фармасинтез-Тюмень», Россия, 625059, г.Тюмень, 7-ой км Велижанского тракта, д.2, тел. (3452) 694510. Перед назначением необходимо ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению препарата.



* Государственный реестр лекарственных средств // www.grls.rosminzdrav.ru, 2019

2. Аметов А.С. Инструментом импортозамещения должен стать государственный реестр сахарного диабета // Ремедиум. 11-2018, с.16-18

3. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. // Сахарный диабет. 2016;19(1):89-96

4. Инструкция по медицинскому применению препарата Сатерекс 30мг №28 РУ №ЛП-003598 от 19.11.2018

5. Расчет стоимости по Государственному реестру предельных отпускных цен, // www.grls.rosminzdrav.ru, 2019

* Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // 9-й выпуск, 2019

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. Реклама.



УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»



FOUNDER AND PUBLISHER:
REMEDIIUM GROUP LLC

Главный редактор:

Айдар Ишмухаметов, чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор

Шеф-редактор: Александр Хитров

Ответственный за выпуск: Ксения Кириллова

Редакционная коллегия: Людмила Головина, Наталия Марченко, Юлия Чередниченко

Ответственный секретарь: Мария Панарина

Корректоры: Сергей Палилов, Светлана Шведова

Отдел продвижения и распространения: Марина Ткачева, Андрей Качалин, podpiska@remedium.ru

Реклама: reklama@remedium.ru

Автор обложки: Владимир Цеслер ©

Тел./факс: (495) 780-34-25/26 (многоканальный).

Для корреспонденции:

Россия, 105082, Москва, а/я 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
Издание зарегистрировано в Федеральной службе по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия.

Свидетельство о регистрации ПИ №ФС 77-30814 от 26.12.2007.
ISSN 2079-701X.

Каталог Пресса России – подписной индекс 88144.

Входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции, исключительные (имущественные) права с момента получения материалов принадлежат редакции. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия издательства не допускается.

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.

Номер подписан в печать 26 июля 2019 г. Тираж 40 000 экз.

Цена свободная.

Тираж сертифицирован Бюро тиражного аудита ABC

© МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ, 2019

Editor in Chief:

Aidar Ishmukhametov, Corr. Member of RAS, MD, Prof.

Editor-in-Chief: Aleksander Khitrov

Responsible to sign-off: Ksenia Kirillova

Editorial team: Lyudmila Golovina, Natalia Marchenko, Yulia Cherednichenko

Executive Secretary: Mariya Panarina

Correctors: Sergey Palilov, Svetlana Shvedova

Promotion and Distribution Department: Marina Tkacheva, Andrey Kachalin, podpiska@remedium.ru

Advertising: reklama@remedium.ru

Cover Author: Vladimir Tsesler ©

Tel./fax: (495) 780-34-25/26 (multi-line).

Correspondence address:

Russia, 105082, Moscow, PO Box 8. www.remedium.ru, med-sovet.pro
The journal is registered with the Federal Service for Supervision of Mass Media, Telecommunications, and Protection of Cultural Heritage. Certificate of Registration of Print Media No.ФС77-30814 of December 26, 2007

ISSN 2079-701X.

Catalogue Press of Russia – subscription index 88144.

Included in the List of the Leading Peer-Reviewed Journals of the Higher Attestation Commission of the Russian Federation. Author's materials are those of the author(s) and do not necessarily reflect the opinion of the editorial office, exclusive (property) rights belong to the editorial office from the date of receipt of materials. Material published may not be reproduced, redistributed, resold or published elsewhere without written consent of the Editorial Office.

The editorial board is not responsible for the content of advertisements.

Printing house «Graphica» Ltd.: 5 Novolesnaya, Moscow.

The Issue was sent to the printer on July 26, 2019. The circulation is 40,000 copies. Free market price.

The circulation is certified by the Bureau of Circulation Audit ABC

© MEDITSINSKIY SOVET, 2019

ТРЕБОВАНИЯ К СТАТЬЯМ И ТЕЗИСАМ ДЛЯ ЖУРНАЛА «МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»

В начале статьи указываются имя, отчество, фамилия автора, ученая степень, звание, место работы, город. К примеру: «И.И. ИВАНОВ, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, П.П. ПЕТРОВ, кандидат медицинских наук, доцент РМАНПО, СПбГМУ, Москва, Санкт-Петербург. АЛЛЕРГИЧЕСКИЙ РИНИТ». Обязательно указывать ключевые слова и краткое содержание статьи. Для тезисов дополнительно указываются научный руководитель и заведующий кафедрой. Статья должна быть написана в виде рекомендательной лекции по лечению для практикующего врача. Объем статьи – 18 000 знаков (7 страниц шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). Поля: верхнее и нижнее – 2,5 см, левое – 3,5 см, правое – 1,5 см. Объем тезисов – 2 000 знаков (1 страница шрифтом Times, кеглем 12 через 1,5 интервала на листе формата А 4). К статье обязательно прилагаются сведения об авторе(ах): фамилия, имя, отчество; ученая степень, звание, должность, место работы (учреждение, отделение), а также адрес места работы с указанием почтового индекса, телефона. Все обозначения даются в системе СИ. Торговое название лекарственного средства указывается с заглавной буквы, действующего веще-

ства – со строчной («маленькой») буквы. Прилагаемый список литературы должен содержать не более 25 наименований. Рисунки, таблицы и схемы, иллюстрирующие материал статьи, должны быть пронумерованы, к каждому рисунку дается подпись и при необходимости объясняются все цифровые и буквенные обозначения. Малоупотребительные и узкоспециальные термины, встречающиеся в статье, должны иметь пояснения. Дозировки и названия должны быть тщательно выверены. Материал можно выслать по электронной почте на адрес panarina@remedium.ru или представить в редакцию на электронном носителе (с приложением копии в печатном виде). Редакция журнала подтверждает возможность публикации статьи только после ознакомления с материалом. Все материалы, поступающие в редакцию, рецензируются и при необходимости редактируются и сокращаются. Полученный редакцией оригинал статьи не возвращается. Направление в редакцию работ, ранее опубликованных или представленных для публикации в другие издания, не допускается. Мнение редакции может не совпадать с мнением авторов. С аспирантов, молодых ученых и соискателей плата за публикацию не взимается.



№4 2019

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

В.В. САЛУХОВ, Б.В. РОМАСHEВСКИЙ

Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа

Н.А. ПЕТУНИНА, Е.В. ГОНЧАРОВА, М.Э. ТЕЛЬНОВА, Л.В. ТРУХИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН

Ситаглиптин – первый в мире ингибитор ДПП-4

Ю.А. СОРОКИНА, А.Д. ПОСТНИКОВА, О.В. ЗАНОЗИНА, Л.В. ЛОВЦОВА

Комбинированная и монотерапия статинами у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска

Е.В. БИРЮКОВА

Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4

О.В. СВЕТЛОВА, И.В. ГУРЬЕВА, Л.С. САВЧЕНКО

Современные возможности самоконтроля: новая эра эффективного управления сахарным диабетом

Новые возможности инъекционной терапии сахарного диабета 2-го типа

*Интервью с Гагиком Галстяном***Н.А. ЧЕРНИКОВА, Л.Л. КАМЫНИНА, А.С. АМЕТОВ**

Современная парадигма оценки интегральных показателей и вариабельности гликемии: роль в управлении сахарным диабетом 2-го типа

В.В. САЛУХОВ

Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации

ОСЛОЖНЕНИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА

В.Н. ХРАМИЛИН, И.Ю. ДЕМИДОВА, А.Н. ЗАВЬЯЛОВ

Болевая диабетическая полинейропатия: от клинических рекомендаций к повседневной практике

DIABETES

6

Vladimir V. SALUKHOV, Boris V. ROMASHEVSKY

Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus

14

Nina A. PETUNINA, Ekaterina V. GONCHAROVA, Milena E. TELNOVA, Lyubov V. TRUKHINA, Narine S. MARTIROSYAN

Sitagliptin: the world's first DPP-4 inhibitor

20

Yulia A. SOROKINA, Anna D. POSTNIKOVA, Olga V. ZANOZINA, Lubov V. LOVCOVA

Combination versus monotherapy with statins in patients with type 2 diabetes mellitus of high and very high cardiovascular risk

24

Elena V. BIRYUKOVA

Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors

30

Olga V. SVETLOVA, Irina V. GURYEVA, L.S. SAVCHENKO

Modern strategies for self-monitoring: new era of effective diabetes management

34

New opportunities for injecting therapy of type 2 diabetes mellitus

Interview with Gagik Galstyan

38

Natalia A. CHERNIKOVA, Lyudmila L. KAMYNINA, Aleksandr S. AMETOV

The modern paradigm for assessment of the integral parameters and the glycemic variability – the role for the type 2 diabetes mellitus management

44

Vladimir V. SALUKHOV

The results and the meaning of EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies for modern diabetology: in search of ideal combination

COMPLICATIONS OF DIABETES

52

Vladimir N. KHRAMILIN, Irina Yu. DEMIDOVA, Alexandr N. ZAVIALOV

Painful diabetic polyneuropathy: from clinical guidelines to daily practice

Е.С. МАЗУРЕНКО, О.Д. РЫМАР, Л.В. ЩЕРБАКОВА, Ю.В. ХРАПОВА, М.П. ИСАЕВА, И.В. МУНЦ, J. HUBACEK, М. ВОБАК, С.К. МАЛЮТИНА
10-летний риск переломов (FRAX®), минеральная плотность кости и трабекулярный костный индекс у женщин с сахарным диабетом 2-го типа

ДРУГИЕ ПРОБЛЕМЫ ЭНДОКРИНОЛОГИИ

Н.В. МАЗУРИНА, Е.В. ЕРШОВА, Е.А. ТРОШИНА, Е.С. СЕНЮШКИНА, А.Н. ТЮЛЬПАКОВ, В.А. ИОУТСИ
Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния

Н.В. ТОРОПЦОВА, А.Ю. ФЕКЛИСТОВ
Патология костно-мышечной системы: фокус на саркопению и остеосаркопению

Л.А. РУЯТКИНА, Д.С. РУЯТКИН, И.С. ИСХАКОВА, Л.В. ЩЕРБАКОВА
Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе

В.В. САЛУХОВ, Д.В. КАДИН
Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы

ДИССЕРТАНТ

Е.С. МАЗУРЕНКО
Факторы риска падений как предикторы остеопоротических переломов у лиц с сахарным диабетом

Е.Н. СМЕРНОВА, Т.П. ДЕМИЧЕВА
Случай сочетания сахарного диабета 1-го типа, болезни Грейвса и эпилепсии

62 Elena S. MAZURENKO, Oksana D. RYMAR, Liliya V. SCHERBAKOVA, Yulia V. KHRAPOVA, Maria P. ISAYEVA, Inna V. MUNTS, Jaroslav HUBACEK, Martin BOBAK, Sofia K. MALUTINA
10-year fracture risk (FRAX®), mineral bone density and trabecular bone index in women with type 2 diabetes mellitus

OTHER PROBLEMS OF ENDOCRINOLOGY

70 Natalya V. MAZURINA, Ekaterina V. ERSHOVA, Ekaterina A. TROSHINA, Evgeniya S. SENYUSHKINA, Anatoliy N. TYULPAKOV, Vitaly A. IOUTSI
Fat tissue and adrenal function: mechanisms of mutual influence

78 Natalia V. TOROPTSOVA, Alexey Yu. FEKLISTOV
Musculoskeletal system pathology: focus on sarcopenia and osteosarcopenia

88 Lyudmila A. RUYATKINA, Dmitry S. RUYATKIN, Irina S. ISKHAKOVA, Liliya V. SCHERBAKOVA
Possibilities to assess insulin resistance as the metabolic syndrome is clustered in women in postmenopause

94 Vladimir V. SALUKHOV, Dmitry V. KADIN
Obesity as an oncological risk factor. Literature review

DISSERTANT

104 Elena S. MAZURENKO
Fall risk factors as predictors of osteoporotic fractures in people with diabetes mellitus

108 Elena N. SMIRNOVA, Tatyana P. DEMICHEVA
Clinical case of type 1 diabetes mellitus combined with Graves' disease and epilepsy

**Главный редактор номера: Шестакова Марина Владимировна,
академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии;
Институт диабета Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (Москва, Россия)**

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Авдеев С.Н., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт пульмонологии (Москва, Россия)

Алексеева Л.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой (Москва, Россия)

Анциферов М.Б., академик РАЕН, д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Аполихина И.А., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Ашрафян Л.А., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Российский научный центр рентгенорадиологии (Москва, Россия)

Богачёв В.Ю., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский институт клинической хирургии Российского национального исследовательского университета им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Блохин Б.М., д.м.н., профессор, Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Буралкина Н.А., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Вавина О.В., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Гараченко Т.И., д.м.н., профессор, Научно-клинический центр оториноларингологии; Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Гасилина Е.С., д.м.н., Самарский государственный медицинский университет (Самара, Россия)

Гончарова О.В., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Дуринян Э.Р., к.м.н., доцент, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Захарова И.Н., д.м.н., профессор, Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования (Москва, Россия)

Ильина Н.И., д.м.н., профессор, Государственный научный центр «Институт иммунологии» (Москва, Россия)

Ишмухаметов А.А., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Федеральный научный центр исследований и разработки иммунологических препаратов им. М.П. Чумакова РАН; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Козаченко А.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Крюков А.И., д.м.н., профессор, Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского (Москва, Россия)

Маев И.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Мельникова И.Ю., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Мельниченко Г.А., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); Научно-исследовательский институт клинической эндокринологии Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии (Москва, Россия)

Мизерницкий Ю.Л., д.м.н., профессор, заслуженный работник здравоохранения РФ, Научно-исследовательский клинический институт педиатрии им. академика Ю.Е. Вельтищева Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова; Детский научно-практический пульмонологический центр (Москва, Россия)

Минушкин О.Н., д.м.н., профессор, Центральная государственная медицинская академия (Москва, Россия)

Мкртумян А.М., д.м.н., профессор, Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова (Москва, Россия)

Насонов Е.Л., академик РАН, д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Никитина И.Л., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Никифоров В.С., д.м.н., профессор, Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Недогода С.В., д.м.н., профессор, Волгоградский государственный медицинский университет (Волгоград, Россия)

Парфенов В.А., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Прилепская В.Н., д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Приходько А.М., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Рахин А.П., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии (Москва, Россия)

Русаков И.Г., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Рязанцев С.В., д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Свиштушкин В.М., д.м.н., профессор, Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Семиглазов В.Ф., чл.-корр. РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова; Северо-Западный медицинский университет им. И.И. Мечникова (Санкт-Петербург, Россия)

Серов В.Н., академик РАН, д.м.н., профессор, президент Российского общества акушеров-гинекологов, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Сметник А.А., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Сухих Г.Т., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Сыркашева А.Г., к.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Таранушенко Т.Е., д.м.н., профессор, Красноярский государственный медицинский университет им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого (Красноярск, Россия)

Хашукоева А.З., д.м.н., Российский научный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Хилькевич Е.Г., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова; Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

Шляхто Е.В., академик РАН, д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова (Санкт-Петербург, Россия)

Юренева С.В., д.м.н., Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова (Москва, Россия)

Явелов И.С., д.м.н., профессор, Национальный медицинский исследовательский центр профилактической медицины (Москва, Россия)

**Editor in Chief of the Journal: Shestakova Marina Vladimirovna,
Academician of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Professor, National Medical Research Center of Endocrinology;
Diabetes Institute, National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)**

EDITORIAL REVIEW BOARD:

Avdeev S.N., Corr.Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pulmonology Research Institute (Moscow, Russia)

Alekseeva L.I., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Antsiferov M.B., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Apolikhina I.A., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Ashrafyan L.A., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honoured Doctor of the Russian Federation, Russian Scientific Center for Radiology (Moscow, Russia)

Bogachev V.Yu., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Clinical Surgery Research Institute, Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Blokhin B.M., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Buralikina N.A., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Vavina O.V., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Garashchenko T.I., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Scientific and Clinical Center of Otorhinolaryngology; Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Gasilina E.S., Dr. of Sci. (Med.), Samara State Medical University (Samara, Russia)

Goncharova O.V., Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Durinyan E.R., Cand. of Sci. (Med.), Assistant Prof., National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Zakharova I.N., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education (Moscow, Russia)

Il'ina N.I., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Research Center Institute of Immunology (Moscow, Russia)

Ishmukhametov A.A., Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Chumakov Federal Scientific Center for Research and Development of Immune-and-Biological Products of RAS; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Kozachenko A.V., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Kryukov A.I., Dr. of Sci., Prof., Sverzhetskiy Otorhinolaryngology Healthcare Research Institute (Moscow, Russia)

Maev I.V., Acad. of the RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Mel'nikova I.Yu., Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Mel'nichenko G.A., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); Research Institute of Clinical Endocrinology, National Medical Research Center of Endocrinology (Moscow, Russia)

Mizernitskii Yu.L., Dr. of Sci. (Med.), Honoured Healthcare Worker of the Russian Federation, Veltischev Research and Clinical Institute for Pediatrics of Pirogov Russian National Research Medical University; Children's Scientific and Practical Pulmonary Center (Moscow, Russia)

Minushkin O.N., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Central State Medical Academy (Moscow, Russia)

Mkrtumyan A.M., Dr. of Sci. (Med.), Prof., A.I. Yevdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry (Moscow, Russia)

Nasonov E.L., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Nikitina I.L., Dr. of Sci. (Med.), Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

Nikiforov V.S., Dr. of Sci. (Med.), Prof., North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Nedogoda S.V., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Volgograd State Medical University (Volgograd, Russia)

Parfenov V.A., Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Prilepskaya V.N., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honoured Worker of Science of RF, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Prikhod'ko A.M., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Rachin A.P., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology (Moscow, Russia)

Rusakov I.G., Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Ryazantsev S.V., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Honored Doctor of Russian Federation, Saint-Petersburg Research Institute of Ear, Throat, Nose and Speech; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Svistushkin V.M., Dr. of Sci. (Med.), Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Semiglazov V.F., Corr. Member of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., N.N. Petrov National Medical Research Institute of Oncology; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov (Saint Petersburg, Russia)

Serov V.N., Acad. of RAS, Cand. of Sci. (Med.), Prof., President of the Russian Society of Obstetricians and Gynecologists, National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Smetnik A.A., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Sukhikh G.T., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Director of V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Syrkasheva A.G., Cand. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Taranushenko T.E., Dr. of Sci. (Med.), Prof., Krasnoyarsk State Medical University named after Prof. V.F. Voyno-Yasenetsky (Krasnoyarsk, Russia)

Khashukoeva A.Z., Dr. of Sci. (Med.), Pirogov Russian Research Medical University (Moscow, Russia)

Khil'kevich E.G., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University) (Moscow, Russia)

Shlyakhto E.V., Acad. of RAS, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Almazov National Medical Research Center (Saint Petersburg, Russia)

Yureneva S.V., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov (Moscow, Russia)

Yavelov I.S., Dr. of Sci. (Med.), Prof., National Medical Research Center of Preventive Medicine (Moscow, Russia)

Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа

В.В. САЛУХОВ, Б.В. РОМАШЕВСКИЙ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович – д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Ромашевский Борис Владимирович – к.м.н., старший преподаватель 1-й кафедры (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; e-mail: borisrom1966@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Обзорная статья посвящена основным направлениям профилактики СД2, который остается одной из главных причин смертности и инвалидизации в большинстве стран мира. Профилактика СД2 типа требует модифицирующего влияния на патологические процессы, приводящие к диабету, с целью замедления, прекращения или обратного развития нарушений функции β -клеток и резистентности тканей к инсулину. При отсутствии клинического эффекта от немедикаментозных методов профилактики целесообразно использовать лекарственные препараты, уменьшающие инсулинорезистентность и дисфункцию β -клеток. Приведены результаты многочисленных исследований, указывающих, что бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидаз, орлистат, тиазолидиндионы в различной степени снижают риск развития СД2. Метформин имеет самую большую доказательную базу, а его пролонгированная форма – зарегистрированное показание в РФ в качестве лекарственной терапии пациентов с предиабетом. Для других лекарственных средств необходимо учитывать стоимость, побочные эффекты и долговременную эффективность. Рассматриваются вопросы о возможности персонализации лечебно-профилактических мероприятий на основе алгоритмов, включающих фенотипические, генетические и микробиомные особенности пациентов с предиабетом.

Ключевые слова: профилактика, сахарный диабет 2-го типа, предиабет, метформин, генотип, фенотип, микробиота

Для цитирования: Салухов В.В., Ромашевский Б.В. Современные аспекты превентивной терапии сахарного диабета 2-го типа. Медицинский совет. 2019; 4: 6-13. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus

Vladimir V. SALUKHOV, Boris V. ROMASHEVSKY

Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after S.M. Kirov» of the Ministry of Defence of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

Author credentials:

Salukhov Vladimir Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (for Therapy of Continuing Medical Education), Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after SM Kirov», e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Romashevsky Boris Vladimirovich – Cand. of Sci. (Med.), Senior Lecturer of the 1st Department and Clinic (for Therapy of Continuing Medical Education) Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after SM Kirov», e-mail: borisrom1966@mail.ru

ABSTRACT

Review article is devoted to the main directions of prevention of diabetes, which remains one of the main causes of death and disability in most countries of the world. Prevention of 2 type diabetes requires a modifying effect on the pathological processes leading to diabetes in order to slow down, stop or reverse the development of β -cell dysfunction and insulin resistance of the tissues. In the absence of a clinical effect from non-drug methods of prevention, it is advisable to use drugs that reduce insulin resistance and dysfunction of β -cells. The results of research indicate that biguanides, α -glucosidase inhibitors, orlistat, thiazolidinediones reduce the risk of developing T2D to varying degrees. Metformin has the largest evidence base, and its prolonged form is a registered indication in the Russian Federation as a drug therapy for patients with prediabetes. For other drugs we need to consider cost, side effects and long-term efficacy. The questions about the possibility of personalization of treatment-and-prophylactic measures based on algorithms, including phenotypic, genetic and microbiome features of patients with prediabetes, are discussed now.

Keywords: prevention, 2 type diabetes, prediabetes, metformin, genotype, phenotype, microbiota

For citing: Salukhov V.V., Romashevsky B.V. Modern aspects for preventive therapy of type 2 diabetes mellitus. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 6-13. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-6-13>.

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

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) остается одной из главных причин смертности и инвалидизации населения экономически развитых стран мира. Широкое внедрение в клиническую практику новых методов диагностики и лечения СД все еще не позволяет кардинально решить проблемы хронических осложнений диабета и ассоциированных с атеросклерозом сердечно-сосудистых заболеваний [1]. В связи с этим профилактика СД2 является наиболее эффективной и экономически обоснованной стратегией снижения смертности от микро- и макрососудистых осложнений [2]. Это позволяет не только увеличить продолжительность жизни пациентов, но и реально снизить финансовые расходы на оказание всех видов медицинской помощи [3].

Различают медикаментозные и немедикаментозные методы профилактики СД2. Последние основываются на изменении образа жизни (ИОЖ) пациентов и модификации факторов риска диабета, но, как показывает опыт стран Западной Европы и США, приверженность пациентов к этому методу коррекции остается крайне низкой даже в условиях внедрения образовательных программ для пациентов и их психологической поддержки [4]. К основным причинам низкой эффективности ИОЖ следует отнести: отсутствие у больных достаточной мотивации и неспособность пациентов к пожизненному соблюдению здорового образа жизни [5]. Кроме того, немедикаментозные интервенции по профилактике СД2, реализованные в исследовательских программах, могут быть чрезмерно трудоемкими и дорогостоящими для реальной практики. Немаловажным является и тот факт, что в большинстве стран мира отсутствуют структурированные государственные программы, направленные на профилактику СД2 [6].

С другой стороны, эти же исследования показали устойчивый рост частоты использования медикаментозных средств для вторичной профилактики СД2 и сердечно-сосудистых событий, что сопровождается снижением показателей сердечно-сосудистой смертности в этой популяции больных.

Медикаментозные методы профилактики СД используются, как правило, у пациентов с предиабетом. Под термином «предиабет» понимают нарушения углеводного обмена (нарушенную гликемию натощак или нарушенную толерантность к глюкозе), которые не позволяют поставить диагноз СД, однако ассоциированы с негативными последствиями для здоровья [7]. По данным IDF на 2017 г., распространенность нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) в мире составила 7,3% (352,1 млн человек), по прогнозам, к 2040 г. данная цифра увеличится до 8,5% (587 млн человек) [8]. В Российской Федерации по результатам исследования NATION распространенность предиабета составляет около 20 млн человек (19,26% случаев) [9]. Помимо этого, данные NATION указывают на то, что значительное число случаев СД2 (около 54%) в России не диагностировано, и можно предположить, что, в соответствии с мировой статистикой, у большинства пациентов на момент постановки диагноза уже имеются поздние осложнения СД2 [10]. Все это диктует необходи-

мость активного внедрения в клиническую практику программ по профилактике СД2 в РФ, в том числе с использованием лекарственных препаратов.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ СД2

Известно, что у пациентов с СД2 инсулинопения формируется по мере прогрессирования инсулинорезистентности (ИР). Проспективные исследования показали, что секреция и функциональная активность инсулина нарушаются задолго до развития явного СД2. Установлено, что и ИР, и ухудшение эндогенной продукции инсулина развиваются в течение нескольких лет [11]. Эти процессы лежат в основе патогенеза предиабета и СД2, а также рассматриваются как причина постепенного ухудшения течения заболевания на более поздних стадиях.

Прогрессирование патологического процесса от нормальной толерантности к глюкозе в СД длится многие годы и содержит промежуточные стадии: НТГ и/или нарушение гликемии натощак (НГН). Для оценки механизмов, лежащих в основе профилактики СД2, необходимо понимать взаимосвязь между клиническим прогрессированием заболевания и изменениями соотношения между секрецией инсулина и потребностью в нем.

В проспективном исследовании T.A. Buchanan et al. [12] с участием женщин с диагностированным гестационным диабетом установлено, что нарушенная гликемия натощак проявлялась в том случае, когда секреция инсулина снижалась с 50 до 10–20%. Эта же закономерность отмечена и для гипергликемии через 2 часа по данным ОГТТ. Аналогичные данные получены в исследовании других авторов: снижение на 70–75% активности β -клеток сопровождалось незначительным повышением гликемии через 2 часа после приема глюкозы (с 5,6 до 8,6 ммоль/л) [13, 14]. Вместе с тем ухудшение функционирования β -клеток еще на 20–25% приводило к гипергликемии через 2 часа после приема глюкозы до 23 ммоль/л.

Важную роль в патогенезе предиабета и СД отводится различным вариантам фенотипа человека. Ретроспективный анализ пациентов в течение 18 лет до дебюта СД2 выявил четкую корреляцию ИР и дисфункции β -клеток с диагностическими критериями диабета: натощаковой или 2-часовой постприандиальной гликемии (ППГ) при проведении перорального теста с 75 г глюкозы (ОГТТ) [15]. Более выраженное снижение индекса чувствительности к инсулину (ISI) наблюдалось у пациентов, у которых диабет был диагностирован по результатам 2-часовой ППГ во время ОГТТ, по сравнению с больными, у которых СД был установлен на основании только повышенной гликемии натощак. Напротив, функция β -клеток была значительно снижена у пациентов с диабетом, диагностированным по данным натощаковой гликемии, но оставалась стабильной у лиц, диагноз у которых был верифицирован на основании изолированного повышения 2-часовой ППГ во время ОГТТ [16]. Кроме того, существует ряд фенотипических изменений в степени и месте резистентности к инсулину у пациентов с предиабетом.

Так, у некоторых пациентов резистентность к инсулину проявляется как в мышцах, так и в печени, у других проявляется изолированная инсулинорезистентность при сохранении относительной чувствительности к инсулину в другом органе [17]. Эти данные свидетельствуют о том, что дисгликемия реализуется в разнообразных фенотипах, а детальное метаболическое фенотипирование с измерением степени инсулинорезистентности (например, с использованием ISI) и секреции инсулина (с использованием инсулиногенного индекса) позволит улучшить идентификацию пациентов с предиабетом и диабетическими фенотипами в больших когортах населения.

Таким образом, результаты этих исследований показали, что на начальных стадиях диабета ухудшение функции β -клеток приводит к незначительному повышению гликемии. Клинически значимая гипергликемия возникает на более поздних стадиях прогрессирования СД и свидетельствует о серьезных нарушениях функции β -клеток. В то же время именно на ранних стадиях заболевания, когда большая часть β -клеток функционально активна, эффект от медикаментозных методов профилактики будет максимальным.

Учитывая особенности патогенеза СД2, когда повышение гликемии обусловлено нарушением способности β -клеток к гиперпродукции инсулина в ответ на ИР, профилактика заболевания должна быть направлена на стабилизацию функции β -клеток и поддержание нормогликемии. Определение основных фенотипов ИР и (или) дисфункции β -клеток может быть важной составляющей для принятия терапевтических решений.

В последнее время широко обсуждается концепция о влиянии кишечного микробиома на метаболические процессы в организме человека (табл. 1), включая его потенциальную роль в развитии метаболического синдрома и СД2 [18]. Одним из важнейших свойств кишечной микрофлоры является ее эндогенная метаболическая функция, которая делает возможным переваривание некоторых компонентов пищи, в частности растительных полисахаридов [19, 20]. В ряде экспериментальных работ на мышах, а также в исследованиях с участием людей было

показано, что состав микрофлоры кишечника в случае ожирения и при нормальной массе тела существенно различается [21, 22]. В то же время трансплантация фекальной микрофлоры от лиц с нормальной массой тела больным метаболическим синдромом вела к достоверному увеличению чувствительности к инсулину в сочетании с увеличением разнообразия кишечной микрофлоры, в том числе к заметному увеличению содержания бактериальных штаммов, продуцирующих бутират, аминокислоты, короткоцепочечные жирные кислоты, витамины. Эти метаболиты являются активными мессенджерами и могут оказывать существенное влияние на иммунную систему, факторы воспаления, глюконеогенез в кишечнике, чувствительность тканей к инсулину [22].

Таким образом, нарушения в составе кишечной микрофлоры могут рассматриваться в качестве ранних диагностических маркеров развития СД2 у лиц из группы высокого риска. Необходимо дальнейшее изучение прогностической значимости количественных изменений микроорганизмов и степени микробного разнообразия, а также выявления патогенетических изменений состава микрофлоры кишечника у пациентов с предиабетом.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПРОФИЛАКТИКИ СД2

Результаты клинических исследований, посвященных профилактике СД, позволяют выделить основные методы по снижению риска развития СД2: интенсивная модификация образа жизни, применение метформина (снижение продукции глюкозы печенью и повышение чувствительности к инсулину в печени), использование пиоглитазона (уменьшение ИР и прямой протекторный эффект на β -клетки), применение акарбозы (снижение всасываемости углеводов в кишечнике) (табл. 2). Отдельно следует акцентировать внимание на препаратах, используемых для лечения ожирения (орлистат, сибутрамин, лираглутид), и их эффективности в целях профилактики СД2 у пациентов с метаболическим синдромом. Указанные интервенции способствуют снижению числа новых случа-

● **Таблица 1.** Вариабельность показателей микробиоты кишечника у пациентов с предиабетом и СД2

● **Table 1.** Variability of intestinal microbiota indicators in patients with prediabetes and type 2 diabetes

Заболевания	Особенности дисбактериоза кишечника	Клинические проявления
Предиабет	Преобладание бактерий, способных увеличивать биосинтез и транспорт аминокислот с разветвленной цепью, включая <i>Prevotella copri</i> и <i>Bacteroides vulgatus</i> Снижение бактерий, продуцирующих бутират (<i>Akkermansia muciniphila</i> , <i>Faecalibacterium prausnitzii</i> , <i>Eubacterium rectale</i> , <i>Eubacterium eligens</i> , <i>Faecalibacterium</i> , <i>Roseburia</i> , <i>Firmicutes</i> , класс <i>Clostridia</i> , <i>Verrucomicrobiae</i> , <i>Bacteroides</i> , <i>Bifidobacterium</i>)	Микробиота кишечника у пациентов с предиабетом приводит к увеличению концентрации аминокислот с разветвленной цепью, что является фактором высокого риска развития СД2 Дефицит бактерий, продуцирующих бутират, является потенциальным маркером предиабета, а нормальные показатели микробного числа этих бактерий имеют протекторную роль в развитии инсулинорезистентности и СД2
СД2	Увеличение колоний условно-патогенных бактерий, связанных с инфекциями вне желудочно-кишечного тракта, включая <i>Bacteroides caccae</i> , <i>Clostridium hathewayi</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Clostridium symbiosum</i> , <i>Eggerthella lenta</i> и <i>Escherichia coli</i>	Увеличение колоний условно-патогенных бактерий способствует возникновению окислительного стресса в желудочно-кишечном тракте, что приводит к возникновению системного воспаления, прогрессированию инсулинорезистентности и, как следствие, к развитию микро-, макрососудистых осложнений диабета

ев СД в течение 3–6 лет лечения, однако установлено, что одни методы действительно влияют на патогенез развития СД2, тогда как другие преимущественно замедляют прогрессирование патологического процесса [1].

Финское исследование DPS (Diabetes Prevention Study) и американская программа профилактики диабета DPP (Diabetes Prevention Program) подтвердили, что интенсивное вмешательство по модификации образа жизни (снижение калорийности рациона и увеличение физической активности) снижают риск развития СД у лиц НТГ [23]. В исследовании DPS наблюдалось снижение риска развития СД на 58% в группе «интенсивной модификации образа жизни». В этой группе наблюдалось достоверное снижение массы тела по сравнению с группой контроля. В исследовании DPP участвовало 3234 лица с НТГ, которым назначали плацебо, или метформин (850 мг дважды в сутки), или программу по модификации образа жизни (уменьшение массы тела не менее 7% от исходного веса, диетотерапия и рекомендации по увеличению физической активности более 150 минут в неделю). Срок наблюдения составил в среднем 2,8 года. Заболеваемость СД составила 11,0; 7,8 и 4,8 случая на 100 человек в год в группах плацебо, метформина и «модификации образа жизни» соответственно. Применение метформина в исследовании DPP продемонстрировало снижение риска развития СД на 31% у мужчин и на 25% у женщин с НТГ по сравнению с группами плацебо [24–26].

В 2013 г. были опубликованы результаты программы профилактики диабета (DPPOS), которая являлась продолжением исследования DPP и была направлена на оценку влияния интенсивной терапии на отдаленные клинические исходы в течение 5,7 лет [27]. Данные исследовательской группы продемонстрировали, что модификация образа жизни или использование метформина могут предотвратить возникновение СД2 у пациентов с высоким риском его развития. Так, риск развития СД2 снижался на 27% в группе «изменения образа жизни» и на 18% в группе пациентов, находящихся на терапии метформином. Кроме того, установлено, что максимальный эффект от превентивной терапии метформином наблюдался у пациентов с исходно более высокими значениями ГПК (6,1–6,9 ммоль/л), HbA1c (6,0–6,4%) и с гестационным СД в анамнезе, что, несомненно, позволит индивидуализировать показания к приему метформина у лиц с высоким риском развития СД [28]. Не менее важные результаты в упомянутом исследовании были получены при оценке влияния метформина на частоту развития и выраженность атеросклероза коронарных артерий, который оценивался по индексу коронарного кальция [29]. Установлено, что у лиц мужского пола в группе терапии метформином частота и выраженность коронарного атеросклероза были достоверно ниже, чем в группах плацебо и ИОЖ. Следует отметить, что плеiotропный эффект метформина на коронарные сосуды не зависел от возраста, веса, показателей углеводного обмена, гиполипидемической терапии. Кардиопротекторный механизм действия метформина, возможно, связан с его влиянием на

● **Таблица 2.** Патогенетические механизмы действия лекарственных препаратов, используемые для профилактики СД2
● **Table 2.** Pathogenetic mechanisms of action of drugs used to prevent T2DM

Лекарственный препарат	Механизм действия
Метформин	↓ Резистентность к инсулину в печени ↔ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↔ Функция β-клеток ↓ Дисбактериоз кишечника ↓ Масса тела ↓ Аппетит
Агонисты рецепторов ГПП-1	↓ Резистентность к инсулину в печени ↓ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↑ Функция β-клеток ↓ Масса тела ↓ Аппетит
Тиазолидиндионы	↓ Резистентность к инсулину в печени ↓ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↑ Функция β-клеток ↑ Масса тела
Ингибиторы α-глюкозидаз	↔ Резистентность к инсулину в печени ↔ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↑ Функция β-клеток ↔ Масса тела
Орлистат	↓ Резистентность к инсулину в печени ↓ Резистентность к инсулину в мышечной ткани ↔ Функция β-клеток ↓ Масса тела ↔ Аппетит

системное воспаление (уменьшение С-реактивного белка и продуктов перекисного окисления липидов), реологические свойства крови (снижение тканевого активатора плазминогена) и функцию эндотелия, а также на показатели липидного обмена (антиатерогенный эффект) [30].

Достаточно интересной представляется новая концепция механизма действия метформина, предполагающая, что его эффективность зависит от типа микробиоты желудочно-кишечного тракта и генетической предрасположенности [31]. В работах, посвященных оценке влияния метформина на кишечный микробиом, установлено, что пациенты с диабетом, пролеченные метформином, имеют «более здоровый» состав кишечной микрофлоры, чем пациенты, получающие другие препараты [32]. В настоящий момент инициирован ряд исследований, целью которых является изучение взаимосвязи между патогенетическими изменениями микрофлоры кишечника и отсутствием эффекта при лечении метформином [33].

Генетическая предрасположенность к вариативности гликемического ответа на метформин продемонстрирована в нескольких когортных исследованиях и метаанализах. В исследовании GoDARTS влияние генетического фактора на эффективность метформина, в зависимости от конечной точки гликемии (абсолютное, пропорциональ-

ное или скорректированное снижение HbA1c или достижение цели HbA1c), наблюдалось у 23–34% больных диабетом [34, 35].

В крупных исследованиях по изучению генома (GWAS) были выделены варианты генов, связанные с положительным гликемическим ответом на лечение метформином. В частности, варианты мутации гена *ataxia telangiectasia* (ATM), наличие гена, кодирующего переносчик глюкозы в печени GLUT2, и гена к рецепторам OCT1 были связаны с лучшим гликемическим ответом на терапию метформином и его превентивными эффектами у пациентов с предиабетом [36].

Таким образом, вполне вероятно, что положительный сахароснижающий и превентивный эффект метформина можно частично спрогнозировать у пациентов с определенным генотипом. Однако требуется продолжить дальнейшие исследования по более крупным когортам, включая участников из разных этнических групп и людей с предиабетом, чтобы четко систематизировать показания к назначению метформина в зависимости от генотипа.

В 2016 г. в РФ были внесены и одобрены изменения в инструкцию по применению метформина (Глюкофаж®), позволившие назначать его при предиабете [55], а в июне 2019 г. показание «монотерапия предиабета в случае, если изменение образа жизни не позволило достичь адекватного гликемического контроля» получил метформин пролонгированного высвобождения – препарат Глюкофаж® Лонг [56]. Инновационная система двойного геля GelShield®, использованная при создании Глюкофажа Лонг, обеспечивает дозированное высвобождение метформина в течение суток. Это позволяет назначать данный метформин пролонгированного высвобождения один раз в день, в отличие от 2–3-кратного приема быстровысвобождаемого метформина [49]. Проведенные исследования показали его большую безопасность и лучшую приверженность лечению по сравнению с метформином короткого действия [50, 51]. Важно также подчеркнуть, что метформин не вызывает гипогликемию, в том числе при его применении у пациентов с предиабетом [56]. Использование метформина для профилактики СД2 одобрено в международных, а также российских клинических рекомендациях «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» [52–54].

Таким образом, первичная профилактика СД2, включающая в том числе применение метформина у лиц с предиабетом, является важной задачей, стоящей не только перед эндокринологами, но и перед врачами общей практики, терапевтами и кардиологами, что позволит в значительной мере снизить заболеваемость СД2 и риск сердечно-сосудистых осложнений.

Вторым по значимости препаратом, используемым для профилактики СД2, является акарбоза – ингибитор альфа-глюкозидаз. Механизм действия ингибиторов альфа-глюкозидаз сводится к конкуренции с полисахаридами за места связывания на соответствующих ферментах желудочно-кишечного тракта. Следствием такой конкуренции является замедление темпов расщепления поли-

сахаридов до моносахаридов и, соответственно, их всасывание в кровь с последующим снижением постпрандиальной гипергликемии.

В исследовании STOP-NIDDM ингибиторы альфа-глюкозидаз использовали с целью изучения возможности их применения для предотвращения трансформации НТГ в СД2 [37]. Поскольку ингибиторы альфа-глюкозидаз не стимулируют секрецию эндогенного инсулина, их влияние на развития СД2 у лиц с НТГ можно объяснить только протективным действием нормогликемии на функцию β -клеток. Кроме того, ингибиторы альфа-глюкозидаз абсолютно безопасны для пациентов даже при профилактическом применении и практически не имеют серьезных нежелательных явлений. Единственным побочным эффектом ингибиторов альфа-глюкозидаз является метеоризм и дискомфорт в желудочно-кишечном тракте, что во многих случаях приводит к отказу от его применения. Так, в исследовании STOP-NIDDM ($n=1429$) более половины больных, прекративших участие в исследовании, испытывали именно этот побочный эффект. Оценивая роль ингибиторов альфа-глюкозидаз в предотвращении развития СД2, следует отметить, что снижение риска возникновения СД2 в группе акарбозы, по сравнению с плацебо, составило 9,1% ($p=0,0001$). Эффект акарбозы наблюдался во всех возрастных группах и не зависел от индекса массы тела и пола пациентов. В недавно завершившемся исследовании ACE (The Acarbose Cardiovascular Evaluation) была проведена оценка эффективности акарбозы в снижении риска развития сердечно-сосудистых событий и СД2 у лиц с НТГ [38]. Установлено, что препарат не показал достоверного снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, но способствовал снижению на 18% ($p=0,005$) риска развития СД2. Показатель NNT (количество больных, которых необходимо пролечить определенным методом для предотвращения одного неблагоприятного исхода) для оценки эффективности акарбозы по профилактике СД2 составлял 41 пациент/год. Следует отметить, что аналогичный показатель эффективности для мероприятий по модификации образа жизни составляет 7 пациентов в год, а для метформина – 32 пациента в год. Таким образом, ингибиторы альфа-глюкозидаз уступают по своей эффективности в отношении вторичной профилактики СД2 немедикаментозным методам лечения и метформину.

В последнее время широко обсуждается возможность использовать для профилактики СД2 препараты из группы тиазолидиндионов. Активируя ядерные PPAR- γ -рецепторы, расположенные в жировой, мышечной ткани и печени, тиазолидиндионы уменьшают инсулинорезистентность, улучшают метаболизм глюкозы и липидов. Существенным эффектом тиазолидиндионов является протекторное действие на β -клетки поджелудочной железы. Классической работой по изучению влияния тиазолидиндионов на частоту развития СД2 у больных с предиабетом стало исследование DREAM, в котором исследуемым препаратом был росиглитазон [39]. В группе росиглитазона частота случаев впервые выявленного СД снизилась на 62% ($p < 0,0001$) по сравнению с контрольной

группой. В то же время проведенный метаанализ 42 исследований показал (S. Nissen), что на фоне терапии росиглитазоном частота инфарктов миокарда увеличилась на 43% ($p = 0,03$) и сердечно-сосудистая смертность выросла на 64% ($p = 0,06$). В связи с этим росиглитазон был отозван во многих странах мира.

Другой препарат из группы тиазолидиндионов – пиоглитазон также показал эффективность в профилактике СД2. Исследование эффективности пиоглитазона в профилактике СД2 (The Pioglitazone In Prevention Of Diabetes) проводилось с целью оценки функции β -клеток, ИР и риска развития СД у женщин с гестационным диабетом. Участницы исследования получали пиоглитазон в дозе 30 мг/сут в течение первых двух месяцев. При отсутствии побочных явлений дозу пиоглитазона увеличивали до 45 мг/сут, курс лечения составил 3 года. После отмены препарата пациентки находились под наблюдением еще в течение следующих шести месяцев. В конце исследования установлено, что прием пиоглитазона способствует стабилизации функции β -клеток, и этот эффект сохраняется после отмены препарата [40].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании изучали влияние пиоглитазона на снижение риска возникновения СД2 у 602 взрослых лиц с НТГ в течение 2,4 года [41]. Ежегодный уровень заболеваемости СД2 составил 2,1% в группе пиоглитазона и 7,6% – в группе плацебо. Улучшение показателей толерантности к глюкозе зарегистрировано в 48% случаев в группе пиоглитазона и у 28% – в группе плацебо ($p < 0,001$). Лечение пиоглитазоном ассоциировалось с достоверным снижением гликемии натощак, постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина. В отличие от росиглитазона, в исследовании TOSCA.IT было продемонстрировано, что пиоглитазон на протяжении 5 лет наблюдения не влиял на частоту сердечно-сосудистых исходов у пациентов СД2 [42].

Лекарственная терапия, направленная на снижение расщепления жиров в кишечнике и в связи с этим на уменьшение поступления калорий, также приводит к снижению веса и оказывает превентивный эффект в развитии СД2 у больных с ожирением. Применение орлистата в целях профилактики СД2 было продемонстрировано в исследовании Scandinavian Multicenter Orlistat у пациентов с ожирением и метаболическим синдромом ($n=309$). Через 8 недель после назначения низкокалорийной диеты участникам был добавлен ингибитор липазы кишечника орлистат. За 36 месяцев частота диабета была на 58% ниже в группе орлистата, по сравнению с плацебо, без различий в секреции и чувствительности тканей к инсулину [43].

В исследовании (XENDOS) проводилась оценка эффективности орлистата по профилактике диабета у 3277 пациентов с ожирением, из которых у 694 больных был установлен диагноз «НТГ» [44]. Пациенты получали орлистат в дозе 120 мг 3 раза в сутки или плацебо в дополнение к модификации образа жизни. После 4-летнего лечения заболеваемость диабетом составила 9,0% в группе плацебо и 6,2% в группе орлистата, что соответ-

ствовало снижению риска на 37,3% ($p=0,0032$). Средняя потеря веса была значительно выше при использовании орлистата (5,8 против 3,0 кг в группе плацебо, $p < 0,001$). Таким образом, результаты XENDOS показали, что применение орлистата способствует более эффективному снижению веса, улучшению липидного обмена, нормализации АД, а у пациентов с НТГ наблюдалась высокая эффективность препарата в профилактике СД2.

Одним из новых направлений в лечении и профилактике СД2 является использование нутригенетических адаптированных диет. Целью нутригенетики является персонализация диетотерапии в соответствии с генетической вариацией [45, 46]. Нутригенетическое тестирование в клинической практике анализирует гены, которые в основном участвуют в метаболизме и переносе питательных веществ, удалении токсинов и защите от оксидативного стресса. В ряде работ было продемонстрировано, что использование стандартной диеты для снижения массы тела, адаптированной к полиморфизмам в 19 генах, участвующих в метаболизме и воспалении, сопровождалось более стойким и продолжительным снижением массы тела и показателей гликемии по сравнению с группой контроля [47].

Таким образом, используя конкретную модель генетической вариации, можно сформировать персональные рекомендации по модификации пищевых продуктов и образа жизни для достижения генетически обоснованных конкретных целей в области питания и физических упражнений [48].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

СД2 является прогрессирующим заболеванием, которое развивается в течение нескольких лет в результате постепенного снижения функции β -клеток на фоне хронической инсулинорезистентности. Профилактика СД2 требует модифицирующего влияния на патологические процессы и инсулинорезистентность, приводящие к диабету, с целью замедления, прекращения или обратного развития нарушений функции β -клеток. Тот факт, что снижение компенсаторных возможностей β -клеток приводит к гипергликемии, дает основание начинать профилактику СД с модификации образа жизни, а при отсутствии клинического эффекта – к необходимости использовать лекарственные препараты, уменьшающие ИР и дисфункцию β -клеток.

Приведенные результаты показали, что уменьшение массы тела и висцерального жира в организме, снижение ИР обеспечивают оптимальное влияние на патогенез метаболических нарушений, составляющих основу развития СД2 и ССЗ. Кроме того, доказана возможность стабилизации функции β -клеток и сохранения эугликемии на достаточно продолжительное время. В то же время ухудшение функции β -клеток у лиц с риском развития СД2 нельзя считать жестко детерминированным, резистентным к модифицирующим воздействиям процессом, и во многих случаях дисфункцию β -клеток можно существенно замедлить или даже обратить вспять.

- **Рисунок.** Персонализация лечебных мероприятий по профилактике СД2
 ● **Figure.** Personalization of treatment measures to prevent T2DM



Бигуаниды, ингибиторы α -глюкозидаз, орлистат, агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), тиазолидиндионы в различной степени снижают риск развития СД2 и ассоциированных с ним ССЗ. Метформин имеет самую большую доказательную базу и продемонстрировал долгосрочную безопасность в качестве лекарственной терапии пациентов с СД2 и предиабетом. Для других лекарственных средств необходимо учитывать стоимость, побочные эффекты и долгосрочную эффективность.

Многочисленные исследования подтвердили, что предиабет является гетерогенным состоянием с разнообразными фенотипами, генотипами и специфическими микро-

биологическими характеристиками кишечника (рис.). Перспективными являются результаты исследований по возможности улучшения гликемии путем персонализации лечебно-профилактических мероприятий на основе алгоритмов, включающих фенотипические, генетические и микробиомные особенности пациентов.

Будущие исследования должны быть направлены на уточнение роли микробиоты кишечника в клинической эффективности лекарственной терапии, выявление геномных и разнообразных фенотипов предиабета и диабета, что позволит значительно улучшить лечебно-профилактические мероприятия у пациентов с высоким риском развития СД2.



Поступила/Received 23.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018. American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S1-S4.
2. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: обзор основных стратегий и клинических исследований. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):193-205. doi: 10.14341/DM9570. [Salukhov V.V., Khalimov Yu.Sh., Shustov S.B., Kadin D.V. Decrease of cardiovascular risk in patients with type 2 diabetes: review of the common strategies and clinical studies. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):193-205. doi: 10.14341/DM9570.] (In Russ.)
3. William H. Herman. The global agenda for the prevention of type 2 diabetes. *Nutr Rev*. 2017;75(Suppl 1):13-18.
4. Barry E., Roberts S., Oke J., Vijayaraghavan S., Normansell R., Greenhalgh T. Efficacy and effectiveness of screen and treat policies in prevention of type 2 diabetes: Systematic review and meta-analysis of screening tests and interventions. *BMJ (Online)*. 2017;356:i6538. doi: 10.1136/bmj.i6538.
5. Albright A.L., Gregg E.W. Preventing type 2 diabetes in communities across the U.S.: the National Diabetes Prevention Program. *Am J Prev Med*. 2013;44:346-351.
6. Cefalu W.T., Buse J.B., Tuomilehto J., et al. Update and next steps for real-world translation of interventions for type 2 diabetes prevention: reflections from a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care*. 2016;39:1186-1201.
7. Аметов А.С. Проект клинических рекомендаций. Профилактика развития сахарного диабета типа 2: Роль и место метформина. *Эндокринология: Новости, мнения, обучение*. 2017;1:1-9. [Ametov A.S. Draft clinical guidelines. Prevention of Type 2 Diabetes: Role and place of metformin. *Endokrinologia: Novosti, Mnenia, Obucheniye*. 2017;1:1-9.] (In Russ.)
8. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2017. <http://www.diabetesatlas.org>.

9. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2-го типа у взрослого населения России (исследование NATION). *Сахарный диабет*. 2016;19(2):104-112. doi: 10.14341/DM2004116-17. [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. doi: 10.14341/DM2004116-17.] (In Russ.)
10. Сергиенко И.В., Салухов В.В., Бойцов С.А., Шестакова М.В. Кардиологические аспекты сахарного диабета 2-го типа (учебное пособие для медицинских вузов). СПб.: Фолиант, 2018. 64 с. [Sergienko I.V., Salukhov V.V., Boytsov S.A., Shestakova M.V. Cardiological aspects of type 2 diabetes mellitus (textbook for medical schools). St. Petersburg: Foliant, 2018. 64 p.] (In Russ.)
11. Taylor J., Cottrell C., Chatterton H. et al. Identifying risk and preventing progression to Type 2 diabetes in vulnerable and disadvantaged adults: a pragmatic review. *Diabet. Med.* 2013;30(1):16-25.
12. Buchanan T.A. How can we prevent type 2 diabetes? *Diabetes*. 2007;56:1502-1507.
13. Albright A.L., Gregg E.W. Preventing type 2 diabetes in communities across the U.S.: the National Diabetes Prevention Program. *Am. J. Prev. Med.* 2013;44:346-351.
14. Lie M.L., Hayes L., Lewis-Barned N.J. et al. Preventing Type 2 diabetes after gestational diabetes: women's experiences and implications for diabetes prevention interventions. *Diabet. Med.* 2013;30(8):986-993.
15. Færch K. et al. Trajectories of cardiometabolic risk factors before diagnosis of three subtypes of type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the longitudinal Whitehall II cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2013;1:43-51.
16. Chen D.L. et al. Phenotypic characterization of insulin-resistant and insulin-sensitive obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2015;100:4082-4091.
17. Abdul-Ghani M.A. et al. Strong association between insulin resistance in liver and skeletal muscle in non-diabetic subjects. *Diabet. Med.* 2008;25:1289-1294.
18. Faith J.J. et al. The long-term stability of the human gut microbiota. *Science*. 2013;341:1237-1439.
19. Levy M. et al. Metabolites: messengers between the microbiota and the immune system. *Genes Dev.* 2016;30:1589-1597.
20. Pedersen H.K. et al. Human gut microbes impact host serum metabolome and insulin sensitivity. *Nature*. 2016;535:376-381.
21. Turnbaugh P.J., Backhed F., Fulton L., Gordon J.I. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008;3:213-223.
22. Smits L.P., Bouter K.E.C., de Vos W.M., Borody T.J., Nieuwdorp M. Therapeutic potential of fecal microbiota transplantation. *Gastroenterology*. 2013;145:946-953.
23. Diabetes Prevention Program (DPP) Research Group. The Diabetes Prevention Program (DPP): description of lifestyle intervention. *Diabetes Care*. 2002;25:2165-2171.
24. Backholer K., Peeters A. et al. Diabetes Prevention and Treatment Strategies: are we doing enough? *Diabetes Care*. 2013;36: 2714-2719.
25. Ramachandran A., Snehalatha C. Diabetes Prevention Programs. *Med Clin North Am.* 2011;95(2):353-372.
26. Samocha-Bonet D., Debs S., Greenfield J.R. Prevention and Treatment of Type 2 Diabetes: A Pathophysiological-Based Approach. *Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2018;1312:10-15.
27. Diabetes Prevention Program Research Group. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3:866-875.
28. 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 Prevention Program Research Group. Diabetes Care*. 2019. doi: org/10.2337/dc18-1970.
29. Goldberg R.B., Arora V.R., Bluemke D.A., et al. Effect of Long-Term Metformin and Lifestyle in the Diabetes Prevention Program and Its Outcome Study on Coronary Artery Calcium. *Circulation*. 2017;136(1):52-64.
30. Предиабет как междисциплинарная проблема: определение, риски, подходы к диагностике и профилактике сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых осложнений. Совет экспертов. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):83-91. doi:org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91. [Pre-diabetes as an interdisciplinary problem: definition, risks, approaches to the diagnostics and prevention of type 2 diabetes and cardiovascular complications. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):83-91http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-4-83-91.] (In Russ.)
31. Forslund K. et al. Disentangling type 2 diabetes and metformin treatment signatures in the human gut microbiota. *Nature*. 2015;528:262-266.
32. Wu H. et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat. Med.* 2017;23:850-858.
33. Bauer P.V. et al. Metformin alters upper small intestinal microbiota that impact a glucose-SGLT1-sensing glucoregulatory pathway. *Cell Metab.* 2018; 27:101-117.e5.
34. Zhou K. et al. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2:481-487.
35. Dujic T. et al. Association of organic cation transporter 1 with intolerance to metformin in type 2 diabetes: a GoDARTS study. *Diabetes*. 2015;64:1786-1793.
36. Florez J.C. The pharmacogenetics of metformin. *Diabetologia*. 2017;60:1648-1655.
37. Chiasson J.L., Gomis R., Hanefeld M. et al. The STOP-NIDDM Trial: an international study on the efficacy of an alpha-glucosidase inhibitor to prevent type 2 diabetes in a population with impaired glucose tolerance: rationale, design, and preliminary screening data. Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 1998;21(10):1720-1725.
38. Effects of acarbose on cardiovascular and diabetes outcomes in patients with coronary heart disease and impaired glucose tolerance (ACE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(11):877-886.
39. The DREAM Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet*. 2006;368:1096-1105.
40. Anny H., Xiang A., et al. Effect of Pioglitazone on Pancreatic β -Cell Function and Diabetes Risk in Hispanic Women With Prior Gestational Diabetes. *Diabetes*. 2006;55(2):517-522.
41. DeFronzo R.A., Tripathy D., Schwenke D.C., Banerji M., Bray G.A., Buchanan T.A., Clement S.C., Henry R.R., Hodis H.N., Kitabchi A.E., et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *N Engl J Med*. 2011;364:1104-1115.
42. Vaccaro O., Masulli M., Nicolucci A., Bonora E., et al. Effects on the incidence of cardiovascular events of the addition of pioglitazone versus sulfonylureas in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin (TOSCA.IT): a randomised, multicentre trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5:887-897.
43. Richelsen B., Tonstad S., Rossner S., Toubro S., Niskanen L., Madsbad S., Mustajoki P., Rissanen A. Effect of orlistat on weight regain and cardiovascular risk factors following a very-low-energy diet in abdominally obese patients: a 3-year randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care*. 2007;30:27-32.
44. Torgerson J.S., Hauptman J., Boldrin M.N., Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-161.
45. Celis-Morales C. et al. Can genetic-based advice help you lose weight? Findings from the Food4Me European randomized controlled trial. *Am. J. Clin. Nutr.* 2017;105:1204-1213.
46. Zeevi D. et al. Personalized nutrition by prediction of glycemic responses. *Cell*. 2015;163: 1079-1094.
47. Arkadianos I. et al. Improved weight management using genetic information to personalize a calorie controlled diet. *Nutr. J.* 2007;6:9.
48. Gardner C.D. et al. Effect of low-fat vs low-carbohydrate diet on 12-month weight loss in overweight adults and the association with genotype pattern or insulin secretion: The dietfits randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319:667-679.
49. Jabbour S. & Ziring B. Advantages of extended-release metformin in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad. Med.* 2011;123:15-23.
50. Blonde L. et al. Gastrointestinal tolerability of extended-release metformin tablets compared to immediate-release metformin tablets: results of a retrospective cohort study. *Curr Med Res Opin.* 2004 Apr;20(4):565-72.
51. Donnelly LA et al. Adherence in patients transferred from immediate release metformin to a sustained release formulation: a population-based study. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2009;11:338-42.
52. Prevention or Delay of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019 Jan;42(Suppl 1):29-33. doi: 10.2337/dc19-S003.
53. NICE 2017 Type 2 diabetes: prevention in people at high risk nice.org.uk/guidance/ph3.
54. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Y. 9th edition. 2019.
55. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Глюкофаж® П N014600/01. [Patient Information Leaflet for Glucophage® P N014600 / 01.] (In Russ.)
56. Инструкции по медицинскому применению лекарственных препаратов Глюкофаж® Лонг 500 мг (ЛРС-002098/10) и 750 мг (ЛП-000509). [Patient Information Leaflet for Glucophage® Long 500 mg (LRS-002098/10) and 750 mg (LP-000509).] (In Russ.)

Ситаглиптин – первый в мире ингибитор ДПП-4

Н.А. ПЕТУНИНА, Е.В. ГОНЧАРОВА, М.Э. ТЕЛЬНОВА, Л.В. ТРУХИНА, Н.С. МАРТИРОСЯН

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет): 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; 119991, Россия, г. Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

Информация об авторах:

Петунина Нина Александровна – д.м.н., профессор, заведующая кафедрой эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва, 119991, Трубецкая, д. 8, стр. 2, napetunina@mail.ru; тел.: 8-495-530-32-16, eLibrary SPIN-код 9784-3616

Гончарова Екатерина Валерьевна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва, 119991, Трубецкая,

д. 8, стр. 2, goncharova_ev@inbox.ru; тел.: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-код 7148-4669

Тельнова Милена Эдуардовна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва, 119991, Трубецкая, д. 8, стр. 2, milena.telnova@mail.ru; тел.: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-код 1007-4617

Трухина Любовь Валентиновна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ

ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), г. Москва, 119991, Трубецкая, д. 8, стр. 2, lvtruhina@gmail.com; тел.: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-код 2388-3053

Мартirosян Нарине Степановна – к.м.н., ассистент кафедры эндокринологии Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет); г. Москва, 119991, Трубецкая, д. 8, стр. 2, narinarine@list.ru; тел.: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-код 1893-8030

РЕЗЮМЕ

Ежегодный рост распространенности СД2 привел к активным поискам управления заболеванием. В последнее десятилетие появились новые группы сахароснижающих препаратов, которые не только оказались эффективными в коррекции гипергликемии, безопасными в отношении гипогликемий, но и вошли в число препаратов первой линии терапии. Среди них средства с инкретиновой активностью – ингибиторы дипептидилпептидазы 4-го типа (иДПП-4, глиптины). Ситаглиптин был первым в мире утвержденным иДПП-4 и уже с 2007 г. начал успешно применяться в России. В обзоре представлены данные по эффективности, безопасности (в т. ч. кардиобезопасности) применения ситаглиптина и накопившийся опыт его применения в терапии пациентов с СД2.

Ключевые слова: глиптины, иДПП-4, ситаглиптин, сахарный диабет 2-го типа, TECOS

Для цитирования: Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Тельнова М.Э., Трухина Л.В., Мартirosян Н.С. Ситаглиптин – первый в мире ингибитор ДПП-4. *Медицинский совет*. 2019; 4: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-14-19>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Sitagliptin: the world's first DPP-4 inhibitor

Nina A. PETUNINA, Ekaterina V. GONCHAROVA, Milena E. TELNOVA, Lyubov V. TRUKHINA, Narine S. MARTIROSYAN

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University): 119991, Russia, Moscow, Trubetskaya Street, 8, p. 2; 119991, Russia, Moscow, B. Pirogovskaya St., 6, Bldg. 1

Author credentials:

Petunina Nina Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, napetunina@mail.ru, Work Phone: 8-495-530-32-16, eLibrary SPIN-code 9784-3616

Goncharova Ekaterina Valerievna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation

(Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, goncharova_ev@inbox.ru, Work Phone: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-code 7148-4669

Telnova Milena Eduardovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, milena.telnova@mail.ru, Work Phone: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-code 1007-4617

Trukhina Lyubov Valentinovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute,

Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, lvtruhina@gmail.com, Work Phone: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-code 2388-3053

Martirosyan Narine Stepanovna – Cand. of Sci. (Med.), Assistant Professor of Chair for Endocrinology, Clinical Medicine Institute, Federal State Autonomous Educational Institute of Higher Education, Sechenov First Moscow State Medical University of the Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, 119991, Trubetskaya St., 8, Bldg. 2, narinarine@list.ru, Work Phone: 8-495-530-33-13, eLibrary SPIN-code

The prevalence of T2D is steadily increasing annually, which resulted in an active search for a way to control the disease. The last decade has seen a rise in the number of new groups of glucose-lowering drugs, which not only proved effective in the management of hyperglycemia and safe against hypoglycemia, but also joined the ranks of the drugs of the first-line therapy. Among them is incretin-active agents – type 4 dipeptidyl peptidases inhibitors (IDPP-4, glyptines). Sitagliptin was the world's first approved IDPP-4, and began to be used successfully in Russia since 2007. The review presents data on the efficacy, safety (including cardiac safety) of sitagliptin use and accumulated experience of its use in the treatment of patients with type 2 diabetes.

Keywords: *gliptins, DPP-4, sitagliptin, diabetes mellitus, T2DM, TECOS*

For citing: Petunina N.A., Goncharova E.V., Telnova M.E., Trukhina L.V., Martirosyan N.S. Sitagliptin: the world's first DPP-4 inhibitor. *Meditinsky Sovet*. 2019; 4: 14-19. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-14-19>.

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

Публикуемые данные Международной диабетической федерации (International Diabetes Federation, IDF) позволяют нам отслеживать почти ежегодную статистику заболеваемости сахарным диабетом (СД). Продолжается прогрессирующий рост распространенности сахарного диабета 2-го типа (СД2). Эта тенденция связана с ростом избыточного веса, ожирения, метаболического синдрома, увеличением продолжительности жизни населения и гиподинамией. Данные IDF о распространенности СД2 с 2000 по 2017 г. демонстрируют рост заболеваемости со 150 до более 425 млн взрослых во всем мире [1]. Данная статистика определила столь же растущие темпы поиска сахароснижающих препаратов, обладающих оптимальным профилем безопасности и эффективности.

Важным этапом развития диабетологии стало раскрытие новых патогенетических механизмов возникновения СД2. Это послужило основанием для создания инновационных групп сахароснижающих препаратов, действующих на одно или несколько звеньев патогенеза гипергликемии. Особое значение придается риску гипогликемий и вариабельности гликемии у пациентов, находящихся на сахароснижающей терапии, которые способствуют увеличению риска сердечно-сосудистых заболеваний. Одними из таких средств являются препараты группы инкретинового ряда, которые достойно заняли нишу среди препаратов первой линии терапии [2].

ГЛИПТИНЫ КАК ПРЕДСТАВИТЕЛИ СРЕДСТВ С ИНКРЕТИНОВОЙ АКТИВНОСТЬЮ

Глиптины являются восьмым классом антидиабетических средств и входят в группу препаратов инкретин-направленной терапии. Это относительно новый класс сахароснижающих препаратов, который за 11 лет успел хорошо зарекомендовать себя в клинической практике. Влияние данной группы средств осуществляется через несколько патофизиологических механизмов гипергликемии у пациентов с СД2. Глиптины представляют собой перорально вводимые иДПП-4 (DPP-4), продлевают действие гормонов инкретинов, включая глюкагоноподобный пептид 1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), путем ингибирования их распада. Это улучшает гликемический контроль у пациентов с СД2, глав-

ным образом за счет подавления уровня глюкагона и увеличения секреции эндогенного инсулина глюкозозависимым образом. Действие, приводящее к усилению глюкозозависимой секреции инсулина β -клетками поджелудочной железы, было названо «инкретиновый эффект». Инкретины представляют собой пептидные гормоны желудочно-кишечного тракта, вырабатываемые в ответ на прием пищи К- и L-клетками кишечника и оказывающие влияние на гомеостаз глюкозы. Самой изученной из инкретинов представляется роль ГПП-1. В связи с коротким периодом полужизни ГПП-1 в клинической практике не представляется возможным использовать его в качестве натурального препарата. В связи с этим было предложено ингибирование фермента ДПП-4, разрушающего естественные инкретины организма. Таким образом, действие глиптинов основано на продлении действия эндогенного ГПП-1, вследствие чего повышается уровень и активность инкретинов. Это приводит к нормализации дисбаланса соотношения «инсулин/глюкагон»: β -клетками повышается глюкозозависимая секреция инсулина, а секреция глюкагона α -клетками подавляется. Это позволяет эффективно проводить коррекцию гипергликемии на фоне значительного снижения риска гипогликемий различной степени тяжести. Улучшение функции островковых клеток приводит к улучшению гликемического контроля [3, 4].

Дипептидилпептидазы сходны между собой по химической структуре. Биологическая роль большинства из них плохо изучена. Наиболее известной является протеаза класса ДПП-4. ДПП-4 является одним из многочисленных ферментов, относящихся к классу сериновых протеаз. Основная его функция заключается в быстрой инактивации олигопептидов в разных тканях и органах путем отделения от N-окончания двух аминокислот. Ген ДПП-4, расположенный на хромосоме 2 локуса 2q24.3 и состоящий из 26 экзонов, кодирующий белок из 766 аминокислот, имеет экспрессию в большинстве клеток организма. Учитывая все вышеизложенное, требуется тщательная оценка селективности действия всех фармакологических субстратов, используемых для ингибирования ДПП-4 [5]. Выявлено, что ДПП-4 постоянно нарушает передачу сигналов инсулина на уровне протеинкиназы В в нескольких первичных типах клеток, таких как адипоциты, скелетные мышцы. Кроме того, было показано, что наблюдается тенденция к более высокой экспрессии ДПП-4 в висцераль-

● **Таблица.** Данные по ситаглиптину и другим, применяемым в России глиптинам

● **Table.** Data on Sitagliptin and other glyptins used in Russia

Глиптин, международное непатентованное наименование	Впервые зарегистрирован в России	Завершенные протоколы и метаанализ по кардиобезопасности
Ситаглиптин	2007	TECOS
Вилдаглиптин	2008	VISUAL и метаанализ G. McInnes
Саксаглиптин	2010	SAVOR-TIMI
Линаглиптин	2012	CARMELINA
Алоглиптин	2014	EXAMINE и ENDURE

ной жировой ткани у худых людей, а у пациентов с ожирением DPP-4 значительно выше в висцеральных жировых тканях, чем в его подкожных аналогах. Экспрессия DPP-4 в обоих жировых депо значительно выше у тучных по сравнению с худыми, и его уровни положительно коррелируют с индексом массы тела (ИМТ), размером подкожных и висцеральных адипоцитов, инсулином и лептином, а с такими параметрами, как возраст и адипонектин, была выявлена отрицательная корреляция [6–8]. DPP-4 рассматривается как адипокин, вырабатываемый полностью дифференцированными адипоцитами. Основное отличие со многими другими адипокинами заключается в том, что DPP-4 не секретируется адипоцитами напрямую, а высвобождается из плазматической мембраны в виде растворимого DPP-4 после протеолитического расщепления [6].

ОСОБЕННОСТИ ФАРМАКОКИНЕТИКИ И ФАРМАКОДИНАМИКИ

Среди глиптинов, активно применяемых в настоящее время в России, можно выделить следующих представителей этого класса препаратов: ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, линаглиптин и алоглиптин (табл.).

Глиптины представляют собой разнообразную группу соединений, которые по фармакокинетике можно условно разделить на два подкласса: пептидомиметики (вилдаглиптин, саксаглиптин) и непептидомиметики (ситаглиптин, линаглиптин, алоглиптин). Оба подкласса являются конкурентными обратимыми ингибиторами внеклеточного субстрата DPP-4. Предполагается, что фармакокинетические различия глиптинов отражаются на их кардиоваскулярных эффектах. Кроме того, отличия заключаются также в терапевтических дозах и кратности дозирования. В целом ингибиторы DPP-4 эффективно улучшают метаболический контроль, не требуют титрования дозы, обладают низким риском гипогликемии, не вызывают увеличения массы тела и обладают хорошей переносимостью [9].

Уже в исследовании III фазы по оценке фармакокинетических и фармакодинамических (ФК/ФД) свойств и переносимости многократных пероральных приемов

ситаглиптина один раз в день или два раза в день в отобранной популяции здоровых мужчин-добровольцев было показано, что многократные пероральные дозы ситаглиптина ингибировали активность DPP-4 в плазме и влияли на концентрации активного ГПП-1 дозозависимым образом, не вызывая гипогликемию [10]. Исследование Herman G.A. и др. по изучению фармакодинамики, фармакокинетики и переносимости ситаглиптина у пациентов с СД2 показало почти максимальную эффективность ситаглиптина по снижению глюкозы после однократного приема внутрь. Это было связано с ингибированием активности DPP-4 в плазме на уровне 80% или более и увеличением уровней активного ГПП-1 и ГИП в два раза или выше после перорального глюкозотолерантного теста [11]. Данные исследований ФК и ФД позволяют говорить, что ситаглиптин является мощным, конкурентным, обратимым ингибитором фермента DPP-4 с конечным периодом полураспада 11,8–14,4 ч и выводится преимущественно почками [12].

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С СД2 И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Основным направлением в лечении СД как прогрессирующего заболевания является снижение риска хронических и острых осложнений посредством своевременного управления и контроля [13]. Тяжелые макро- и микрососудистые осложнения, в свою очередь, осложняют выбор долгосрочной терапевтической тактики.

В связи с высокой распространенностью хронической болезни почек (ХБП) у пациентов с СД актуальным является вопрос безопасности применения сахароснижающих препаратов в данной группе больных. Ряд препаратов ограничен для применения при снижении скорости клубочковой фильтрации (СКФ). ХБП в стадии С5 (при СКФ < 15 мл/мин/1,73 м²) является противопоказанием для всех сахароснижающих препаратов, кроме инсулина и глиптинов [2].

Оценка эффективности и безопасности ситаглиптина была проведена в 54-недельном рандомизированном двойном слепом исследовании в параллельных группах у пациентов с СД2 и снижением СКФ от ≥ 30 до < 50 мл/мин/1,73 м² и тяжелой ХБП (СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²), включая пациентов с терминальной стадией ХБП на гемодиализе. Пациенты имели исходные значения гликозилированного гемоглобина A (1с) (HbA1c) в диапазоне 6,5–10%. Были назначены (2:1) ситаглиптин (для 54 недель) или плацебо (в течение 12 недель) с последующим активным лечением глипизидом (в течение 42 недель). В данном исследовании ситаглиптин в целом показал хорошую переносимость и обеспечивал эффективный гликемический контроль у пациентов с СД2 и ХБП, включая пациентов с терминальной стадией на гемодиализе [14].

Отдельный интерес представляет применение, эффективность и безопасность сахароснижающих средств на разных этапах нарушения функции почек, но большинство исследований сфокусировано на пациентах с ХБП на стадиях С3–С5. С учетом этого было проведено сравнительное клиническое исследование ситаглиптина и вилдаглиф-

лозина (CompoSIT-R) у пациентов с СД2 с неудовлетворительным гликемическим контролем и незначительно сниженной функцией почек (СКФ ≥ 60 , но < 90 мл/мин/1,73 м²). Пациенты с исходным HbA1c от 7,0 до 9,5% были рандомизированы (1:1) в группы лечения ситаглиптином 100 мг и дапаглифлозином 5 мг с последующей титрацией через 4 недели до 10 мг в дополнение к базовой терапии метформином $\pm$ препарат сульфонилмочевины. Общий профиль безопасности препаратов был сопоставим, однако отмечалась более высокая частота генитальных микотических инфекций в группе дапаглифлозина. Результаты CompoSIT-R, опубликованные Scott et al. в 2018 г., продемонстрировали более выраженное снижение HbA1c на терапии ситаглиптином по сравнению с дапаглифлозином ($p = 0,006$) и хорошую переносимость терапии обеими препаратами в течение 24 недель лечения [15].

КАРДИОВАСКУЛЯРНЫЕ ЭФФЕКТЫ СИТАГЛИПТИНА

Данные исследований позволяют предполагать кардиопротекторный эффект глиптинов у человека. В частности, назначение ситаглиптина в дозе 100 мг/сут пациентам с ИБС и сохраненной функцией левого желудочка в небольшом проспективном исследовании улучшало миокардиальный ответ ЛЖ на стресс, ослабляло постишемическое «оглушение», улучшало глобальную и региональную сократимость левого желудочка по сравнению с плацебо [16].

Обнадеживающе выглядят результаты применения ситаглиптина в сочетании с мобилизацией стволовых клеток под влиянием гранулоцитоклонииестимулирующего фактора при инфаркте миокарда. При использовании такая терапия оказывала позитивный эффект в отношении миокардиальной регенерации и была безопасной, что, возможно, открывает новые перспективы применения ситаглиптина [17].

Данные еще нескольких исследований также сообщили о положительных эффектах ситаглиптина. После 3-месячного лечения ситаглиптином были значительно улучшены показатели гликемического контроля, такие как HbA1c, гликированный альбумин и 1,5-ангидро-Д-глюцитол, а уровень адипонектина в сыворотке был значительно повышен без изменений массы тела. Эндотелиальная функция также улучшилась. Было также высказано предположение, что предшествующее хроническое лечение ситаглиптином может иметь кардиопротективный эффект у пациентов с диабетом, страдающих острым коронарным синдромом. Кроме того, у пациентов с высоким риском сердечной недостаточности после острого коронарного синдрома воздействие ситаглиптина не было связано с повышенным риском сердечной недостаточности de novo или другими неблагоприятными сердечно-сосудистыми событиями [18–21].

ВЛИЯНИЕ СИТАГЛИПТИНА НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ИСХОДЫ. ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ TECOS

В связи с более высокой распространенностью сердечно-сосудистых заболеваний среди пациентов с СД2 в

2008 г. потребовалось проведение дополнительных исследований с целью подтверждения сердечно-сосудистой безопасности препаратов, в т. ч. для инновационного класса препаратов глиптинов. Профиль кардиобезопасности глиптинов был неоднократно изучен в исследованиях и метаанализах: TECOS (ситаглиптин), SAVOR-TIMI (саксаглиптин), CARMELINA (линаглиптин), EXAMINE и ENDURE (алоглиптин), VISUAL и метаанализ G.McInnes (вилдаглиптин) (табл.).

Постмаркетинговое исследование TECOS (Trial to Evaluate Cardiovascular Outcomes after Treatment with Sitagliptin) было предпринято в связи с отсутствием данных о длительном влиянии на сердечно-сосудистые события при добавлении ситаглиптина к обычному лечению пациентов с СД2 и сердечно-сосудистыми заболеваниями. TECOS по своему дизайну представляет собой рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое клиническое исследование для оценки сердечно-сосудистых исходов после лечения ситаглиптином у пациентов с СД2 и недостаточным контролем гликемии, включившее 14 671 пациента. В исследовании ситаглиптин или плацебо добавлялся к уже проводимому антидиабетическому лечению.

Включенные пациенты были старше 50 лет, имели СД2 и сопутствующие кардиоваскулярные заболевания при уровне гликированного гемоглобина 6,5–8,0%. Сопутствующая сахароснижающая терапия была в виде пероральных ССП (метформин, пиоглитазон или препараты сульфонилмочевины) или инсулинотерапии (с или без метформина). Ситаглиптин применялся в дозе 100 мг в день или 50 мг в день для пациентов с нарушением функции почек. Первичные кардиоваскулярные исходы устанавливались при диагностировании кардиоваскулярной смерти, нефатального инфаркта миокарда (ИМ), нефатального инсульта или при госпитализации по поводу нестабильной стенокардии. После окончания 3-летнего периода результаты исследования показали, что добавление ситаглиптина к проводимому лечению не оказало существенного влияния на показатели основных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. По полученным в исследовании TECOS данным был сделан вывод, что среди пациентов с СД2 и установленным сердечно-сосудистым заболеванием добавление ситаглиптина к обычному лечению, по-видимому, не приводит к увеличению риска серьезных неблагоприятных сердечно-сосудистых событий, госпитализации по поводу сердечной недостаточности или других неблагоприятных событий [22].

Эти данные подтверждаются также результатами обобщенного анализа 25 рандомизированных исследований, суммарно включающих, подобно исследованию TECOS, почти 15 000 пациентов. Целью данного анализа было сравнение частоты сердечно-сосудистых событий и смертности у пациентов с СД2, получавших или не получавших ситаглиптин. В анализ вошли 14 611 пациентов путем объединения данных 25 двойных слепых исследований, в которых пациенты рандомизировались для приема ситаглиптина в дозе 100 мг или в группу сравнения,

не применявшую ситаглиптин. Вошедшие в анализ исследования были ограничены продолжительностью не менее 12 недель (диапазон от 12 до 104 недель). Анализировались неблагоприятные сердечно-сосудистые события (МАСЕ), включая ишемические события и сердечно-сосудистые смерти. Анализы были выполнены в трех группах: вся группа из 25 исследований, группа из плацебо-контролируемых частей исследований ($n = 19$) и когорты из исследований, сравнивающих ситаглиптин с сульфонилмочевойной ($n = 3$). Во всем когортном анализе 78 пациентов имели по крайней мере одно зарегистрированное событие, связанное с МАСЕ, 40 – в группе ситаглиптина и 38 – в группе, не получавшей ситаглиптин. Уровень заболеваемости с поправкой на воздействие составил 0,65 на 100 пациенто-лет в группе ситаглиптина и 0,74 в группе, не подвергавшейся воздействию (отношение заболеваемости = 0,83 [95% доверительный интервал (ДИ): 0,53, 1,30]). В анализе, сравнивающем ситаглиптин с плацебо, частота заболеваемости с поправкой на экспозицию составила 0,80 на 100 пациентов с ситаглиптином и 0,76 с плацебо (отношение заболеваемости = 1,01 [95% ДИ: 0,55, 1,86]). В анализе, сравнивающем ситаглиптин с сульфонилмочевойной, частота заболеваемости с поправкой на экспозицию составила 0,00 на 100 пациенто-лет с ситаглиптином и 0,86 с сульфонилмочевойной (отношение заболеваемости = 0,00 [95% ДИ: 0,00, 0,31]). Таким образом, объединенный анализ 25 рандомизированных клинических испытаний показал, что лечение ситаглиптином не повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2. При субанализе более высокая частота сердечно-сосудистых событий была связана с приемом препаратов сульфонилмочевин в сравнении с ситаглиптином [23].

В клинической практики глиптины можно комбинировать с другими сахароснижающими препаратами: метформином, инсулином, тиазолидиндионами.

КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ СИТАГЛИПТИНА С МЕТФОРМИНОМ

Наиболее рациональной с позиций эффективности, безопасности и низкого риска гипогликемий является комбинация глиптинов с метформином. В связи с этим внедрены и широко используются фиксированные комбинации данных групп препаратов. Бесспорным преимуще-

ством их использования является удобство и, как следствие, более высокий комплаенс пациентов.

Фиксированные комбинации ситаглиптина и метформина хорошо изучены в рандомизированных исследованиях и пострегистрационных наблюдениях. Ограничениями данной фиксированной комбинации являются противопоказания каждого из компонентов препарата. В регионах Российской Федерации в ходе наблюдательной программы «Диа-Да» была проведена оценка эффективности и безопасности назначения комбинации «ситаглиптин + метформин» пациентам с СД2, получающим диетотерапию, или пациентам, некомпенсированным на монотерапии метформином. Наблюдение показало значительную эффективность в снижении гликемии и достижении целевых показателей HbA1c, низкую частоту нежелательных явлений и гипогликемий. В ходе исследований неоднократно показана эффективность и безопасность назначения комбинации «ситаглиптин + метформин» и преимущества перед комбинациями метформина с некоторыми другими сахароснижающими препаратами [25–27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Важными преимуществами глиптинов является их нейтральное влияние на вес, пероральное введение, низкая частота гипогликемий и возможность применения при любой стадии хронической болезни почек. Данные многочисленных международных исследований подтвердили, что препараты ингибиторов ДПП-4 повышают уровень эндогенного инсулина, снижают уровень глюкагона в плазме крови и подавляют глюконеогенез в печени, уменьшают инсулинорезистентность, обеспечивая полноценный гликемический контроль.

В настоящее время глиптины являются чрезвычайно перспективным, активно развивающимся классом сахароснижающих препаратов, применяемых для коррекции углеводного обмена у пациентов с СД2.

Накопленные данные позволяют говорить о хорошей переносимости, эффективности и установленной по результатам исследований безопасности (в т. ч. кардиобезопасности) ситаглиптина и группы в целом, в т. ч. в составе фиксированных комбинаций с метформином. 

Поступила/Received 10.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Diabetes Atlas 8ed. International Diabetes Federation, 2017. Online version of IDF Diabetes Atlas. www.diabetesatlas.org.
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8. Сахарный диабет. 2017;20(15):1–112. [Algorithms of Specialized Medical Care for Diabetes Mellitus Patients. Under the editorship of I.I. Dedov, M.V. Shestakov, A.Yu. Mayorov. Issue 8. *Sakharny Diabet*. 2017;20(15):1–112.] (In Russ).
3. Lankas G.R., Leitung B., Roy R.S., Eiermann G.J., Beconi M.G., Biftu T. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition for the treatment of type 2 diabetes: potential importance of selectivity over dipeptidyl peptidases 8 and 9. *Diabetes*. 2005;54:2988–2994.
4. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Потапова С.А. Кардиоваскулярная безопасность глиптинов: акцент на алоглиптин. *Медицинский совет*. 2017;3:32–37. [Petunina N.A., Goncharova E.V., Potapova S.A. Cardiovascular safety of glyptins: focus on alogliptin. *Meditsinskij Sovet*. 2017;3:32–37.] (In Russ).
5. Drucker D.J. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007;30:1335–1343.
6. Lamers D., Famulla S., Wronkowitz N., Hartwig S., Lehr S., Ouwens D.M. et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes*. 2011;60:1917–1925.
7. Rüter J., Hoffmann T., Demuth H.U., Moschansky P., Klapp B.F., Hildebrandt M. Evidence for an interaction between leptin, T cell costimulatory antigens CD28, CTLA-4 and CD26 (dipeptidyl peptidase IV) in BCG-induced immune responses of leptin- and leptin receptor-deficient mice. *Biol Chem*. 2004;385:537–541.
8. Aso Y., Terasawa T., Kato K., Jijima T., Suzuki K., Iijima T., Kawagoe Y., Mikami S., Kubota Y., Inukai T., Kasai K. The serum level of soluble CD26/dipeptidyl peptidase 4 increases in response to acute hyperglycemia after an oral glucose load in healthy subjects: association

- with high-molecular weight adiponectin and hepatic enzymes. *Transl Res*. 2013;162:309–316.
9. Петунина Н.А., Трухина Л.В., Гончарова Е.В. Роль вилдаглиптина в оптимизации гликемического контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2012;09:46–49. [Petunina N.A., Trukhina L.V., Goncharova E.V. Role of vildagliptin in optimizing glycemic control. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2012;09:46–49.] (In Russ).
 10. Bergman A.J., Stevens C., Zhou Y., Yi B., Laethem M., De Smet M. et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of multiple oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-IV inhibitor: A double-blind, randomized, placebo-controlled study in healthy male volunteers. *Clinical Therapeutics*. 2006 January; 28(1):55–72.
 11. Herman G.A., Bergman A., Stevens C., Katy P., Yi B., Zhao P. et al. Effect of single oral doses of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on incretin and plasma glucose levels after an oral glucose tolerance test in patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006 Nov;91(11):4612–9.
 12. Miller S., St Onge E.L. Sitagliptin: a dipeptidyl peptidase IV inhibitor for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2006 Jul-Aug;40(7–8):1336–43.
 13. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Терехова А.Л. Управление сахарным диабетом. Новая эпоха самоконтроля: выявление тенденций и закономерностей гликемии. *Сахарный диабет*. 2017; 20(6):441–448. [Petunina N.A., Goncharova E.V., Terekhova A.L. Diabetes Management. A new era of self-control: identifying trends and patterns of glycemia. *Sakharny Diabet*. 2017;20(6):441–448.] (In Russ).
 14. Chan J.C., Scott R., Arjona Ferreira J.C., Sheng D., Gonzalez E., Davies M.J. et al. Safety and efficacy of sitagliptin in patients with type 2 diabetes and chronic renal insufficiency. *Diabetes Obes Metab*. 2008 Jul;10(7):545–55.
 15. Scott R., Morgan G., Zimmer Z. Lam R.L.H., O'Neill E.A., Kauffman K.D. et al. A randomized clinical trial of the efficacy and safety of sitagliptin compared with dapagliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus and mild renal insufficiency: The CompoSIT-R study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;1–9.
 16. Gomez N., Tuihirri K., Matheeuessen V., Mendes Da Costa A., Mahmoudabady M., Mathieu M. et al. Dipeptidyl peptidase IV inhibition improves cardio-renal function in overpacing-induced heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2012;14(1):14–21.
 17. Read P.A., Khan F.Z., Heck P.M., Hoole S.P., Dutka D.P. DPP-4 inhibition by sitagliptin improves the myocardial response to dobutamine stress and mitigates stunning in a pilot study of patients with coronary artery disease. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2010;3(2):195–201.
 18. Hibuse T., Maeda N., Kishida K., Kimura T., Minami T., Takeshita E. et al. A pilot 3-month sitagliptin treatment increases serum adiponectin level in Japanese patients with type 2 diabetes mellitus – a randomized controlled trial START-study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:96.
 19. Eurich D.T., Weir D.L., Simpson S.H., Senthilselvan A., McAlister F.A. Risk of new-onset heart failure in patients using sitagliptin: a population-based cohort study. *Diabet Med*. 2016 May;33(5):621–30.
 20. Nakamura K., Oe H., Kihara H., Shimada K., Fukuda S., Watanabe K., Takagi T. et al. DPP-4 inhibitor and alpha-glucosidase inhibitor equally improve endothelial function in patients with type 2 diabetes: EDGE study. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:110.
 21. Leibovitz E., Gottlieb S., Goldenberg I., Gevriyelov-Yusim N., Matetzky S., Gavish D. Sitagliptin pre-treatment in diabetes patients presenting with acute coronary syndrome: results from the Acute Coronary Syndrome Israeli Survey (ACSIS). *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:53.
 22. Green J.B., Bethel M.A., Armstrong P.W., Buse J.B., Engel S.S. et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:232–242.
 23. Engel S.S., Golm G.T., Shapiro D., Davies M.J., Kaufman K.D., Goldstein B.J. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013;12:3.
 24. Шестакова М.В. Опыт применения ситаглиптина (первого ингибитора ДПП-4) в лечении сахарного диабета 2 типа в Российской Федерации: результаты наблюдательной программы «Диа-Да». *Сахарный диабет*. 2010;3:57–60. [Shestakova M.V. Experience in using sitagliptin (the first DPP-4 inhibitor) in the treatment of type 2 diabetes in the Russian Federation: the results of the observational Dia-Data program. *Sakharny Diabet*. 2010;3:57–60.] (In Russ).
 25. Ким С.С., Ким И.Ч., Ли К.Д., Парк Ч.Х., Ким Й.И., Ли Й.С. и др. Эффективность и безопасность фиксированной комбинации ситаглиптина/метформина по сравнению с глимепиридом у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: многоцентровое рандомизированное двойное слепое исследование. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2017;4:64–78. [Kim S.S., Kim I.Ch., Lee K.D., Park C.H., Kim I.I., Li Y.S. et al. Efficacy and safety of the fixed combination of sitagliptin / metformin compared with glimepiride in patients with type 2 diabetes: a multicentre, randomized, double-blind study. *Endokrinologia: Novosti, Mnenia, Obuchenie*. 2017;4:64–78.] (In Russ).
 26. Pérez-Monteverde A., Seck T., Xu L., Lee M.A., Sisk C.M., Williams-Herman D.E. et al. Efficacy and safety of sitagliptin and the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin vs. pioglitazone in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pract*. 2011 Sep;65(9):930–8.
 27. Reasner C., Olansky L., Seck T.L. et al. The effect of initial therapy with the fixed-dose combination of sitagliptin and metformin compared with metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13:644–652.



www.remedium-journal.ru

ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

The screenshot shows the official website of the journal 'Remedium'. The header includes the journal's logo and name. Below the header, there are navigation links for 'новости' (news), 'архив' (archive), 'подписка' (subscription), and 'редакция' (editorial). The main content area features a 'новости' section with a list of recent articles and their dates, and an 'архив' section with a grid of years from 2002 to 2017. The footer contains contact information and a 'Подписаться' (Subscribe) button.

- УДОБНЫЙ АРХИВ НОМЕРОВ ЗА ВСЕ ГОДЫ ВЫПУСКА ЖУРНАЛА (с 2002 ГОДА)
- АКТУАЛЬНЫЕ НОВОСТИ ФАРМРЫНКА
- ВОЗМОЖНОСТЬ ПОДПИСАТЬСЯ НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ СВЕЖЕГО НОМЕРА (ДОСТУП ИЗ ЛИЧНОГО КАБИНЕТА)

Заполнив форму заказа на подписку на сайте, вы получите скидку 10% на любой подписной комплект

105082,
Москва, ул. Бакуниной, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

Комбинированная и монотерапия статинами

У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

ВЫСОКОГО И ОЧЕНЬ ВЫСОКОГО КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Ю.А. СОРОКИНА, А.Д. ПОСТНИКОВА, О.В. ЗАНОЗИНА, Л.В. ЛОВЦОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 603005, Россия, г. Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

Информация об авторах:

Сорокина Юлия Андреевна – к.б.н., доцент кафедры общей и клинической фармакологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Постникова Анна Дмитриевна – студентка лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного

учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации
Занозина Ольга Владимировна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной терапии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения

Российской Федерации; тел.: +7(960) 172-77-85; e-mail: zwx2@mail.ru

Ловцова Любовь Валерьевна – д.м.н., доцент, завкафедрой общей и клинической фармакологии, декан лечебного факультета Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Цель. Выявить воздействие моно- и комбинированной гиполипидемической терапии на некоторые показатели углеводного и липидного обмена пациентов с СД 2-го типа высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. **Методы.** Проведена сравнительная оценка динамики липидного профиля и гликемии у пациентов с СД 2-го типа из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в зависимости от гиполипидемической терапии – аторвастатином в возрастающих дозах (группа 1) либо с помощью комбинации низких доз розувастатина и эзетимиба (группа 2). **Результаты.** Установлено, что при исходно сопоставимых показателях липидного обмена в группах исследования после завершения курса терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также триглицеридов. В группе 2 после завершения курса лечения уровень триглицеридов был достоверно ниже, чем в группе 1. При этом после завершения курса гиполипидемической терапии аторвастатином было зафиксировано достоверное возрастание уровня как базальной, так и постпрандиальной гликемии, а также гликированного гемоглобина. В группе комбинированной терапии уровень постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина после завершения курса лечения был достоверно ниже исходных. В итоге к концу 6-го месяца лечения в группе 2 был достоверно ниже уровень базальной гликемии и гликированного гемоглобина по сравнению с группой 1. **Выводы.** Комбинированная гиполипидемическая терапия розувастатином и эзетимибом достоверно более эффективна по сравнению с монотерапией аторвастатином. Это заключается в более выраженном гиполипидемическом эффекте указанной комбинации на фоне практически нейтрального влияния на показатели углеводного обмена. В то же время был зафиксирован негативный эффект терапии аторвастатином на углеводный метаболизм. Полученные результаты требуют дальнейших исследований с целью уточнения механизмов этого эффекта.

Ключевые слова: комбинированная гиполипидемическая фармакотерапия, розувастатин, эзетимиб, аторвастатин, сахарный диабет 2-го типа, гипогликемия, гипергликемия

Для цитирования: Сорокина Ю.А., Постникова А.Д., Занозина О.В., Ловцова Л.В. Комбинированная и монотерапия статинами у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа высокого и очень высокого кардиоваскулярного риска. *Медицинский совет.* 2019; 4: 20-23. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-20-23>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combination versus monotherapy with statins

IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS OF HIGH AND VERY HIGH

CARDIOVASCULAR RISK

Yulia A. SOROKINA, Anna D. POSTNIKOVA, Olga V. ZANOZINA, Lubov V. LOVCOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 603005, Russia, Nizhny Novgorod, Minina i Pozarskogo PL, 10/1

Author credentials:

Sorokina Yulia Andreevna – Ph.D., Associate Professor of the Department of General and Clinical Pharmacology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Privolzhsky Research Medical

University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Postnikova Anna Dmitrievna – a student of the medical faculty of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher

Education «Privolzhsky Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Zanozina Olga Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the

ABSTRACT

Aim. Comparison of the influence of mono- and combined lipid-lowering therapy on lipid profile and glycemia in patients with T2DM. **Methods.** A comparative assessment of lipid profile dynamics in patients with type 2 diabetes from the group of high and very high risk of cardiovascular diseases depending on lipid-lowering therapy – atorvastatin in increasing doses (group 1), or by a combination of low doses of rosuvastatin and ezetimibe (group 2) was carried out. **Results.** It was found that at baseline comparable lipid metabolism in the study groups, after completion of therapy in both groups there was a significant decrease in total cholesterol, low-density lipoprotein cholesterol, and triglycerides. In group 2 after completion of treatment triglyceride levels were significantly lower than in group 1. At the same time, after completion of hypolipidemic therapy course with atorvastatin, there was a significant increase in the level of both basal and postprandial glycemia, as well as glycated hemoglobin. In the group of combined therapy the level of postprandial glycemia and glycated hemoglobin after completion of the course of treatment was significantly lower than the baseline. As a result, by the end of 6 months of treatment in group 2 was significantly lower level of basal glycemia and glycated hemoglobin compared to group 1. **Conclusion.** Combined lipid-lowering therapy with rosuvastatin and ezetimibe is significantly more effective than monotherapy with atorvastatin. This is expressed in a more pronounced lipid-lowering effect of this combination on the background of almost neutral effect on carbohydrate metabolism. At the same time, there was a negative effect of atorvastatin therapy on carbohydrate metabolism. The results require further research to clarify the mechanisms of this effect.

Keywords: combined lipid-lowering pharmacotherapy, rosuvastatin, ezetimibe, atorvastatin, type 2 diabetes, hypoglycemia, hyperglycemia

For citing: Sorokina Y.A., Postnikova A.D., Zanozina O.V., Lovcova L.V. Combination versus monotherapy with statins in patients with type 2 diabetes mellitus of high and very high cardiovascular risk. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 4: 20-23. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-20-23>.

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

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время сахарный диабет (СД) представляет собой глобальную медико-социальную проблему, темпы роста которой достигли масштаба мировой эпидемии [1]. В нашей стране численность пациентов с СД в 2017 г. составила 4 498 955 человек, т.е. 3,06% населения РФ, причем наибольшую долю (92,1% – 4,15 млн человек) составляют пациенты с СД2, что отражает общемировые тенденции возрастания доли именно этого типа СД среди общего количества пациентов с данным заболеванием [2, 3]. При этом специалисты отмечают неуклонный рост распространенности СД в нашей стране: за последние 17 лет был отмечен прирост числа пациентов на 2,5 млн человек, что составило более 100% по сравнению с 2000 г. [4].

По данным 2017 г., среди причин смерти пациентов с СД лидируют болезни сердечно-сосудистой системы – они стали причиной смерти более половины (54,9%) пациентов с СД2 [5]. Одним из важных факторов повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с СД2 является дислипидемия. У этого контингента больных она характеризуется так называемой атерогенной триадой: наличием повышенного уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и богатых триглицеридами липопротеидов с одновременным снижением уровня липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Кроме того, возрастает содержание в сыворотке окисленных ЛПНП и ремнантов хиломикрон. При этом спектр количественных и качественных изменений липидного спектра у больных СД2 соотносится с наличием у них ожирения, гиперинсулинемии и инсулиноре-

зистентности [6]. Одним из наиболее значимых компонентов профилактики атеросклеротических осложнений у таких пациентов, составляющих группу высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, является терапия статинами, которая имеет весомую доказательную базу [7]. Ряд метаанализов и крупных клинических исследований продемонстрировал способность статинов оказывать диабетогенное действие и повышать частоту пограничной гликемии [8, 9]. Механизм и клиническая значимость влияния статинов на уровень гликемии у пациентов с СД2 на сегодняшний день остается предметом дискуссий [10]. В частности, по мнению одних авторов, подобное действие характерно для всех представителей класса статинов, тогда как другие полагают, что имеются существенные различия выраженности данного эффекта в зависимости от конкретного препарата [11, 12].

Весьма перспективным в этом отношении представляется применение препарата эзетимиб в комбинации с умеренной дозой статинов: по данным литературы, он оказывает гиполипидемический эффект, сравнимый с таковым при использовании высокой дозы статинов, что позволяет избежать диабетогенного эффекта статинов [13]. Однако возникает вопрос о влиянии эзетимиба на состояние углеводного обмена: в одних публикациях сообщается о возрастании чувствительности к инсулину на фоне применения эзетимиба, тогда как в других содержатся сведения о противоположном эффекте [14–16]. В этой связи представляет интерес изучение различных подходов к гиполипидемической терапии у пациентов с СД2.

Целью исследования было изучение влияния моно- и комбинированной гиполипидемической терапии на липидный профиль и гликемию у пациентов с СД2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментальном исследовании приняли участие 60 пациентов (42 женщины и 18 мужчин) с СД2 из группы высокого и очень высокого риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в соответствии с европейской шкалой SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) для стран высокого риска, куда входит РФ. Соответственно, у 32 (53,33%) пациентов риск варьировал в пределах от 5 до 10%, а у 28 (46,67%) больных превышал 10%. Возраст пациентов варьировал от 57 до 78 лет (в среднем $68,47 \pm 0,51$ лет). Все пациенты были предварительно проинформированы о целях и задачах исследования и подписали информированные согласия. Все пациенты получали соответствующую антигипертензивную терапию, а также сахароснижающую терапию метформином в дозе, стабильной более чем 6 месяцев до начала наблюдений.

В соответствии с целью исследования выборка была разделена на две группы.

В группу 1 были включено 30 пациентов, которым в качестве гиполипидемической терапии в течение 6 месяцев проводилась терапия аторвастатином в возрастающих дозах.

В группу 2 вошло 30 пациентов, у которых гиполипидемическая терапия проводилась с помощью комбинации низких доз розувастатина и эзетимиба.

Группы исследования были сопоставимы по гендерному и возрастному составу пациентов, клиническим характеристикам и проводимой антигипертензивной и сахароснижающей (метформин) терапии.

Целевым уровнем холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛНП) на момент начала проведения исследования считали его снижение менее 2,5 ммоль/л. В группе 1 начальная доза аторвастатина всех пациентов в первый месяц составила 10 мг/сут, но при отсутствии достижения целевого уровня ХС ЛНП дозу постепенно увеличивали до 20 и более мг/сут. В группе 2 розувастатин применялся в дозе 10 мг/сут и эзетимиб 10 мг/сут в течение всего периода лечения.

Содержание общего холестерина (ОХС), ХС ЛВП, ХС ЛНП и триглицеридов (ТГ) в крови определяли с использованием наборов фирмы «ДДС» (Россия, Пущино). Определение базальной и постпрандиальной гликемии проводили глюкозооксидазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе Konelab 60i. Уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) оценивали с помощью иммунотурбидиметрического метода.

Статистический анализ данных проводили с использованием пакета прикладных программ Statistica 10.0 StatSoft. Достоверность выявленных различий определяли с помощью критерия Манна – Уитни для несвязанных выборок и критерия Вилкоксона для связанных выборок. Различия считались достоверными при $p < 0,05$ [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Все пациенты хорошо переносили назначенную терапию и закончили полный 6-месячный курс. Целевой уровень ХС ЛНП после завершения курса терапии был достигнут у 80,0% в группе 1 и 70,0% в группе 2. Иными словами, частота достижения целевого уровня данных показателей в группах исследования была сопоставима.

Динамика показателей липидного профиля в группах исследования представлена в *таблице 1*.

● **Таблица 1.** Динамика показателей липидного профиля в группах исследования

● **Table 1.** Dynamics of lipid profile indicators in the study groups

Показатель	Исходно		Через 6 месяцев фармакотерапии
	гр. 1	гр. 2	гр. 1
ОХС, ммоль/л	$5,48 \pm 0,09$	$5,42 \pm 0,07$	$3,57 \pm 0,04^*$
ХС ЛНП, ммоль/л	$4,10 \pm 0,03$	$4,11 \pm 0,02$	$1,98 \pm 0,01^*$
ХС ЛВП, ммоль/л	$1,19 \pm 0,01$	$1,20 \pm 0,02$	$1,08 \pm 0,01$
ХС ЛНП/ХС ЛВП (АтИн)	$3,35 \pm 0,05$	$3,32 \pm 0,04$	$1,84 \pm 0,01^*$
ТГ, ммоль/л	$1,81 \pm 0,03$	$1,82 \pm 0,05$	$1,46 \pm 0,03^*$

Примечание. Здесь и далее: ОХС – общий холестерин, ХС ЛНП – холестерин липопротеинов низкой плотности, ХС ЛВП – холестерин липопротеинов высокой плотности, ТГ – триглицериды. – * Достоверные различия с исходным уровнем $p < 0,05$. – ^У Достоверные различия между группами ($p < 0,05$).

Данные, представленные в *таблице 1*, свидетельствуют о том, что исходно показатели липидного обмена в группах исследования были сопоставимы. После завершения курса терапии в обеих группах отмечалось достоверное снижение уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой плотности, а также триглицеридов. В группе 2 после завершения курса лечения уровень триглицеридов был достоверно ниже, чем в группе 1.

При анализе динамики показателей углеводного обмена в группах исследования было отмечено, что при исходно сопоставимых показателях после завершения курса терапии отмечались значимые различия между группами (*табл. 2*).

● **Таблица 2.** Динамика показателей углеводного обмена в группах исследования

● **Table 2.** Dynamics of carbohydrate metabolism indicators in the study groups

Наименование показателя	Срок		
	исходно		6 мес.
	гр. 1	гр. 2	гр. 1
Базальная гликемия, ммоль/л	$8,78 \pm 0,45$	$8,72 \pm 0,57$	$9,03 \pm 0,62^У$
Постпрандиальная гликемия, ммоль/л	$9,96 \pm 0,78$	$9,95 \pm 0,83$	$9,03 \pm 0,38^У$
HbA_{1c} , %	$7,32 \pm 0,21$	$7,34 \pm 0,18$	$7,92 \pm 0,33^У$

Представленные в *таблице 2* данные свидетельствуют о том, что после завершения курса гиполипидемической терапии аторвастатином было зафиксировано достоверное возрастание уровня как базальной, так и постпрандиальной гликемии, а также гликированного гемоглобина. В группе комбинированной терапии было отмечено возрастание уровня базальной гликемии, но различия с исходным уровнем оказались статистически недостоверными. При этом уровень постпрандиальной гликемии и гликированного гемоглобина после завершения курса лечения был достоверно ниже исходных значений. В итоге к концу 6-го месяца лечения в группе 2 был достоверно ниже уровень базальной гликемии и гликированного гемоглобина по сравнению с группой 1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют о более высокой эффективности комбинированной гиполипидемической терапии розувастатином и эзетимибом по сравнению с монотерапией аторвастатином. Это выражается в более выраженном

гиполипидемическом эффекте указанной комбинации на фоне практически нейтрального влияния на показатели углеводного обмена. В то же время был зафиксирован негативный эффект терапии аторвастатином на углеводный метаболизм. Полученные результаты требуют дальнейших исследований с целью уточнения механизмов этого эффекта.

ВЫВОДЫ

Кардиологическая безопасность, эффективность и рациональность применения препаратов из группы статинов у пациентов с СД2 – вопрос наиболее актуальный ввиду лидирующего положения сердечно-сосудистых патологий среди диабетических осложнений и причин смертности, с одной стороны, и пересмотра роли ЛПНП в развитии кардиоваскулярных заболеваний – с другой [18]. Тем не менее при назначении противоатеросклеротической терапии пациентам с СД2 необходимо учитывать ее влияние на уровень гликемии, а также риски, связанные с применением ингибиторов редуктазы ГМГ-КоА, особенно у лиц старше 60 лет [19].



Поступила/Received 29.01.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF, 2017.
- Сахарный диабет типа 1: реалии и перспективы. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: Медицинское информационное агентство, 2016; 502 с. [Sakharnyy diabet tipa 1: realii i perspektivy (Type 1 diabetes: realities and prospects). Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V. M.: Medical news Agency, 2016; 502 p.] (In Russ.)
- Сахарный диабет типа 2: от теории к практике. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В. М.: Медицинское информационное агентство, 2016; 576 с. [Sakharnyy diabet tipa 2: ot teorii k praktike (Type 2 diabetes: from theory to practice) Ed. by Dedov I.I., Shestakova M.V. M.: Medical news Agency, 2016; 576 p.] (In Russ.)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20(1):13-41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal register of diabetes. *Sakharnyy diabet*. 2017;20(1):13-41.] (In Russ.)
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет*. 2018;21(3):144-159. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. et al. Diabetes mellitus in the Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of carbohydrate metabolism and structure of hypoglycemic therapy according to the Federal register of diabetes, status 2017. *Sakharnyy diabet*. 2018;21(3):144-159.] (In Russ.)
- Nelson A.J., Rochelau S.K., Nicholls S.J. Managing Dyslipidemia in Type 2 Diabetes. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018;47:153–73.
- Карпов Ю.А., Талицкий К.А. Особенности гиполипидемической терапии у больных сахарным диабетом: акцент на комбинированную терапию. *Атмосфера. Новости кардиологии*. 2015;4:2-8. [Karpov YU.A., Talitskiy K.A. Features of lipid-lowering therapy in patients with diabetes mellitus: focus on combined therapy. *Atmosfera. Novosti kardiologii*. 2015;4:2-8.] (In Russ.)
- Preiss D., Seshasai S.R., Welsh P. et al. Risk of incident diabetes with intensive-dose compared with moderate-dose statin therapy: a meta-analysis. *JAMA*. 2011;305:2556-2564.
- Sattar N., Preiss D., Murray H.M. et al. Statin and risk of incident diabetes: a collaborative metaanalysis of randomized statin trials. *Lancet*. 2010;375:735-742.
- Сорокина Ю.А., Занозина О.В., Ловцова Л.В. и др. Гипогликемия и гипергликемия: потенциальные риски полипрагмазии при сахарном диабете 2 типа в госпитальных условиях. *Медицинский совет*. 2018;4:112-115. [Sorokina YU.A., Zanozina O.V., Lovtsova L.V. et al. Hypoglycemia and hyperglycemia: potential risks of polypragmasia in type 2 diabetes in hospital settings. *Meditsinskiy совет*. 2018;4:112-115.] (In Russ.)
- Baker W.L., Talati R., Coleman C.I. et al. Differing effect of statins on insulin sensitivity in non-diabetics: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):98-107.
- Mills E.J., Wu P., Chong G. et al. Efficacy and safety of statin treatment for cardiovascular disease: a network meta-analysis of 170,255 patients from 76 randomized trials. *QJM*. 2011;104:109-124.
- Кошельская О.А., Винницкая И.В., Конько Т.Ю. Сравнительное рандомизированное исследование по оценке влияния длительной терапии розувастатином и комбинацией аторвастатина с эзетимибом на показатели углеводного обмена и уровень адипоцинов у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом. *Кардиология*. 2015;55(3):67-74.
- [Koshel'skaya O.A., Vinnitskaya I.V., Kon'ko T.YU. A comparative randomized study to assess the effect of long-term therapy with rosuvastatin and a combination of atorvastatin with ezetimibe on carbohydrate metabolism and adipokine levels in patients with coronary heart disease and diabetes mellitus. *Kardiologiya*. 2015;55(3):67-74.] (In Russ.)
- Deushi M., Nomura M., Kawakami A. Ezetimibe improves liver steatosis and insulin resistance in obese rat model of metabolic syndrome. *FEBS Lett*. 2007;581:5664-5670.
- Moutzouri E., Liberopoulos E., Mikhailidis D.P. et al. Comparison of the effects of simvastatin vs. rosuvastatin vs. simvastatin/ezetimibe on parameters of insulin resistance. *Int Clin Pract*. 2011;65(11):1141-1148.
- Takeshita Y., Takamura T., Honda M., Kita Y., Zen Y. et al. The effects of ezetimibe on non-alcoholic fatty liver disease and glucose metabolism: a randomised controlled trial. *Diabetologia*. 2014;57:878-890.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М.: МедиаСфера, 2000. 312 с. [Rebrova O.YU. Statisticheskiy analiz meditsinskikh dannykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA (Statistical analysis of medical data. Using of the STATISTICA application package). M.: Mediasphere, 2000. 312 p.] (In Russ.)
- Ravnskov U. et al. LDL-C does not cause cardiovascular disease: a comprehensive review of the current literature. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(10):959-970. doi: 10.1080/17512433.2018.1519391.
- Сайфутдинов Р.Г. Нет связи между «плохим холестерином» и смертностью у пожилых. *Дневник казанской медицинской школы*. 2017;3(17):116-117. [Sayfutdinov R.G. There is no link between bad cholesterol and mortality in the elderly. *Dnevnik kazanskoy meditsinskoy shkoly*. 2017;3(17):116-117. (In Russ.)

Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4

Е.В. БИРЮКОВА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 127473, Россия, г. Москва, ул. Делегатская, д. 20, стр. 1

Информация об авторе:

Бирюкова Елена Валерьевна – д.м.н., профессор кафедры эндокринологии и диabetологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Сахарный диабет 2 типа – тяжелое заболевание, связанное с развитием тяжелых осложнений. Последние успехи в области диabetологии связаны с инкретин-направленной терапией. Обсуждается механизм действия ингибиторов ДПП-4. Представлены результаты клинических исследований эффективности и безопасности гозоглиптина.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, сосудистые осложнения, сахароснижающая терапия, ингибиторы ДПП-4, гозоглиптин

Для цитирования: Бирюкова Е.В. Клинические аспекты и перспективы применения ингибиторов ДПП-4. *Медицинский совет.* 2019; 4: 24-29. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-24-29>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors

Elena V. BIRYUKOVA

Federal State Budgetary Educational Institution of the Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation: 127473, Russia, Moscow, 20, Delegateskaya St., b. 1

Author credentials:

Biryukova Elena Valeryevna – Dr. of Sci. (Med), Professor of the Department of Endocrinology and Diabetology of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Yevdokimov» of the Ministry of Health of the Russian Federation

ABSTRACT

Type 2 diabetes mellitus is a serious disease associated with the development of severe complications. Recent advances in diabetology are related to hormone therapy. The mechanism of action of DPP-4 inhibitors is discussed. The results of clinical studies of the efficacy and safety of gosogliptine are presented.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, vascular complications, sugar-reducing therapy, DPP-4 inhibitors, gosogliptine

For citing: Biryukova E.V. Clinical aspects and prospects of using DPP-4 inhibitors. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 4: 24-29. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-24-29>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

С конца XX в. повсеместно наблюдается быстрый рост распространенности сахарного диабета (СД), темпы которого в наши дни не только не имеют тенденции к снижению, но, напротив, продолжают быстро увеличиваться. К 2017 г. численность больных СД в мире превысила 425 млн человек; почти 90% случаев приходится на СД 2 типа (СД 2). Самыми опасными последствиями глобальной эпидемии являются системные сосудистые осложнения – нефропатия, ретинопатия, поражение магистральных сосудов сердца, головного мозга, артерий нижних конечностей [1, 2].

Область диabetологии непрерывно развивается, и появляются новые данные о патофизиологии СД 2, сформировалась большая доказательная база о влиянии различных стратегий на темпы прогрессирования, развитие осложнений и исходы у больных СД, основанная на результатах, полученных при проведении крупных рандомизированных плацебо-контролируемых исследований [3, 4]. Благодаря этому существенно расширяются возможности лечения заболевания и профилактики его осложнений [5]. Помимо достижения контроля гликемии лечение также должно быть направлено на предупреждение

дение прогрессирования СД 2 за счет улучшения функции бета-клеток поджелудочной железы и уменьшения инсулинорезистентности, а также коррекции других нарушений, имеющих место при данном заболевании (рис. 1).

С учетом новейших рекомендаций выбор индивидуальных целей лечения заболевания зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний и риска тяжелой гипогликемии [1, 6] (табл.).

В настоящее время одной из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов являются инкретин-направленные средства [7, 8]. Напомним, что в регуляции гомеостаза глюкозы большое внимание уделяется энтеринсулярной оси, основными компонентами которой являются гормоны-инкретины – глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) и глюкозозависимый инсулиотропный полипептид (ГИП), которые выделяются L- и K-клетками слизистой желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) соответственно [9–11]. Известно, что в ответ на прием пищи эти гормоны ЖКТ глюкозозависимым механизмом стимулируют секрецию инсулина и одновременно подавляют секрецию глюкагона, обеспечивают быструю инсулин-опосредованную утилизацию глюкозы в организме после приема пищи. Причем инсулиотропные эффекты ГПП-1 и ГИП взаимодополняют друг друга, что опосредуется сложными нейрогуморальными механизмами. Интересно, что в плане секреторной функции α -клеток островков Лангерганса ГИП демонстрирует большее влияние на секрецию глюкагона, что особенно наглядно при низких концентрациях глюкозы крови. В свою очередь, ГПП-1 в большей степени подавляет секрецию глюкагона при гипергликемии, что, соответственно, приводит к снижению гепатической продукции глюкозы [9, 12].

У лиц без нарушений углеводного обмена примерно 60–70% секреции инсулина после приема пищи обусловлено именно инкретиновым эффектом [10]. Начиная со стадии ранних нарушений углеводного обмена, снижение

эффекта инкретинов у больных СД 2 приводит к гипергликемии и может быть обусловлено нарушением процессов секреции ГПП-1, ускоренным метаболизмом или нечувствительностью клеточных рецепторов к инкретинам [13, 14]. Наряду с контролем секреторной функции островков Лангерганса поджелудочной железы ГПП-1 и ГИП участвуют во многих важных физиологических процессах, протекающих в различных тканях, где представлены инкретиновые рецепторы: в головном мозге, сердечно-сосудистой системе, ЖКТ, жировой, костной ткани, легких, почках и др. [9, 10, 15] (рис. 1).

Метаболизм инкретинов отличается быстрая деградация под действием фермента дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4) – мембраносвязанной сериновой пептидазы, после чего они теряют способность стимулировать секрецию инсулина [5, 8]. Этот фермент локализуется на эпителиальных и эндотелиальных клетках разных тканей во многих органах и системах организма, включая печень, кишечник, селезенку, мочевыводящую, иммунную систему, поджелудочную железу, надпочечники, легкие, центральную нервную систему, а также на Т-лимфоцитах крови (CD-26) [16, 17].

Фермент ДПП-4 является основной точкой приложения ингибиторов ДПП-4 (идПП-4, глиптины), ингибирование которого замедляет деградацию эндогенных ГПП-1 и ГИП [5, 7, 18]. Причем показано, что в условиях хронической гипергликемии происходит активация ДПП-4 [19, 20]. Соответственно, при ингибировании фермента ДПП-4 повышается активность инкретинов и продлевается их действие. Глиптины воздействуют на ведущий патофизиологический дефект СД 2 типа – неадекватную секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы и обладают важным глюкозозависимым механизмом действия, благодаря чему имеют высокую степень безопасности в отношении гипогликемии. Это жизненно важно для пациентов с макрососудистой патологией, с высоким риском гипогликемии (например, при хронической почечной недостаточности, для лиц пожилого и преклонного возраста) [16, 21].

● **Таблица.** Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c (1)*

● **Table.** Algorithm of individualized HbA1c therapy target selection (1)*

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Функционально независимые	Пожилые возраст		
				Функционально зависимые		
Клинические характеристики/риски				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающие этап жизни
Нет атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний / или риска тяжелой гипогликемии**	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогликемий, симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания*** / или риск тяжелой гипогликемии****	<7,0%	<7,5%	<8,0%			

При низкой ожидаемой продолжительности жизни (< 5 лет) цели лечения могут быть менее строгими.

*Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

** Нормальный уровень в соответствии со стандартами ДССТ: до 6%.

*** ИБС (инфаркт миокарда в анамнезе, шунтирование/стентирование коронарных артерий, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

**** Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С 3–5, деменция.

● **Рисунок 1.** Патогенетические механизмы гипергликемии при СД 2

● **Figure 1.** Pathogenic mechanisms of hyperglycemia in DM 2



В настоящее время широко обсуждается потенциальная возможность воздействия этой группы сахароснижающих средств и в отношении негликемических механизмов развития осложнений (кардиопротективные, нейропротекторные, противовоспалительные свойства глиптинов), исходя из того, что наряду с инкретинами к субстратам ДПП-4 относятся многие пептиды, цитокины, хемокины [14, 16, 17, 22]. Это, в частности, мозговой натрийуретический пептид (BNP), нейропептид Y (NPY), стромальный клеточный фактор 1 α (SDF-1 α) и др., вовлеченные во многие важные физиологические процессы в организме [20].

В Российских алгоритмах специализированной медицинской помощи допускается использование иДПП-4 на всех этапах лечения СД 2 типа как в виде монотерапии, так и в составе комбинированной терапии в зависимости от уровня исходного HbA1c [1]. При непереносимости метформина или наличии противопоказаний к его применению могут быть назначены иДПП-4 с учетом рекомендаций по персонализации выбора сахароснижающего препарата. ИДПП-4 назначаются независимо от приема пищи, снижают уровень HbA1c на 0,5–1,0% и отличаются хорошей переносимостью [5, 7, 8, 17]. Преимуществами данной группы препаратов являются низкий риск развития гипогликемических реакций, нейтральное влияние на массу тела, возможность применения при ХБП, потенциальный протективный эффект в отношении β -клеток и благоприятный сердечно-сосудистый профиль [4, 5, 10, 17].

Группа иДПП-4 постоянно пополняется новыми представителями. В 2016 г. российская компания «Сатерекс» от

группы компаний «Фармасинтез» зарегистрировала в Российской Федерации первый сахароснижающий гозоглиптин (препарат Сатерекс 30 мг № 28), предназначенный для однократного приема в виде монотерапии и в комбинации с метформинем (регистрационное удостоверение № ЛП-003598 от 19.11.2018). Эффективность и безопасность гозоглиптина были подтверждены результатами клинических исследований, проведенных на территории России. Действие препарата оценивалось в качестве монотерапии и в комбинации с метформинем [23].

На основании данных эффективности, безопасности и фармакокинетики гозоглиптина в качестве основных доз для многократного применения у пациентов с СД 2 были выбраны 20 мг и 30 мг 1 р/сут. Клинические исследования показали высокую эффективность, хорошую переносимость и безопасность. Так, продемонстрировано статистически значимое снижение уровня HbA1c через 12 нед. после начала лечения по сравнению с плацебо на фоне приема стабильных доз метформина (скорректированное по плацебо значение -0,79% и -0,92% для 20 мг и 30 мг соответственно), достоверное снижение уровня глюкозы плазмы натощак. Также была отмечена большая вероятность достижения целевого значения HbA1c 7,0% по сравнению с пациентами в группе плацебо. Максимальная длительность ежедневного приема гозоглиптина в проведенных исследованиях составляла 12 нед. [23].

Для клинической практики интерес представляют результаты многоцентрового (27 российских клинических центров) открытого рандомизированного сравнительного

исследования, целью которого было изучение эффективности и безопасности гозоглиптина в сравнении с вилдаглиптином в качестве монотерапии и в комбинации с метформином у пациентов с СД 2, ранее не получавших лекарственной терапии [24]. Исследование примечательно тем, что препаратом сравнения был выбран вилдаглиптин – наиболее изученный высокоэффективный иДПП-4 [25].

В исследование было включено 299 пациентов с впервые выявленным СД 2; продолжительность терапии составляла 36 нед.: из них 149 пациентов были рандомизированы в группу гозоглиптина, 150 – в группу вилдаглиптина. Группы пациентов были сравнимы по исходным характеристикам (пол, возраст, раса, ИМТ, сопутствующие заболевания, уровень HbA1c и глюкозы плазмы натощак (ГПН). Исследование включало 2 этапа. На 1-м этапе (после рандомизации) в течение 12 нед. назначалась монотерапия одним из исследуемых препаратов, начальные дозы составляли для гозоглиптина 20 мг, для вилдаглиптина 50 мг (однократно в сутки, утром). Спустя 4 нед. терапии пациентам, не достигшим целевых показателей гликемии по данным дневника, проводилась титрация дозы исследуемого препарата или препарата сравнения: увеличение дозы гозоглиптина до 30 мг/сут, вилдаглиптина – до 100 мг/сут (50 мг утром и вечером). Этап монотерапии продолжался далее еще в течение 8 нед. (общий период монотерапии – 12 нед.). На этапе монотерапии увеличение дозы исследуемого препарата или препарата сравнения потребовалось 84,0% пациентов в группе гозоглиптина и 81,1% пациентов в группе вилдаглиптина.

По окончании периода монотерапии пациентам, не достигшим целевых показателей гликемии, добавлялся метформин в дозе 1000 мг/сут (500 мг утром и вечером). Через 4 нед. в случае недостижения целевых показателей гликемии доза метформина могла быть увеличена до 2000 мг/сут. Длительность комбинированной терапии с метформином составляла 24 нед. (этап 2). После окончания 36-недельного периода исследуемой терапии пациенты переводились на стандартную терапию СД 2 и оставались под наблюдением еще 4 нед.

На 2-м этапе исследования к завершению титрации доз препаратов на неделе 16 в исследуемой группе 60,0% получали гозоглиптин 30 мг/сут в комбинации с метформином 2000 мг/сут, еще 19,3% получали гозоглиптин 30 мг/сут в сочетании с метформином 1000 мг/сут. В группе сравнения 56,8% пациентов получали вилдаглиптин 100 мг/сут в сочетании с метформином 2000 мг/сут, 15,5% пациентов – в сочетании с метформином 1000 мг/сут.

Исходно средний уровень HbA1c в группе гозоглиптина составлял $8,33\% \pm 0,924$, в группе вилдаглиптина – $8,39\% \pm 1,097$. Результаты исследования показали, что через 12 нед. монотерапии уровень HbA1c достоверно снизился в обеих группах терапии: на $-0,93\%$ и на $-1,03\%$ в группе гозоглиптина и в группе вилдаглиптина соответственно. После назначения комбинированной терапии снижение уровня HbA1c продолжилось: эффективность к 36-й нед. составила $-1,29\%$ в группе гозоглиптин + метформин и $-1,35\%$ в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходными значениями HbA1c. Уровень

HbA1c (%) составил в группе гозоглиптин + метформин $7,10 \pm 1,005$, в группе препарата сравнения – $7,04 \pm 0,948$, разница изменения HbA1c между группами – $0,057\%$ (95% ДИ от $-0,187$ до $0,300$).

Разница в снижении HbA1c между группами на обоих этапах исследования составила $\leq 0,1\%$ (верхняя граница ДИ $< 0,4\%$), что дало основание сделать заключение о неуступающей эффективности гозоглиптина по сравнению с вилдаглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином. Целевого уровня HbA1c $\leq 7,0\%$ к окончанию 36-недельного периода лечения достигли 56,4% пациентов в группе гозоглиптина и 55,4% пациентов в группе вилдаглиптина (статистически значимые различия между терапевтическими группами не обнаружены, $p = 0,74$).

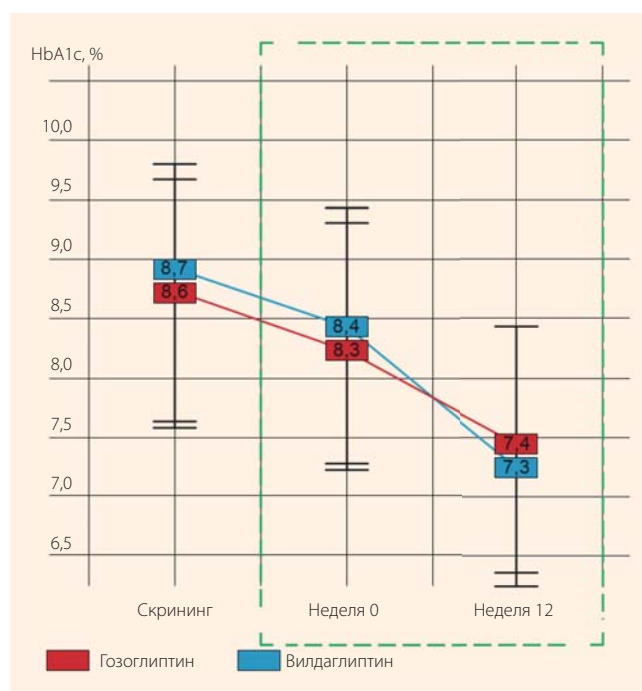
Важно подчеркнуть, что гозоглиптин продемонстрировал неуступающую эффективность по сравнению с вилдаглиптином как в монотерапии, так и в комбинации с метформином в отношении основной конечной точки – изменение уровня HbA1c на неделе 12 и на неделе 36 по сравнению с исходным уровнем (верхняя граница 97,5% одностороннего ДИ для среднего различия изменений HbA1c между группами располагается левее $\delta = 0,4\%$).

Согласно исследованию применение обоих иДПП-4 обеспечивает эффективное снижение HbA1c, при этом эффективность гозоглиптина и вилдаглиптина в отношении снижения HbA1c является эквивалентной (рис. 2).

Важным показателем эффективности сахароснижающего препарата является доля пациентов, достигших целевого уровня HbA1c. Результаты исследования пока-

● **Рисунок 2.** Сравнительная эффективность гозоглиптина и вилдаглиптина: динамика HbA1c между неделями 0 и неделями 12 у пациентов на монотерапии иДПП-4

● **Figure 2.** Comparative efficacy of gosogliptine and vildagliptin: dynamics of HbA1c between week 0 and week 12 in patients on iDPP-4 monotherapy



зали отсутствие статистически значимых различий по данному показателю между группами фармакотерапии. При этом значения HbA1c < 7% к окончанию 12-недельного периода монотерапии удалось добиться у 41% пациентов в группе гозоглиптина и у 44,5% в группе вилдаглиптина соответственно ($p = 0,52$). К окончанию исследования целевых показателей HbA1c достигли 56,4% пациентов в группе гозоглиптин + метформин и 55,4% пациентов в группе вилдаглиптин + метформин ($p = 0,74$).

В отношении динамики средних значений ГПН показано, что изменение концентрации показателя на этапе монотерапии составило -0,70 ммоль/л (95% ДИ от -1,044 до -0,356) в группе гозоглиптина и -0,89 ммоль/л (95% ДИ от -1,230 до -0,549) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем) и сохранялось на протяжении наблюдения. На этапе комбинированной терапии концентрация ГПН снизилась на 1,64 ммоль/л (95% ДИ от -0,020 до 1,262) в группе гозоглиптин + метформин и на 1,62 ммоль/л (95% ДИ от -2,004 до -1,226) в группе вилдаглиптин + метформин по сравнению с исходным уровнем. При этом группы не отличались в отношении данной вторичной конечной точки эффективности на этапе монотерапии ($p = 0,44$) и на этапе комбинированной терапии ($p = 0,93$).

Также в группах сравнения было отмечено сопоставимое снижение постприандальной гликемии (ППГ) на этапе монотерапии ($p = 0,09$) и на комбинированной терапии с метформином ($p = 0,38$). В группе гозоглиптина среднее снижение ППГ (по данным дневников) на этапе монотерапии и комбинированной терапии составило -1,05 ммоль/л (95% ДИ от -1,335 до -0,757) и -2,30 ммоль/л (95% ДИ от -2,628 до -1,972) по сравнению с исходным соответственно. В группе вилдаглиптина на этапе монотерапии и комбинированной терапии ППГ снизилась на 1,40 ммоль/л (95% ДИ от -1,681 до -1,116) и на 2,51 ммоль/л (95% ДИ от -2,846 до -2,175) по сравнению с исходным уровнем. По выраженности сахароснижающего эффекта относительно исходного уровня ГПН, ППГ добавление гозоглиптина к метформину не уступало комбинации метформина и вилдаглиптина.

Высокому риску развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) способствуют и гипогликемии – пусковой фактор активации системы контринсулярной защиты и гемодинамических нарушений [26]. Снижение частоты гипогликемических эпизодов является ключевым моментом в управлении СД 2. В обеих группах фармакотерапии отмечена низкая частота возникновения эпизодов гипогликемии; случаев тяжелой гипогликемии в исследовании не наблюдалось. По частоте гипогликемий гозоглиптин показал более благоприятные результаты по сравнению с вилдаглиптином. На этапе монотерапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе гозоглиптина соста-

вила 4,7%, а в группе вилдаглиптина – 7,3% ($p > 0,05$). На этапе комбинированной терапии доля пациентов с эпизодами гипогликемий в группе гозоглиптина составила 4,1%, а в группе вилдаглиптина – 10,5% ($p = 0,065$).

Помимо достижения гликемического контроля гликемии лечение должно быть направлено на предупреждение прогрессирования СД 2 за счет коррекции других нарушений, имеющих место при данном заболевании. В группе гозоглиптина и в группе вилдаглиптина отмечалось снижение массы тела на обоих этапах исследования. Так, на этапе монотерапии потеря массы тела составила 0,54 кг (95% ДИ от -0,978 до -0,100) в группе гозоглиптина и -0,78 кг (95% ДИ от -1,206 до -0,355) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем. В комбинации с метформином снижение массы тела составило 1,02 кг (95% ДИ от -1,669 до -0,366) в группе гозоглиптина и 1,35 кг (95% ДИ от -2,022 до -0,685) в группе вилдаглиптина по сравнению с исходным уровнем. Группы не отличались в отношении данной конечной точки эффективности на этапе монотерапии ($p = 0,44$) и на этапе комбинированной терапии ($p = 0,48$). Нейтральный эффект в отношении массы тела также является преимуществом гозоглиптина, как и любого иДПП-4, поскольку контроль массы тела является важной целью терапии пациентов с СД 2 [1, 9].

Необходимо подчеркнуть, что согласно результатам исследования гозоглиптин и вилдаглиптин обладали сопоставимым профилем безопасности и переносимости как на этапе монотерапии, так и в комбинации с метформином.

Важными преимуществами гозоглиптина (препарат Сатерекс 30 мг № 28) являются удобство применения (прием 1 р/сут) и низкая частота гипогликемий. Следует отметить, что в связи с отсутствием данных о безопасности применения гозоглиптина во время беременности противопоказано. У пациентов с хронической почечной недостаточностью (ХПН) легкой степени уменьшение дозы не требуется, не рекомендуется применять у пациентов с ХПН средней степени тяжести и тяжелой почечной недостаточностью, а также у пациентов с выраженным нарушением функции печени (АЛТ или АСТ > 2,5 раза выше верхней границы нормы) в связи с ограниченным опытом применения у данной категории пациентов. У пожилых пациентов коррекция дозы не требуется.

В заключение можно с полным основанием утверждать, что в настоящее время иДПП-4 представляют собой одну из наиболее перспективных групп сахароснижающих препаратов и появление в клинической практике первого российского иДПП-4 стало значимым достижением в области диабетологии. Гозоглиптин благодаря высокой эффективности, благоприятному профилю безопасности и хорошей переносимости позволяет успешно лечить СД 2.



Поступила/Received 28.05.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больных сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. 9-й выпуск. М., 2019.
2. Schwartz S.S., Epstein S., Corkey B.E. et al. A Unified pathophysiological construct of diabetes and its complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645-655. doi: 10.1016/j.tem.2017.05.005.
3. Cantini G., Mannucci E., Luconi M. Perspectives in GLP-1 research: new targets, new receptors.

- Trends in Endocrinology & Metabolism*. 2016;27(6):427-438. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tem.2016.03.017>.
4. Chrysant S.G., Chrysant G.S. Clinical implications of cardiovascular preventing pleiotropic effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Cardiol*. 2012;109(11):1681-1685.
 5. Johns E., McKay G., Fisher M. Dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) inhibitors. *Br J Cardiol*. 2017;24(1). doi: 10.5837/bjc.2017.001.
 6. ADA Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41:S1-S156.
 7. Bohannon N. Overview of the gliptin class (Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors) in clinical practice. *Postgraduate Medicine*. 2009;121(1):1-6.
 8. Carr R.D. Drug development from the bench to the pharmacy: with special reference to dipeptidyl peptidase-4 inhibitor development. *Diabet Med*. 2016;33:718-722. doi: 10.1111/dme.13066.
 9. Physiology of the Gastrointestinal Tract. Edited by H.M. Said. Elsevier Inc. All 2018.
 10. Мкртумян А.М., Бирюкова Е.В. Использование инкретинов в лечении сахарного диабета 2 типа – вчерашняя мечта, близкая к реальности сегодня. *Сахарный диабет*. 2005;31(2): 34-41. [Mkrtyunyan A.M., Biryukova E.V. The use of incretins in the treatment of type 2 diabetes mellitus is a yesterday's dream, close to reality today. *Saharnyy diabet*. 2005;31(2): 34-41.] (In Russ.)
 11. D'Alessio D.A., Vahl T.P. Glucagon-like peptide 1: evolution of an incretin into a treatment for diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2004;286:E882-E90.
 12. Yabe D., Seino Y. Two incretin hormones GLP-1 and GIP: comparison of their actions in insulin secretion and beta cell preservation. *Prog Biophys Mol Biol*. 2011;107(2):248-256. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2011.07.010.
 13. Gutniak M., Orskov C., Holst J.J., Ahren B., Efendic S. Antidiabetogenic effect of glucagon-like peptide-1 (7-36)amide in normal subjects and patients with diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1992;326:1316-1322. doi: 10.1056/NEJM199205143262003.
 14. Ahren B. Incretin dysfunction in type 2 diabetes: clinical impact and future perspectives. *Diabetes Metab*. 2013;39(3):195-201. doi: 10.1016/j.diabet.2013.03.001.
 15. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res*. 2004;36(11-12):842-845.
 16. Von Websky K., Reichetzer C., Hoher B. Physiology and pathophysiology of incretins in the kidney. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2014;23(1):54-60.
 17. Kim N-H., Taeyang Yu T., Lee D.H. The Nonglycemic Actions of Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *BioMed Research International*. 2014;368703. <http://dx.doi.org/10.1155/2014/368703>.
 18. Deacon C.F. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2011;13:7-18.
 19. Mannucci E., Pala L., Ciani S. et al. Hyperglycaemia increases dipeptidyl peptidase IV activity in diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2005; 48(6): 1168-1172. doi: 10.1007/s00125-005-1749-8.
 20. Da Silva Junior W.S., de Godoy-Matos A.F., Kraemer-Aguar L.G. Dipeptidyl Peptidase 4: A New Link between Diabetes Mellitus and Atherosclerosis? *BioMed Research International*. 2015;816164. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/816164>.
 21. Schwartz S.L. Treatment of elderly patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the benefits and risks of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2010;8:405-18.
 22. Duarte A.L., Candeias E., Correia S.C. et al. Crosstalk between diabetes and brain: glucagon-like peptide-1 mimetics as a promising therapy against neurodegeneration. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1832(4):527-541. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.01.008.
 23. <http://www.remedium.ru/news/detail.php?ID=69136>.
 24. Галстян К.О., Недосугова Л.В., Петунина Н.А. и др. Первый отечественный ингибитор ДПП-4 гозоглиптин в сравнении с вилдаглиптином при лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):89-96. [Galstyan K.O., Nedosugova L.V., Petunina N.A., et al. The first domestic inhibitor of DPP-4 gogliptin in comparison with vildagliptin in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *Saharnyy diabet*. 2016;19(1):89-96.] (In Russ.)
 25. Aroda V.A., Henry R.R., Han J., Huang W. et al. Efficacy of GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors: Meta-analysis and systematic review. *Clinical Therapeutics*. 2012;34(6):1247-1258.
 26. Shafiee G., Mohajeri-Tehrani M., Pajouhi M., Larijani B. The importance of hypoglycemia in diabetic patients. *J Diabetes Metab Disord*. 2012;11:17. doi: 10.1186/2251-6581-11-17.



АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ



Журнал отличается четкая практическая направленность и наглядность в описании новых (рациональных) методик лечения

ИНФОРМАЦИОННОЕ И НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОЕ ИЗДАНИЕ ДЛЯ СПЕЦИАЛИСТОВ, РАБОТАЮЩИХ В СЕКТОРЕ АМБУЛАТОРНЫХ МЕДИЦИНСКИХ УСЛУГ

- Определение стандартов оказания специализированной и квалифицированной хирургической помощи в амбулаторно-поликлинических условиях.
- Освещение вопросов анестезиологического пособия при выполнении оперативных вмешательств в условиях дневных (однодневных) хирургических стационаров.
- Рассматриваются проблемы лицензирования и аккредитации хирургических подразделений и формирований амбулаторно-поликлинического звена.
- Вопросы интеграции медицинских вузов и НИИ и практического здравоохранения, в том числе с целью подготовки кадров для центров амбулаторной и специализированной хирургии.

Реклама

www.a-surgeon.ru • АРХИВ ВЫПУСКОВ



РЕМЕДИУМ
группа

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
yulia_ch@remedium.ru

Современные возможности самоконтроля:

НОВАЯ ЭРА ЭФФЕКТИВНОГО УПРАВЛЕНИЯ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

О.В. СВЕТЛОВА, И.В. ГУРЬЕВА, Л.С. САВЧЕНКО

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации: 127486, Россия, г. Москва, ул. Ивана Сусанина, д. 3

Информация об авторах:

Светлова Ольга Владимировна – к.м.н., врач-эндокринолог, заведующая кабинетом «Школа сахарного диабета» научно-практического сектора профилактики и реабилитации инвалидности вследствие эндокринной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; тел.: +7(499) 487-57-11; e-mail: merylan@yandex.ru

Гурьева Ирина Владимировна – д.м.н., профессор, заведующая научно-практическим сектором профилактики и реабилитации инвалидности вследствие эндокринной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; e-mail: igurieva@mail.ru

Савченко Любовь Сергеевна – научный сотрудник научно-практического сектора профилактики и реабилитации инвалидности вследствие эндокринной патологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты Российской Федерации; e-mail: 4.11.79@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Важность контроля гликемии при управлении сахарным диабетом (СД) очевидна и не вызывает сомнений в связи с его растущей распространенностью во всем мире. Достижение целевых показателей гликемии в течение суток, начало и интенсификация сахароснижающей терапии возможны при тщательном самоконтроле, под которым подразумевают мониторинг глюкозы крови с помощью портативных медицинских приборов для диагностики *in vitro* (глюкометров) пациентами. Инновационные глюкометры отличаются удобством и новым уровнем точности измерений, что позволяет пациентам эффективно управлять своим заболеванием, повышать приверженность самоконтролю и, таким образом, активно участвовать в профилактике осложнений СД.

Ключевые слова: сахарный диабет, самоконтроль, глюкометр, обучение, высокие тренды, низкие тренды

Для цитирования: Светлова О.В., Гурьева И.В., Савченко Л.С. Современные возможности самоконтроля: новая эра эффективного управления сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2019; 4: 30-33. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-30-33>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Modern strategies for self-monitoring:

NEW ERA OF EFFECTIVE DIABETES MANAGEMENT

Olga V. SVETLOVA, Irina V. GURYEVA, L.S. SAVCHENKO

Federal State Budgetary Institution «Federal Bureau of Medical and Social Assessment» of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation: 127486, Russia, Moscow, Ivan Susanin St., 3

Author credentials:

Svetlova Olga Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Endocrinologist, Head of School of Diabetes Mellitus Office, scientific and practical sector for the prevention and rehabilitation of disability due to endocrine pathology, Federal State Budgetary Institution «Federal Bureau of Medical and Social Assessment» of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation; tel.: +7(499) 487-57-11; e-mail: merylan@yandex.ru

Gurieva Irina Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of scientific and practical sector for the prevention and rehabilitation of disability due to endocrine pathology, Federal State Budgetary Institution «Federal Bureau of Medical and Social Assessment» of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation; e-mail: igurieva@mail.ru

Savchenko Lyubov Sergeevna – Research Scientist of School of Diabetes Mellitus Office, scientific and practical sector for the prevention and rehabilitation of disability due to endocrine pathology, Federal State Budgetary Institution «Federal Bureau of Medical and Social Assessment» of the Ministry of Labour and Social Protection of the Russian Federation; e-mail: 4.11.79@mail.ru

ABSTRACT

It is obvious that glycemia self-monitoring during management of diabetes mellitus (DM) is important and beyond argument due to increasing prevalence of diabetes throughout the world. Careful self-monitoring may make it possible to achieve target glycemia during 24 hours, the onset and intensification of glucose-lowering therapy. Self-monitoring implies monitoring blood glucose by patients using portable medical devices for *in vitro* diagnosis (glucometers). Innovative glucometers are easy to use and have a new accuracy level of measurements, which allows patients to effectively manage their disease, increase commitment to self-monitoring and, therefore, actively participate in the prevention of diabetes complications.

Keywords: diabetes mellitus, self-control, blood glucose meter, training, high trends, low trends

For citing: Svetlova O.V., Guryeva I.V., Savchenko L.S. Modern strategies for self-monitoring: new era of effective diabetes management. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 30-33. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-30-33>.

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

Важность контроля гликемии при управлении СД очевидна и не вызывает сомнений в связи с его растущей распространенностью во всем мире.

По данным мировой статистики, численность больных СД к концу 2015 г. достигла 415 млн человек [1]. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будут страдать 642 млн человек в мире.

Согласно результатам первого российского скринингового исследования NATION, более 5% россиян страдают СД2, а еще почти 20% живут с нарушенным углеводным обменом – предиабетом [1].

При этом у пациентов с впервые установленным СД средний уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) был в среднем 7,9%, что соответствует достаточно высокому уровню глюкозы крови – 9,0–10,0 ммоль/л, что способствует быстрому развитию и прогрессированию микро- и макрососудистых осложнений СД [1, 2].

В связи с этим основным направлением в лечении СД как прогрессирующего заболевания является снижение риска хронических и острых осложнений с помощью своевременного и эффективного гликемического контроля. Эффективный контроль уровня глюкозы крови является важнейшей задачей при управлении СД и подразумевает поддержание гликемии в целевом диапазоне без гипер- и гипогликемии. Известно, что интенсивный гликемический контроль снижает частоту микрососудистых осложнений при СД1 и СД2, однако сопряжен с повышенным риском тяжелых гипогликемий, что в совокупности с вариабельностью гликемии является серьезным препятствием для достижения цели [2, 3].

Важным вопросом остается разработка мер по прогнозированию развития гипогликемий, особенно тяжелых, и их предупреждению.

Достижение целевых показателей гликемии в течение суток, начало и интенсификация сахароснижающей терапии возможны при тщательном самоконтроле, под которым подразумевают мониторинг глюкозы крови с помощью портативных медицинских приборов для диагностики *in vitro* (глюкометров) пациентами [3, 4].

Самоконтроль жизненно необходим для достижения адекватного управления СД, для оценки эффективности проводимого лечения, для снижения риска развития острых и поздних осложнений, возможности ведения полноценного, активного образа жизни [5].

Управление СД представляет многоэтапный процесс, основными направлениями которого являются контроль гликемии, предупреждение гипогликемии, контроль уровня гликированного гемоглобина, контроль уровня липидов крови, контроль артериального давления, уровня кетонурии, уровня микроальбуминурии, что необходимо для профилактики поздних и острых осложнений СД [5, 6].

В домашних условиях основным методом оценки уровня гликемии является самостоятельное определение уровня глюкозы крови с помощью глюкометра. Основной целью самоконтроля является достижение и поддержание гликемии в целевом индивидуальном диапазоне (нормогликемия). Для этого оценивают глюкозу натощак и после приемов пищи. При этом пациенты

должны ориентироваться на индивидуальные цели HbA_{1c} , которые устанавливаются лечащим врачом с учетом возраста, наличия осложнений и индивидуальных особенностей течения СД [6, 7].

Мониторинг гликемии в домашних условиях имеет ряд преимуществ перед определением HbA_{1c} . Тщательный, регулярный самоконтроль позволяет оценить результаты препрандиальной и постпрандиальной гликемии в отдельности, выявить вариабельность гликемии в течение конкретного периода времени. Это могут быть тенденции как к гипогликемии, так и к гипергликемии [8].

Рекомендуемая частота самоконтроля гликемии зависит от используемой терапии, необходимости корректировать дозу или режим терапии, от предпочтений и возможностей пациента, сопутствующих заболеваний или состояний, возраста и других факторов (табл. 1) [8, 9].

Согласно рекомендациям ADA, кроме препрандиальных и постпрандиальных целевых значений, рекомендуется также исследовать показатели гликемии перед сном (целевые значения 5,5–8,4 ммоль/л) [4, 7].

Самоконтроль является также важным инструментом для выявления бессимптомных гипогликемий, особенно при использовании режима интенсифицированной инсулинотерапии [10].

С целью обнаружения закономерностей в колебаниях гликемии необходимо правильно анализировать все данные, полученные при самоконтроле и записанные в дневник. К сожалению, очень часто рутинное ведение дневников связано с нерегулярным, редким самоконтролем гликемии. В связи с этим на амбулаторном приеме интерпретация записей в дневнике самоконтроля затруднена и сводится в лучшем случае к выявлению одной или двух закономерностей. Наиболее частыми ошибками при интерпретации дневников самоконтроля являются: ред-

● **Таблица 1.** Частота самоконтроля гликемии у пациентов с СД1 и СД2

● **Table 1.** Frequency of blood glucose self-monitoring in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus

Тип СД и применяемая терапия	Частота самоконтроля гликемии
СД1 и СД2 в дебюте заболевания или при декомпенсации	Не менее 4 раз ежедневно
СД1 на интенсифицированной инсулинотерапии или на непрерывной инфузии инсулина с помощью инсулиновых помп	Не менее 4 раз ежедневно
СД2 на интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 раз ежедневно
СД2 на пероральной сахароснижающей терапии и/или агонистах рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине	Не менее 1 р/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю
СД2 на готовых смесях инсулина	Не менее 2 раз в сутки в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю
СД2 на диетотерапии	1 раз в неделю в разное время суток

кие измерения; измерения, проводимые в одних и тех же точках, например только натощак без исследования постпрандиальной гликемии; дневник содержит разрозненные измерения [7].

Как показало независимое маркетинговое исследование, проведенное в 33 городах России, дневник самоконтроля вели только лишь 42% пациентов с СД1 и 29% пациентов с СД2 [7].

Целесообразно повышать приверженность пациентов самоконтролю с помощью обучения в школах СД [6, 10]. Необходимо обучать пациентов выявлять так называемые тренды, или тенденции, – серии показателей гликемии, выходящие за пределы индивидуальных целевых значений, которые наблюдаются за 3-часовой интервал времени в течение 5 последовательных дней. Низкий тренд подразумевает два значения глюкозы ниже индивидуального порогового уровня в одно и то же время (3-часовой интервал) и на протяжении 5 дней подряд. Следует помнить, если выявлен низкий тренд, то в течение последующих 24 часов риск развития тяжелой гипогликемии увеличивается в 2 раза по сравнению с риском тяжелой гипогликемии без предшествующего тренда (табл. 2) [1, 11, 12].

● **Таблица 2.** Пример низкого тренда

● **Table 2.** Low trend example

	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00	15.00	16.00
Пн.	3,8						
Вт.							
Ср.							
Чт.				3,3			
Пт.							

Таким образом, с помощью анализа данных самоконтроля можно спрогнозировать и предупредить более 50% гипогликемий [7]. Навыки грамотного самоконтроля, умение правильно вести дневник и искать тренды особенно актуальны для пациентов, получающих инсулин, поскольку выбор 3-часового интервала основан на профиле работы инсулинов короткого/ультракороткого действия. Это важно и для пациентов, получающих таблетированную сахароснижающую терапию, где есть повышенный риск развития гипогликемий [1, 7].

Высокий тренд означает три значения глюкозы выше индивидуального порогового уровня за 3-часовой интервал и на протяжении 5 дней подряд (табл. 3).

Выявление высоких трендов необходимо пациентам, получающим любую сахароснижающую терапию, если не достигнуты индивидуальные целевые показатели гликемии. Это позволит определить те периоды времени, когда требуется коррекция доз сахароснижающих препаратов, физической нагрузки, режима питания и других факторов [1].

Система учета закономерностей и трендов гликемии основана на строгом соответствии с современными тре-

бованиями, предъявляемыми для самоконтроля. Когда выявлены те или иные тенденции и проанализированы причины их возникновения, необходимы грамотные действия для предупреждения их повторного возникновения.

В свою очередь эффективные действия для достижения стабильных целевых показателей гликемии являются следствием адекватного самоконтроля, для осуществления которого необходимы инновационные средства контроля гликемии – глюкометры нового уровня, обладающие высокой точностью и надежностью измерений глюкозы крови [6, 10].

Точность глюкометра – это показатель его соответствия международным стандартам качества (ISO), предъявляемым к глюкометрам [12, 13].

Все глюкометры, используемые в России, соответствуют ГОСТ ISO: 15197-2013. Необходимо учитывать наличие допустимой погрешности глюкометров. Допускается погрешность по ГОСТ ISO: $\pm 20\%$ – для значений более 4,2 ммоль/л; $\pm 0,83$ ммоль/л – для результатов не более 4,2 ммоль/л (ISO:15197:2003) [12–14]. Данная погрешность допускается в сравнении с эталонным анализатором, который находится в аккредитованной лаборатории.

Значения гликированного гемоглобина и показания глюкометра неправильно сравнивать, т.к. HbA_{1c} – это интегральный показатель крови, отражающий среднее содержание глюкозы за последние 3–4 месяца, а не ее текущее значение [1, 10].

Современные глюкометры характеризуются высокой точностью и не требуют введения цифрового кода, что облегчает измерение и позволяет избежать тех ошибок, которые возможны при работе с глюкометрами с кодированием [10, 13–15].

В соответствии с требованиями международного стандарта (ISO 15197:2013), 95% результатов измерений глюкометром должны находиться в пределах ± 15 и $\pm 0,83$ ммоль/л от референсного метода измерения при концентрациях глюкозы соответственно $\geq 5,6$ и $< 5,6$ ммоль/л [15, 16].

Современные глюкометры характеризуются быстрой исследования – 5 с, оснащены памятью до 2000 результатов измерений. Таким образом, повышение требований к самоконтролю гликемии послужило поводом для разработки высокотехнологичных приборов для быстрого, эффективного и надежного исследования глюкозы крови.

● **Таблица 3.** Пример высокого тренда

● **Table 3.** High trend example

	10.00	11.00	12.00	13.00	14.00	15.00	16.00
Пн.	11,1						
Вт.							
Ср.							
Чт.				12,5			
Пт.		10,2					

Особенности управления СД неизбежно меняются в связи с активным развитием диабетологии и инновационных технологий [16, 17].

В настоящее время доступно множество приложений для смартфонов, которые позволяют своим пользователям вносить и интерпретировать показатели гликемии, измеренные с помощью глюкометров, что помогает расширять возможности пациента в понимании своего заболевания. Это в свою очередь также диктует необходимость повышения точности систем самоконтроля глике-

мии, необходимых для адекватного использования таких технологий, как вычислители болюсов, анализ трендов гликемии, калибровка систем непрерывного мониторинга гликемии [2, 7, 16].

Инновационные глюкометры отличаются удобством и новым уровнем точности измерений, что позволяет пациентам эффективно управлять своим заболеванием, повышать приверженность самоконтролю и, таким образом, активно участвовать в профилактике осложнений СД. 

Поступила/Received 15.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Черникова Н.А. Роль самоконтроля в современном управлении сахарным диабетом. *Диабет и образ жизни*. 2017;4:38. [Chernikova N.A. The role of self-monitoring in modern diabetes management. *Diabet i Obraz Zhizni*. 2017;4:38.] (In Russ).
2. Аметов А.С., Черникова Н.А., Демидова Т.Ю., Нажмутдинова П.К. Вариабельность гликемии как терапевтическая мишень в лечении пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Фарматека*. 2016;5:8-13. [Ametov A.S., Chernikova N.A., Demidova T.Yu., Nazhmutdinova P.K. Glycemia variability as a therapeutic target in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Pharmateca*. 2016;5:8-13.] (In Russ).
3. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-86.
4. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2016. Glycemic targets. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):39-46. doi 10.2337/dc16-S008.
5. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г., Филиппов Ю.И. Самоконтроль гликемии – неотъемлемый компонент лечения сахарного диабета. *Медицинский совет*. 2013;1:90-97. [Mayorov A.Yu., Melnikova O.G., Filippov Yu.I. Glycemia self-monitoring is an integral component of the treatment of diabetes. *Meditinsky Sovet*. 2013;1:90-97.] (In Russ).
6. Светлова О.В., Гурьева И.В. Новый уровень технологий – новый уровень самоконтроля в управлении сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2015;7:48-50. [Svetlova O.V., Gurieva I.V. A new level of technology - a new level of self-control in the management of diabetes. *Meditinsky Sovet*. 2015;7:48-50.] (In Russ).
7. Петунина Н.А., Гончарова Е.В., Терехова А.Л. Управление сахарным диабетом. Новая эпоха самоконтроля: выявление тенденций и закономерностей гликемии. *Сахарный диабет*. 2017;20(6):441-448. [Petunina N.A., Goncharova E.V., Terekhova A.L. Diabetes Management. A new era of self-monitoring: identifying trends and patterns of glycemia. *Sakharny Diabet*. 2017;20(6):441-448.] (In Russ).
8. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes*. 2005;54:1-7.
9. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации. Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В., А.Ю. Майорова. 8-й вып. М.: УП ПРИНТ, 2017. [Algorithms for specialized medical care in diabetes. Clinical guidelines. Edited by Dedova I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu.. 8th issue. M.: UP PRINT, 2017.] (In Russ).
10. Светлова О.В. Самоконтроль гликемии как залог эффективного управления сахарным диабетом. *Медицинский совет*. 2013;4:82-86. [Svetlova O.V. Glycemia self-monitoring as a key to effective diabetes management. *Meditinsky Sovet*. 2013;4:82-86.] (In Russ).
11. Cryer P.E. The barrier of hypoglycemia in diabetes. *Diabetes*. 2008;57:3169-76.
12. Хайбулина Э.Т., Мамонов Р.А., Горст К.А., Тимофеев А.В. Оценка аналитической и клинической точности трех систем контроля уровня глюкозы в крови. *Эффективная фармакотерапия. Эндокринология*. 2014;6(53). [Khaybulina E.T., Mamonov R.A., Gorst K.A., Timofeev A.V. Evaluation of the analytical and clinical accuracy of three blood glucose monitoring systems. *Effektivnaya Farmakoterapiya. Endokrinologia*. 2014;6(53).] (In Russ).
13. Тимофеев А.В. Стандарты точности индивидуальных глюкометров. XI Московский городской съезд эндокринологов. Материалы съезда, 2015:57-58. [Timofeev A.V. Standards for accuracy of individual blood glucose meters. The 11th Moscow City Congress of Endocrinologists. Proceedings of the Congress, 2015:57-58.] (In Russ).
14. Моругова Т.В., Шестакова М.В. Индивидуальные и госпитальные глюкометры: баланс между несомненной пользой и безопасностью. *Consilium Medicum*. 2014;4(16):19-22. [Morugova T.V., Shestakova M.V. Individual and hospital blood glucose meters: a balance between clear benefits and safety. *Consilium Medicum*. 2014;4(16):19-22.] (In Russ).
15. International Organization for Standardization (ISO)/ISO 15197:2013. In vitro diagnostic test systems – requirements for blood-glucose monitoring systems for self-testing in managing diabetes mellitus. Available from: www.iso.org/obp/ui/#iso:std:iso:15197:ed-2:v1:en. Accessed April 8, 2016.
16. Гарбузова М.А. Контроль гликемии – залог успешной профилактики осложнений при сахарном диабете. *Consilium Medicum*. 2014;4(16):27-30. [Garbuzova M.A. Glycemia monitoring is the key to successful prevention of diabetes complications. *Consilium Medicum*. 2014;4(16):27-30.] (In Russ).
17. Dluhy R.G., McMahon G.T. Intensive glycemic control in the ACCORD and ADVANCE trials. *N Engl J Med* 2008;24:2630-2633.

Новые возможности инъекционной терапии сахарного диабета 2-го типа

Численность больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2) в мире за последние 10 лет увеличилась более чем в два раза. Согласно прогнозам Международной диабетической федерации, к 2040 г. СД будет страдать 642 млн человек. По данным Федерального регистра сахарного диабета на 01.01.2019, в России зарегистрировано более 4,5 млн больных СД, из них 4 238 503 человека с СД2. Однако эти данные неполные, поскольку по-прежнему сохраняются проблемы со своевременной диагностикой и активным выявлением нарушений метаболизма глюкозы. Высокие показатели гликемии в дебюте заболевания из-за поздней диагностики СД2, так же как выраженная декомпенсация на фоне приема пероральных сахароснижающих препаратов при длительном течении заболевания, требуют перевода пациентов на терапию инъекционными препаратами. О терапевтических возможностях современной комбинированной инъекционной терапии рассказывает заведующий отделением диабетической стопы НМИЦ эндокринологии МЗ РФ, д.м.н., профессор Гагик Радикович Галстян.

New opportunities for injecting therapy of type 2 diabetes mellitus

Over the past decade, the number of people with type 2 diabetes mellitus (T2DM) has more than doubled globally. For 2040, it was estimated by the International Diabetes Federation that 642 million people will have diabetes. According to the Federal Register of Diabetes Mellitus as of January 01.2019, more than 4.5 million patients with diabetes are registered in Russia, of which 4,238,503 are people with type 2 diabetes. However, these data are incomplete, as problems with timely diagnosis and active detection of glucose metabolism disorders continue to exist. Due to late diagnosis of T2DM, high rates of glycemia in the onset of the disease, as well as pronounced decompensation in association with oral hypoglycemic drugs during a long course of the disease, require the transfer of patients to injection therapy. The head of Diabetic Foot Department of the Research Center for Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation, Dr. of Sci. (Med.), Professor Gagik Radikovich Galstyan talks about the therapeutic possibilities of modern combined injection therapy.

— Гагик Радикович, по данным Регистра сахарного диабета на начало 2019 г., почти половина пациентов с СД2 в нашей стране имеет неудовлетворительный уровень гликированного гемоглобина. С чем это связано?

— К сожалению, и в нашей стране, и во многих других странах назначение инъекционной терапии неоправданно откладывается. По данным международных исследований, от момента диагностирования заболевания до назначения инсулинотерапии проходит в среднем 16 лет, как правило, назначается базальный инсулин. Между тем на этапе назначения терапии, возмещающей инсулиновый дефицит, уже требуются дополнительные препараты в помощь базальному инсулину. Консенсус ADA/EASD-2018 по управлению гипергликемией при СД2 предписывает новые возможности управления гипергликемией на этапе старта и продолжения инъекционной терапии. С учетом низкой приверженности к лечению в целом и сахароснижающей терапии в частности предлагаются новые формы готовых смесей инъекционных препаратов, представляющих комбинацию базального аналога инсулина и агониста рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (АР ГПП-1). В частности, консенсусом ADA и EASD 2018 г. четко указывается, что фиксированная комбинация АР ГПП-1 и базального



Гагик Радикович Галстян, д.м.н., профессор, заведующий отделением диабетической стопы НМИЦ эндокринологии МЗ РФ

инсулина может быть назначена пациентам с уровнем HbA1c свыше 10% и не получавшим ранее терапии или свыше 2% от цели, а также пациентам с уровнем HbA1c 9% и более на комбинированной таблетированной сахароснижающей терапии.

— В чем смысл рекомендации применения базального инсулина именно с АР ГПП-1?

— Препарат, недавно появившийся в нашей практике, содержит два компонента: хорошо известный и изученный базальный инсулин гларгин и ликсисенатид, который представляет класс АР ГПП-1 короткого действия. Оба препарата раздельно широко использовались в клинической практике уже более 10 лет. ГПП-1 — это полипептид, так называемый инкретиновый гормон, синтезируемый в желудочно-кишечном тракте человека, он вносит значимый вклад в контроль постпрандиальной гликемии, стимулируя глюкозозависимую секрецию инсулина. При СД2 отмечается снижение инкретинового эффекта за счет недостаточности секреции ГПП-1 или его активности, что может быть компенсировано применением АР ГПП-1. Регуляция метаболизма глюкозы, осуществляемая ликсисенатидом, происходит преимущественно за счет задержки скорости опорожнения желудка и

замедленного всасывания углеводов в кишечнике, влияя на центральные механизмы регуляции аппетита и, соответственно, снижения потребления пищи, а также за счет глюкозозависимого снижения секреции контринсулярного гормона глюкагона и – в меньшей степени – глюкозозависимой секреции инсулина. Влияние на секрецию глюкагона является уникальным в действии АР ГПП-1 в целом и ликсисенатида в частности. В постпрандиальном состоянии у пациентов с СД2 имеет место парадоксальное повышение секреции глюкагона. У здорового человека после еды эндогенная продукция глюкозы печенью ограничена за счет подавления секреции глюкагона инсулином в отличие от ситуации при СД, когда имеет место снижение функциональной активности бета-клеток и секреции инсулина. У больных диабетом этого не происходит. И после еды создается парадоксальная ситуация, когда глюкоза поступает и из пищи, и из печени. Ликсисенатид подавляет продукцию глюкозы печенью после еды, причем делает это глюкозозависимым образом. Глюкоза снизилась до нормы – секреция глюкагона восстанавливается.

Почему сочетание базального инсулина и АР ГПП-1 является на сегодняшний день предпочтительным? До недавнего времени на этапе необходимости инъекционной терапии эндокринологи выбирали один из препаратов этих двух групп. На более ранних этапах развития заболевания, как правило, предпочтение отдавалось аналогам глюкагоноподобного пептида-1 (аГПП-1). Если говорить о более поздних этапах – в приоритете инсулинотерапия. Уникальность комбинированного препарата определяется сочетанием этих двух компонентов базального инсулина и АР ГПП-1. Базальный инсулин преимущественно воздействует на уровень гликемии натощак, в то время как аГПП-1 короткого действия контролирует гликемию после приемов пищи. Кроме того, назначение инсулинотерапии и улучшение показателей гликемии, устранение глюкозурии, как правило, сопровождаются прибавкой массы тела. При выраженной декомпенсации заболевания инсулинотерапия включает инъекции как базального, так и короткодействующего инсулина либо готовых смесей инсулина в целях контроля постпрандиальной гликемии. В этих случаях происходит еще более существенная прибавка в весе. АР ГПП-1 короткого действия путем влияния на центральную нервную систему регулируют чувство насыщения и обладают свойством снижать аппетит. За счет этого у пациентов, получающих комбинированный препарат, при более выраженном снижении показателей гликемии удается избежать прибавки массы тела, что чрезвычайно актуально при СД2, особенно у пациентов с уже имеющимся избытком массы тела или ожирением. Эта особенность препарата позволяет преодолеть важнейший, иногда даже психологический, барьер, препятствующий своевременному переходу на инъекционную терапию.

Стоит заметить: при назначении данного препарата нет необходимости расчета хлебных единиц на прием пищи, а также частого самоконтроля гликемии перед каждым приемом пищи. Титрация дозы препарата осущест-

вляется один раз в неделю на основании показателей гликемии натощак. Таким образом, пациент освобождается от необходимости постоянных расчетов хлебных единиц и измерения уровня гликемии перед каждой инъекцией, что обеспечивает более высокую приверженность к лечению.

Пациенты с достаточно высоким уровнем декомпенсации и гликированного гемоглобина обычно получают многокомпонентную таблетированную терапию. При назначении препарата, содержащего инсулин гларгин и ликсисенатид, следует отменить препараты сульфонилмочевины или ингибиторы ДПП-4. На сегодняшний день наиболее изученной является возможность комбинации нового препарата с метформином, базовым препаратом, который назначается на старте фармакотерапии и терапия которым продолжается далее на протяжении всего заболевания при отсутствии противопоказаний. В результате лечение становится для пациента более простым, ограниченным одной инъекцией и приемом метформина. При этом значительно улучшается контроль заболевания.

– Располагает ли препарат, содержащий комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида, доказательной базой? Что о его возможностях говорят исследовательские данные?

– Безусловно, с обсуждаемым препаратом были проведены международные многоцентровые исследования. Так, в исследовании LixiLan-O сравнивались эффекты перевода пациентов, не достигших целевого HbA1c при применении пероральных сахароснижающих препаратов, либо на комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида, либо на терапию инсулином, либо на терапию ликсисенатидом.

Во всех трех группах был достигнут положительный результат. Но самое существенное снижение уровня HbA1c произошло в группе больных, которые получали препарат Соликва, – 6,4%, в группе на гларгине, соответственно, 7,3%, получавших ликсисенатид – 7,5%. Наиболее впечатляющим результатом применения комбинированного препарата представляется не сам факт снижения HbA1c, а то, что более 70% пациентов достигли целевого уровня гликированного гемоглобина меньше 7% и поддерживали его на протяжении 30-недельного периода наблюдения. При этом риск гипогликемии оказался таким же, как в группе инсулинотерапии, что очень важно с точки зрения безопасности препарата. Таким образом, при лучшем контроле гликемии риск развития гипогликемических состояний при применении препарата, содержащего инсулин гларгин и ликсисенатид, не отличался от такового при инсулинотерапии, отсутствовала прибавка массы тела в отличие от группы инсулинотерапии. Более скромные результаты по снижению гликированного гемоглобина были отмечены в группе ликсисенатида, но при этом были продемонстрированы лучшие результаты по снижению массы тела и по риску гликемий. То есть еще раз было показано, что на данной стадии заболевания инсулинотерапия необходима, но лучший результат достигается при сочетании базального инсулина и АР ГПП-1.

В исследовании изучался и такой важный аспект, как нежелательные явления со стороны ЖКТ: тошнота, рвота и диарея, которые иногда ограничивают применение агПП-1. Тошнота и диарея возникают почти у 20% пациентов, особенно на этапе старта терапии. У некоторых больных эти симптомы столь выражены, что они отказываются от дальнейшей терапии. Инсулин гларгин и ликсисенатид в желтой ручке препарата находятся в соотношении 1 : 2. Старт терапии с 10 ЕД препарата предполагает в два раза меньшую дозу ликсисенатида, нежели при начале монотерапии этим препаратом. Более медленная титрация дозы препарата, которая фактически производится по увеличению дозы инсулина раз в неделю на 2–3 ЕД, обеспечивает постепенное, более отсроченное увеличение дозы ликсисенатида, хотя все свои эффекты он начинает проявлять уже с 5 мкг. В результате переносимость комбинированного препарата оказывается значительно выше, чем ликсисенатида, что и было отмечено в исследовании LixiLan-O. Наша собственная клиническая практика полностью подтверждает эти выводы: пациенты значительно реже жалуются на легкую тошноту, которая легче переносится и не приводит к необходимости отмены препарата. Нежелательное явление в виде диареи в нашей практике мы не наблюдали.

В исследовании LixiLan-L приняли участие пациенты с СД2, получавшие базальный инсулин более 6 месяцев в стабильной дозе 15–40 ЕД в день, без/с пероральными сахароснижающими препаратами и уровнем HbA1c 7,5–10%. Больные были рандомизированы на две группы, в одной из которых продолжилась титрация дозы базального инсулина, а пациентам второй группы был назначен комбинированный препарат. В зависимости от исходной дозы выбирались желтая или зеленая ручки. Исследование показало, что дальнейшая титрация базального инсулина может дать снижение гликированного гемоглобина, но оно носит незначительный характер, поскольку ресурс базального инсулина ограничен. У пациентов второй группы за счет более значимого снижения гликемии после еды эффект оказался значительно более выраженным. Более 50% больных достигли целевого показателя HbA1c, что на данной стадии заболевания является уникальным результатом. Не отмечено значимых различий в частоте гипогликемий между группами лечения. У пациентов, получающих лечение Соликой, прибавка в весе отсутствовала в отличие от небольшой прибавки в группе инсулинотерапии.

— **Известно, что препараты группы агПП-1 весьма дороги. Не послужит ли это препятствием к применению нового препарата?**

— Да, агонисты – это, как правило, дорогостоящие препараты. В то же время препарат, содержащий инсулин гларгин и ликсисенатид, имеет весьма привлекательную стоимость, которая немного превышает стоимость базального инсулина.

Можно ли просто объединить терапию агонистом и инсулином? Можно. Но нужно понимать, что, во-первых, это будет две инъекции, отсюда худшая приверженность

к лечению, во-вторых, в зависимости от типа препарата это может быть более обременительным с точки зрения стоимости препарата. Конечно, если есть хороший ответ на терапию агПП-1 длительного действия, но при этом есть необходимость улучшения контроля гликемии, можно дополнить терапию добавлением базального инсулина. Безусловно, каждый раз решение об оптимизации сахароснижающей терапии должно быть индивидуализировано с учетом как особенностей течения заболевания, так и финансовых возможностей.

— **Гагик Радикович, поделитесь, пожалуйста, собственным опытом применения комбинированного препарата.**

— В течение последних 6 месяцев в нашей клинике мы имели возможность назначения препарата, содержащего комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида, разным категориям пациентов с СД2, в основном это были пациенты на старте инъекционной терапии или не достигающие контроля на фоне уже получаемой инсулинотерапии. Наши пациенты уже пользуются препаратом и отмечают очень хорошие результаты. Я бы хотел привести один клинический пример: пациент с СД2 в течение более 15 лет получал лечение инъекциями препарата инсулина готовых смесей три раза в день в течение трех лет. На начальном этапе назначения готовых смесей инсулина пациент отметил значительное улучшение самочувствия, снижение показателей гликемии с 20 до 7–12 ммоль/л, однако уже в первые месяцы старта инсулинотерапии отмечалось увеличение массы тела, которое суммарно на момент осмотра в нашем центре составило около 15 кг. Также неудовлетворительными оказались показатели контроля гликемии – HbA1c – 9,2. Пациент, понимая необходимость контроля веса, отмечал, что не в состоянии соблюдать предписанные правила питания из-за повышенного аппетита, особенно в вечернее время суток и ночью. Было принято совместное решение о переводе на препарат, содержащий комбинацию инсулина гларгина и ликсисенатида. С учетом начальной дозы инсулина 46 ЕД и предполагаемого ограничения приема пищи было принято решение начать с 30 ЕД препарата в желтой ручке с последующей титрацией дозы. В настоящее время по прошествии 4 месяцев пациент получает суммарную дозу 36 ЕД. Было отмечено значительное ограничение суточного потребления калорий, на этом фоне снижение веса на 8 кг. Гликемия в течение суток от 6,0 до 9,0 ммоль/л по данным самоконтроля. Пациент сам удивлен такому результату, у него появился стимул восстановить двигательную активность и продолжить лечение комбинированным препаратом.

Еще одно достоинство препарата – быстрота достигнутого эффекта. В стационарах достаточно много пациентов, нуждающихся в стабилизации состояния в максимально короткие сроки. Старт инсулинотерапии предполагает дальнейшую титрацию дозы в течение 8–16 недель, что никак не укладывается в нормативы сроков госпитализации. Применение Солики позволяет сократить сроки достижения целевых показателей. Исследо-

вания показывают, что средний период титрации инсулина составляет от 8 до 16 недель. Трудно представить в реальной клинической практике, чтобы пациент 16 недель оставался в поле зрения амбулаторного врача, – максимум 3–4 недели. Появляется удовлетворенность лечением у пациента и большая уверенность врача в правильности выбранной тактики лечения.

– Как бы Вы определили профиль пациента, нуждающегося в назначении нового препарата?

– Назначение препарата, содержащего комбинацию инсулина гларгина и лисисенатида, – это не стартовая терапия для многих больных. Она может быть стартовой в случае запоздалого диагноза, когда пациент впервые попадает к врачу уже с декомпенсированным диабетом и HbA1c 10–11%. В этой ситуации препарат может быть стартовой терапией вместе с метформином. К счастью, таких больных не очень много. Большая часть – это пациенты, которые ранее уже получали многокомпонентную терапию, но со временем декомпенсировались в силу прогрессирующего течения заболевания, как правило, это уже через 9–10 лет от момента постановки диагноза СД2. В таком случае, если нет противопоказаний, лучше начинать инъекционную терапию не с базального инсулина, а с препаратов готовых смесей базального инсулина и AP

ГПП-1. Это позволит отменить пероральные препараты, воздействовать на гликемию после еды и ожидать с большей вероятностью, чем на терапии базальным инсулином, достижения цели. При этом иметь меньшие издержки с точки зрения риска прибавки веса, что особенно важно у пациентов с избыточной массой тела, ожирением. Очень важно отметить, что даже небольшое снижение веса может благотворно сказаться в целом на течении заболевания и попытка изменения образа жизни должна осуществляться на любом этапе лечения.

Терапия комбинированным препаратом – более простая с точки зрения организации и более физиологичная. Я рад, что сегодня у нас есть возможности сделать лечение более эффективным, комфортным и доступным. Многие пациенты и даже врачи о ней еще не знают. Поэтому кратко приведу схему подбора лечения. Начинается терапия с желтой ручки, с минимальной дозы 10 ЕД, с последующей титрацией 1 раз в неделю по показателям гликемии натощак. Оливковая ручка рассчитана на пациентов, которые уже получали инсулинотерапию, или при необходимости дальнейшего увеличения дозы препарата более 40 ЕД. Предельная доза в оливковой ручке 60 ЕД.



Подготовила Ирина Филиппова



ОФИЦИАЛЬНЫЙ САЙТ ЖУРНАЛА

www.med-sovet.pro

- АРХИВ ЖУРНАЛА С УДОБНЫМ ПОИСКОМ
- НОВОСТНОЙ РАЗДЕЛ
- ЭТАЛОНЫ ОТВЕТОВ К ТЕСТАМ И ЗАДАЧАМ

НАШИ ГРУППЫ В СОЦСЕТЯХ



Журнал входит в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов ВАК РФ. Журнал индексируется службой «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ), размещен в Электронной научной библиотеке.

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru

Современная парадигма оценки интегральных показателей и вариабельности гликемии:

РОЛЬ В УПРАВЛЕНИИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Н.А. ЧЕРНИКОВА, Л.Л. КАМЫНИНА, А.С. АМЕТОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 125993, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Информация об авторах:

Черникова Наталья Альбертовна – к.м.н., доцент кафедры эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 531-30-40, доб. 1252; e-mail: nachendoc@yandex.ru

Камынина Людмила Леонидовна – к.м.н., врач-эндокринолог, кафедра эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(926) 253-82-41; e-mail: petrology@yandex.ru

Аметов Александр Сергеевич – д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, завкафедрой эндокринологии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7 (495) 531-30-40, доб. 1252; e-mail: endocrine@mtu-net.ru

РЕЗЮМЕ

В статье представлена новая парадигма оценки гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2), заключающаяся в сочетанной оценке по данным профессионального непрерывного мониторингирования гликемии (CGM) коэффициента вариации CV и скорректированного индекса мониторингирования гликемии GMIC. Данный подход, тестированный при проведении CGM у 510 пациентов с СД2, позволяет скорректировать используемые в рутинной эндокринологической практике индивидуализированные целевые значения гликированного гемоглобина HbA1c в сочетании со снижением вариабельности гликемии, а также оценить безопасность и эффективность текущей сахароснижающей терапии и повысить техническую комплаентность пациента с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, вариабельность гликемии, непрерывное мониторингирование гликемии, коэффициент вариации, индекс мониторингирования гликемии, терапевтическое обучение, комплаентность

Для цитирования: Черникова Н.А., Камынина Л.Л., Аметов А.С. Современная парадигма оценки интегральных показателей и вариабельности гликемии: роль в управлении сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2019; 4: 38-43. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-38-43>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The modern paradigm for assessment of the integral parameters and the glycemic variability –

THE ROLE FOR THE TYPE 2 DIABETES MELLITUS MANAGEMENT

Natalia A. CHERNIKOVA, Lyudmila L. KAMYNINA, Aleksandr S. AMETOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation: 125993, Russia, Moscow, Barrikadnaya St., 2/1, b. 1

Author credentials:

Chernikova Natalia Albertovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(495) 531-30-40, ext. 1252; e-mail: nachendoc@yandex.ru

Kamynina Lyudmila Leonidovna – Cand. of Sci. (Med.), Endocrinologist, Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7(926) 253-82-41; e-mail: petrology@yandex.ru

Ametov Aleksandr Sergeevich – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Honoured Scientist of the Russian Federation, Head of Chair for Endocrinology, Federal State Budgetary Educational Institution of Additional Professional Education «Russian Medical Academy of Continuing Professional Education» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel.: +7 (495) 531-30-40, ext. 1252; e-mail: endocrine@mtu-net.ru

ABSTRACT

The paper presents the new paradigm for assessment the glycemic control at the patients with the type 2 diabetes (T2DM), which consists of the combined detection from the professional continuous Glucose Monitoring CGM data: 1) coefficient of variation CV

and 2) corrected Glucemic Monitoring Index GMIc. This approach was tested with 510 T2DM CGM records and it allows to correct the aimed glycated haemoglobin level HbA1c in combination with the reduction of the glycemic variability for the routine endocrinological practice, and to assess the safety and the efficacy of the current sugar-rescue therapy, and to increase the technical compliance of the patient with T2DM.

Keywords: Type 2 Diabetes Mellitus, glycemic variability, Continuous Glucose Monitoring, coefficient of variation, Glucose Management Indicator, therapeutic education, compliance

For citing: Chernikova N.A., Kamynina L.L., Ametov A.S. The modern paradigm for assessment of the integral parameters and the glycemic variability – the role for the type 2 diabetes mellitus management. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 38-43. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-38-43>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Превосходное качество гликемического контроля у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) определяется достижением целевых значений интегрального показателя «гликированный гемоглобин (HbA1c)» при отсутствии высокой вариабельности гликемии. При этом индивидуализированные целевые значения HbA1c конкретного пациента стратифицируются в зависимости от риска развития осложнений СД2 и предполагают назначение оптимальной схемы сахароснижающей терапии, регулярное проведение самоконтроля гликемии (СКГ), а также высокую фармакологическую и техническую комплаентность пациента.

Для оценки вариабельности гликемии может быть использован комплекс показателей и индексов, число которых увеличивается при совершенствовании прикладной обработки пакета данных CGM [1]. Долгое время в качестве «золотого стандарта» оценки вариабельности гликемии рассматривался MAGE (Mean Average of Glucose Excursions – среднее значение экскурсий глюкозы, превышающих по модулю одно стандартное отклонение (SD)). Установлено, что MAGE хорошо коррелирует с другими показателями вариабельности гликемии, прежде всего с различными вариантами расчета показателя SD – суточного, межсуточного, прандиального, ночного, которые стали входить в протоколы рутинного CGM [2].

Между тем консенсусный доклад по использованию непрерывного мониторингирования гликемии 2017 г. в качестве критерия вариабельности гликемии предписывает использование показателя коэффициента вариации CV – процентное отношение величины стандартного отклонения к среднему значению гликемии. При этом превышение этого показателя более чем на 36% свидетельствует о плохом качестве гликемического контроля [3].

Между тем, используя данные CGM, можно определить не только показатели вариабельности гликемии, но и линейку интегральных показателей, в том числе расчетный уровень гликированного гемоглобина (eA1c). Предложено несколько формул для определения eA1c. Так, модель профессора Б. Ковачева используется для оценки CGM пациентов с СД2 и представляет сложную дифференциальную модель с различными поправочными коэффициентами. В качестве входных параметров оценивается уровень гликемии натощак, откалиброван-

ный по данным семиточечного СКГ. Однако проблемой при оценке интегральных показателей является диссоциация лабораторного (HbA1c) и расчетного (eA1c) уровня гликированного гемоглобина. Значительный массив точек оказывается вне центральной зоны сетки ошибок Кларка. Характерно, что уровень лабораторного показателя HbA1c = 8,0% может соответствовать расчетному уровню eA1c в диапазоне от 7,0 до 8,5% [4].

Альтернативой расчетному уровню гликированного гемоглобина eA1c является GMI – индекс мониторингирования гликемии, предложенный Р.М. Бергенштайлем в 2015 г. Разброс между лабораторным уровнем гликированного гемоглобина и средним уровнем гликемии, по данным CGM, стал более прогнозируемым. При этом разность HbA1c и eA1c при оценке выборки пациентов с СД2 не превышает 1%. Данный показатель валидирован для пациентов с первым и вторым типом сахарного диабета. Коэффициенты простого уравнения определены при оценке массива данных исследования HuroDE Study и IN CONTROL [5]. Показатель GMI валидирован при использовании различных систем CGM – Dexcom, Gardian 3 и Navigator 2 [6]. С февраля 2019 г. показатель GMI рекомендован к обязательному использованию при оценке индивидуального амбулаторного профиля глюкозы с целью выявления возможных расхождений между данными CGM и лабораторным уровнем HbA1c [7].

Таким образом, в настоящее время отмечается смена парадигмы оценки качества гликемического контроля: от интегрального показателя HbA1c и показателя вариабельности гликемии MAGE к индексу мониторингирования гликемии IMG и показателю CV. Однако совершенствование профессионального мониторингирования гликемии предполагает сохранение фундаментального принципа управления СД2: достижение высокой комплаентности пациента и его активного участия в терапевтическом процессе, заложенных в период терапевтического обучения.

Несомненный интерес представляет оценка вариабельности гликемии в соответствии с величиной CV, диссоциации интегральных показателей HbA1c и GMIc, а также влияния текущей терапии и эффективности терапевтического обучения у пациентов с СД2 с длительным течением заболевания. Представим результаты собственного исследования, проведенного на кафедре эндокринологии РМАНПО.

ЦЕЛЬ

Изучить роль и место профессионального непрерывного мониторингирования гликемии, предполагающего расчет индексов коэффициента вариации CV и индекса мониторингирования гликемии GMIC, в зависимости от текущей схемы сахароснижающей терапии, эффективности терапевтического обучения в школе СД2 и комплаентности пациента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включено 525 пациентов с СД2 с длительностью установления диагноза более 1 года, курируемых в период плановой госпитализации в эндокринологический стационар ФБУ «ЦКБ гражданской авиации». Выполнен *post hoc*-анализ данных, полученных в течение 5 дней с помощью профессионального CGM, проведенного с использованием системы мониторингирования глюкозы iPro2 (MMT-7745) (Medtronic, США).

Протокол CGM представляет набор показателей, включенный в рутинный протокол: среднесуточная гликемия (СрГл), длительность распределения гипер-, гипо-, нормогликемии, стандартное отклонение (SD), количество экскурсий гликемии с перепадом > 4 ммоль/л. Рассчитаны коэффициент вариации CV ($CV(\%) = 100 \cdot \text{СрГл}/SD$) и скорректированный индекс мониторингирования гликемии GMIC ($GMIc(\%) = 3,31 + 0,43104 \cdot \text{срГл (ммоль/л)}$).

Гликированный гемоглобин определен в соответствии со стандартом NGSP методом высокоэффективной жидкостной хроматографии перед проведением CGM и через 6 месяцев после. Использованы данные о тощачковой и прандиальной гликемии из дневников СКГ в предшествующий и последующий проведению CGM период.

Текущая сахароснижающая терапия включала препараты сульфонилмочевины (ПСМ), базис-болюсную инсулинотерапию (ББИ) или же исключала прием ПСМ и использование ПСМ в комбинации с инсулином.

Все пациенты прошли первичное терапевтическое обучение по программе школы СД2 при установлении диагноза СД2. Эффективность знаний о СД2 оценивалась на момент госпитализации в эндокринологический стационар (входной контроль) с использованием разработанного нами опросника, включающего ключевые вопросы об управлении СД2.

Статистическая обработка массива данных выполнена с помощью методов параметрической статистики с использованием статистической программы Statistica 6.0 for Windows. В качестве критерия статистической достоверной значимости результатов рассматривается уровень $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При проведении профессионального CGM в общей выборке пациентов с СД2 с длительностью установления диагноза $9,7 \pm 1,7$ года средний уровень HbA1c составил $8,5 \pm 1,8\%$, GMIC – $6,9 \pm 0,9\%$, разность GMIC и

HbA1c была отрицательной ($-1,6\% \pm 1,5\%$). При этом среднее значение абсолютных величин $|GMIc - HbA1c|$ соответствовало $+1,7 \pm 1,3\%$, а вариабельность гликемии характеризовалась уровнем $CV = 25,1 \pm 9,9\%$.

Пациенты были стратифицированы на 5 групп в зависимости от текущей схемы сахароснижающей терапии. Прежде всего были выделены 4 группы пациентов: принимающие и не принимающие ПСМ (ПСМ и неПСМ соответственно), а также принимающие и не принимающие ПСМ и не проводящие инсулинотерапию (ПСМ/неИТ и неПСМ/неИТ соответственно). Также была выделена и группа пациентов, придерживающихся ББИ. Таким образом, протестированы две широко используемые схемы сахароснижающей терапии – ПСМ и ББИ, характеризующиеся наиболее высоким риском развития гипогликемий и набора массы тела (табл.).

Установлено, что во всех рассматриваемых случаях средняя разность (GMIC – HbA1c) была отрицательной, что свидетельствовало о превышении лабораторного уровня HbA1c от его расчетного значения. При этом у пациентов, принимающих ПСМ и использующих ББИ, модуль средней разности (GMIC – HbA1c) соответствовал средней

● **Таблица.** Интегральные показатели гликемического контроля и индексы вариабельности гликемии в зависимости от схемы сахароснижающей терапии СД2

● **Table.** Glycemic control integral indices and glycemia variability indices depending on T2DM sugar-reducing therapy regimen

Показатель	Текущая терапия		р
	ПСМ	неПСМ	ПСМ vs неПСМ
CV, %	$26,3 \pm 10,2$	$21,3 \pm 8,4$	6,75E-07
GMIc, %	$6,96 \pm 0,90$	$6,90 \pm 0,96$	0,5417
HbA1c, %	$8,72 \pm 1,73$	$7,98 \pm 1,71$	4,43E-05
GMIc – HbA1c, %	$-1,77 \pm 1,47$	$-1,09 \pm 1,41$	7,07E-06
GMIc – HbA1c, %	$1,86 \pm 1,34$	$1,35 \pm 1,16$	0,0001
	ПСМ/неИТ	неПСМ/неИТ	ПСМ/неИТ vs неПСМ/неИТ
CV, %	$26,3 \pm 10,2$	$18,8 \pm 5,8$	4,07E-11
GMIc, %	$6,95 \pm 0,92$	$6,76 \pm 0,93$	0,0749
HbA1c, %	$8,71 \pm 1,73$	$7,60 \pm 1,62$	3,05E-08
GMIc – HbA1c, %	$-1,75 \pm 1,48$	$-0,83 \pm 1,28$	4,98E-06
GMIc – HbA1c, %	$1,85 \pm 1,34$	$1,16 \pm 0,98$	3,81E-06
	ББИ		ББИ vs ПСМ/неИТ ББИ vs неПСМ/неИТ
CV, %	$28,0 \pm 10,7$		0,2309
GMIc, %	$7,28 \pm 0,95$		0,0311
HbA1c, %	$9,08 \pm 1,50$		0,1256
GMIc – HbA1c, %	$-1,79 \pm 1,53$		0,0310
GMIc – HbA1c, %	$1,87 \pm 1,44$		0,7722
			0,0024

абсолютной разности $|GMIC - HbA1c|$ ($p > 0,05$). Это означало, что у большинства пациентов в предшествующий период индивидуальные целевые показатели HbA1c были завышенными (вследствие защитного переедания, обусловленного высоким риском развития гипогликемий при использовании секретагогов и инсулинотерапии) и требовали корректировки в сторону понижения.

Превышение GMIC уровня HbA1c при его нормальных значениях свидетельствовало о развитии серии гипогликемий, обусловленных, как правило, передозировкой ПСМ и инсулина. Целесообразной является либерализация целевого уровня HbA1c в сторону повышения. В данном случае также необходимо рассмотреть вариант, предполагающий коррекцию дозы сахароснижающих препаратов в сторону ослабления.

При оценке данных показателей среди пациентов, принимающих и не принимающих ПСМ без комбинации с инсулинотерапией, была отмечена тенденция к снижению GMIC при отсутствии приема секретагогов. При этом коррекция целевого уровня HbA1c была более выраженной у пациентов, принимающих ПСМ, и требовала его снижения. При отсутствии приема секретагогов и инсулинотерапии отмечена необходимость как снижения, так и повышения целевого уровня HbA1c.

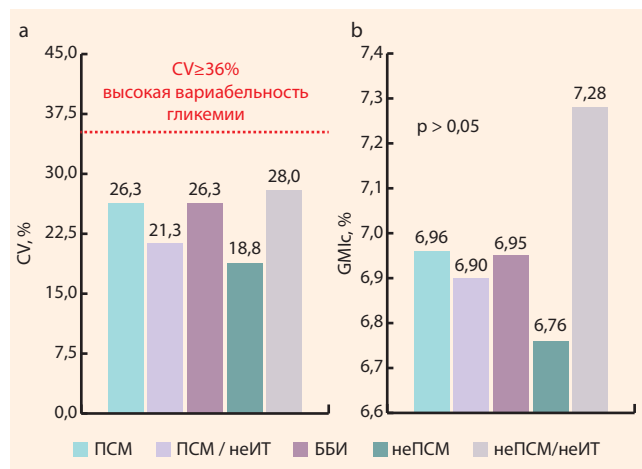
Необходимо отметить, что во всех рассматриваемых группах проведение профессионального CGM выявило сопоставимые среднегрупповые значения GMIC, не превышающие 7%. При этом в группе ББИ среднее значение GMIC превышало соответствующие значения, зарегистрированные у пациентов, не использующих инсулинотерапию, и было более выраженным при отсутствии приема ПСМ. Максимальная вариабельность гликемии, оцененная по данным CGM (показатель CV), отмечена у пациентов, использующих ББИ. При этом показатель CV был сопоставимым с таковым в группе пациентов, использующих ПСМ при отсутствии инсулинотерапии. Минимальная вариабельность гликемии отмечена у пациентов, не принимающих секретагоги и инсулинотерапию (рис. 1).

Отмечено, что относительно высокие значения GMIC ассоциированы с длительным анамнезом СД2 и естественным континуумом диабетического процесса. Между коэффициентом вариации и возрастом прослеживается положительная коррелятивная связь слабой силы ($r = 0,13$). Отмечалась отрицательная связь слабой силы между возрастом пациента с СД2 и эффективностью терапевтического обучения ($r = -0,13$). При этом зависимость между эффективностью терапевтического обучения и длительностью установления диагноза СД2 отсутствовала ($r = -0,01$). Между тем у пациентов старшей возрастной группы возрастала частота использования ПСМ и ББИ.

Характерно, что оценка индексов ассоциировалась с лучшим гликемическим контролем после обсуждения с эндокринологом результатов CGM и принятия решения об установлении более жестких целевых значений гликемии. Проведение более тщательного контроля СКГ позволило впоследствии при отсутствии гипогликемий достиг-

● **Рисунок 1.** Коэффициент вариации CV (a) и индекс мониторингирования гликемии (b) в зависимости от схемы сахароснижающей терапии СД2

● **Figure 1.** CV variation coefficient (a) and glycemia monitoring index (b) depending on T2DM sugar-reducing therapy regimen

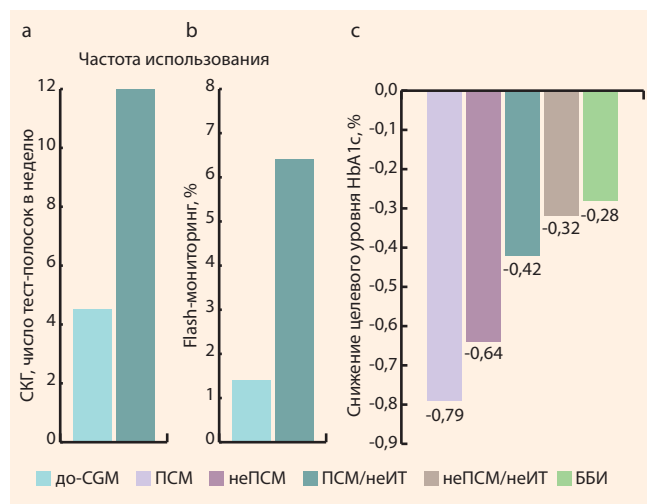


нуть индивидуализированные целевые значения HbA1c. Следует отметить, что профессиональное CGM с расчетом индексов CV и GMIC позволяет скорректировать целевые значения HbA1c эндокринологом, а затем при совместном обсуждении с пациентом результатов CGM рассмотреть тактику достижения новых целей. Расчет индексов позволил снизить целевые значения гликемического контроля. Вследствие этого следует рассматривать расчет индексов CGM как инструмент терапевтического обучения, позволяющий увеличить техническую комплаентность пациентов. Так, у большинства пациентов увеличилось число используемых тест-полосок. Кроме того, пациенты, включенные в режим профессионального CGM, после его завершения чаще использовали режим амбулаторного Flash-мониторирования амбулаторного профиля гликемии. Проведение профессионального CGM позволило снизить индивидуализированные целевые значения HbA1c, являющиеся ориентиром пациента при проведении СКГ (рис. 2).

в представленном исследовании отмечена высокая частота расхождения между GMIC и HbA1c. Уровень GMIC в большинстве случаев оказывался ниже лабораторной оценки интегральных показателей, что позволило снизить индивидуальные целевые значения гликемии у пациентов с длительным анамнезом СД2. Следует отметить, что величина снижения целевого HbA1c оказалась зависимой от схемы текущей сахароснижающей терапии. Максимальное снижение отмечено у пациентов, принимающих ПСМ как в сочетании с инсулинотерапией, так и без инсулинотерапии. При этом рассмотрение индивидуального профиля позволило в 24,6% случаев уменьшить дозу используемого ПСМ, в 17,1% – провести переключение с глибенкламида на другой ПСМ, в 4,8% – переключить с ПСМ на инкретины и глифлозины, а в 17,9% – рекомендовать использование комбинированной терапии, включающей наряду с ПСМ инкретин-обоснованную и глифлозиновую терапию. Минимальное снижение целе-

● **Рисунок 2.** Использование самоконтроля гликемии (а), Flash-мониторирования (b) в предшествующий и последующий проведению CGM периоды и динамика целевого HbA1c после CGM в зависимости от схемы сахароснижающей терапии СД2 (с)

● **Figure 2.** Using self-monitoring of glycemia (a), Flash monitoring (b) during the previous and subsequent CGM periods and dynamics of the target HbA1c after CGM, depending on T2DM sugar-reducing therapy regimen (c)



вого гликемического контроля было отмечено в группе пациентов, использующих ББИ, что обусловлено невозможностью отказа от проведения инсулинотерапии, высокой коморбидностью при длительном анамнезе СД2 и более высокими индивидуализированными значениями HbA1c вследствие потенциальных нежелательных сердечно-сосудистых последствий гипогликемии. Следует отметить, что в общей выборке пациентов через 6 месяцев после проведения CGM было достигнуто снижение среднего лабораторного уровня HbA1c с $8,5 \pm 1,8$ до $7,6 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$).

В исследовании использовалось профессиональное мониторирование гликемии. В период поведения CGM информация об уровне глюкозы в режиме онлайн была скрыта от пациента, за исключением единичных измерений гликемии для калибровки прибора, что исключало влияние фактора пациента на изменение уровня гликемии. Информация предоставлялась эндокринологу уже после завершения процесса CGM, и ретроспективный режим оценки позволял получить данные, наиболее точно отражающие реальный гликемический профиль пациента.

Улучшение технической комплаентности у пациентов с СД2 тесно связано с фармакологической комплаентностью, а также способностью пациента выполнять предписания врача. Именно техническая комплаентность с использованием технических инноваций позволяет своевременно заложить основу для активного управления заболеванием. И ее вклад в структуру комплаентности постоянно увеличивается.

Использование технической комплаентности в клинической амбулаторной практике стало возможным

только в последние два десятилетия – после появления глюкометров, позволивших рассчитать при проведении многоточечного контроля показатели вариабельности гликемии, в том числе MAGE. Использование систем CGM не только позволило визуализировать этот показатель, но и предоставило дополнительный массив других показателей. Так, прослеживается корреляция между показателями MAGE по данным самоконтроля и непрерывного мониторирования гликемии [8]. Между тем MAGE рассматривается как визуально оцениваемый показатель или же требует специального математического аппарата для расчета ежедневно меняющихся профилей гликемии, выходящего за рамки стандартного отчета CGM. Поэтому проблема стандартизации оценки вариабельности гликемии решена при использовании показателя вариабельности гликемии CV. Это является приоритетным с точки зрения связи вариабельности гликемии и прогноза развития сердечно-сосудистых осложнений СД2 (рис. 3) [9].

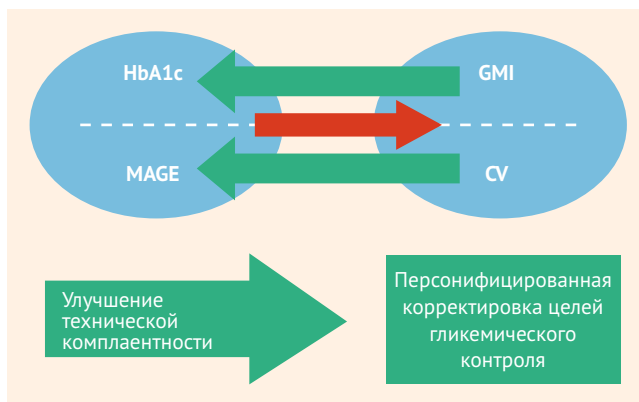
Важным выводом исследования является двухуровневая важность проведения профессионального мониторирования гликемии для врача-эндокринолога и пациента с СД2. Врач-эндокринолог получает информацию о реальном профиле гликемии. При этом анализ отклонений позволяет выявить системные ошибки в управлении СД2 у пациентов с длительным анамнезом СД2, преодолеть фармакологическую инерцию врача и пациента в отношении необходимости интенсификации текущей схемы сахароснижающей терапии [10, 11].

Необходимо отметить, что более низкие значения расчетного показателя GMIc в сравнении с HbA1c в большинстве случаев были связаны с опасением развития гипогликемии и защитным переждением на фоне приема секретагогов и проведения инсулинотерапии.

Между тем расчет индекса GMIc позволяет эндокринологу провести индивидуальную коррекцию целевого уровня HbA1c и предоставить пациенту реально достигаемую тактическую цель, что также способствует повышению комплаентности. Участие в профессиональном мониторировании и последующее обсуждение отчета способ-

● **Рисунок 3.** Современная парадигма улучшения качества гликемического контроля

● **Figure 3.** A modern paradigm for improving glycemic control quality



ствуют повышению не только фармакологической комплаентности после оптимизации схемы сахароснижающей терапии, но и технической, в частности, более тщательно проведению СКГ с помощью портативных глюкометров [12, 13]. О повышении технической комплаентности свидетельствовало увеличение частоты использования Flash-мониторирования (в случае необходимости дальнейшей оптимизации схемы сахароснижающей терапии или для подтверждения хорошего качества гликемического контроля).

ВЫВОДЫ

■ Индексы CV и GMIc позволяют комплексно оценить качество гликемического контроля, выявить пациентов с диссоциацией уровня GMIc и HbA1c и установить для них индивидуализированные целевые значения HbA1c.

■ Повышение индексов CV и GMIc при целевых значениях HbA1c свидетельствует о высокой вариабельности гликемии и ассоциируется с использованием ПСМ и инсулинотерапии.

■ Расчет индексов позволяет снизить индивидуальные целевые значения гликемии у пациентов с длительным анамнезом СД2, откорректировать схему сахароснижающей терапии при переключении с ПСМ на инкретин-обоснованную и глифлозиновую терапию или комбинации ПСМ с новыми классами сахароснижающей терапии.

■ Современная парадигма оценки интегральных показателей и вариабельности гликемии при проведении CGM в профессиональном режиме позволяет откорректировать тактические схемы сахароснижающей терапии, улучшить техническую и фармакологическую комплаентность пациента и осуществить персонифицированную коррекцию целей гликемического контроля.



Поступила/Received 05.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Климонтов В.В., Мякина Н.Е. Вариабельность гликемии при сахарном диабете: инструмент для оценки качества гликемического контроля и риска осложнений. *Сахарный диабет*. 2014;2:76-82. [Klimontov V.V., Myakina N.E. Glycemia variability in diabetes mellitus: a tool to assess the glycemic control quality and the risk of complications. *Sakharny Diabet*. 2014;2:76-82] (In Russ).
2. Rodbard D. Glucose Variability: A Review of Clinical Applications and Research Developments. *Diabetes Technol Ther*. 2018;20(S2):25-215.
3. Danne T., Nimri R., Battelino T., Bergenstal R.M., Close K.L., DeVries J.H. et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640.
4. Kovatchev B.P., Flacke F., Sieber J., Breton M.D. Accuracy and robustness of dynamical tracking of average glycemia (A1c) to provide real-time estimation of hemoglobin A1c using routine self-monitored blood glucose data. *Diabetes Technol Ther*. 2014;16(5):303-309.
5. Bergenstal R.M., Beck R.W., Close K.L., Grunberger G., Sacks D.B., Kowalski A. et al. Glucose Management Indicator (GMI): A New Term for Estimating A1C From Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41(11):2275-2280.
6. Leelarathna L., Beck R.W., Bergenstal R.M., Thabit H., Hovorka R.; APCam11 Investigators. et al. Glucose Management Indicator (GMI): Insights and Validation Using Guardian 3 and Navigator 2 Sensor Data. *Diabetes Care*. 2019;42(4):e60-e61.
7. Battelino T., Danne T., Bergenstal R.M., Amiel S.A., Beck R., Biester T. et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range. *Diabetes Care*. 2019 Jun 8. [Epub ahead of print].
8. Аметов А.С., Камынина Л.Л. Вариабельность гликемии – ключ к успешному управлению сахарным диабетом 2 типа на фоне ожирения. *РМЖ*. 2011;27:1673-1678. [Ametov A.S., Kamynina L.L. Glycemia variability is the key to successful management of type 2 diabetes in the presence of obesity. *RMJ*. 2011;27:1673-1678.] (In Russ).
9. Sakamoto M. Type 2 Diabetes and Glycemic Variability: Various Parameters in Clinical Practice. *J Clin Med Res*. 2018;10(10):737-742.
10. Ceriello A., Monnier L., Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(3):221-230.
11. Аметов А.С., Камынина Л.Л., Нажмудинова П.К. Клинические аспекты применения непрерывного мониторинга гликемии в диабетологии. *РМЖ*. 2013;21(28):1401-1404. [Ametov A.S., Kamynina L.L., Nazhmudinova P.K. Clinical aspects of the use of continuous glycemia monitoring in diabetology. *RMJ*. 2013;21(28):1401-1404.] (In Russ).
12. Аметов А.С., Черникова Н.А. Гликемический контроль у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):24-27. [Ametov A.S., Chernikova N.A. Glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):24-27.] (In Russ).
13. Черникова Н.А. Современные возможности управления гликемией у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Эффективная фармакотерапия*. 2017;9:22-25. [Chernikova N.A. Current management of glycemia in patients with type 2 diabetes. *Effektivnaya Farmakoterapiya*. 2017;9:22-25.] (In Russ).

Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: В ПОИСКАХ ИДЕАЛЬНОЙ КОМБИНАЦИИ

В.В. САЛУХОВ

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Информация об авторе:

Салухов Владимир Владимирович – д.м.н., начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

Гипергликемия является основным фактором риска развития микрососудистых осложнений у пациентов с СД2. Однако основной причиной их смерти остаются сердечно-сосудистые заболевания, такие как инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность, инсульт. Хотя все современные сахароснижающие препараты высокоэффективны в отношении коррекции гипергликемии, исследования последних 10 лет показали, что некоторые из них дополнительно обладают способностью снижать кардиоваскулярный риск у больных СД2. Так, эмпагlifлозин, пиоглитазон, лираглутид, семаглутид и канаглифлозин в исследованиях по сердечно-сосудистой безопасности характеризовались статистически достоверным положительным влиянием на частоту развития макрососудистых осложнений у больных СД2. Однако в настоящее время только в двух клинических исследованиях: EMPA-REG OUTCOME и LEADER – было продемонстрировано убедительное снижение сердечно-сосудистой смертности у пациентов с СД2, принимавших эмпагlifлозин и лираглутид соответственно.

В обзоре будут проанализированы выдающиеся результаты этих исследований и особенности действия данных препаратов, которые, возможно, при совместном применении будут иметь аддитивные эффекты в отношении снижения кардиоваскулярного риска у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, сахароснижающие препараты, инсулинорезистентность, кардиоваскулярный риск, кардиопротекция, сердечно-сосудистые исходы

Для цитирования: Салухов В.В. Результаты и значение исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER для современной диабетологии: в поисках идеальной комбинации. *Медицинский совет*. 2019; 4: 44-51. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-44-51>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

The results and the meaning of EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies for modern diabetology:

IN SEARCH OF IDEAL COMBINATION

Vladimir V. SALUKHOV

Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

Author credentials:

Salukhov Vladimir Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (for Therapy of Continuing Medical Education), Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after SM Kirov», e-mail: vlasaluk@yandex.ru

ABSTRACT

Hyperglycemia is one of the main risk factors for the development of microvascular complications in patients with T2D. However, the main reason of their deaths remain diseases such as myocardial infarction, chronic heart failure, stroke. Although all of the current glucose-lowering drugs are very effective for the correction of hyperglycemia, studies of the last decade proofs that some of them can additionally decrease cardiovascular risk on patients with T2D. So, the influence of empagliflozin, pioglitazone, liraglutide, semaglutide and canagliflozin was characterized as statistically significant positive to the frequency of development of macrovascular complications in patients with T2D. However, nowadays a convincing reduction in cardiovascular mortality in patients with T2D, who took empagliflozin and liraglutide was demonstrated only in two clinical studies – EMPA-REG OUTCOME and LEADER.

In the following review there are going to be analyzed the significant results of these studies and the peculiarities of the action of these drugs, which, possibly with joint application, have additive effects in reducing cardiovascular risk in patients with T2D.

Keywords: type 2 diabetes, diabetic drugs, insulin resistance, cardiovascular risk, cardioprotection, cardiovascular outcomes

For citing: Salukhov V.V. The results and the meaning of EMPA-REG OUTCOME And LEADER studies for modern diabetology: in search of ideal combination. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 44-51. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-44-51>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Наиболее распространенными причинами смерти у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа (СД2) являются сердечно-сосудистые заболевания. При этом установлено, что кардиоваскулярный риск у больных СД2 более чем в два раза превосходит среднепопуляционные значения [1]. Имеющиеся на сегодня данные свидетельствуют о том, что даже интенсивный контроль наиболее очевидного метаболического дефекта – гипергликемии незначительно и очень отсроченно влияет на развитие макрососудистых событий. Действительно, результаты длительных масштабных исследований UKPDS, ADVANCE, ACCORD, VADT (включая их продленные этапы) продемонстрировали, что контроль гликемии, вероятнее всего, приводит к уменьшению риска сердечно-сосудистых осложнений (ССО) в случае продолжительного – от 10 лет и устойчивого поддержания HbA1c < 8% у больных СД2, начиная с его дебюта, не имеющих сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и эпизодов гипогликемий. Напротив, интенсивный гликемический контроль у пациентов с длительным анамнезом СД2 и ССЗ, принимающих противодиабетические средства, вызывающие гипогликемии и увеличение веса, не только не показал большей эффективности в предотвращении ССО, но даже увеличивал, как в исследовании ACCORD, кардиоваскулярный риск [2].

Данный аспект обусловлен, по-видимому, наличием у больных СД2, помимо гипергликемии, таких многочисленных метаболических дефектов, как абдоминальное (висцеральное) ожирение, атерогенная дислипидемия, артериальная гипертензия, являющихся независимыми факторами риска ССО. В основе развития СД2 и перечисленных состояний лежит инсулинорезистентность (ИР) – метаболический феномен, возникающий на фоне абдоминального ожирения задолго до гипергликемии, который по результатам многих исследований ассоциирован с увеличением риска сердечно-сосудистых событий независимо от наличия или отсутствия нарушений углеводного обмена [3–5]. Очевидно, именно поэтому препараты, обладающие только хорошим сахароснижающим действием и не влияющие на метаболические нарушения, ассоциируемые с синдромом ИР, не продемонстрировали значительных преимуществ в отношении сердечно-сосудистых исходов. Напротив, эмпаглифлозин и лираглутид в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) EMPA-REG OUTCOME и LEADER на фоне скромного снижения HbA1c (в среднем на 0,3 и 0,4% соответственно) привели к уменьшению частоты как макрососудистых осложнений, так и сердечно-сосудистой смертности у больных СД2, что, по-видимому, обусловлено широким спектром негликемических эффектов данных препаратов [6, 7].

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Сердечно-сосудистые исходы и основные механизмы, которые их определили

Международное многоцентровое исследование EMPA-REG OUTCOM, закончившееся в 2015 г., было посвящено

оценке влияния перорального приема 10 и 25 мг препарата эмпаглифлозин на сердечно-сосудистую заболеваемость и смертность у пациентов с СД2 и высоким кардиоваскулярным риском, получающих стандартную терапию. Эмпаглифлозин представляет собой обратимый, высокоактивный, селективный и конкурентный ингибитор натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2). Белок SGLT2 находится в проксимальном канальце и отвечает за одновременный и однонаправленный перенос катиона натрия (Na^+) и молекулы глюкозы из первичной мочи в системный кровоток в соотношении 1:1. С помощью SGLT2 реабсорбируется около 90% профильтровавшегося количества глюкозы, а ингибирование этого котранспортера приводит к усилению натрийуреза и экскреции до 80 г глюкозы [8]. С учетом инсулиннезависимого сахароснижающего действия ингибиторы SGLT2 не вызывают гипогликемии, а, кроме того, обладают умеренным положительным влиянием на артериальное давление (АД), вес, демонстрируют урикозурический эффект и повышают осмотический диурез. Важно отметить, что глюкозурия, вызываемая эмпаглифлозином, первоначально приводит к компенсаторному усилению эндогенной продукции глюкозы через подавление секреции инсулина и усиление выброса глюкагона, но в последующем энергетический обмен частично переходит на окислительную утилизацию липидов, улучшение секреции инсулина, снижение инсулинорезистентности. Именно этим объясняется наблюдаемое на фоне лечения iSGLT2 снижение массы тела, причем главным образом за счет висцерального жира [9].

В исследовании, в котором изучались больные СД2 с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями, оценивалась сравнительная эффективность двух дозировок эмпаглифлозина и плацебо в дополнение к стандартной терапии. Основные характеристики пациентов приведены в *таблице 1*.

Исследование продолжалось до достижения 691 случая первичной комбинированной конечной точки (которая включала в себя смерть по сердечно-сосудистым причинам, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт). Медиана продолжительности лечения составила 2,6 года, а медиана продолжительности наблюдения – 3,1 года. В результате исследования у больных на фоне приема эмпаглифлозина в обеих дозах было продемонстрировано 14%-ное снижение относительного риска (ОР) развития первичной комбинированной конечной точки (смерть от сердечно-сосудистых причин, случаи нелетальных инфарктов миокарда и нелетальных мозговых инсультов), 38%-ное снижение относительного риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний по сравнению с плацебо, 32%-ное снижение ОР общей смертности, а также 35%-ное уменьшение количества госпитализаций по поводу хронической сердечной недостаточности по сравнению с плацебо (*табл. 2*) [6].

Последующий анализ показал, что снижение госпитализаций по поводу сердечной недостаточности на фоне приема эмпаглифлозина наблюдалось как у пациентов, уже имевших данное заболевание, так и у пациентов без

● **Таблица 1.** Основные исходные характеристики и терапия пациентов, включенных в исследования EMPA-REG OUTCOME и LEADER
 ● **Table 1.** Basic baseline characteristics and therapy of patients included in the EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies

	EMPA-REG OUTCOME n = 7020		LEADER n = 9430	
	Эмпаглифлозин n = 4687	Плацебо n = 2333	Лираглутид n = 4668	Плацебо n = 4672
Возраст, лет	63,1 ± 8,6	63,2 ± 8,8	64,2 ± 7,2	64,4 ± 7,2
Мужской пол, %	71,2	72,0	64,5	64,0
ИМТ, кг/м ²	30,6 ± 5,3	30,7 ± 5,3	32,5 ± 6,3	32,5 ± 6,3
HbA1c, %	8,1 ± 0,9	8,1 ± 0,8	8,7 ± 1,6	8,2 ± 1,5
Подтвержденные ССЗ, %	99,4	98,9	82,1	80,6
Сердечная недостаточность, %	9,9	10,5	17,9	17,8
Метформин, %	73,8	74,3	75,8	77,1
Инсулин, %	48,0	48,6	43,7	45,6
Артериальное давление, мм рт. ст.	135/77	136/77	136/77	136/77
Блокаторы РААС, %	81,0	80,1	83,7	82,1
ЛПНП, ммоль/л	2,2 ± 0,9	2,2 ± 0,9	2,3 ± 0,9	2,3 ± 0,9
Статины, %	77,4	76,0	72,9	71,4
Аспирин, %	82,7	82,6	63,8	62,1
СКФ < 60, %	26,0	25,9	23,9	22,3
Альбуминурия, %	39,5	39,8	36,4	37,6

хронической сердечной недостаточности [10]. Это обстоятельство наводит на мысль, что прием эмпаглифлозина может не только замедлять прогрессирование хронической сердечной недостаточности, но и предупреждать ее развитие. Важно отметить, что в отличие от ранее известных вмешательств, корректирующих дислипидемию и артериальную гипертензию и показавших снижение макрососудистых осложнений в отдаленном периоде, расхождение между кривыми основных сердечно-сосу-

дистых исходов в группах эмпаглифлозина и плацебо происходило очень рано, становясь статистически значимым уже со 2–3 мес., сохраняясь в течение всего периода наблюдения (3,1 лет).

Представленное в 2016 г. международное многоцентровое исследование LEADER посвящено изучению влияния рекомбинантного аналога глюкагоноподобного пептида 1 человека (аГПП-1) – лираглутида – на риск развития осложнений сердечно-сосудистых заболева-

● **Таблица 2.** Основные сердечно-сосудистые исходы в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и LEADER
 ● **Table 2.** Main cardiovascular outcomes in EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies

	EMPA-REG OUTCOME			LEADER		
	ОР (95% ДИ)	p	ЧБНЛ/3,1 лет (NNT)*	ОР (95% ДИ)	p	ЧБНЛ/3,8 лет (NNT)
Первичная комбинированная конечная точка	0,86 (0,74–0,99)	<0,001	63	0,87 (0,78–0,97)	<0,001	53
Вторичные точки						
Сердечно-сосудистая смертность	0,62 (0,49–0,77)	<0,001	45	0,78 (0,66–0,93)	0,007	72
Общая смертность	0,68 (0,57–0,82)	<0,001	39	0,85 (0,74–0,97)	0,02	77
Нелетальный инфаркт миокарда	0,87 (0,7–1,09)	0,22	-	0,88 (0,75–1,03)	0,11	-
Нелетальный инсульт	1,24 (0,92–1,67)	0,16	-	0,89 (0,72–1,11)	0,3	-
Госпитализации по поводу СН	0,65 (0,5–0,85)	<0,002	71	0,87 (0,73–1,05)	0,14	-

* ЧБНЛ (NNT) – число больных, нуждающихся в лечении изучаемым препаратом в течение обозначенного количества лет, чтобы предотвратить один указанный неблагоприятный исход (рассчитан для статистически значимых результатов).

ний и других клинически значимых исходов в отдаленные сроки наблюдения. Подобно эндогенному ГПП-1 человека, лираглутид, имеющий с ним 97%-ную гомологичность, стимулирует высвобождение инсулина β -клетками только при гипергликемии, а также ингибирует секрецию глюкагона α -клетками поджелудочной железы. Рецепторы к ГПП-1 экспрессированы не только в поджелудочной железе и многих других органах, но и в кардиомиоцитах, эндотелии сосудов, а также в гладкомышечных клетках коронарного русла. По-видимому, это объясняет кардиотропные эффекты лираглутида [11], в эксперименте на животных моделях продемонстрировавшего положительное влияние на ремоделирование миокарда левого желудочка, улучшение его сократимости, особенно в условиях ишемизированного миокарда, а также уменьшение зоны инфаркта миокарда [12]. Здесь же важно подчеркнуть, что ГПП-1 усиливает инсулинозависимую утилизацию глюкозы в периферических тканях, снижая, таким образом, инсулинорезистентность, неразрывно связанную с кардиоваскулярным риском [11]. Помимо этого, рецепторы к ГПП-1 имеются в ядрах гипоталамуса человека, отвечающих за формирование аппетита и регуляцию энергетического обмена [13]. Важно отметить и то, что рецепторы к ГПП-1 представлены в проксимальных канальцах почек и их клубочках, что, возможно, является объяснением способности агПП-1 подавлять провоспалительные и фибротические процессы в почке, стимулировать натрийурез и уменьшать альбуминурию при СД2 [14, 15].

С учетом глюкозозависимой стимуляции продукции инсулина агПП-1 демонстрируют выраженный сахароснижающий эффект без гипогликемий, а кроме того, характеризуются умеренным положительным влиянием на АД, вес (не только снижая аппетит, но и замедляя опорожнение желудка и тонкой кишки), улучшают липидный профиль, а также, возможно, повышают осмотический диурез.

Исследование по изучению сердечно-сосудистой безопасности лираглутида было выполнено на пациентах очень высокого кардиоваскулярного риска, которым препарат в дозе 1,8 мг назначался в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии (табл. 1). Исследование было остановлено после достижения 694 случаев первичной комбинированной конечной точки (которая, как и в исследовании EMPA-REG OUTCOME, включала в себя смерть по сердечно-сосудистым причинам, нелетальный инфаркт, нелетальный инсульт) [7]. Медиана продолжительности наблюдения составила 3,8 лет. Главными результатами влияния лираглутида на сердечно-сосудистые исходы в исследовании LEADER стали: снижение на 13% риска развития первичной комбинированной конечной точки, на 22% – риска смертности от сердечно-сосудистых заболеваний, на 15% – общей смертности по сравнению с плацебо (табл. 2).

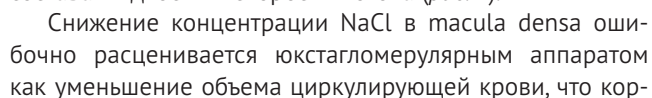
Таким образом, эмпаглифлозин и лираглутид впервые в диабетологии продемонстрировали убедительное влияние на снижение риска смерти от сердечно-сосудистых причин у больных СД2 и ССЗ.

Существует много предположений о возможных механизмах, лежащих в основе тех беспрецедентных результатов, которые были получены в ходе исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER. На фоне приема эмпаглифлозина необычайно раннее (через 2–3 мес.) расхождение кривых сердечно-сосудистых событий и смертности, очевидно, исключает наличие какой бы то ни было связи эффективности препарата с его влиянием на атеросклеротический процесс. Быстрое улучшение течения ХСН в экспертном сообществе объясняют преимущественно гемодинамическими эффектами (уменьшение пред- и постнагрузки на фоне снижения АД и ОЦК), а замедление прогрессирования нефропатии относят на счет снижения гиперфильтрации [16], связанного с увеличением натрийуреза с последующим уменьшением внутриклубочковой гипертензии и альбуминурии. В частности, известно, что кардиомиоциты используют β -оксibuтират в качестве источника энергии [17], а значит, усиление окисления липидов при приеме иSGLT2, сопровождающееся повышением уровня кетоновых тел, может улучшать энергетический баланс миокарда и повышать выживаемость. Данная гипотеза рассматривается некоторыми экспертами и в отношении механизмов нефропротекции, поскольку существуют клинические наблюдения, ее подтверждающие [18].

Подобно результатам исследования EMPA-REG OUTCOME, механизмы, предопределившие кардио- и нефропротективные эффекты лираглутида в исследовании LEADER, неизвестны и в настоящее время носят предположительный характер. Однако при сравнении результатов этих исследований следует отметить несколько существенных отличий. Во-первых, влияние лираглутида на сердечно-сосудистые исходы было менее выраженным (табл. 2). Во-вторых, в исследовании LEADER уменьшение сердечно-сосудистой и общей смертности, а также значимое снижение макрососудистых осложнений происходило заметно позже, чем в случае с эмпаглифлозином. В-третьих, отсроченное снижение риска развития первичной комбинированной конечной точки, частоты реваскуляризации коронарной артерии в группе лираглутида, а также его свойство улучшать показатели липидного профиля наводят на мысль об умеренном антиатеросклеротическом действии лираглутида [19].

Таким образом, срок развития гемодинамических протективных эффектов эмпаглифлозина в отношении макрососудистых осложнений заметно опережает медленно разворачивающиеся метаболические эффекты лираглутида во влиянии на атерогенез, снижение веса, АД и т. д., что позволяет предположить при одновременном старте терапии этими препаратами своего рода их «эстафетное» положительное влияние на кардиоваскулярный риск (рис. 1).

Наблюдавшиеся в обоих исследованиях позитивные изменения факторов кардиоваскулярного риска: снижение АД, массы тела, гликемии, а в случае с эмпаглифлозином – мочевой кислоты – были относительно скромными и, по мнению исследователей, не могут в полной мере объяснить достигнутое снижение сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.



● **Таблица 3.** Основные почечные исходы в исследованиях EMPA-REG OUTCOME и LEADER

● **Table 3.** Major renal outcomes in EMPA-REG OUTCOME and LEADER studies

	EMPA-REG OUTCOME			LEADER		
	ОР (95% ДИ)	p	ЧБНЛ/3,1 лет (NNT)	ОР (95% ДИ)	p	ЧБНЛ/3,8 лет (NNT)
Комбинированная почечная точка (возникновение нефропатии или ее ухудшение)	0,61 (0,53–0,70)	<0,0001	16	0,78 (0,67–0,92)	= 0,003	67

ректируется расширением приносящей артериолы и повышением тонуса выносящей [24]. Это приводит к повышению внутриклубочкового давления и увеличению скорости клубочковой фильтрации, что при длительной адаптации в последующем формирует внутриклубочковую гипертензию и гиперфильтрацию.

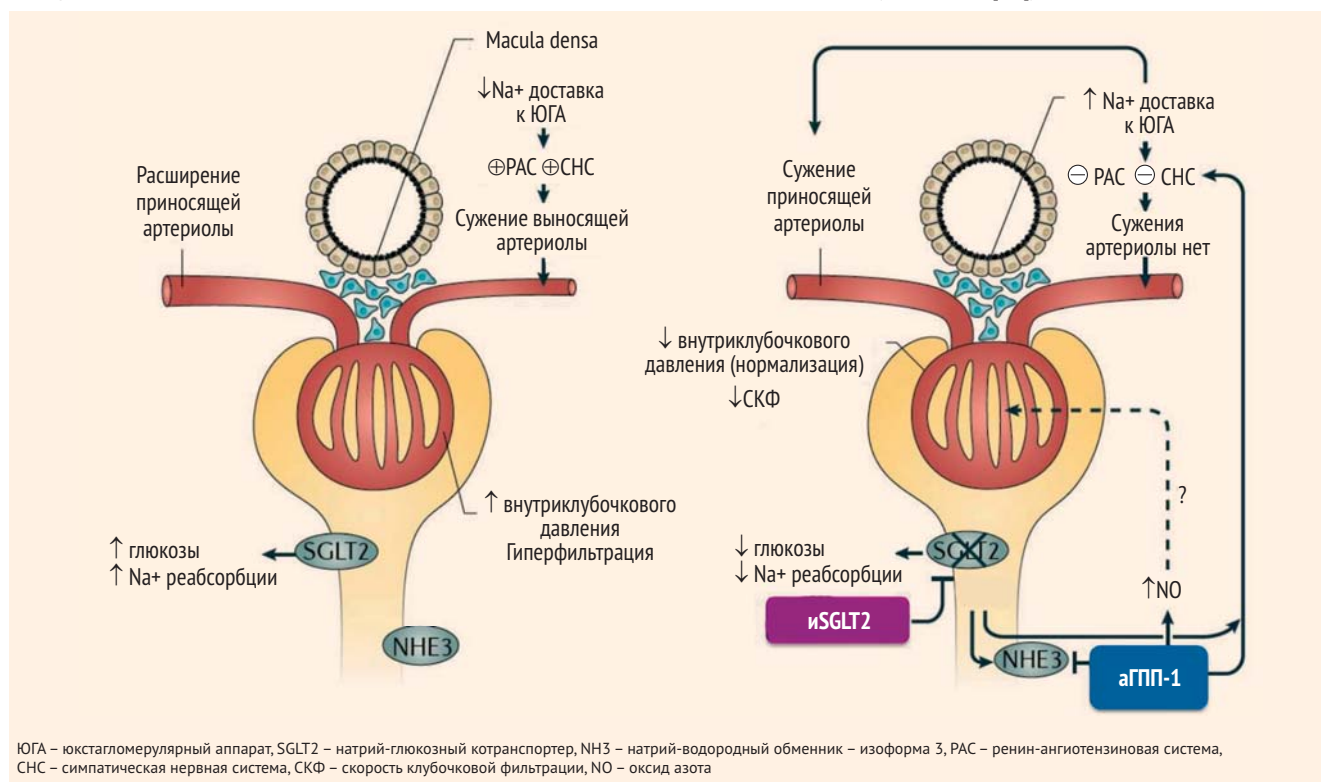
При ингибировании SGLT-2 вследствие усиления натрийуреза повышается доставка Na^+ к macula densa. Увеличение концентрации Na^+ , активируя аденозинзависимые пути, запускает механизм канальцево-клубочковой обратной связи, приводя к сужению приносящей артериолы в клубочке. Как следствие, происходит снижение внутриклубочковой гипертензии и последующее снижение альбуминурии [8]. Вероятный механизм влияния аГПП-1 на почечную гемодинамику, по-видимому, связан с вазодилатацией сосудов клубочка, вызванной оксидом азота, возможно, незначительным натрийурезом и некоторыми противовоспалительными эффектами, что требует дополнительного изучения [25].

Гипотетическая польза комбинации ингибиторов SGLT2 и агонистов рецептора ГПП-1

Учитывая разный механизм действия, продемонстрированные кардио- и нефропротективные свойства, двойная терапия иSGLT2 и аГПП-1 может иметь множество потенциальных клинических и стратегических преимуществ. Оба класса препаратов прямо или косвенно влияют на различные метаболические нарушения, органы и системы, участвующие в патогенезе СД2 [26]. аГПП-1 непосредственно воздействуют на поджелудочную железу (стимулируя секрецию инсулина и снижая продукцию глюкагона), желудочно-кишечный тракт (замедляя опорожнение желудка), мозг (подавляя аппетит, усиливая чувство насыщения), а также опосредованно влияют на жировую ткань (вызывая липолиз, повышая расход энергии), мышцы (улучшая утилизацию глюкозы) и печень (замедляя продукцию гликогена) [27]. Вместе с тем ингибиторы SGLT2 непосредственно влияют на почки, которые являются основной точкой приложения их механизма

● **Рисунок 2.** Влияние иSGLT2 и аГПП-1 на почечную гемодинамику у больных СД (адапт. [22])

● **Figure 2.** Influence of iSGLT2 and aGIP-1 on renal hemodynamics in patients with DM (adaptation [22])



● **Рисунок 3.** Влияние аГПП-1 и иSGLT2 на различные клинико-метаболические параметры больного СД2 по отдельности и в комбинации (адапт. [28])

● **Figure 3.** Influence of aGLP-1 and SGLT2 on various clinical and metabolic parameters of a patient with DM2 individually and in combination (adapt. [28])

	аГПП-1	иSGLT2	Предположительные эффекты комбинации
Аппетит	↓	↑*	↓
Вес	↓	↓	↓↓
Сердечно-сосудистые события	↓	↓	↓↓
Госпитализации по поводу сердечной недостаточности	↔	↓	↓
Секреция инсулина	↑	↓	↑
Секреция глюкагона	↓	↑	↔
Кетогенез	↓*	↑	↔
Утилизация глюкозы	↑	↑	↑↑
Диурез, натрийурез	↑	↑	↑
Глюкозурия	↔	↑	↑
Урикозурия	↔	↑	↑
Нефропротекция	↑	↑	↑

* Противоречивые данные в литературе

действия. Хроническая глюкозурия, которая развивается на фоне ингибирования SGLT2, может стимулировать аппетит, что при одновременном приеме с аГПП-1 нивелируется, определяя еще большее снижение веса у больных (рис. 3). Кроме более выраженного снижения веса, а значит, и улучшения утилизации глюкозы в периферических тканях, при двойной терапии мы вправе ожидать и более эффективного снижения АД, которое происходит по разным механизмам у иSGLT2 и аГПП-1. Бесспорно и то, что комбинация этих препаратов вызовет более заметное снижение HbA1c без гипогликемий, поскольку глюкозозависимая стимуляция продукции инсулина ГПП-1 в этом случае будет суммироваться с инсулин-независимым снижением глюкозы при ингибировании SGLT2. Очень интересным вопросом является купирование агонистами рецептора ГПП-1 мягкой гипергликемией, развивающейся при ингибировании SGLT2 и стимулирующей кетогенез. Как было изложено выше, воз-

можно, умеренная кетонемия обладает протективными эффектами в отношении миокарда больного СД2, что при комбинации иSGLT2 с аГПП-1 может сказаться на сердечно-сосудистых исходах.

Еще один аспект дополнительной пользы такой комбинации связан с возможностью коррекции агонистом рецептора ГПП-1 небольшого увеличения холестерина ЛПНП, индуцированного ингибированием иSGLT2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время с учетом тех сведений, которыми мы располагаем в отношении патогенеза СД2, а также медикаментозных возможностей коррекции его ключевых звеньев основными целями управления СД2 являются: 1) улучшение гликемического контроля для предотвращения или замедления микрососудистых осложнений, 2) контроль сердечно-сосудистых факторов риска для снижения риска макрососудистых осложнений и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний.

Обзор результатов исследований EMPA-REG OUTCOME и LEADER показывает, что эмпаглифлозин и лираглутид значительно уменьшают – на 13–38% частоту развития различных сердечно-сосудистых событий, независимо от сахароснижающего потенциала этих препаратов и коррекции традиционных факторов риска. Это делает данные препараты крайне востребованными в терапии больных СД2, поскольку их эффекты позволяют предотвратить наиболее тяжелые макрососудистые осложнения, изменяя качество жизни и прогноз наших пациентов.

Несмотря на то что полученные в этих исследованиях результаты базируются на вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, можно предположить, что аналогичные эффекты будут получены и у пациентов, не имеющих сердечно-сосудистых катастроф в анамнезе, но в более длительной временной перспективе. При этом есть все основания полагать, что с учетом разных – комплементарных – механизмов действия и оказываемых эффектов комбинация эмпаглифлозина и лираглутида принесет дополнительную пользу и позволит рассчитывать на более выраженное влияние на сердечно-сосудистый прогноз у больных СД2. Однако это требует дополнительных исследований, результаты которых, возможно, определят новые направления в диабетологии.



Поступила/Received 29.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio E., Kaptoge S. et al. Association of cardiometabolic multimorbidity with mortality. *JAMA*. 2015;314:52–60.
- Giorgino F., Home F., Tuomilehto J. Glucose Control and Vascular Outcomes in Type 2 Diabetes: Is the Picture Clear? *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl. 2):S187–S195. doi: 10.2337/dcS15-3023.
- DeFronzo R.A. Insulin resistance, lipotoxicity, type 2 diabetes and atherosclerosis: the missing links. The Claude Bernard Lecture 2009. *Diabetologia*. 2010;53:1270–1287.
- Obunai K., Jani S., Dangas G.D. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am*. 2007;91:1169–1184.
- Sattar N. Revisiting the links between glycaemia, diabetes and cardiovascular disease. *Diabetologia*. 2013;56:686–695.
- Zinman B., Wanner C., Lachin J.M. et al. EMPAREG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:2117–28.
- Marso S.P., Daniels G.H., Brown-Frandsen K. et al. Liraglutide and cardiovascular Outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375:311–22.
- Салухов В.В., Демидова Т.Ю. Эмпаглифлозин как новая стратегия управления исходами у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и высоким кардиоваскулярным риском. *Сахарный диабет*. 2016;19(6):494–510. [Salukhov V.V., Demidova T.Yu. Empagliflozin as

- a new management strategy on outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *Sakharnyi Diabet.* 2016;19(6):494-510. (In Russ.) doi: 10.14341/DM8216.
9. Inzucchi S.E., Zinman B., Wanner C. et al. SGLT-2 inhibitors and cardiovascular risk: proposed pathways and review of ongoing outcome trials. *Diab Vasc Dis Res.* 2015;12:90-100.
 10. Fitchett D., Zinman B., Wanner C. et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1526-1534.
 11. Drucker DJ. The cardiovascular biology of glucagon-like peptide-1. *Cell Metab.* 2016;24:15-30.
 12. Nikolaidis L.A., Mankad S., Sokos G.G. et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation.* 2004;109:962-965.
 13. Ten Kulve J.S., van Bloemendaal L., Balesar R. et al. Decreased hypothalamic glucagon-like peptide-1 receptor expression in type 2 diabetes patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(5):2122-2129.
 14. Schlatter P., Beglinger C., Drewe J., Gutmann H. Glucagon-like peptide 1 receptor expression in primary porcine proximal tubular cells. *Regul Pept.* 2007; 141(1-3): 120-128.
 15. Zavattaro M., Caputo M., Samà M.T. et al. One-year treatment with liraglutide improved renal function in patients with type 2 diabetes: a pilot prospective study. *Endocrine.* 2015;50(3):620-626.
 16. Mizuno Y., Harada E., Nakagawa H. et al. The diabetic heart utilizes ketone bodies as an energy source. *Metabolism.* 2017;77:65-72.
 17. Mudaliar S., Alloju S., Henry R.R. Can a Shift in Fuel Energetics Explain the Beneficial Cardiorenal Outcomes in the EMPA-REG OUTCOME Study? A Unifying Hypothesis. *Diabetes Care.* 2016;39(7):1115-22.
 18. Kruljac I., Čačić M., Čačić P. et al. Diabetic keto-sis during hyperglycemic crisis is associated with decreased all-cause mortality in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine.* 2017; 55(1):139-43.
 19. Ismail-Beigi F., Kosiborod M., Inzucchi S.E. et al. Shifting Paradigms in the Medical Management of Type 2 Diabetes: Reflections on Recent Cardiovascular Outcome Trials. *J Gen Intern Med.* 2017;32(9):1044-51. doi: 10.1007/s11606-017-4061-7.
 20. Iozzo P., Chareonthaitawee P., Dutka D. et al. Independent association of type 2 diabetes and coronary artery disease with myocardial insulin resistance. *Diabetes.* 2002;51:3020-4.
 21. Obunai K., Jani S., Dangas G.D. Cardiovascular morbidity and mortality of the metabolic syndrome. *Med Clin North Am.* 2007;91:1169-1184.
 22. Wanner Ch. Diabetic kidney disease in 2017: A new era in therapeutics for diabetic kidney disease. *Nature Reviews Nephrology.* 2018;14:78-80. doi: 10.1038/nrneph.2017.182.
 23. Wanner C., Inzucchi S.E., Lachin J.M. et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* doi: 10.1056/NEJMoa1515920.
 24. Vallon V., Richter K., Blantz R.C., Thomson S., Osswald H. Glomerular hyperfiltration in experimental diabetes mellitus: potential role of tubular reabsorption. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:2569-2576.
 25. Sanjay Kaul. Mitigating Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes With Antidiabetes Drugs: A Review of Principal Cardiovascular Outcome Results of EMPA-REG OUTCOME, LEADER, and SUSTAIN-6 Trials. *Diabetes Care.* 2017;40:821-831. <https://doi.org/10.2337/dc17-0291>.
 26. Busch R.S., Kane M.P. Combination SGLT2 inhibitor and GLP-1 receptor agonist therapy: a complementary approach to the treatment of type 2 diabetes. *Postgraduate Medicine.* 2017;129(7):686-697. doi: 10.1080/00325481.2017.1342509.
 27. Tahrani A.A., Barnett A.H., Bailey C.J. Pharmacology and therapeutic implications of current drugs for type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol.* 2016;12:566-592.
 28. Nauck M.A., Meier J.J. GLP-1 receptor agonists and SGLT2 inhibitors: a couple at last? *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016;4:963-964.

Лекция для практических врачей

Болевая диабетическая полинейропатия:

ОТ КЛИНИЧЕСКИХ РЕКОМЕНДАЦИЙ К ПОВСЕДНЕВНОЙ ПРАКТИКЕ

В.Н. ХРАМИЛИН, И.Ю. ДЕМИДОВА, А.Н. ЗАВЬЯЛОВ

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

Информация об авторах:

Храмин Владимир Николаевич – к.м.н., кафедра эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 483-94-44; e-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

Демидова Ирина Юрьевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 483-94-44

Завьялов Александр Николаевич – врач-эндокринолог, аспирант, старший лаборант кафедры эндокринологии и диабетологии факультета дополнительного профессионального образования Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(495) 483-94-44

РЕЗЮМЕ

Диабетическая полинейропатия (ДПН) и нейропатическая боль в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов с сахарным диабетом. Клинические рекомендации часто не рассматривают альтернативные варианты терапии. Цели лечения болевой ДПН должны быть индивидуализированы. Выбор препарата для лечения болевой ДПН зависит от эффективности, профиля безопасности и существующей или потенциальной коморбидной патологии.

Ключевые слова: сахарный диабет, диабетическая полинейропатия, нейропатическая боль.

Для цитирования: Храмин В.Н., Демидова И.Ю., Завьялов А.Н. Болевая диабетическая полинейропатия: от клинических рекомендаций к повседневной практике. *Медицинский совет*. 2019; 4: 52-60. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-52-60>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Lecture for practitioners

Painful diabetic polyneuropathy:

FROM CLINICAL GUIDELINES TO DAILY PRACTICE

Vladimir N. KHRAMILIN, Irina Yu. DEMIDOVA, Alexandr N. ZAVIALOV

Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Russian National Research Medical University named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 117997, Russia, Moscow, Ostrovityanova St., 1

Author credentials:

Khramilin Vladimir Nikolaevich – Cand. of Sci.(Med.), Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 483-94-44; e-mail: Khramilin_RGMU@mail.ru

Demidova Irina Yurievna – Dr. of Sci.(Med.), Professor, Head of Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 483-94-44

Zavyalov Aleksandr Nikolaevich – Cand. of Sci.(Med.), Chair of Endocrinology and Diabetology, Faculty of Additional Professional Education, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(495) 483-94-44

ABSTRACT

Diabetic neuropathy and neuropathic pain worsen the quality of life of patients with diabetes. Clinical recommendations are not uniform and, often, do not consider alternative treatment options. The goals of treatment for diabetic painful neuropathy should be individualized. The choice of drug for the treatment of painful DPN depends on the effectiveness, safety profile and existing or potential comorbid pathology.

Keywords: Diabetic polyneuropathy; neuropathic pain; diabetes mellitus

For citing: Khramilin V.N., Demidova I.Yu., Zavialov A.N. Painful diabetic polyneuropathy: from clinical guidelines to daily practice. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 52-60. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-52-60>.

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

По данным Международной федерации сахарного диабета (IDF), Россия входит в топ-10 стран по двум пунктам: количеству больных сахарным диабетом (СД) и частоте гиподиагностики этого состояния [25]. Так, по данным крупнейшего российского эпидемиологического исследования NATION, среди взрослого населения РФ в возрасте 20–79 лет СД 2 типа (СД2) выявлялся у 5,4%, при этом 54% обследованных не знали о его существовании [4]. Но помимо роста числа больных СД2 ожидается и существенный прирост количества пациентов с предиабетом [25]. В том же исследовании NATION 19,3% обследованных имели предиабет и не знали о его наличии [4]. Последнее наиболее интересно, особенно в свете последних данных о распространенности диабетической полинейропатии (ДПН) у пациентов с предиабетом. Так, по данным исследований, распространенность ДПН при предиабете составляет 10–30%, в среднем – 18% [34]. Более того, в последнее время опубликовано достаточно много исследований по поражению периферической нервной системы у пациентов с метаболическим синдромом и дислипидемией. Показательно исследование PROMICE, включившее пациентов с метаболическим синдромом в состоянии нормогликемии. Уже на момент включения у 29% пациентов выявлялась так называемая криптогенная сенсорная полинейропатия. В ходе наблюдения при развитии предиабета или СД менялись характер поражения и частота, ДПН была диагностирована у 49% и 50% больных соответственно [28].

Частота выявления ДПН при СД2 составляет 10–49% на момент диагноза и 50% при длительности заболевания 10 лет [35, 42]. Болевая ДПН выявляется у 20% взрослых с СД и как минимум у 30% пациентов с диагнозом ДПН [35]. ДПН не только ухудшает качество жизни пациентов из-за развития болевой симптоматики, но и может приводить к развитию синдрома диабетической стопы (СДС), что является одной из ведущих причин госпитализации в России и, безусловно, отражается на стоимости лечения данных пациентов [2]. ДПН диагностируется у 85–90% больных с СДС. Кроме того, ДПН считается важным прогностическим фактором сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности [52]. По данным Государственного регистра сахарного диабета, распространенность ДПН у больных СД1 и СД2 в РФ широко варьирует. Так, по данным на 2017 г., ДПН выявляется в среднем у 33,6% больных СД1 и у 18,6% больных СД2, причем в разных регионах России показатели колеблются от 0,1 до 67,2% при СД1 и от 0,1 до 42,4% при СД2 [3]. Эпидемиологические данные разных стран широко варьируют, что объясняется различиями в диагностических методиках, использованием разных понятий ДПН и разных критериев постановки диагноза. Достаточно часто речь идет о клинической ДПН, ее распространенность в популяции больных СД2 составляет в среднем 30–35% [35, 52].

В совместном согласительном документе (19th annual Diabetic Neuropathy Study Group of the European Association for the Study of Diabetes (NEURODIAB) and the 8th International Symposium on Diabetic Neuropathy in Toronto, Canada, 13–18 October 2009) предложено опре-

делять ДПН как симметричную сенсомоторную полинейропатию с поражением длинных нервных волокон («length-dependent polyneuropathy»), развивающуюся в результате метаболических и микрососудистых нарушений на фоне хронической гипергликемии и факторов сердечно-сосудистого риска [44].

Большинство рекомендаций и консенсусов не дают четких дефиниций диагноза ДПН [5, 44]. В клинической практике диагноз считается правомочным и установленным с критерием «возможный» или «вероятный». «Подтвержденный» уровень диагноза или субклинические варианты представляют больший интерес для исследований. Так, согласно Консенсусу Торонто [44], диагноз ДПН *возможен* при наличии симптомов (ощущение снижения чувствительности, позитивные неврологические симптомы (онемение, колющие, режущие боли, парестезии, жжение) в области пальцев стоп, стопах, голенях или признаков ДПН (дистальное симметричное снижение чувствительности или явное ослабление/отсутствие рефлексов) и *вероятен* при наличии симптомов и признаков ДПН – нарушении двух и более видов чувствительности. При этом не дается четких указаний, насколько должна быть выражена симптоматика и какова должна быть степень сенсорных нарушений. С этих позиций наиболее объективными критериями можно считать рекомендации Немецкой диабетологической ассоциации [52].

Минимальные критерии для диагностики ДПН [52]: умеренный и выраженный сенсорный дефицит ($NDSm > 6$ баллов) в сочетании или без симптомов ДПН или легкий сенсорный дефицит ($NDSm 3–5$ баллов) с умеренно выраженной симптоматикой ($NSS > 5$ баллов). При выявлении незначительного сенсорного дефицита в сочетании или без симптоматики $NSS < 5$ баллов считается недостаточным для постановки диагноза «клиническая полинейропатия».

В настоящее время для диагностики ДПН, оценки выраженности сенсорных нарушений и симптоматики широко используются валидизированные опросники (Мичиганский скрининговый опросник, DN4, NDS, NDSm, NSS, Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)).

Скрининг ДПН рекомендован при СД1 длительностью 5 лет и более, при СД2 с момента диагноза, а также среди симптомных пациентов с предиабетом. Диагностика строится на оценке симптоматики и изменения различных видов чувствительности (температурной, болевой, тактильной и вибрационной), что позволяет оценить состояние всех типов (толстых и тонких) нервных волокон [35]. Следует отметить, что методики оценки тактильной чувствительности для выявления риска развития СДС и для диагностики ДПН различаются. Для диагностики ДПН рекомендован алгоритм оценки тактильной чувствительности, предложенный Канадской диабетологической ассоциацией [10, 35]. Вопрос постановки диагноза не только важен сам по себе, но еще и определяет правовую составляющую назначения лекарственных препаратов по данной конкретной нозологии и, соответственно, стоимость лечения и последующего наблюдения данной когорты пациентов. Необходимо помнить о фенотипиче-

ской гетерогенности пациентов с ДПН, возможности избирательного поражения тонких нервных волокон при СД, развития полинейропатии смешанной этиологии или вообще не связанной с СД.

Типичная сенсомоторная или преимущественно сенсорная полинейропатия с смешанным паттерном поражения разных типов нервных волокон наиболее типична и составляет более 80% всех вариантов клинического течения ДПН. Достаточно редким вариантом является острая сенсорная ДПН с поражением тонких нервных волокон. Возможны как минимум два клинических варианта: острая болевая сенсорная полинейропатия тонких нервных волокон (синдром Элленберга, диабетическая нейропатическая кахексия) и острая болевая нейропатия, индуцированная лечением (ятрогенная, инсулиновые невриты). Первый вариант наиболее типичен для пациентов с СД1, как правило, отсутствует связь с показателями гликемии, характеризуется выраженной болевой симптоматикой, которая сопровождается аллодинией, гиперестезией, судорогами, нарушением сна из-за болей, депрессией. Типично вовлечение автономной нервной системы: эректильная дисфункция у мужчин, тахикардия покоя, судомоторная дисфункция (ночная потливость, не связанная с гипогликемией), гипер-, реже гипомоторная дисфункция желудочно-кишечного тракта. Возможны снижение веса (до 7–10 кг), повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК). В основе лежит избирательное поражение тонких нервных волокон, поэтому при электромиографии (ЭНМГ) не выявляется значимых патологических изменений. Данный вариант требует обязательного участия специалиста и нередко подразумевает комбинированную антиноцицептивную терапию. Болевая симптоматика на фоне терапии обычно купируется в течение 6–12 мес. и, как правило, не рецидивирует. Второй вариант, как следует из названия, провоцируется значительным снижением показателей гликемии и может развиваться как при СД1, так и при СД2. Клиническая картина достаточно сходна, но выражена в меньшей степени. Типично развитие острой болевой и автономной симптоматики в течение 8 нед. с момента значимого снижения гликемии. Снижение HbA1c за 3 мес. на 2–3% увеличивает риск болевой и автономной ДПН на 20%, а свыше 4% – более чем на 80% [20, 21].

Наиболее тяжелое течение полинейропатии при СД2 встречается при сочетании СД2 с недостатком витамина В₁₂, хроническим алкоголизмом и дислипидемией [39]. Консультация невролога, проведение ЭНМГ редко требуются пациентам для диагностики ДПН, необходимо избегать необоснованного назначения обследования и лечения [35].

Дифференциальная диагностика необходима в следующих ситуациях [9, 52]:

- развитие полинейропатии у пациента с СД1 длительностью менее 5 лет;
- выраженная полинейропатия без нефропатии и/или ретинопатии;
- асимметрия в симптомах и признаках;
- преобладание моторной симптоматики;

- начало с поражения верхних конечностей;
- быстрая прогрессия симптоматики и неврологического дефицита, несмотря на адекватный метаболический контроль;
- особенности пациента (пожилой возраст, вегетарианство) и наличие заболеваний с возможностью поражения периферической нервной системы;
- хроническое употребление алкоголя;
- медикаментозные и токсические воздействия в анамнезе (прием метформина >3 лет и >2 г/сут; цитостатики, химиотерапия, тяжелые металлы);
- семейный анамнез нейропатии;
- наличие других неврологических синдромов вне рамок ДПН.

В настоящее время в арсенале врачей имеется целый ряд препаратов, зарегистрированных для лечения ДПН, однако количество препаратов, имеющих достаточную доказательную базу, невелико. Более того, остаются нерешенными вопросы выбора препаратов и цели лечения ДПН, особенно с учетом возможных клинических вариантов течения.

Большая часть опубликованных рекомендаций, исследований, обзоров и метаанализов касается исключительно болевой ДПН. Рекомендаций по ведению пациентов с безболевым ДПН нет. Необходимо четко понимать, что нельзя экстраполировать рекомендации по лечению пациентов с болевой ДПН на пациентов с ее безболевым течением. В данном случае будут отличаться цели и задачи лечения. В настоящее время опубликовано достаточно большое количество клинических рекомендаций по лечению болевой ДПН [1, 5, 10, 16, 35, 46]. Практическому врачу необходимо понимать, что часть рекомендаций имеют обобщенный характер и посвящены нейропатической боли, не отражая особенностей ведения пациентов именно с болевой ДПН. Также следует принимать во внимание методологию составления рекомендаций. Клинические рекомендации должны учитывать не только доказательства эффективности и безопасности того или иного метода лечения, но и его доступность на локальном рынке. Рекомендации должны давать оценку целесообразности применения препаратов и методов, официально зарегистрированных для лечения пациентов с болевой ДПН в данном регионе, а при недостаточности данных доказательной медицины или их отсутствии – указывать на данный факт, что позволит избежать большого числа необоснованных назначений. Любые рекомендации должны быть адаптированы к условиям реальной клинической практики. С этих позиций очень интересны и наиболее нам близки рекомендации ряда европейских ассоциаций (табл. 1) [27, 52].

В 2017 г. опубликованы обновленные рекомендации по болевой ДПН Немецкого диабетологического общества (Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG)) [52]. Целями лечения болевой ДПН являются: уменьшение боли на 30–50% по ВАШ или численной шкале оценки (шкала Ликерта), улучшение сна, улучшение качества жизни пациента, сохранение социальной активности и сохранение способности работать. Указанные терапевтические

● **Таблица 1.** Клинические рекомендации Австрийского общества боли 2016 г. [27]

● **Table 1.** Clinical guidelines of the Austrian Pain Society 2016 [27]

Группа препаратов	Представители	Класс доказательности
Антиконвульсанты	Габапентин	Ib
	Прегабалин	Ia
Антидепрессанты	ТЦА (амитриптилин)	Ia/II
	СИОЗСиН (дулоксетин)	Ia/Ia
Опиоиды	Трамадол	Ib
Антиоксиданты	Тиоктовая кислота	Ia
Витамины	Комбинация В ₁ + В ₆ + В ₁₂	IV

цели должны обсуждаться с пациентом до и во время терапии, чтобы предотвратить чрезмерно амбициозные ожидания. Это позволяет избежать разочарования, которое может привести к усилению боли [52].

Достаточно часто ведутся споры о применении средств патогенетической или симптоматической терапии. В данном случае это нецелесообразно. Терапия болевой ДПН направлена на устранение болевой симптоматики и является антиноцицептивной, а не патогенетической, влияющей на развитие и течение ДПН. Целесообразность применения того или иного препарата у пациентов с болевой ДПН определяется его антиноцицептивным действием. Так, согласно рекомендациям DDG, к препаратам выбора отнесены следующие препараты: трициклические антидепрессанты (ТЦА), дулоксетин, прегабалин, габапентин, капсаицин 8%, α-липоевая кислота (АЛК) и трамадол (если указаны опиоиды (рекомендация класса B)) [52].

Лекарственная терапия хронической нейропатической боли при СД должна начинаться как можно раньше, особенно если боль влияет на качество жизни. Антиноцицептивная терапия должна не только облегчить боль, но также улучшить качество сна, мобильность и общее качество жизни. Выбор препарата зависит от эффективности, профиля безопасности и существующей или потенциальной коморбидной патологии. Поэтому в случае равной эффективности антиноцицептивных препаратов предпочтительными являются медикаменты с минимальной токсичностью и рисками нежелательных явлений, особенно в отношении сердечно-сосудистых и почечных эффектов. Вещества с повышенными долгосрочными рисками (почечным и сердечно-сосудистым), например ТЦА, не могут рассматриваться как рекомендуемые в долгосрочной терапии нейропатической боли при СД. Выбор препарата осуществляется по индивидуальному профилю риска пациента, обязательна индивидуальная титрация для определения минимальной эффективной дозировки. Оценка эффективности должна проводиться максимально быстро и только после выхода на рекомендуемую для конкретного препарата среднюю терапевтическую дозу, принимаемую в течение 2 нед. При несоблюдении этих усло-

вий мы не можем с уверенностью говорить о том, что пациент является нонреспондером на данный препарат. Если цель терапии достигнута, может быть рекомендована поддерживающая терапия. Длительность терапии определяется индивидуально, обычно первичный курс длится 3–6 мес. Неинвазивные, нефармакологические варианты лечения, такие как психотерапия / поведенческая терапия, транскутанная электростимуляция нерва (TENS), стимуляция мышц (так называемая высокотоновая терапия) или акупунктура могут быть включены в стратегию антиноцицептивной терапии [52].

В 2017 г. были опубликованы клинические рекомендации по ДПН Американской диабетологической ассоциации (ADA) [35]. Следует отметить, что официально для лечения болевой ДПН Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (The Food and Drug Administration (FDA)) зарегистрированы лишь 2 препарата, а именно прегабалин и дулоксетин, они же, соответственно, рекомендованы как препараты первой линии в лечении болевой ДПН (A) [35]. Габапентин может также рассматриваться как препарат первой линии, при этом должны приниматься во внимание социально-экономический статус пациента, сопутствующие заболевания, низкий риск привыкания к препарату и потенциальные лекарственные взаимодействия (B) [35]. С учетом большого числа осложнений применение опиатов, включая трамадол и тапентадол, должно быть ограниченным. Они не должны рассматриваться в качестве средств первой или второй линии терапии (E) [35].

Выбор препарата осуществляется с учетом не только его эффективности, безопасности и переносимости, но и экономических аспектов, ведь речь идет о достаточно длительной терапии (табл. 2). Габапентин является одним из наиболее используемых препаратов и имеет адекватное соотношение эффективности и безопасности [37]. Габапентин достоверно уменьшает выраженную болевую симптоматику как минимум у трети пациентов с нейропатической болью. Препарат характеризуется хорошей переносимостью в сравнении с другими антиноцицептивными средствами, низким риском привыкания, отсутствием лекарственных взаимодействий, гепатотоксичности и кардиотоксичности. Нежелательные явления достаточно часты, но хорошо переносятся. Габапентин положительно влияет на качество сна и качество жизни пациентов с болевой ДПН. Рекомендованная доза для оценки эффективности – 1200–1800 мг/сут, рекомендуемая терапевтическая доза для большинства пациентов с болевой ДПН – 900–2400 мг/сут (максимум 3600 мг/сут) [31, 44]. Качественные дженерики габапентина (Конвалис) имеют фармакоэкономическую привлекательность.

В рекомендациях DDG в качестве препарата выбора предлагается тиоктовая кислота [52]. Если применение тиоктовой кислоты рассматривается для лечения болевой ДПН, то в первую очередь интересует ее антиноцицептивный потенциал. Метаанализ фармакологического лечения болевой ДПН, включивший 58 РКИ с применением 29 препаратов (11 883 пациентов), продемонстриро-

● **Таблица 2.** Сравнение препаратов первой линии для лечения основных видов нейропатической боли [16]

● **Table 2.** Comparison of first-line drugs for the treatment of major types of neuropathic pain [16]

Препарат	Габапентин	Прегабалин	Амитриптилин	Дулоксетин
Особенности	Дозозависимая эффективность	Дозозависимая эффективность	Дозозависимая эффективность. Нортриптилин и десипрамин лучше переносятся	Для улучшения переносимости возможна титрация
Побочные эффекты	Головокружение, периферические отеки, повышение веса, астения, головная боль, сухость во рту	Профиль сходен с габапентином. Риск злоупотреблений	Часто возникают побочные эффекты, тяжело переносятся. Кардиотоксичность, повышение веса. С осторожностью: пожилой возраст, заболевания ССС (АГ, ХСН и др.)	Тошнота, сонливость, сухость во рту, головокружение. Гепатотоксичность. Повышение гликемии. Риск лекарственных взаимодействий
NNT [95% ДИ]	6,3 [5,0–8,3]	7,7 [6,5–9,4]	3,6 [3,0–4,4]	6,4 [5,2–8,4]
NNH [95% ДИ]	25,6 [15,3–78,6]	13,9 [11,6–17,4]	13,4 [9,3–24,4]	11,8 [9,5–15,2]
Влияние на качество жизни	+	+	-	+
Доступная цена	+	-	++	-
Лекарственные взаимодействия	-	-	+	+

вал максимальную эффективность тиоктовой кислоты (при пероральном назначении) в сравнении с 15 анальгетиками для 50% облегчения боли (RR = 2,25 (CI: 1,51–3,00)) [32, 41]. Ряд экспертов указывают, что тиоктовая кислота (при в/в введении) является единственным средством патогенетической терапии с подтвержденной эффективностью в нескольких рандомизированных контролируемых исследованиях и в метаанализе (уровень рекомендаций А) [43, 45]. В 2017 г. IDF опубликовала клинические рекомендации по лечению СДС, где, в частности, указано, что, по существующим данным, тиоктовая кислота, вводимая внутривенно, применяется для лечения ДПН, однако не является универсально доступным агентом [24]. Споры относительно применения тиоктовой кислоты при ДПН во многом обусловлены отсутствием понимания цели назначения препарата. Действующие на сегодня диагностические критерии ДПН достаточно субъективны, у разных авторов отличаются статистические данные, эффект от лечения ДПН и уровень доказательности применения препаратов патогенетической терапии широко варьирует: Ziegler et al., 1995, level Ib; Reljanovic et al., 1999, level Ib; Ruhnau et al., 1999, level III; Ziegler et al., 1999, level Ib; The Sidney Trial Authors, 2003, level Ib; Ziegler et al., 2004, level Ia; Papanas & D. Ziegler, 2014, level Ia [32, 36, 38, 47–50]. Вопрос длительного (не курсового!) применения тиоктовой кислоты с целью вторичной профилактики ДПН остается открытым, однозначных рекомендаций по этому вопросу на сегодняшний день нет, т. к. количество исследований мало, сроки наблюдения недостаточны, а результаты исследований противоречивы [32, 36, 51, 53]. Если в отношении применения тиоктовой кислоты с целью вторичной профилактики ДПН уровень доказательности не превышает III, то антиноцицептивное действие при болевой ДПН можно считать доказанным.

В клинической практике для лечения болевой ДПН наиболее часто применяется курсовая терапия (в/в введение 600 мг/сут № 10–15 с последующим пероральным приемом 600 мг/сут), реже 1800 мг/сут 2–3 нед. с последующим пероральным приемом 600 мг/сут либо назначение одной дозировки 600 мг/сут перорально. Длительность терапии, как правило, редко превышает 2–3 мес. Первичная внутривенная терапия в сравнении с пероральным приемом имеет лишь одно преимущество, а именно более быстрое снижение выраженности болевой симптоматики – в среднем 2 нед. против 3–5 нед. [19]. Более того, при сравнении конечного результата антиноцицептивной активности разных режимов назначения тиоктовой кислоты (в/в или перорально) не выявляется достоверных различий [12]. Вероятно, в/в старт или большая пероральная дозировка (1800 мг/сут) целесообразны при необходимости более быстрого антиноцицептивного действия, что наиболее актуально для пациентов с выраженной болевой симптоматикой. Также следует учитывать, что в/в терапия экономически более затратна. Назначение пероральной терапии 600 мг/сут обеспечивает отсроченный, но часто сопоставимый антиноцицептивный эффект. Достаточно спорный вопрос – оптимальная длительность терапии тиоктовой кислотой. С учетом сходного антиноцицептивного потенциала тиоктовой кислоты и классических симптоматических антиноцицептивных препаратов целесообразно использование единых рекомендаций по длительности первичного курса лечения, в среднем это 3–6 мес. В случае достижения эффекта возможны отмена и последующее наблюдение пациента, а в случае рецидива – возобновление терапии. Важным моментом является определение эффективности лечения тиоктовой кислотой. Цели лечения болевой ДПН универсальны, и практикующий врач должен ориентироваться на динамику показателя ВАШ на фоне терапии тиоктовой кислотой так же, как и

при назначении любого классического симптоматического препарата. Пациент может считаться нонреспондером на тиоктовую кислоту при отсутствии ответа на в/в введение тиоктовой кислоты (№ 10–15 2–3 нед.), отсутствии ответа на пероральную терапию в дозе 1800 мг/сут – 3–4 нед. или отсутствии ответа на пероральную терапию АЛК в дозе 600 мг/сут в течение 3–5 нед. [12, 19, 23]. Интересны результаты исследования Agathos et al. [8], в котором было показано, что терапия тиоктовой кислотой в дозе 600 мг/сут перорально в течение 40 дней сопровождается значимым ослаблением симптоматики по основным шкалам (Neuropathy Symptom Score (NSS), Subjective Peripheral Neuropathy Screen Questionnaire (SPNSQ) и улучшением показателей качества жизни по целому ряду показателей (Brief Pain Inventory (BPI), Neuropathic Pain Symptom Inventory (NPSI) and Sheehan Disability Scale (SDS)). Также следует отметить, что тиоктовая кислота имеет лучший профиль безопасности и экономическую привлекательность (меньшее число визитов, стоимость лечения) при сопоставимой антиноцицептивной активности.

Еще один насущный и во многом спорный вопрос – это применение витаминов группы В при ДПН. Роль витаминных комплексных препаратов в лечении больных с ДПН в настоящее время окончательно не определена. Из проведенных исследований можно сделать вывод о потенциальной антиноцицептивной активности нейротропных комплексов витаминов группы В [22, 43] при, вероятно, отсутствии какого-либо патогенетического влияния, в частности отсутствия влияния на нервную проводимость даже при длительном приеме [18]. В настоящее время опубликовано несколько работ, подтверждающих потенциальную эффективность комплекса витаминов В с габапентином и прегабалином [26, 30]. Проведенное нами пилотное исследование показало, что назначение комплекса витаминов группы В (Комбилипен табс) у пациентов – нонреспондеров на габапентин сопровождается дополнительным значимым снижением выраженности нейропатической боли [7]. Ряд авторов высказывают предположение о возможности комбинации витаминов группы В с симптоматическими препаратами, особенно в группах нонреспондеров на монотерапию последними. В частности, в рекомендациях Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ) 2018 г. сказано, что витамины группы В могут рассматриваться как средства дополнительной терапии, позволяющие усилить действие препаратов первой линии лечения нейропатической боли (сила рекомендаций В, класс доказательности III) [1].

Альгетические комбинации рекомендуются только в том случае, если они индивидуально повышают эффективность и/или имеют низкий риск за счет снижения доз отдельных компонентов. Вещества из одного класса не должны сочетаться друг с другом. Психотропные препараты без альгетической активности не рекомендованы для терапии боли [52]. Наиболее часто необходимость комбинированной терапии возникает у пациентов, имеющих изначально ВАШ > 70 мм, длительно существующую болевую симптоматику (более 1 года), негативный лекар-

КОМБИЛИПЕН® КОМБИЛИПЕН® ТАБС

НАДЕЖНАЯ ЗАЩИТА НЕРВНОГО ВОЛОКНА



НЕЙРОТРОПНЫЕ ВИТАМИНЫ В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ следующих заболеваний:

- моно- и полинейропатий различного генеза
- дорсалгий • плексопатий • люмбоишиалгии
- корешкового синдрома, вызванного дегенеративными изменениями позвоночника

- Направленное нейротропное действие
- Оптимальные разовые и суточные дозировки
- Доступная стоимость за упаковку и курс лечения

Форма выпуска:

раствор для инъекций по 2 мл №5, №10;
таблетки п/о №30, №60

Реклама

Фармстандарт
www.pharmst.ru

● **Таблица 3.** Факторы риска ДПН [33]● **Table 3.** DPN risk factors [33]

Фактор риска	Связь
Длительность СД	+++
Гипергликемия	+++
Вариабельность гликемии	+
Предиабет	++
Возраст	+++
Рост	++
Гипертензия	++
Дислипидемия	+
Курение	+
Ожирение	++
Метаболический синдром	++
Инсулинорезистентность	+
Алкоголь	+
Гипоинсулинемия	+
Окислительный стресс	++
Активация тромбоцитов	+
Дефицит витамина D	++
Генетические факторы	++
Субклиническое воспаление	++
Низкая физическая активность	++
Патология факторов роста	+

ственный анамнез в отношении нейропатической боли и сочетание нескольких этиологических факторов развития полинейропатии. Помимо фармакологической терапии в лечении болевой ДПН используются когнитивно-пове-

денческая терапия, транскраниальная магнитная стимуляция, методы хирургической нейростимуляции, транскраниальная электронейростимуляция, терапия нарушений сна, тревоги и депрессии при их наличии [1].

Очень спорный и дискутируемый вопрос – вопрос первичной профилактики ДПН. Так, 71% респондентов отводят ведущую роль именно фармакотерапии [6], хотя в настоящее время практически отсутствует какая-либо серьезная доказательная база и, соответственно, официальные показания к использованию в качестве средств первичной профилактики ДПН практически для всех применяемых для лечения полинейропатии препаратов. Первичная профилактика возможна при достижении нормогликемии, желательно с первых дней постановки диагноза СД [13–15] и коррекции основных факторов риска развития ДПН (табл. 3): коррекция дислипидемии, лечение гипертензии, отказ от курения и употребления алкоголя, соблюдение режима физической активности [17, 29, 40]. Адекватный гликемический контроль является не только основой для снижения риска развития и прогрессии ДПН, но и предиктором эффективности терапии нейропатической боли.

Важно осознавать цели терапии и пути их реализации. Профилактика и терапевтическая стратегия должны быть индивидуализированными, носить дифференцированный характер, учитывать экономические аспекты, клинические и психосоциальные особенности пациента.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

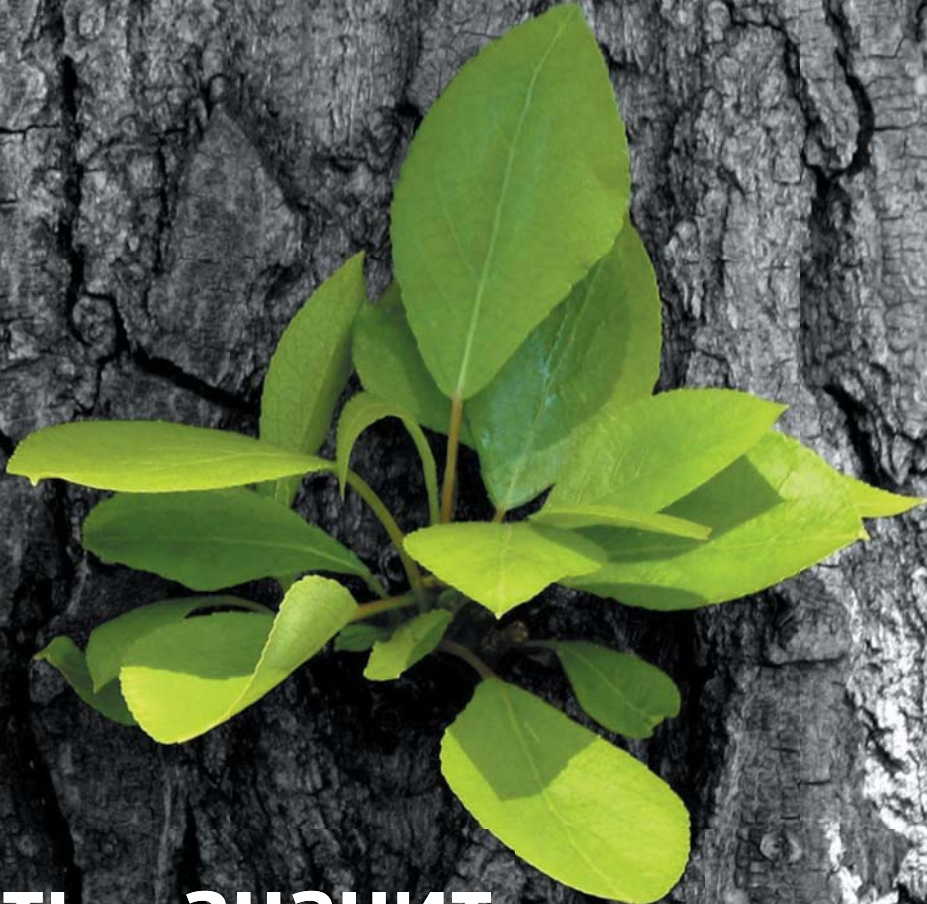
ДПН является самым частым осложнением СД, ее скрининг целесообразен не только при установленном диагнозе СД, но и при предиабете. Цели лечения должны быть индивидуализированными и обсуждаться с пациентом до и во время терапии, чтобы предотвратить чрезмерно амбициозные ожидания. Выбор препарата для лечения болевой ДПН зависит от эффективности, профиля безопасности данной конкретной лекарственной субстанции и существующей или потенциальной коморбидной патологии.



Поступила/Received 07.02.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л. и соавт. Невропатическая боль. Клинические рекомендации по диагностике и лечению. РОИБ. М., 2018:1-88. [Davydov O.S., Yakhno N.N., Kukushkin M.L., et al. Neuropathic pain. Clinical guidelines for diagnosis and treatment. Russian Association for the Study of Pain M., 2018: 1-88.] (In Russ).
2. Дедов И.И., Омеляновский В.В., Шестакова М.В., Авксентьева М.В., Игнатьева В.И. Сахарный диабет как экономическая проблема в Российской Федерации. *Сахарный диабет*. 2016;19(1):30-43. [Dedov I.I., Omelyanovsky V.V., Shestakova M.V., Avksentyeva M.V., Ignatieva V.I. Diabetes mellitus as an economic problem in the Russian Federation. *Sakharnyy Diabet*. 2016;19(1):30-43.] (In Russ).
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным Федерального регистра сахарного диабета. *Сахарный диабет*. 2017;20 (1):13-41. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Vikulova O.K. Epidemiology of diabetes in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal Register of Diabetes. *Sakharnyy Diabet*. 2017;20(1):13-41.] (In Russ).
4. 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. [Dedov I.I., Shestakova M.V., Galstyan G.R. Prevalence of type 2 diabetes in the adult population of Russia (NATION study). *Sakharnyy Diabet*. 2016;19(2):104-112.] (In Russ).
5. Мельниченко Г.А., Яхно Н.Н., Мартынов А.И. и соавт. Диагностика и рациональная терапия болевой диабетической периферической нейропатии. Междисциплинарный консенсус экспертов (PHMOT, РАЭ, РОИБ). *Терапия*. 2018;3:12-38. [Melnichenko G.A., Yakhno N.N., Martynov A.I., et al. Diagnosis and rational therapy of painful diabetic peripheral neuropathy. Interdisciplinary consensus of experts (PHMOT, RAE, ROIB). *Terapiya*. 2018;3:12-38.] (In Russ).
6. Храмылин В.Н. Актуальные вопросы ведения пациентов с диабетической полинейропатией. *Consilium medicum*. 2016;18(9):92-97. [Khramilin V.N. Top challenges affecting the management of patients with diabetic poly-



**Жить - значит
чувствовать!**

ОКТОЛИПЕН®
ТИОКТОВАЯ КИСЛОТА

**Физиологический антиоксидант
для патогенетического лечения нейропатии**

- Восстанавливает функцию нерва
- Уменьшает симптомы неврологического дефицита



3 формы выпуска:

- капсулы 300 мг №30
- таблетки 600 мг №30
- концентрат для приготовления раствора для инфузий 300 мг/10 мл в ампулах №10

- neuropathy. *Consilium medicum*. 2016;18(9):92-97.] (In Russ).
7. Храмилин В.Н., Андреева В.А., Демидова И.Ю. Комбинированная терапия диабетической полинейропатии: результаты пилотного исследования. *Фарматека*. 2014;16(289):48-53. [Khramilin V.N., Andreeva V.A., Demidova I.Yu. Combined therapy of diabetic polyneuropathy: results of a pilot study. *Pharmateca*. 2014;16(289):48-53.] (In Russ).
 8. Agathos et al. Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *Journal of International Medical Research*. 2018;46(5):1779-1790.
 9. Boulton A.J.M., Vileikyte L., Painful Diabetic Neuropathy in Clinical Practice, Springer London, 2011. ISBN 978-0-85729-487-6. doi: 10.1007/978-0-85729-488-3_3.
 10. Bril V. et al. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines. Neuropathy. *Can J Diabetes*. 2013;37:S142-S144.
 11. Bril V., England J., Franklin G.M. et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. Report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation. *Neurology*. 2011 May 17;76(20):1758-1765.
 12. Çakici N., Fakkal T.M., van Neck J.W., Verhagen A.P., Coert J.H. Systematic review of treatments for diabetic peripheral neuropathy. *Diabet Med*. 2016 Nov;33(11):1466-1476.
 13. Callaghan B.C., Little A.A., Feldman E.L., Hughes R.A.C. Enhanced glucose control for preventing and treating diabetic neuropathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2012;6:CD007543. doi: 10.1002/14651858.CD007543.pub2.
 14. DCCT (The Diabetes Control and Complications Trial Research Group). The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329:977-986.
 15. DCCT Research Group: The effect of intensive diabetes therapy on the development and progression of neuropathy. *Ann Int Med*. 1995;122:561-568.
 16. Finnerup N.B., Attal N. et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015;16:73.
 17. Franklin G.M., Shetterly S.M., Cohen J.A., Baxter J., Hamman R.F. Risk factors for distal symmetric neuropathy in NIDDM. *Diabetes Care*. 1994;17:1172-1177.
 18. Fraser D.A., Diep L.M., Hovden I.A., Nilsen K.B., Sveen K.A., Seljelot I., Hanssen K.F. *Diabetes Care*. 2012 May;35(5):1095-1097. Epub 2012 Mar 23.
 19. Gerritse S. Mijnhout, Boudewijn J. Kollen, Alaa Alkhalaf, Nanno Kleefstra and Henk J.G. Bilo. Alpha Lipoic Acid for Symptomatic Peripheral Neuropathy in Patients with Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Endocrinology*. 2012; Article ID 456279. doi:10.1155/2012/456279.
 20. Gibbons C.H., Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain*. 2015 Jan;138(1):43-52.
 21. Gibbons C.H. Treatment-Induced Neuropathy of Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2017 Oct 24;17(12):127.
 22. Haupt E., Ledermann H., Köpcke W. Benfotiamine in the treatment of diabetic polyneuropathy—a three-week randomized, controlled pilot study (BEDIP study). *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2005 Feb;43(2):71-77.
 23. Garcia-Alcala H. et al. Treatment with -Lipoic Acid over 16 Weeks in Type 2 Diabetic Patients with Symptomatic Polyneuropathy Who Responded to Initial 4-Week High-Dose Loading. *Journal of Diabetes Research*. 2015; Article ID 189857. Published online 2015 Aug 4. doi: 10.1155/2015/189857.
 24. International Diabetes Federation Clinical Practice Recommendations on the Diabetic Foot. 2017. <https://www.idf.org/54-our-activities/222-idf-clinical-practice-recommendations-on-the-diabetic-foot.html>.
 25. International diabetes federation, diabetes atlas, seventh edition, 2017. Available at <http://www.diabetesatlas.org/>.
 26. Jacobs A.M., Cheng D. Addition of Metanx in pregabalin partial responders for painful diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes Mellitus* 2013;3(3):134-138.
 27. Lechleitner M. et al. Diabetische Neuropathie. *Wiener klinische Wochenschrift*. 2016;128(2):73-79.
 28. Lee C.C. et al. Peripheral Neuropathy and Nerve Dysfunction in Individuals at High Risk for Type 2 Diabetes: The PROMISE Cohort. *Diabetes Care*. 2015 Feb; dc142585.
 29. Maser R.E., Steenkiste A.R., Dorman J.S., Nielsen V.K. et al. Epidemiological correlates of diabetic neuropathy: report from Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes*. 1989;38:1456-1461.
 30. Medina-Santillán R., Morales-Franco G., Espinoza-Raya J., Granados-Soto V., Reyes-García G. Treatment of Diabetic Neuropathic Pain with Gabapentin Alone or Combined with Vitamin B Complex. Preliminary Results. *Proc. West. Pharmacol. Soc*. 2004;47:109-112.
 31. Moore R.A. et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Apr 27;4.
 32. Papanas N. & Ziegler D. Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert Opin. Pharmacother*. 2014;15(18):2721-2731.
 33. Papanas N. and Ziegler D. Risk Factors and Comorbidities in Diabetic Neuropathy: An Update 2015. *Rev Diabet Stud*. 2015;12:48-62.
 34. Perumbalath A., Czanner G., Brown E., Cuthbertson D.J., Malik R.A., Alam U. Neurodiab 2018. 28th ANNUAL MEETING OF THE DIABETIC NEUROPATHY STUDY GROUP OF THE EUROPEAN ASSOCIATION FOR THE STUDY OF DIABETES (EASD). Program and abstract book. The prevalence of peripheral neuropathy in prediabetes: a systematic review and metaanalysis. O36. <http://www.neurodiab2018>.
 35. Pop-Busui R. et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2017;40:136-154.
 36. Reljanovic M., Reichel G., Rett K., et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicentre randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Free Radic Res*. 1999;31:171-179.
 37. Rudroju Neelima et al. Comparative Efficacy and Safety of Six Antidepressants and Anticonvulsants in Painful Diabetic Neuropathy: A Network Meta-analysis. *Pain Physician*. 2013;16:E705-E714.
 38. Ruhnau K.J., Meissner H.P., Finn J.R. et al. Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med*. 1999;16:1040-1043.
 39. Shafina Sachedina, Cory Toth. Association of comorbidities with increasing severity of peripheral neuropathy in diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2013 August 15;4(4):135-144.
 40. Singleton R.J., Smith A.G., Marcus R.L. Exercise as Therapy for Diabetic and Prediabetic Neuropathy. *Curr Diab Rep*. 2015;15:120.
 41. Snedecor S.J., Sudharshan L., Cappelleri J.C. et al. Systematic review and meta-analysis of pharmacological therapies for painful diabetic peripheral neuropathy. *Pain Pract*. 2014;14:167-84.
 42. Spijkerman A.M., Dekker J.M., Nijpels G. et al. Microvascular complications at time of diagnosis of type 2 diabetes are similar among diabetic patients detected by targeted screening and patients newly diagnosed in general practice: the hoorn screening study. *Diabetes Care*. 2003 Sep;26(9):2604-8.
 43. Stracke H., Gaus W., Achenbach U., Federlin K., Bretze R.G. Benfotiamine in Diabetic Polyneuropathy (BENDIP): Results of a Randomised, Double Blind, Placebo-controlled Clinical Study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2008;116(10):600-605.
 44. Tesfaye S. et al. Diabetic Neuropathies: Update on Definitions, Diagnostic Criteria, Estimation of Severity, and Treatments. *Diabetes Care*. 2010;33:2285-2293.
 45. Varkonyi et al. Combination Therapy in Diabetic Neuropathy. *Diabetes, Stoffwechsel und Herz*. 2016;25:163-170.
 46. Vinik A.I., Casellini C.M. Guidelines in the management of diabetic nerve pain. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2013;6:57-78.
 47. Ziegler D., Ametov A., Barinov A. et al. Oral Treatment With α -Lipoic Acid Improves Symptomatic Diabetic Polyneuropathy (The SYDNEY 2 trial). *Diabetes Care*. 2006;29:2365-2370.
 48. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). *Diabetologia*. 1995;38:1425-1433.
 49. Ziegler D., Hanefeld M., Ruhnau K.J. et al. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. *Diabetes Care*. 1999;22:1296-1301.
 50. Ziegler D., Nowak H., Kempler P., Vargha P., Low P.A. Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant α -lipoic acid: a meta-analysis. *Diabetic Medicine*. 2004;21:114-121.
 51. Ziegler D. et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial. *Diabetes Care*. 2011 Sep;34(9):2054-60.
 52. Ziegler D., Keller J., Maier C., Pannek J. DDG Praxis empfehlungen. Diabetische Neuropathie. *Diabetologia*. 2017;12(Suppl. 2):S101-S114.
 53. Ziegler D., Low P.A., Freeman R., Tritschler H., Vinik A.I. Predictors of improvement and progression of diabetic polyneuropathy following treatment with α -lipoic acid for 4 years in the NATHAN 1 trial. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2016;30:350-356.



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

НА ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ
РЫНКЕ РОССИИ
С 1995 ГОДА

- Печатные издания для всех участников фармрынка
- Комплексная рекламная поддержка клиентов
- Организация и проведение мероприятий
- Разработка информационных материалов для коммуникационных программ
- Разработка AR и VR в обучающих и POS-материалах



Реклама

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!

Тел.: 8 495 780 3425 • remedium@remedium.ru • www.remedium.ru

10-летний риск переломов (FRAX®), минеральная плотность кости и трабекулярный костный индекс у женщин с сахарным диабетом 2-го типа

Е.С. МАЗУРЕНКО^{1,2}, О.Д. РЫМАР¹, Л.В. ЩЕРБАКОВА¹, Ю.В. ХРАПОВА², М.П. ИСАЕВА³, И.В. МУНЦ⁴, J. HUBACEK⁵, М. БОБАК⁶, С.К. МАЛЮТИНА^{1,4}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»: 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1. – ² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17. – ³ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»: 630090, г. Новосибирск, ул. Пирогова, д. 2. – ⁴ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52. – ⁵ Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague Czech Republic. – ⁶ University College London, United Kingdom

Информация об авторах:

Мазуренко Елена Сергеевна – аспирант Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; врач-эндокринолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(952) 945-72-11, e-mail: poltorackayaes@gmail.com

Рымар Оксана Дмитриевна – д.м.н., ведущий научный сотрудник, заведующая лабораторией клинко-популяционных и профилактических исследований терапевтических и эндокринных заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской

академии наук»; тел.: +7(383) 267-97-55; e-mail: orymar23@gmail.com

Щербакова Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; тел.: +7(383) 267-97-55; e-mail: 9584792@mail.ru

Храпова Юлия Викторовна – к.м.н., врач лучевой диагностики Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(383) 373-32-01; e-mail: JHrapova@niito.ru

Исаева Мария Петровна – студентка Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»; тел.: +7(913) 777-30-20; e-mail: marysia1996@yandex.ru

Мунц Инна Викторовна – аспирант Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(923) 223-55-04; e-mail: healy@mail.ru

Hubacek Jaroslav A. – PhD, DSc, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague Czech Republic; e-mail: jahb@ikem.cz

Bobak Martin – MD, PhD, Professor of Epidemiology, Deputy Head, Department of Epidemiology & Public Health, University College London, 1-19 Torrington Place, London UK, e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

Малютина Софья Константиновна – д.м.н., профессор, руководитель лаборатории этиопатогенеза и клиники внутренних заболеваний Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; тел.: +7(383) 267-97-55; e-mail: smalyutina@hotmail.com

РЕЗЮМЕ

Цель исследования – оценить 10-летний риск переломов (FRAX®) с учетом показателей минеральной плотности кости (МПК), трабекулярного костного индекса (ТКИ) в популяционной выборке женщин старше 55 лет с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. Исследование проведено на материале популяционной когорты международного проекта HAPIEE (Новосибирск). Дизайн исследования – «случай – контроль». Сформированы случайные группы женщин 55–84 лет с СД2 и без него в комбинации с наличием или отсутствием переломов в анамнезе (n = 103, 4 группы). Всем лицам проведены стандартизованное анкетирование, антропометрия, денситометрия (двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, ДРА), определение ТКИ и риска переломов по шкале FRAX®.

Результаты. Женщины с СД2, указавшие на перелом в анамнезе (группа 1), имели более низкие показатели Т-критерия в шейке бедра, чем женщины с СД2 без перелома (группа 2), p = 0,039. Однако история перелома в анамнезе у женщин с СД2 сопровождалась большими значениями Т-критерия (на 0,3–0,5 SD) в позвонках и бедрах в сравнении с женщинами без СД (группа 3). Мы не получили достоверной разницы по параметру ТКИ между всеми 4 обследованными группами. Также мы не нашли различий по риску повторных переломов среди женщин с СД2 и без него при помощи FRAX® без учета денситометрии и FRAX® с поправкой на ТКИ (p = 0,841, p = 0,094 соответственно). В группе 1 с СД2 и переломами риск по FRAX с учетом Т-критерия был ниже, чем в группе 3 без СД с переломами (p = 0,034 – для основных переломов, p = 0,002 – для бедра).

Заключение. В обследованных популяционных группах «случай – контроль» женщины 55–84 лет с СД2 и переломами в анамнезе имеют более высокие значения МПК, ниже риск переломов по FRAX® с учетом ДРА и не отличаются значимо по ТКИ по сравнению с женщинами с переломами без СД2. Полученные данные отражают сложности в диагностике и необходимость поиска дополнительных методов ранней диагностики повышенного риска переломов у пациентов с СД2.

Ключевые слова: сахарный диабет, остеопороз, FRAX, трабекулярный костный индекс, денситометрия

Для цитирования: Мазуренко Е.С., Рымар О.Д., Щербакова Л.В., Храпова Ю.В., Исаева М.П., Мунц И.В., Hubacek J., Bobak M., Малютина С.К. 10-летний риск переломов (FRAX®), минеральная плотность кости и трабекулярный костный индекс у женщин с сахарным диабетом 2-го типа. *Медицинский совет*. 2019; 4: 62-68. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-62-68>.

Финансирование: базовый проект HAPIEE поддержан грантом Wellcome Trust (WT081081AIA). Настоящее исследование поддержано грантами РФФИ №14-45-0030-П, РФФИ №19-013-00954 и бюджетом РАН (0324-2018-0001).

Благодарности: авторы выражают благодарность компании Medimaps (France) за предоставление бесплатной версии программы TBS iNsight TM, а также Dr. Pikhart H., Dr. Peasey A., Dr. Stefler D., Dr. M. Holmes за ценные советы при планировании исследования и рекомендации по оформлению статьи.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

10-year fracture risk (FRAX®), mineral bone density and trabecular bone index

IN WOMEN WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Elena S. MAZURENKO^{1,2}, Oksana D. RYMAR¹, Liliya V. SCHERBAKOVA¹, Yulia V. KHRAPOVA², Maria P. ISAYEVA³, Inna V. MUNTSA⁴, Jaroslav HUBACEK⁵, Martin BOBAC⁶, Sofia K. MALUTINA^{1,4}

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»: 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov Street, 175/1. – ² Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Ya. L. Tsvyann» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 630091, Russia, Novosibirsk, Frunze St., 17. – ³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk National Research State University»: 630090, Novosibirsk, Pirogova St., 2. – ⁴ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospekt, 52. – ⁵ Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague Czech Republic. – ⁶ University College London, United Kingdom

Author credentials:

Mazurenko Elena Sergeevna – postgraduate student at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; endocrinologist at the Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Ya. L. Civan» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(952) 945-72-11, e-mail: poltorackayaes@gmail.com

Rymar Oksana Dmitrievna – Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher, Head of the Laboratory for Clinical, Population and Preventive Research of Therapeutic and Endocrine Diseases at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»;

tel.: +7(383) 267-97-55;

e-mail: orymar23@gmail.com

Scherbakova Liliya Valeryevna – Senior Researcher of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; tel: +7(383) 267-97-55; e-mail: 9584792@mail.ru

Khrapova Yulia Viktorovna – Cand. of Sci. (Med), Radiation Diagnostics Doctor of the Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Ya. L. Civan» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(383) 373-32-01; e-mail: JHrapova@niito.ru

Isaeva Maria Petrovna – student of the Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk National Research State University»; tel: +7(913) 777-30-20; e-mail: marysia1996@yandex.ru

Munts Inna Viktorovna – postgraduate stu-

dent of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(923) 223-55-04; e-mail: healy@mail.ru

Hubacek Jaroslav A. – PhD, DSc, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague Czech Republic; e-mail: jahb@ikem.cz

Bobak Martin – MD, PhD, Professor of Epidemiology, Deputy Head, Department of Epidemiology & Public Health, University College London, 1-19 Torrington Place, London UK, e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

Malyutina Sofia Konstantinovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Head of the Laboratory of Etiopathogenesis and Clinic of Internal Diseases at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, a branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center «Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; tel: +7(383) 267-97-55; e-mail: smalyutina@hotmail.com

ABSTRACT

The aim of the study was to assess the 10-year risk of fractures (FRAX®), taking into account the values of bone mineral density (BMD) and trabecular bone index (TBI) in a population sample of women over 55 years of age with type 2 diabetes mellitus (DM2).

Materials and methods. The study was carried out on the material of the population cohort of the international project HAPIEE (Novosibirsk). The design of the study is «case-control». Random groups of women aged 55–84 with and without DM2 were formed in combination with the presence or absence of fractures in the history (n = 103, group 4). Standardized questionnaires, anthropometry, densitometry (dual energy X-ray absorptiometry, DEXA), TBI and FRAX® fracture risk determination were performed on all people.

Results. Women with DM2 who reported a history fracture (group 1) had lower T-criteria in the femoral neck than women with DM2 without fracture (group 2), p = 0.039. However, the history of fracture in women with DM2 was accompanied by higher T-criteria values (by 0.3–0.5 SD) in the vertebrae and hips compared to women without DM (group 3). We did not get a significant difference in the TBI parameter between all 4 groups studied. We also found no difference in the risk of repeated fracture among women with and without DM2 using FRAX® without densitometry and TBI-adjusted FRAX® (p = 0.841, p = 0.094, respectively). In group 1 with DM2 and fractures, the risk for FRAX with T-test was lower than in group 3 without DM with fractures (p = 0.034 for the main fractures, p = 0.002 for the hip).

Conclusion. In the studied population groups «case-control» of women aged 55–84 years with diabetes mellitus and fractures in their history, the risk of FRAX® fractures is lower with regard to DEXA and does not differ significantly in terms of TBI in comparison with women without DM2 fractures. The data obtained reflect the difficulties in diagnostics and the need to search for additional methods of early diagnosis of increased risk of fractures in patients with DM2.

Keywords: diabetes mellitus, osteoporosis, FRAX, trabecular bone index, densitometry

For citing: Mazurenko E.S., Rymar O.D., Scherbakova L.V., Khrapova Yu.V., Isayeva M.P., Munts I.V., Hubacek J., Bobak M., Malutina S.K. 10-year fracture risk (FRAX®), mineral bone density and trabecular bone index in women with type 2 diabetes mellitus. *Meditinsky Sovet*. 2019; 4: 62–68. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-62-68>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Снижение костной и мышечной массы усиливается с возрастом и представляет собой угрозу потери независимости в пожилом и старческом возрасте. Выявление лиц с повышенным риском переломов основано на показателях минеральной плотности кости (МПК), используемых отдельно или в составе алгоритма оценки 10-летнего риска переломов (FRAX®) [1]. У женщин особенно ускоренное снижение МПК (на 1–2% в год) наблюдается в период перименопаузы. В то время как большинство женщин в возрасте до 50 лет имеют нормальную МПК, к 80 годам 27% имеют остеопению, а 70% – остеопоротические значения МПК при исследовании области бедра, поясничного отдела позвоночника или предплечья [2]. Поскольку СД2 связан с более высокой МПК и, как это ни парадоксально, с повышенным риском перелома, существует опасение, что предлагаемые методы для прогнозирования переломов не могут адекватно работать у данной категории больных [3].

Цель: оценить 10-летний риск переломов (FRAX®) с учетом показателей минеральной плотности кости, трабекулярного костного индекса (ТКИ) в популяционной выборке женщин старше 55 лет с сахарным диабетом 2-го типа (СД2).

Материалы и методы. Исследование проведено на материале популяционной когорты международного проекта HAPIEE в Новосибирске. В настоящей работе использован дизайн «случай – контроль». Набор в исследование осуществлялся в 2017–2018 гг. В исследование включены женщины в постменопаузе в возрасте 55–84 лет с СД2 и без него, указавшие на низкоэнергетический перелом в анамнезе или без перелома. Сформированы 4 группы, парные по возрасту и близкие по объему: группа 1 – женщины с СД2 и переломом в анамнезе, группа 2 – СД2 без перелома, группа 3 – без СД2 с переломом в анамнезе, группа 4 (контроль) – без СД и без перелома. При оценке показателей денситометрии и FRAX® исключались лица, имеющие вес более 120 кг, принимающие антиостеопоротическую терапию.

С помощью стандартизованных опросников оценивали наличие СД2 и его лечение, других хронических неинфекционных заболеваний и их факторов риска, анамнестические данные, социально-демографические факторы. В том числе собирали информацию о наличии низкоэнергетических переломов в течение жизни (кроме костей черепа, пальцев) и других факторах риска переломов, включенных в шкалу FRAX. СД2 определяли по медицинской истории установленного СД2 с фактом лечения. Низкоэнергетический перелом устанавливался по данным анамнеза, если он произошел при падении с высоты собственного роста, либо самопроизвольно при наличии рентгенологического подтверждения. Проводили антропометрические измерения: рост, вес, с расчетом индекса массы тела по формуле: $\text{ИМТ (кг/м}^2\text{)} = \text{масса тела (кг)} / \text{рост}^2 \text{ (м}^2\text{)}$.

Биохимическое исследование глюкозы крови выполнено в лаборатории клинической биохимии НИИТПМ –

филиале ИЦиГ СО РАН, стандартизованной по внутреннему и внешнему федеральному контролю качества. Для биохимического исследования кровь брали из локтевой вены вакутейнером в положении сидя, натощак. После центрифугирования сыворотку хранили в низкотемпературной камере (-70°C).

Двухэнергетическую рентгеновскую абсорбциометрию (ДРА, DXA) проводили на базе ФГБУ «ННИИТО им. Я.Л.Цивьяна» Минздрава России на денситометре Hologic Discovery A (Hologic, Inc., США). Измерение МПК и Т-критерия осуществляли в 4 областях скелета (дистальный отдел предплечья недоминантной руки, бедренная кость справа и слева, поясничный отдел позвоночника (L1–L4)). Согласно критериям ВОЗ для женщин в постменопаузе остеопороз устанавливался при Т-критерии менее $-2,5$ в шейке бедра, во всей бедренной кости либо в позвоночнике на уровне L1–L4, остеопения при Т-критерии менее -1 , но более $-2,5$ [4, 5]. По результатам денситометрии всем обследуемым был определен ТКИ при помощи программного обеспечения TBS iNsight software v3.0.2.0 Medimaps, Merignac, France (<https://www.medimapsgroup.com>). В обследованных группах проведена оценка индивидуальной 10-летней вероятности низкотравматических переломов при помощи алгоритма FRAX® (<https://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.aspx?country=13>) без учета денситометрии, а также с поправкой на Т-критерий по шейке бедра и ТКИ.

Статистический анализ материала проводился с использованием программы SPSS (v.13.0). Статистическую значимость различий средних показателей оценивали по критерию Стьюдента (t) для нормально распределенных признаков. Для определения статистической значимости различий качественных признаков применяли метод Пирсона (χ^2). Сравнение двух независимых групп по количественным признакам с ненормальным распределением произведено с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни. Полученные данные в *таблицах 1–3* и тексте представлены как абсолютные и относительные величины (n, %), а также как ($M \pm \sigma$), где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение, а также как Me (25%; 75%), где Me – медиана (50%), 25%; 75% – межквартильный размах. Различия рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в анализ включены 103 женщины (средний возраст $71,4 \pm 6,1$ лет). Из них 52 женщины имели СД2: группа 1 – с указанием на низкоэнергетический перелом в анамнезе (n = 25), группа 2 – без перелома (n = 27). Без СД включена 51 женщина: группа 3 – с переломом (n = 26), группа 4 – контрольная без переломов (n = 25). Характеристика групп представлена в *таблице 1*. Женщины с СД2 в группах с переломами и без переломов (группы 1 и 2) не различались по уровню гликемии ($p = 0,681$) и длительности менопаузы ($p = 0,214$), однако длительность СД2 была больше у женщин с переломами ($p = 0,028$). В структуре терапии СД2 выделяли следующие

категории: регулярно получали пероральные сахароснижающие препараты (ПССП) (метформин, препараты из группы сульфонилмочевины, и-ДПП4 и комбинированную таблетированную сахароснижающую терапию) 32,0% женщин с переломом и 37% без переломов ($p = 0,705$), нерегулярно проводили терапию ПССП или не лечились 68 и 51,9% женщин соответственно ($p = 0,241$), инсулинотерапию проводили 7,4% лиц с СД2 без истории переломов. По локализации переломов мы не выявили значимых различий у лиц с СД2 и без него. Частота повторных переломов у женщин с СД2 и без него не различалась ($p = 0,829$) и составила 28,0 и 30,8% соответственно. О диагнозе остеопороза были информированы 24,2% обследованных женщин: они либо не получали антиостеопоротическую терапию совсем или не лечились в течение 2 и более последних лет.

Всем женщинам, прошедшим стандартизованный опрос, проведена ДРА, результаты представлены в таблице 2. Среди обследованных с СД2 женщины с перелом в анамнезе (группа 1) имели значимо более низкие показатели Т-критерия в шейке бедра справа ($p = 0,039$), чем женщины без переломов (группа 2). Однако средние значения Т-критерия у женщин с СД2 и низкоэнергетическими переломами в анамнезе не достигают диагностических значений, характерных для остеопороза. Частота остеопороза по данным денситометрии [5] среди

женщин с СД2 с переломами (группа 1) была выше, чем без переломов (группа 2), не достигая статистической значимости: 36,4 и 16,0% соответственно ($p = 0,148$). Частота остеопороза по данным денситометрии среди женщин без СД также была выше при истории переломов в анамнезе (группа 3), чем без них (группа 4), но статистически недостоверна и составила 42,3 и 24,0% соответственно ($p = 0,172$).

Женщины с СД2 и переломом в анамнезе (группа 1) имеют значимо большие значения Т-критерия ($p = 0,050$) в бедре слева, чем женщины без диабета с переломами (группа 3) (табл. 2). В группах с СД2 и без него, не имеющих переломов в анамнезе (группы 2 и 4), различия по Т-критерию выявлено не было ни в одной из исследуемых областей скелета. По показателям ТКИ мы не нашли различия между всеми 4 обследованными группами.

По данным анкетирования определен 10-летний риск переломов FRAX®. На первом этапе было проведено методологическое сравнение трех вариантов оценки риска будущих переломов у женщин: а) по шкале FRAX® без учета денситометрии, б) с учетом Т-критерия в) и с учетом ТКИ. Среди женщин с СД2 и переломами (группа 1) риск по FRAX® с поправкой на ТКИ и риск с поправкой на ДРА был достоверно ниже для основных переломов ($p = 0,010$, $p = 0,001$ соответственно), чем FRAX®, рассчитанный без учета денситометрии. В группе 2 с СД2 без

● Таблица 1. Характеристика групп женщин

● Table 1. Characteristics of groups of women

Изучаемые характеристики	Группы обследованных					P
	1	2	p ¹⁻²	3	4	p ³⁻⁴
	СД+ перелом + n = 25	СД+ перелом - n = 27		СД- перелом + n = 26	СД- перелом - n = 25	
Возраст, лет	72,0 [70,0; 76,0]	70,1 [67,0; 75,5]	0,468	73,5 [68,0; 76,8]	70,0 [67,0; 73,0]	0,168
Вес, кг	76,3 [65,9; 89,2]	81,9 [65,1; 93,3]	0,346	71,2 [60,1; 82,0]	74,6 [68,6; 79,3]	0,821
Рост, см	155,0 [153,0; 159,0]	156,5 [155,1; 159,7]	0,166	158,0 [153,5; 164,5]	155,6 [152,4; 160,1]	0,210
ИМТ, кг/м ²	30,2 [26,6; 35,9]	32,6 [28,3; 36,6]	0,540	28,3 [25,3; 33,7]	30,1 [27,4; 32,7]	0,346
Ранее установлен остеопороз, n (%)	6 (24,0%)	4 (14,8%)	0,405	7 (26,9%)	8 (32,0%)	0,693
ГПКН, ммоль/л	7,4 [6,8; 8,2]	8,1 [6,5; 9,3]	0,681	5,8 [5,5; 6,6]	5,7 [5,5; 6,3]	0,880
Длительность СД2, лет	9,0 [5,3; 12,4]	4,0 [2,0; 9,5]	0,028	-	-	-
Длительность менопаузы, лет	23 [22,0; 28,5]	20,0 [17,0; 29,5]	0,214	22,0 [19,0; 26,0]	21,0 [16,0; 25,5]	0,307
Локализация переломов						p ¹⁻³
Шейка бедра	0/0%	-	-	0/0%	-	-
ДОП	13/52,0%	-	-	20/76,9%	-	0,069
Позвонки	2/8,0%	-	-	2/7,7%	-	-
Другой локализации	15/60,0%	-	-	10/38,5%	-	0,130
Повторные переломы	7/28,0%	-	-	8/30,8%	-	0,829

¹ «СД+ перелом +» – группа лиц с СД2 и переломом в анамнезе. ² «СД+ перелом -» – группа лиц с СД2 без перелома. ³ «СД- перелом +» – группа лиц без СД с переломом в анамнезе.

⁴ «СД- перелом -» – группа лиц без СД и без перелома.

(M ± σ), где M – среднее арифметическое значение, σ – стандартное отклонение. ГПКН – глюкоза плазмы крови натощак, ДОП – дистальный отдел предплечья.

переломов не выявлено разницы по FRAX® без учета денситометрии и FRAX® с поправкой на ТКИ ($p = 0,301$), однако значения FRAX® с учетом Т-критерия оставались достоверно ниже, чем FRAX® с поправкой на ТКИ ($p = 0,005$) и FRAX® без учета денситометрии ($p = 0,024$). Риск по FRAX® без учета денситометрии относительно переломов бедра во всех группах с СД2 был выше, чем риск по FRAX® с учетом Т-критерия и ТКИ (табл. 3).

Касательно женщин без диабета, в группе 3 мы не выявили различий в прогнозировании 10-летнего риска

будущих переломов при сравнении трех подходов: FRAX® без учета денситометрии, FRAX® с учетом Т-критерия и FRAX®, посчитанным с поправкой на ТКИ для основных переломов. В контрольной группе 4 без СД и переломов FRAX® для бедра с учетом ТКИ был значимо меньше, чем FRAX® без учета денситометрии ($p = 0,047$), но больше, чем FRAX® с учетом Т-критерия ($p = 0,016$).

На втором этапе сравнивали риск FRAX® между обследованными группами. В группе 1 (СД2 с переломом) все варианты показателя риска переломов FRAX® были

● **Таблица 2.** Т-критерий в группах обследованных по результатам двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии
● **Table 2.** T-criteria in the groups examined by the results of dual energy X-ray absorptiometry

Область исследования	1	2	p ¹⁻²	3	4	p ³⁻⁴	p ¹⁻³
	СД+ перелом + n = 25	СД+ перелом - n = 27		СД- перелом + n = 26	СД- перелом - n = 25		
	Т-критерий			Т-критерий			
1/3 запястья	-2,0 [-2,8; -1,1]	-1,2 [-2,5; -0,6]	0,621	-2,4 [-3,7; -1,6]	-1,6 [-2,9; -0,7]	0,124	0,211
Позвонки L1-L4	-1,7 [-2,2; -0,4]	-1,1 [-2,0; 0,6]	0,632	-2,1 [-3,0; -1,4]	-1,5 [-2,4; -0,4]	0,184	0,101
Все бедро справа	-0,7 [-1,2; -0,3]	-0,5 [-1,2; 0,3]	0,308	-1,4 [-1,9; -0,8]	-0,3 [-1,1; -0,1]	0,043	0,176
Шейка бедра справа	-1,3 [-2,1; -0,9]	-1,0 [-1,4; -0,5]	0,039	-1,8 [-2,4; -1,5]	-1,2 [-1,7; -0,5]	0,107	0,218
Все бедро слева	-0,9 [-1,3; -0,4]	-0,5 [-1,0; 0,6]	0,299	-1,5 [-2,2; -1,0]	-0,3 [-1,6; -0,1]	0,050	0,050
Шейка бедра слева	-1,5 [-1,9; -1,1]	-0,9 [-1,3; -0,3]	0,284	-2,0 [-2,4; -1,4]	-1,1 [-2,1; -0,5]	0,184	0,184
ТКИ	1,27 [1,18; 1,36]	1,25 [1,18; 1,34]	0,472	1,29 [1,22;1,33]	1,29 [1,20; 1,34]	0,674	0,208

ТКИ – трабекулярный костный индекс.

● **Таблица 3.** 10-летний риск переломов (FRAX®), посчитанный без учета ДРА, с учетом Т-критерия и ТКИ, у женщин в обследованных группах

● **Table 3.** 10-year fracture risk (FRAX®), calculated excluding DEXA, including T-criteria and TBI, in women in the study groups

Группы		1	2	3	Сравнение вариантов оценки			4	5	6	Сравнение вариантов оценки		
		FRAX для основных переломов (%)						FRAX для переломов бедра (%)					
		Без ДРА	+Т-критерий	+ТКИ	p ¹⁻²	p ¹⁻³	p ²⁻³	Без ДРА	+Т-критерий	+ТКИ	p ⁴⁻⁵	p ⁴⁻⁶	p ⁵⁻⁶
1	СД+ перелом + n = 25	20,0 [15,0; 24,0]	14,0 [13,0; 18,0]	16,0 [13,5; 17,3]	0,001	0,010	0,924	4,3 [2,8; 6,5]	2,0 [1,4; 3,1]	2,3 [1,4; 3,3]	0,001	0,003	0,039
2	СД+ перелом - n = 27	9,2 [7,6; 12,0]	7,9 [6,8; 9,3]	9,5 [7,7; 11,0]	0,024	0,301	0,005	1,6 [0,8; 3,3]	0,7 [0,4; 1,6]	1,1 [0,5; 2,0]	0,001	0,004	0,001
3	СД- перелом + n = 26	19,0 [17,3; 22,0]	17,0 [15,3; 21,0]	17,0 [15,0; 20,0]	0,058	0,056	0,272	4,3 [3,0; 6,5]	3,7 [1,9; 5,0]	3,7 [2,1; 5,3]	0,020	0,073	0,202
4	СД- перелом - n = 25	10,0 [9,0; 13,0]	8,2 [7,7; 11,0]	9,4 [8,0; 12,0]	0,012	0,183	0,153	1,9 [1,2; 3,2]	0,9 [0,5; 2,0]	1,2 [0,6; 1,9]	0,006	0,047	0,016
p ¹⁻² межгрупповое		0,001	0,001	0,001				0,001	0,001	0,004			
p ¹⁻³ межгрупповое		0,841	0,034	0,094				0,960	0,042	0,058			
p ¹⁻⁴ межгрупповое		0,001	0,003	0,001				0,001	0,001	0,017			

стабильно выше, чем в группе 2 (СД2 без переломов) и контрольной группе 4 (без СД2 и переломов). При сравнении риска переломов FRAX®, посчитанного с поправкой на ТКИ, мы не нашли достоверных различий у лиц с СД2 и переломами (группа 1) по сравнению с группой 3 лиц без СД, перенесших перелом ($p = 0,094$ – для основных переломов, $p = 0,058$ – для бедра). С учетом Т-критерия в группе 1 с СД2 и переломами риск по FRAX был даже ниже, чем в группе 3 без СД с переломами ($p = 0,034$ – для основных переломов, $p = 0,002$ – для бедра) (табл. 3).

Обсуждение. СД2 на основании данных проспективных исследований внесен в клинические рекомендации Российской ассоциации по остеопорозу как определенный фактор риска остеопоротических переломов шейки бедра (уровень доказательности А) [6]. Однако существуют определенные сложности в диагностике остеопороза и прогнозировании риска переломов у данной категории больных.

В исследованиях все чаще определяют более высокие значения МПК у больных СД2 [3, 7], тогда как серьезное опасение вызывает повышение риска перелома бедра в 1,3–2,1 раза и в 1,2 раза других переломов у этой категории больных относительно популяции в целом [7]. Некоторые исследования показывают, что СД2 связан с более быстрой потерей костной ткани, что может частично объяснить увеличение скорости переломов. Schwartz et al. [8] обнаружили, что пожилые женщины с диабетом теряют кость быстрее, чем те, у кого нет СД2, во многих областях скелета, но не в лучевой кости. Leslie et al. недавно опубликовали, что в исследовании университета Манитобы женщины с диабетом имели незначительно большую потерю МПК в шейке бедренной кости, но не на других участках по сравнению с контрольной популяцией без диабета [9]. В нашем исследовании выявлено, что женщины в подгруппе с диабетом, перенесшие перелом, имели значения Т-критерия в шейке бедра справа меньше, чем женщины без переломов ($p = 0,039$). Возможно, это связано с обнаруженной нами большей длительностью СД2 у женщин, перенесших перелом ($p = 0,028$). Значимых различий по МПК в шейке бедра у лиц с СД2 и без него не было.

СД2 не оценивается в алгоритме FRAX®. В исследовании Schwartz et al. установили, что при низких значениях Т-критерия риск переломов у пациентов с СД2 выше по сравнению с пациентами без СД2 [10]. В недавнем обзоре S. Ferrary [11] было показано, что риск перелома при диабете, рассчитанный с помощью FRAX®, эквивалентен риску, подсчитанному при добавлении 10 лет к возрасту, или уменьшению Т-критерия на 0,5 для аналогичных лиц без СД [10]. В проведенном нами исследовании лица с СД2 имели перелом при больших значениях Т-критерия (на 0,3–0,5 SD) в позвонках и бедрах в сравнении с женщинами без СД, что согласуется с данными литературы [3, 11]. В нашем исследовании значения FRAX® с учетом Т-критерия у женщин с СД2, которые перенесли перелом, были ниже, чем у женщин без диабета с переломом. Также значения FRAX® с учетом Т-критерия у лиц с СД2, перенесших перелом, были ниже, чем FRAX® без учета

денситометрии. Вероятно, показателей денситометрии недостаточно, чтобы определить риск будущих переломов у лиц с СД2.

Парадоксальный рост числа переломов может быть результатом сложных механизмов, лежащих в основе повышенной хрупкости костей при диабете. Установлено, что низкотравматический перелом возникает при снижении костной массы и нарушении микроархитектоники, в то время как рентгеновская денситометрия отражает только снижение МПК и является одним из факторов риска переломов. Другим достаточно новым неинвазивным методом определения риска переломов является ТКИ, который отражает микроархитектонику поясничного отдела позвоночника. Данные метаанализа, который включал 17 809 обследованных лиц в 14 популяционных когортах, показали, что ТКИ может служить значительным предиктором риска перелома независимо от FRAX® [12]. Оценка ТКИ, по данным литературы, имеет тенденцию быть ниже среди пациентов с диабетом, чем в группе контроля [13]. По параметру ТКИ мы не получили достоверной разницы ни в одном из сопоставлений между обследованными группами. В другом российском исследовании были представлены аналогичные результаты [14]. Такие данные могут быть связаны с малой выборкой в обоих исследованиях. Хотя мы выявили более высокие показатели риска FRAX® среди женщин с СД2 и переломами в анамнезе по сравнению с контролем (без СД2 и переломов), но среди женщин с переломами мы не получили различий по риску повторных переломов в зависимости от наличия СД2 при помощи FRAX® без учета денситометрии и FRAX® с поправкой на ТКИ.

ВЫВОДЫ

1. В исследовании «случай – контроль» из популяционной выборки (Новосибирск) у женщин 55–84 лет с перенесенным переломом риск последующих переломов по шкале FRAX® (рассчитанный всеми известными способами) был выше, чем у женщин без переломов.
2. Среди женщин с переломами не получено различий по риску повторных переломов в зависимости от наличия СД2. Риск переломов по FRAX® с учетом ДРА у женщин без диабета был выше, чем у женщин с СД2 в парных группах с переломами и без переломов.
3. Наличие перелома в анамнезе у женщин с СД2 сопровождалось большими значениями МПК (на 0,3–0,5 SD по Т-критерию) в позвонках и бедрах по сравнению с женщинами без СД2 и существенно не отличалось по ТКИ.

Полученные данные определяют сложности в диагностике, необходимость поиска дополнительных методов ранней диагностики повышенного риска переломов у женщин с СД2. Требуется пристальное внимание со стороны врачей в повседневной клинической практике к этой уязвимой категории больных.



Поступила/Received 31.03.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Riggs B.L., Melton L.J., Robb R.A. et al. A population-based assessment of rates of bone loss at multiple skeletal sites: evidence for substantial trabecular bone loss in young adult women and men. *J Bone Miner Res.* 2008 Feb;23(2):205-14. doi: 10.1359/jbmr.071020.
2. Dawson-Hughes B., Tosteson A.N., Melton L.J., et al. Implications of absolute fracture risk assessment for osteoporosis practice guidelines in the USA. *Osteoporos Int.* 2008;22(19(4)):449-458. doi: 10.1007/s00198-008-0559-5.
3. Vestergaard P., Rejnmark L., Mosekilde L. Diabetes and its complications and their relationship with risk of fractures in type 1 and type 2 diabetes. *Calcif Tissue Int.* 2009 Jan;84(1):45-55. doi: 10.1007/s00223-008-9195-5.
4. Мельниченко Г.А., Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. и др. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза. *Проблемы эндокринологии.* 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426. [Melnichenko G.A., Belaya Zh.E., Rozhinskaya L.Ya., et al. Federal clinical recommendations on diagnosis, treatment and prevention of osteoporosis. *Problemy endokrinologii.* 2017;63(6):392-426. doi: 10.14341/probl2017636392-426.] (In Russ.)
5. Bousson V., Bergot C., Sutter B. et al. Trabecular bone score (TBS): available knowledge, clinical relevance, and future prospects. *Osteoporosis International.* 2011;23(5):1489-1501. Doi :10.1007/s00198-011-1824-6.
6. Остеопороз: руководство для врачей. Под ред. Лесняк О.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. [Osteoporosis: A guide for physicians. Edited by Lesniak O.M. M.: GEOTAR-Media, 2016.] (In Russ.)
7. Fan Y., Wei F., Lang Y., Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016, 27(1): 219-228. DOI: 10.1007/s00198-015-3279-7.
8. Schwartz A.V., Ewing S.K., Porzig A.M. Diabetes and change in bone mineral density at the hip, calcaneus, spine, and radius in older women. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2013 May 30;4:62. doi: 10.3389/fendo.2013.00062
9. Leslie W.D., Johansson H., McCloskey E.V. Comparison of Methods for Improving Fracture Risk Assessment in Diabetes: The Manitoba BMD Registry. *J Bone Miner Res.* 2018 Nov;33(11):1923-1930. doi: 10.1002/jbmr.3538
10. Schwartz A.V., Vittinghoff E., Bauer D.C., Hillier T.A., et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group, Osteoporotic Fractures in Men Research Group, Health, Aging, and Body Composition Research Group. Association of BMD and FRAX score with risk of fracture in older adults with type 2 diabetes. *JAMA.* 2011;305:2184-2192. doi: 10.1001/jama.2011.715.
11. Ferrari S.L., Abrahamson B., Napoli N., Akesson K. et al. Diagnosis and management of bone fragility in diabetes: an emerging challenge. *Osteoporos Int.* 2018 Jul 31. doi: 10.1007/s00198-018-4650-2.
12. McCloskey E.V., Oden A., Harvey N.C., et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res.* 2016;31:940-948. doi: 10.1002/jbmr.2734.
13. Leslie W.D., Aubry-Rozier B., Lamy O., et al. TBS (trabecular bone score) and diabetes-related fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98:602-609. doi: 10.1210/jc.2012-3118.
14. Ялочкина Т.О., Белая Ж.Е., Чернова Т.О. и др. Использование ТКИ для повышения чувствительности оценки вероятности переломов (FRAX) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Ожирение и метаболизм.* 2017;14(4):67-72. doi: 10.14341/omet2017467-72. [Yalochkina T.O., Belaya Zh.E., Chernova T.O., et al. Using TBI to increase the sensitivity of fracture probability estimation (FRAX) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ozhirenie i metabolism.* 2017;14(4):67-72. doi: 10.14341/omet2017467-72.] (In Russ.)

Рекомендован ВАК РФ

АТЕРОТРОМБОЗ

СПЕЦИАЛИЗИРОВАННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ЖУРНАЛ

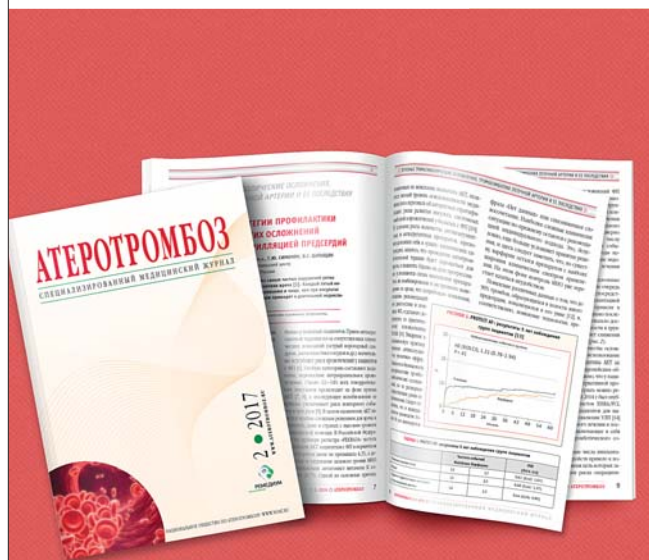
Журнал основан Национальным обществом по атеротромбозу (НОАТ) при поддержке Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК), Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов и Национальной ассоциации по борьбе с инсультом (НАБИ).



В журнале публикуются образовательные и информационные статьи, описания клинических наблюдений, включая случаи применения новейших методик лечения.

Особое внимание уделено материалам, характеризующим возможности использования современных методов исследования состояния тромбообразования и сосудистой стенки, методов лечения атеротромботических заболеваний в отечественных научных и практических учреждениях.

Среди авторов журнала известные ученые, ведущие исследователи и аналитики: кардиологи и неврологи, сосудистые хирурги, липидологи и специалисты в области коагулологии, клинические фармакологи и патофизиологи.



Реклама

www.aterotromboz.ru

• НОВОСТИ
• АРХИВ ВЫПУСКОВ



105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426,
khitrov@remedium.ru

ХРЕСТОМАТИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО КАЧЕСТВА

СПРАВОЧНИК
И УЧЕБНОЕ ПОСОБИЕ

Концептуальное изложение системы качества на каждом из этапов «жизненного цикла» лекарственных препаратов: GLP – надлежащей лабораторной практики, GCP – надлежащей клинической практики, GMP – надлежащей производственной практики, GDP – надлежащей практики дистрибуции, GSP – надлежащей практики хранения лекарственных средств, GPP – надлежащей аптечной практики.

The Merck Manual РУКОВОДСТВО ПО МЕДИЦИНЕ

19-Е ИЗДАНИЕ

Старейшее и наиболее авторитетное мировое руководство по клинической медицине. Переводное издание-справочник содержит информацию по всем разделам медицины, включая необходимые для практикующего врача знания о диагностике и подходах к лечению заболеваний.

ФАРМАКОПЕЙНЫЕ СТАТЬИ

ВЫДЕРЖКИ ИЗ ФАРМАКОПЕИ США
(USP38-NF33)

Фармакопейные статьи и общие Фармакопейные статьи на препараты, входящие в Перечень жизненно необходимых и важнейших лекарственных препаратов для медицинского применения (ЖНВЛП).

В ПОМОЩЬ ФАРМСПЕЦИАЛИСТУ

С НАМИ ВЫ УСПЕШНЕЕ!



www.remedium.ru



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
remedium@remedium.ru

Жировая ткань и функция надпочечников:

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМНОГО ВЛИЯНИЯ

Н.В. МАЗУРИНА, Е.В. ЕРШОВА, Е.А. ТРОШИНА, Е.С. СЕНЮШКИНА, А.Н. ТЮЛЬПАКОВ, В.А. ИОУТСИ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»: 117036, Россия, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11

Информация об авторах:

Мазурина Наталья Валентиновна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; e-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062

Ершова Екатерина Владимировна – к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения России»; e-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; eLibrary SPIN: 6728-3764

Трошина Екатерина Анатольевна – чл.-корр. РАН, профессор, замдиректора

Института клинической эндокринологии, руководитель отдела терапевтической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990

Сенюшкина Евгения Семеновна – научный сотрудник отдела терапевтической эндокринологии Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; тел.: +7 (906) 898-49-61; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7960-8315; eLibrary SPIN: 4250-5123

Тюльпак Анатолій Николаевич – д.м.н., заместитель директора центра, директор Института персонализированной медицины, заведующий отделением наследственных эндокринопатий Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; e-mail: anatolytulpakov@gmail.com; eLibrary SPIN: 8396-1798

Иоутси Виталий Алексеевич – к.х.н., заведующий лабораторией метаболомных исследований Института персонализированной медицины Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии Министерства здравоохранения Российской Федерации»; eLibrary SPIN: 9734-0997

РЕЗЮМЕ

Механизмы взаимного влияния жировой ткани и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНЧС) включают регуляцию метаболизма адипоцитов гормонами коры надпочечников, с одной стороны, и влияние адипоцитов и адипоцитов на секрецию, метаболизм и действие стероидных гормонов в клетках-мишенях – с другой.

Глюкокортикоиды способствуют дифференцировке преадипоцитов в зрелые адипоциты, под действием ГКС бурая жировая ткань трансформируется в белую. Минералокортикоиды также участвуют в процессе дифференцировки адипоцитов, регулируют экспрессию адипокинов, индуцируют оксидативный стресс в жировой ткани. Имеются данные, подтверждающие наличие зависимости между циркулирующим дегидроэпандростерон-сульфатом (ДГЭА-С), ожирением, чувствительностью к инсулину и сердечно-сосудистыми заболеваниями.

В качестве возможных механизмов активации ГНЧС при ожирении рассматриваются орексигенные нейропептиды и медиаторы воспаления, являющиеся триггерами синтеза кортикотропин-рилизинг гормона (КРГ) в гипоталамических паравентрикулярных ядрах. Экспрессия 11 β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (11 β -ГДСД1) в жировой ткани и образование кортизола из кортизона на тканевом уровне могут рассматриваться как один из факторов формирования инсулинорезистентности. Следствием продукции альдостерона и ароматизации андрогенов жировой тканью является аутокринное и паракринное регуляторное действие этих гормонов на функцию адипоцитов.

Ключевые слова: ожирение, стероидогенез, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, жировая ткань

Для цитирования: Мазурина Н.В., Ершова Е.В., Трошина Е.А., Сенюшкина Е.С., Тюльпак А.Н., Иоутси В.А. Жировая ткань и функция надпочечников: механизмы взаимного влияния. *Медицинский совет*. 2019; 4: 70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Fat tissue and adrenal function:

MECHANISMS OF MUTUAL INFLUENCE

Natalya V. MAZURINA, Ekaterina V. ERSHOVA, Ekaterina A. TROSHINA, Evgeniya S. SENYUSHKINA, Anatoliy N. TYULPAKOV, Vitaly A. IOUTSI

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»: 117036, Russia, Moscow, Dm. Ulyanova St., 11

Author credentials:

Mazurina Natalya Valentinovna – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; e-mail: natalyamazurina@mail.ru; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-8077-9381>; eLibrary SPIN: 9067-3062

Ershova Ekaterina Vladimirovna – Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; e-mail: yu99pol06@rambler.ru; ORCID: 0000-0002-6220-4397; eLibrary SPIN: 6728-3764

Troshina Ekaterina Anatolyevna – Corr.Member of RAS, Professor, Deputy Director, Institute of Clinical Endocrinology, Head of Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; e-mail: troshina@inbox.ru; ORCID: 0000-0002-8520-8702; eLibrary SPIN: 8821-8990

Senyushkina Evgeniya Semenovna – Researcher, Department of Therapeutic Endocrinology, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; Tel.: +7 (906) 898-49-61; e-mail: EvgeniyaSenyushkina@yandex.ru; ORCID: 0000-0001-7960-8315; eLibrary SPIN: 4250-5123

Tyulpakov Anatoliy Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med.), Deputy Director of Center, Director of Institute of Personalized Medicine, Head of Department of Hereditary Endocrinopathies, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; e-mail: anatolytyulpakov@gmail.com; eLibrary SPIN: 8396-1798

Ioutsy Vitaly Alekseevich – Cand. of Sci. (Chem.), Head of Metabolism Research Laboratory of Institute of Personalized Medicine, Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Endocrinology of the Ministry of Health of the Russian Federation»; eLibrary SPIN: 9734-0997

ABSTRACT

The mechanisms of mutual influence of fat tissue and the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis include the regulation of the metabolism of adipocytes by adrenal cortex hormones, on the one part, and the effect of adipocytes and adipocytokines on secretion, metabolism and action of steroid hormones in target cells – on the other part.

Glucocorticoids contribute to the differentiation of preadipocytes into mature adipocytes; brown fat tissue transforms into white under the effect of GC. Mineralocorticoids are also involved in the process of adipocyte differentiation, regulate adipokine expression, and induce oxidative stress in fat tissue. There is evidence that suggest that circulating dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS), obesity, insulin sensitivity are associated with the presence of cardiovascular diseases.

Orexigenic neuropeptides and inflammatory mediators, which trigger the synthesis of corticotropin-releasing hormone (CRH) in the hypothalamic paraventricular nuclei, are considered as possible mechanisms of (HPA) axis activation in obesity. Expression of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) in fat tissue and the formation of cortisol from cortisone at the tissue level can be considered as one of the factors involved in development of insulin resistance. The autocrine and paracrine regulatory effect of these hormones on adipocyte function is the consequence of aldosterone production and aromatization of androgens by fat tissue.

Keywords: obesity, steroidogenesis, hypothalamo-pituitary-adrenal axis, fat tissue

For citing: Mazurina N.V., Ershova E.V., Troshina E.A., Senyushkina E.S., Tulpakov A.N., Ioutsy V.A. Fat tissue and adrenal function: mechanisms of mutual influence. *Meditinsky Sovet*. 2019; 4: 70-77. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-70-77>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время ожирение рассматривается как глобальная проблема человечества, что делает научные исследования в области физиологии и патофизиологии жировой ткани крайне актуальными. Сравнительно недавно стали появляться многочисленные работы по изучению взаимодействия различных компартментов жировой ткани с другими эндокринными органами. В этом отношении особенно важны гормоны коры надпочечников, учитывая их биологические эффекты практически на все ткани и функции органов и систем.

Сходство метаболических нарушений, возникающих при синдроме гиперкортицизма и при абдоминальном ожирении (нарушения углеводного обмена, гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, артериальная гипертензия), подтверждает наличие тесной функцио-

нальной связи между гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системой (ГГНС) и жировой тканью [1–6]. Увеличивающийся объем научных публикаций, описывающих взаимосвязь между гормонами надпочечников и так называемым эндокринным адипоцитом, подтверждает актуальность данной темы.

Жировая ткань оказывает влияние на функцию классических эндокринных желез, изменяя секрецию, метаболизм и транспорт гормонов, а также их действие на уровне клеток-мишеней. В наибольшей степени это касается эндокринных желез, осуществляющих синтез и секрецию стероидных гормонов [7]. Механизмы взаимного влияния жировой ткани и ГГНС включают регуляцию метаболизма жировой ткани гормонами надпочечников, с одной стороны, и влияние адипокинов на секрецию и метаболизм надпочечниковых стероидов, с другой стороны [8, 9].

ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ И МИНЕРАЛОКРТИКОИДОВ В ЖИРОВОЙ ТКАНИ

Стероиды, секретируемые надпочечниками, контролируют метаболизм жировой ткани посредством активации глюкокортикоидных рецепторов (ГР) и минералокортикоидных рецепторов (МР) [10]. Специфические факторы транскрипции этих генов содержат С-терминальный лиганд – участок связывания, взаимодействующий со специфическими последовательностями ДНК в генах-мишенях, и N-концевую высоковариабельную область. ГР и МР кодируются одним геном и могут объединяться в димеры и тримеры в различных комбинациях, а также соединяться с другими факторами транскрипции. Вместе с тканеспецифичной посттрансляционной модификацией (фосфорилирование, сумоилизация и соединение с убиквитином) данный феномен обуславливает плейотропные эффекты кортикостероидов в разных тканях.

Действие глюкокортикостероидов (ГКС) изучено лучше, чем минералокортикоидов (МК). При связывании стероидов с ГР в цитоплазме происходит образование активного комплекса «стероид-рецептор», посредством которого запускается каскадная реакция с продукцией белков теплового шока (БТШ-90 и БТШ-70). После транслокации в ядро комплекс «стероид-рецептор» связывается со специфической последовательностью ДНК на участке промотора гена-мишени, стимулируя или подавляя его транскрипцию. Специфичный участок связывания ДНК в области промоторов генов-мишеней содержит неизменные повторяющиеся последовательности ЦГТАЦАnnnТГТАЦТ (где nnn – последовательность из трех любых оснований), именно в этом месте комплекс «стероид-рецептор» связывается с двумя петлями ДНК (цинковые пальцы – ДНК-связывающие белки). Связывание комплекса «стероид-рецептор» с промотором гена приводит к стабилизации связи РНК-полимеразы II и индуцирует транскрипцию гена. Помимо ГР, для реализации действия кортикостероидных гормонов необходимы и другие факторы, такие как коактиваторы и корепрессоры, обеспечивающие тканевую специфичность ответа.

Преобладающим эффектом ГКС на жировую ткань является липолитический, в результате чего происходит высвобождение глицерина и свободных жирных кислот. Данное воздействие связано как с прямым влиянием ГКС на липолиз, так и с торможением утилизации глюкозы и пермиссивным эффектом в отношении липолитического действия других гормонов. Однако, как известно, классический эффект избытка глюкокортикоидов – отложение жира, что обусловлено усилением аппетита под влиянием ГКС и липогенным эффектом гиперинсулинемии, развивающейся в таких условиях. Причины своеобразного перераспределения жира при избытке ГКС остаются не до конца изученными. В типичных случаях, в частности при синдроме Кушинга, наблюдается центральное ожирение с отложением жира на лице, шее, туловище, но не в конечностях [11]. Это может объясняться тем, что плотность ГР в абдоминальной жировой ткани существенно выше, чем в подкожной жировой ткани [12, 13].

Исследования, посвященные изучению влияния ГКС на адипогенез и метаболизм липидов в адипоцитах, подтверждают широкий спектр их физиологического воздействия на жировую ткань [14, 15]. Глюкокортикоиды способствуют дифференцировке преадипоцитов в зрелые адипоциты, действуя в синергизме с инсулином [16]. В бурой жировой ткани ГКС уменьшают экспрессию UCP1 (белок расщепления 1) и увеличивают депо липидов, фактически опосредуя фенотипическое превращение бурой жировой ткани в белую жировую ткань [17].

МК в отличие от ГКС дают узконаправленные эффекты, в основном стимулируя транспорт натрия эпителием дистального отдела нефронов, дистальной части толстой кишки и слюнных желез. Этот процесс опосредуется через индукцию апикальных натриевых каналов (включающих 3 субъединицы – α , β , γ) и α_1 - и β_1 -субъединицы Na^+ , K^+ -АТФ-азы путем регуляции транскрипции генов сывороточной и глюкокортикоид-индуцируемой киназы.

Основным минералокортикоидным гормоном, продуцируемым надпочечниками у людей, является альдостерон. Классические эффекты альдостерона на трансэпителиальный перенос натрия опосредованы МР, присутствующими в эпителиальных клетках. Альдостерон связывается с МР преимущественно в цитозоле (однако существуют данные об экспрессии МР в ядре), затем происходит перенос гормон-рецепторного комплекса в ядро [18]. Также было показано, что МР присутствуют и в ряде других типов клеток, включая адипоциты [19].

В классических тканях-мишенях альдостерона функционирует 11β -гидроксистероиддегидрогеназа 2-го типа (11β -ГСД2), предотвращая влияние кортизола на минералокортикоидные рецепторы. Инактивация кортизола происходит также в плаценте. Во многих тканях преобладает 11β -ГСД1, которая увеличивает внутриклеточную концентрацию кортизола и тем самым обеспечивает возможность его связывания глюкокортикоидными рецепторами, обладающими относительно низким сродством к кортизолу и другим глюкокортикоидам.

В жировой ткани активация МР происходит посредством ГКС и альдостерона, что способствует дифференцировке адипоцитов, оксидативному стрессу, аутофагии, адипокиновой экспрессии, а также локальной продукции ГКС с помощью фермента 11β -гидроксистероиддегидрогеназы 1-го типа (11β -ГСД1) [10].

МР и ГР в значительной степени гомологичны: на 57% в домене связывания стероидов и на 94% – в домене связывания с ДНК. Таким образом, понятно, почему происходит перекрестное связывание лигандов с рецепторами – альдостерона (и синтетического МК флудрокортизона) с ГР и кортизола с МР. Для МР это особенно значимо: *in vitro* МР имеет одинаковое сродство к альдостерону, кортикостерону и кортизолу. Специфичность связывания с МР достигается благодаря пререцепторному метаболизму кортизола с участием фермента 11β -ГСД2, метаболизирующего кортизол и кортикостерон до неактивных 11-кетометаболитов, позволяя связываться с МР только альдостерону [18]. Однако следует отметить, что при очень высоком уровне кортизола в крови (например,

при тяжелом гиперкортицизме) данный механизм преодолевается. При активации МР кортизолом происходит увеличение внеклеточного объема, возникает артериальная гипертензия и гипокалиемия [11].

Представление об эффектах минералокортикоидных гормонов в настоящее время расширено: кроме классического действия на транспорт натрия в эпителиальных клетках, описана способность альдостерона индуцировать фиброз миокарда и воспалительные изменения в сосудах почек. Лежащие в основе этого сигнальные пути остаются не до конца изученными, но эффекты обратимы с помощью антагонистов рецепторов альдостерона.

Существуют также данные о так называемых негеномных эффектах ГКС и МК, сигнальные пути реализации которых не затрагивают ГР и МР. Исследователи сообщают о существовании реакций, развивающихся в течение секунд или минут в ответ на воздействие кортикостероидов, и считают, что они опосредованы еще не описанными рецепторами, связанными с цитоплазматической мембраной [18].

НАДПОЧЕЧНИКОВЫЕ АНДРОГЕНЫ И ЖИРОВАЯ ТКАНЬ

В коре надпочечников вырабатываются андрогены, включая дегидроэпиандростерон (ДГЭА), дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-С) и андростендион [20]. Данные гормоны практически лишены собственной биологической активности и только на периферии превращаются в тестостерон. ДГЭА, образующийся из ДГЭА-С, сначала превращается в периферических тканях в андростендион, который является ближайшим предшественником активных андрогенов.

При нормальной функции половых желез у мужчин продукция тестостерона, образовавшегося путем превращения надпочечникового андростендиона, составляет менее 5% от общей продукции этого гормона, поэтому практически не играет роли. У взрослых мужчин повышенная секреция надпочечниковых андрогенов не имеет клинических последствий. У женщин образовавшийся из надпочечникового андростендиона тестостерон вносит весомый вклад в общую продукцию андрогенов, что особенно выражено в фолликулярную фазу менструального цикла: 2/3 продукции тестостерона и 1/2 продукции дигидротестостерона. В середине цикла вклад надпочечниковых предшественников определяет лишь 40% общей продукции тестостерона [11].

Ароматаза – фермент, который необратимо преобразует тестостерон в эстрогены, также экспрессируется в жировой ткани [21–23]. На фоне ожирения у мужчин происходит ароматизация андрогенов, образующиеся в результате эстрогены приводят к подавлению гонадотропной функции гипофиза [24]. Для мужчин с абдоминальным ожирением и метаболическим синдромом вследствие повышенной ароматазной активности характерным является снижение уровня тестостерона на фоне нормальных или сниженных уровней гонадотропинов [21, 22].

Андрогены оказывают сильное анаболическое и антикатаболическое действие, повышают синтез белков и тормозят их распад [25, 26]. Они также усиливают утилизацию клетками глюкозы, увеличивают мышечную массу и силу мышц, способствуют уменьшению общего количества подкожного жира и участвуют в его перераспределении, увеличивая отложения жира по мужскому типу, при одновременном уменьшении отложений жира по женскому типу. Также отмечено их влияние на уровень холестерина и липидов в крови [25, 27]. Андростендион, возможно, играет определенную роль в процессах терморегуляции [28].

ДГЭА-С у человека циркулирует в более высоких концентрациях, чем любой другой стероидный гормон, его уровни значительно снижаются с возрастом, параллельно с изменениями в композиционном составе тела, характерными для старения [29]. Особого внимания заслуживает тот факт, что в жировой ткани концентрация ДГЭА почти в 10 раз выше, чем в системном кровотоке [25]. Ряд эпидемиологических исследований показал корреляционную зависимость между циркулирующим ДГЭА-С и ожирением, чувствительностью тканей к инсулину и сердечно-сосудистыми заболеваниями [30]. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали антиадипогенное влияние ДГЭА в культурах адипоцитов животных [31]. ДГЭА улучшает чувствительность адипоцитов к инсулину и изменяет адипокиновый профиль в благоприятную сторону [32, 33]. В то же время назначение ДГЭА лицам с ожирением не сопровождалось изменением массы тела или процентного содержания жира, и только в одном исследовании назначение ДГЭА пожилым пациентам привело к значительному уменьшению абдоминального жира через 6 месяцев лечения [34, 35].

Возможным фактором, искажающим результаты этих данных, является действие ДГЭА как гормона-предшественника и его превращение в тестостерон и эстрогены, которые оказывают самостоятельное воздействие на жировую ткань и композиционный состав тела [36]. Плотность рецепторов половых стероидов в различных компартментах жировой ткани зависит от пола, что оказывает влияние на функцию липопротеиновой липазы и продукцию лептина [37, 38].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА ГКС ПРИ ОЖИРЕНИИ

Взаимные превращения кортизола и кортизона осуществляются с помощью фермента 11 β -гидроксистероид-дегидрогеназы (11 β -ГСД) – каталитического фермента и мембранного протеина эндоплазматического ретикула. Данный фермент представлен двумя изоформами – 11 β -ГСД1 и 11 β -ГСД2. 11 β -ГСД2 превращает свободный кортизол в кортизон, это процесс протекает в плаценте, яичках, легких и почках. 11 β -ГСД1, напротив, конвертирует кортизон в активный кортизол в ЦНС, печени и жировой ткани, усиливая, таким образом, физиологическое действие кортизола [39]. Экспрессия этого фермента в коже объясняет эффективность кортизоновых мазей.

Адиipoциты не обладают значительной активностью 11β -ГСД2 и сохраняют относительно высокий уровень активности 11β -ГСД1, что позволяет увеличить внутриклеточное содержание активного кортизола относительно неактивного кортизона. Кортизол проявляет свои эффекты в адипоцитах путем связывания как с ГР, так и с МР с аналогичным высоким сродством.

Образование кортизола из кортизона приобретает значение преимущественно на тканевом уровне [40]. Имеются данные об ассоциации между экспрессией 11β -ГСД1, инсулинорезистентностью и ИМТ [41–44]. Поскольку 11β -ГСД1 усиливает действие глюкокортикоидов в жировой ткани, этот механизм может быть одним из звеньев патогенеза метаболического синдрома. Активность 11β -ГСД в жировой ткани также рассматривалась в качестве мишени для фармакологического лечения метаболического синдрома и ожирения [45].

Поскольку ГКС (кортизол у человека) и МК (альдостерон) связываются с МР с относительно высоким сродством, МР-специфичность альдостерона в эпителиальных клетках у людей обусловлена внутриклеточным превращением кортизола в кортизон посредством фермента 11β -ГСД2. Адипоциты не обладают значительной активностью 11β -ГСД2. Поэтому ГКС, концентрация которых в крови в 10–100 раз выше, чем концентрация МК, в адипоцитах являются основным лигандом МР [19]. Кроме того, влияние глюкокортикоидных гормонов на МР жировой ткани происходит за счет 11β -ГСД1, превращающей кортизон в кортизол. По данным ряда исследований, индуцированное ГКС изменение функции адипоцитов является МР-опосредованным явлением. Изменение функции адипоцитов человека под действием кортизола оказалось возможным предотвратить при обработке культуры клеток эплереноном – антагонистом МР. При этом мифепристон – антагонист ГР – подобного действия не оказывал [46]. Вполне вероятно, что многие функции глюкокортикоидов в регуляции биологии адипоцитов могут быть опосредованы с помощью МР, а не ГР [9]. Следует отметить, что провоспалительные реакции в жировой ткани, опосредованные МР, препятствуют активации ГР [10].

В белой жировой ткани активация МР способствует дифференцировке преадипоцитов в адипоциты, стимулирует воспалительные реакции посредством индукции цитокинов, включая TNF-альфа, моноцитарный хемотаксический протеин-1 (MCP-1) и интерлейкин-6 (ИЛ-6). В бурой жировой ткани при стимуляции МР уменьшается термогенная активность за счет снижения транскрипции разобщающего белка-1 (UCP1) [47]. Было показано, что содержание мРНК МР коррелирует с увеличением индекса массы тела (ИМТ) у человека и возрастает у мышей с ожирением db/db [46].

И ГР и МР активно участвуют в адипогенезе и росте жировой ткани; фармакологическая блокада этих рецепторов продемонстрировала эффективность в отношении дисфункции жировой ткани в экспериментальных моделях ожирения и метаболического синдрома, что позволяет рассматривать перспективу применения антагонистов МР и ГР в условиях реальной клинической практики. Ингиби-

рование CYP11B2 (альдостеронсинтазы) или 11β -ГСД1 *in vitro* приводит к снижению продукции альдостерона и подавлению эффекта ГКС, что нивелирует негативные последствия, возникающие при избытке этих гормонов [10].

ОСОБЕННОСТИ МЕТАБОЛИЗМА МК ПРИ ОЖИРЕНИИ

Повышение концентрации альдостерона в сыворотке крови определяется при артериальной гипертензии, связанной с ожирением, и при метаболическом синдроме. Вероятно, в первую очередь это обусловлено повышением активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [48].

Второй механизм увеличения продукции альдостерона у лиц с ожирением предполагает наличие определенных факторов, вырабатываемых жировой тканью, способных непосредственно стимулировать синтез альдостерона надпочечниками [49]. Культуральная среда адипоцитов обладает свойствами стимулировать продукцию альдостерона и регулировать экспрессию ферментов, участвующих в стероидогенезе. Таким образом, при ожирении возникает порочный круг между адипоцитом и клубочковой зоной коры надпочечников: адипоциткины, продуцируемые жировой тканью, могут стимулировать продукцию альдостерона, приводя к артериальной гипертензии, воспалению и эндотелиальной дисфункции. Альдостерон, в свою очередь, действует на МР в жировой ткани, способствуя дифференцировке адипоцитов, воспалительным процессам, замыкая цикл. Точная природа факторов, продуцируемых адипоцитами, неизвестна, однако на роль кандидатов были предложены окисленные производные линолевой кислоты [50].

Имеются данные [51] о секреции адипоцитами белков ERK1 и ERK2 (extracellular signal-regulated kinase), индуцирующих стероидогенез в клетках коры надпочечников, с преобладанием прежде всего продукции альдостерона. Возможно, это действие опосредуется с помощью ERK1/2-зависимой регуляции активности StAR (белок острой регуляции стероидогенеза), что объясняет взаимосвязь между избыточным весом и повышенным уровнем кортизола.

Третьим возможным механизмом, объясняющим роль МР в жировой ткани, является автономная продукция альдостерона адипоцитами, определяющая аутокринное и паракринное действие. Способность адипоцитов вырабатывать альдостерон была подтверждена в условиях как *in vitro*, так и *in vivo* [52].

Для определения клинического значения МР в адипоцитах при ожирении требуется ответ на вопрос, насколько применение антагонистов МР эффективно в лечении связанных с ожирением коморбидных состояний, таких как гипертоническая болезнь, сахарный диабет 2-го типа и метаболический синдром. В то время как оценка блокады МР у мышей с ожирением эффективно корректировала дисфункцию жировой ткани [46, 53], подобных клинических исследований на людях не проводилось. Результаты клинических исследований гипотензивных препаратов показали, что блокада РААС при артериальной гипертензии

ассоциирована со снижением риска развития сахарного диабета 2-го типа [54]. Хотя точные механизмы, объясняющие это наблюдение, неизвестны, предполагается влияние блокады РААС на дифференцировку и воспаление адипоцитов. Исследования МР блокады при сердечно-сосудистых заболеваниях показали преимущества в отношении ИМТ и метаболического синдрома [55, 56].

МЕХАНИЗМЫ АКТИВАЦИИ ГГНС ПРИ ОЖИРЕНИИ

Наличие тесной взаимосвязи между ожирением и функцией ГГНС не вызывает сомнений, однако конкретные механизмы этого влияния требуют дальнейшего изучения. На сегодняшний день установлено, что ожирение ассоциировано с гиперактивностью ГГНС [57–59]. При ожирении и нормальной массе тела базальные концентрации кортизола и АКТГ не отличаются, однако при проведении функциональных проб при ожирении отмечается гиперреактивность ГГНС. У лиц с ожирением наблюдается более высокая продукция кортизола в ответ на стресс, что особенно очевидно при абдоминальном типе распределения жировой ткани [60, 61]. Так, например, при обследовании женщин с одинаковым ИМТ после введения АКТГ уровень кортизола достигает более высоких показателей у женщин с более высоким соотношением ОТ/ОБ [62]. При проведении супрессивных тестов с дексаметазоном было показано нарушение механизма отрицательной обратной связи при ожирении, что также подтверждает гиперактивность ГГНС [63, 64].

Установлено, что орексигенные нейропептиды – нейропептид Y и агути-подобный белок – стимулируют ГГНС, повышая выработку АКТГ и кортизола [65]. ФНО-α и ИЛ-6, являющиеся маркерами хронического воспалительного синдрома при ожирении, также являются триггерами синтеза КРГ в гипоталамических паравентрикулярных ядрах. В настоящее время установлено, что в жировой ткани есть автономная система синтеза КРГ [65–68]. Экспрессия КРГ в жировой ткани, наряду с экспрессией рецепторов TLR4, рассматривается как механизм иммунного ответа, запускаемый медиаторами воспаления, образующимися в жировой ткани [68].

У экспериментальных животных, например у мышей ob/ob или крыс Zucker fa/fa, имеется тенденция к повышению уровня ГКС и альдостерона плазмы [69]. Согласно данным некоторых исследований, увеличение уровня гормонов коры надпочечников, обнаруженное у мышей, было ассоциировано с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, гиперплазией коры надпочечников, потерей чувствительности к лептину и увеличением конверсии 11-дегидрокортикостерона в кортикостерон в периферических тканях.

Лептин подавляет секрецию гормонов коры надпочечников в первичных культурах бычьих адренокортикальных клеток, что позволяет предположить, что снижение лептинового сигнала может способствовать увеличению уровня гормонов. Потеря чувствительности к лептину и у других моделей мышей с ожирением и сахарным диабетом 2-го типа, а именно у db/db мышей, сопровожда-

лась увеличением в плазме 11-дезоксикортикостерона и прогестерона, которые являются предшественниками альдостерона и кортикостерона. Рассматривая увеличение соотношения уровней альдостерона и кортикостерона к прогестерону у экспериментальных животных, следует отметить, что повышение прогестерона, возможно, только частично отвечает за увеличение продукции стероидов, и наоборот: снижение уровня лептина в плазме было выявлено у пациентов с первичным гиперальдостеронизмом, причем содержание лептина восстанавливалось вскоре после адреналэктомии [10].

Есть данные, что у лиц, страдающих ожирением, высокие уровни триглицеридов, жирных кислот, липопротеидов высокой (ЛПВП), низкой (ЛПНП) и очень низкой плотности (ЛПОНП) стимулируют надпочечниковый стероидогенез *in vitro* и *in vivo* [70–72]. Непосредственно во время стресса ЛПНП и ЛПВП транспортируют холестерин из печени, что является необходимым для обеспечения синтеза гормонов надпочечников. Интересно, что ЛПОНП, не содержащие холестерин, также повышают экспрессию гена, кодирующего StaR-протеин, осуществляющего перенос холестерина на внутреннюю мембрану митохондрий, где начинается процесс ферментативного превращения холестерина в стероиды. Недавнее исследование [73, 74] демонстрирует участие PLC/IP3/PKC-сигналов в индукции синтеза альдостерона ЛПОНП.

Пациенты с циррозом печени, у которых нарушен липопротеин-зависимый транспорт холестерина, имеют риск развития надпочечниковой недостаточности [75]. В соответствии с этой концепцией пациенты, имеющие дефект рецепторов ЛПНП или инактивирующие мутации в гене *SRB1*, демонстрируют более низкий уровень кортизола в ответ на тест с АКТГ [76, 77]. В одном из последних исследований обнаружено, что материнские липиды могут потенциально перепрограммировать реактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси плода в увеличении уровня как триглицеридов, ЛПВП, так и всего холестерина на протяжении беременности, а также в увеличении синтеза кортизола у ребенка [78, 79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первостепенная роль ГГНС в адаптации организма к различным физиологическим и патологическим состояниям определяет наличие сложных механизмов регуляции ее функции. Ожирение оказывает значительное влияние на функцию ГГНС на всех уровнях: от синтеза КРГ до синтеза и метаболизма стероидных гормонов. В свою очередь, функциональные изменения в ГГНС способствуют возникновению и усугублению метаболических нарушений, ассоциированных с ожирением. Наличие множественных прямых и опосредованных взаимосвязей между жировой тканью и функцией ГГНС дает возможность поиска новых терапевтических стратегий в лечении ожирения и коморбидных заболеваний.



1. Abraham S., Rubino D., Sinaii N., et al. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(1):E105–117. doi: 10.1002/oby.20083.
2. Stalder T., Kirschbaum C., Alexander N., et al. Cortisol in hair and the metabolic syndrome. *Journal Clinical Endocrinology Metabolism*. 2013;98(6):2573–2580. doi:10.1210/jc.2013-1056.
3. Kuehl L., Hinkelmann K., Muhtz C., et al. Hair cortisol and cortisol awakening response are associated with criteria of the metabolic syndrome in opposite directions. *Psychoneuroendocrinology*. 2015;51:365–370. doi:10.1016/j.psyneuen.2014.09.012.
4. Vogelzangs N., Suthers K., Ferrucci L., et al. Hypercortisolemic depression is associated with the metabolic syndrome in late-life. *Psychoneuroendocrinology*. 2007;32(2):151–159. doi: 10.1016/j.psyneuen.2006.11.009.
5. Almedi T., Cathers I., Chow C. Associations among work-related stress, cortisol, inflammation, and metabolic syndrome. *Psychophysiology*. 2013;50(9):821–830. doi:10.1111/psyp.12069.
6. Jackson S., Kirschbaum C., Steptoe A. Hair cortisol and adiposity in a population-based sample of 2,527 men and women aged 54 to 87 years. *Obesity*. 2017;25(3):539–544. doi: 10.1002/oby.21733.
7. Pasquali R., Vicennati V., Gambineri A. Adrenal and gonadal function in obesity. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2002 Nov;25(10):893–8. doi: 10.1007/BF03344053.
8. Adrenocortical Dysfunction in Obesity and the Metabolic Syndrom. *Hormone and Metabolic Research*. 2008 Aug;40(8):515–7. doi: 10.1055/s-2008-1073154.
9. Adipose Tissue and Adrenal Glands: Novel Pathophysiological Mechanisms and Clinical Applications. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Endocrinology*. 2014 June 11. Article ID 614074, 8 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2014/614074>.
10. Impact of Adrenal Steroids on Regulation of Adipose Tissue. *Comprehensive Physiology*. 2017 Sep 12;7(4):1425–1447. doi: 10.1002/cphy.c160037.
11. Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология. Кн. 2. Пер. с англ. под ред. чл.-корр. РАМН, проф. Г.А. Мельниченко М.: Изд. Дом БИНОМ, 2018:451–476. [Gardner D., Shobek D. Basic and clinical endocrinology. Book 2. Trans. from English under the editorship of Corr. Member of RAMS, Prof. G.A. Melnichenko M.: BINOM Publishing House, 2018:451–476.] (In Russ).
12. Björntorp P. Hormonal control of regional fat distribution. *Hum Reprod*. 1997;12(suppl 1):21–25.
13. Rebuffe-Scrive M., Walsh U., McEwen B., Rodin J. Effect of chronic stress and exogenous glucocorticoids on regional fat distribution and metabolism. *Physiol Behav*. 1992;52(3):583–590.
14. Peckett A.J., Wright D.C. and Riddell M.C. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 2011;60(11):1500–1510.
15. Lee M., Pramothini P., K. Karastergiou, and Fried S.K. Deconstructing the roles of glucocorticoids in adipose tissue biology and the development of central obesity. *Biochimica et Biophysica Acta: Molecular Basis of Disease*. 2014;1842(3):473–481.
16. Tomlinson J.J., Boudreau A., Wu D., Atlas E. and Hachre R.J.G. Modulation of early human preadipocyte differentiation by glucocorticoids. *Endocrinology*. 2006;147(11):5284–5293.
17. Strack A.M., Bradbury M.J. and Dallman M.F. Corticosterone decreases nonshivering thermogenesis and increases lipid storage in brown adipose tissue. *American Journal of Physiology: Regulatory Integrative and Comparative Physiology*. 1995;268(1, part 2):R183–R191.
18. Кроненберг Г.М., Мелмед Ш., Полонски К.С., Ларсен П.Р. Заболевания коры надпочечников и эндокринная артериальная гипертензия. Эндокринология по Вильямсу. Пер. с англ. под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. М.: Рид Элсивер, 2010. 208 с. [Kronenberg G.M., Melmed S., Polonsky K.S., Larsen P.R. Diseases of adrenal cortex and endocrine arterial hypertension. Endocrinology according to Williams. Translated from English under the editorship of I.I. Dedov, G.A. Melnichenko. M.: Reed Elsevier, 2010. 208 p.] (In Russ).
19. Funder J.W., Pearce P.T., Smith R. and Smith A.I. Mineralocorticoid action: target tissue specificity is enzyme, not receptor, mediated. *Science*. 1988;242(4878):583–585.
20. Feher T. and Bodrogi L. A comparative study of steroid concentrations in human adipose tissue and the peripheral circulation. *Clinica Chimica Acta*. 1982;126(2):135–141.
21. Андрология: Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы. Под ред. Н. Нишлага и Г.М. Бере. Пер. с англ. Ред. Дедов И.И. М.: Международное Информационное Агентство, 2005. 554 с. [Andrology: Men's health and dysfunction of the reproductive system. Under the editorship of N. Nishlag and G.M. Bere. Translated from English under the editorship of Dedov I.I. M.: International Information Agency, 2005. 554 p.] (In Russ).
22. Калинченко С.Ю., Тюзиков И.А. Практическая андрология. М.: Практическая медицина, 2009. 400 с. [Kalinchenko S.Yu., Tyuzikov I.A. Practical andrology. M.: Practical medicine, 2009. 400 p.] (In Russ).
23. Jockenhovel F. Male Hypogonadism. Auflage Bremen: Uni-Med, 2004. 185 p.
24. Роживанов Р.В. Синдром гипогонадизма у мужчин. *Ожирение и метаболизм*. 2014;11(2):30–34. doi: 10.14341/OMET2014230-34. [Rozhivanov R.V. Syndrome of hypogonadism in men. *Ozhirenie i Metabolizm*. 2014;11(2):30–34. doi: 10.14341/OMET2014230-34.] (In Russ).
25. Дедов И.И., Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Недостаточность надпочечников. М.: Знание, 2002. 302 с. [Dedov I.I., Fadeev V.V., Melnichenko G.A. Adrenal insufficiency. M.: Znanie, 2002. 302 p.] (In Russ).
26. Майстренко Н.А. Хирургия надпочечников. Под ред. А.П. Калинина, Н.А. Майстенко. М.: Медицина, 2000. 216 с. [Maistrenko N.A. Adrenal Surgery. Under the editorship of A.P. Kalinin, N.A. Maistenko. M.: Meditsina, 2000. 216 p.] (In Russ).
27. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы: пер. с англ. СПб.: Невский диалект; БИНОМ, 2001. 336 с. [Kattayl V.M., Arki R.A. Pathophysiology of the endocrine system: Translated from English SPb.: Nevsky dialect; BINOM, 2001. 336 p.] (In Russ).
28. Фадеев В.В. Надпочечниковая недостаточность (клиника, диагностика, лечение): рекомендации для врачей. М.: Медпрактика, 2008. 44 с. [Fadeev V.V. Adrenal insufficiency (clinical picture, diagnosis, treatment): recommendations for doctors. M.: Medpraktika, 2008. 44 p.] (In Russ).
29. Orentreich N., Brind J.L., Rizer R.L., and Vogelmann J.H. Age changes and sex differences in serum dehydroepiandrosterone sulfate concentrations throughout adulthood. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1984;59(3):551–555.
30. Trivedi D.P. and Khaw K.T. Dehydroepiandrosterone sulfate and mortality in elderly men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001;86(9):4171–4177.
31. Rice S.P.L., Zhang L., Grennan-Jones F. et al. Dehydroepiandrosterone (DHEA) treatment in vitro inhibits adipogenesis in human omental but not subcutaneous adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2010;320(1-2):51–57.
32. Hernandez-Morante J.J., Milagro F., Gabaldon J.A., Martinez J.A., Zamora S. and Garaulet M. Effect of DHEA-sulfate on adiponectin gene expression in adipose tissue from different fat depots in morbidly obese humans. *European Journal of Endocrinology*. 2006;155(4):593–600.
33. Kochan Z., Karbowska J. Dehydroepiandrosterone upregulates resistin gene expression in white adipose tissue. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2004;218(1-2):57–64.
34. Tchernof A. and Labrie F. Dehydroepiandrosterone, obesity and cardiovascular disease risk: a review of human studies. *European Journal of Endocrinology*. 2004;151(1):1–14.
35. Villareal D.T. and Holloszy J.O. Effect of DHEA on abdominal fat and insulin action in elderly women and men: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*. 2004;292(18):2243–2248.
36. Mayes J.S. and Watson G.H. Direct effects of sex steroid hormones on adipose tissues and obesity. *Obesity Reviews*. 2004;5(4):197–216.
37. Ramirez M.E., McMurry M.P., Wiebke G.A. et al. Evidence for sex steroid inhibition of lipoprotein lipase in men: comparison of abdominal and femoral adipose tissue. *Metabolism: Clinical and Experimental*. 1997;46(2):179–185.
38. Brann D.W., de Sevilla L., Zamorano P.L., and Mahesh V.B. Regulation of leptin gene expression and secretion by steroid hormones. *Steroids*. 1999;64(9):659–663.
39. Seckl J.R. and Walker B.R. Minireview: 11 β -Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 – A Tissue-Specific Amplifier of Glucocorticoid Action. *Endocrinology*. 2001;142(4):1371–1376. doi:10.1210/endo.142.4.8114.
40. Kilgour R.D., Cardiff K., Rosenthal L. et al. Use of prediction equations to determine the accuracy of whole-body fat and fat-free mass and appendicular skeletal muscle mass measurements from a single abdominal image using computed tomography in advanced cancer patients. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*. 2016;41(1):70–75. doi: 10.1139/apnm-2015-0068.
41. Koska J., De Courten B., Wake D.J. et al. 11-Hydroxysteroid Dehydrogenase Type 1 in Adipose Tissue and Prospective Changes in Body Weight and Insulin Resistance. *Obesity*. 2006 September;14(9):1515–1522.
42. Gyllenhammer L.E., Alderete T.L., Mahurka S. et al. Adipose tissue 11 β HSD1 gene expression, β cell function and ectopic fat in obese African Americans versus Hispanics. *Obesity (Silver Spring)*. 2014 Jan; 22(1):14–8. doi: 10.1002/oby.20571.
43. Wake D.J., Walker B.R. Inhibition of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity. *Endocrine*. 2006 February;29(1):101–108. doi: 10.1385/ENDO:29:1:101.
44. Stimson R.H., Walker B.R. The role and regulation of 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in obesity and the

- metabolic syndrome, *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 2013 Sep;15(2):37-48. doi: 10.1515/hmbci-2013-0015.
45. Anagnostis P., Athyros V.G., Tziomalos K. et al. The Pathogenetic Role of Cortisol in the Metabolic Syndrome: A Hypothesis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2009 August 1;94(Issue 8):2692–2701. doi: 10.1210/jc.2009-0370.
 46. Hirata A., Maeda N., Hiuge A. et al. Blockade of mineralocorticoid receptor reverses adipocyte dysfunction and insulinresistance in obese mice. *Cardiovascular Research*. 2009;84(1):164–172.
 47. Zennaro M., Caprio M., and F'ève B. Mineralocorticoid receptors in the metabolic syndrome. *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2009;20(9):444–451.
 48. Feraco A., Armani A., Mammi C., Fabbri A., Rosano G.M.C., and Caprio M. Role of mineralocorticoid receptor and reninangiotensin-aldosterone system in adipocyte dysfunction and obesity. *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2013;137:99–106.
 49. Ehrhart-Bornstein M., Lamounier-Zepter V., Schraven A. et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2003;100(2):14211–14216.
 50. Goodfriend T.L., Ball D.L., Egan B.M., Campbell W.B. and Nithipatikom K. Epoxy-keto derivative of linoleic acid stimulates aldosterone secretion. *Hypertension*. 2004;43(2):358–363.
 51. Human adipocytes induce an ERK1/2 MAP kinasesmediated upregulation of steroidogenic acute regulatory protein (StAR) and an angiotensin II – sensitization in human adrenocortical cells. *International Journal of Obesity*. 2007;31:1605–1616.
 52. Briones A.M., Cat A.N.D., Callera G.E. et al. Adipocytes produce aldosterone through calcineurin-dependent signaling pathways: implications in diabetes mellitus-associated obesity and vascular dysfunction. *Hypertension*. 2012;59(5):1069–1078.
 53. Guo C., Ricchiuti V., Lian B.Q. et al. Mineralocorticoid receptor blockade reverses obesity-related changes in expression of adiponectin, peroxisome proliferator-activated receptor-, and proinflammatory adipokines. *Circulation*. 2008;117(17):2253–2261.
 54. Gerstein H.C., Yusuf S., Mann J.F.E. et al. Effects of Ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICROHOPE substudy. *The Lancet*. 2000;355(9200):253–259.
 55. Pitt B., Zannad F., Remme W.J. et al., The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *The New England Journal of Medicine*. 1999;341(10):709–717.
 56. Pitt B., Remme W., Zannad F. et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *The New England Journal of Medicine*. 2003;348(14):1309-1321.
 57. Pasquali R., Casimirri F., Cantobelli S., Labate A.M. Insulin and androgen relationships with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Hormone research in Paediatrics*. 1993;39(5-6):179-87. doi: org/10.1159/000182732.
 58. Ohlson L.O., Larsson B., Svärdsudd K. et al. The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus. 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*. 1985 Oct;34(10):1055-8.
 59. Incollingo Rodriguez A.C., Epel E.S., White M.L. et al., Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation and cortisol activity in obesity: A systematic review. *Psychoneuroendocrinology*. 2015 Dec;62:301-18. doi: 10.1016/j.psyneuen.2015.08.014.
 60. Rosmond R., Björntorp P. The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1998 Dec;22(12):1184-96.
 61. Moyer A.E., Rodin J., Grilo C.M. et al. Stress-induced cortisol response and fat distribution in women. *Obesity Research homepage*. 1994 May;2(3):255-62.
 62. Duclos M., Gatta B., Corcuff J.B. et al. Fat distribution in obese women is associated with subtle alterations of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity and sensitivity to glucocorticoids. *Clinical Endocrinology*. 2001 Oct;55(4):447-54.
 63. Jessop D.S., Dallman M.F., Fleming D. et al. Resistance to glucocorticoid feedback in obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2001 September 1;86(Issue 9):4109–4114. doi: 10.1210/jcem.86.9.7826.
 64. Xiao F.Y., Lu F.E. Research advancement of adipocytokine adiponectin. *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan*, 2003 Oct;34(4):309-13.
 65. Seres J., Bornstein S.R., Seres P. et al. Corticotropin-releasing hormone system in human adipose tissue. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004 February 1;89(Issue 2):965–970. doi: 10.1210/jc.2003-031299.
 66. Fahlbusch F.B., Ruebner M., Volkert G. et al., Corticotropin-releasing hormone stimulates expression of leptin, 11beta-HSD2 and syncytin-1 in primary human trophoblasts. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2012 Sep 12;10:80. doi: 10.1186/1477-7827-10-80.
 67. Subbannayya T., Balakrishnan L., Sudarshan G. et al., An integrated map of corticotropin-releasing hormone signaling pathway. *Journal of Cell Communication and Signaling*. 2013 Dec;7(4):295-300. doi: 10.1007/s12079-013-0197-3.
 68. Dermitzaki E., Liapakis G., Androulidaki A. et al. Corticotrophin-Releasing Factor (CRF) and the urocortins are potent regulators of the inflammatory phenotype of human and mouse white adipocytes and the differentiation of mouse 3T3L1 pre-adipocytes. *PLoS One*. 2014 May 16;9(5):e97060. doi: 10.1371/journal.pone.0097060.
 69. Kanczkowski W., Sue M., Bornstein S.R. The adrenal gland microenvironment in health, disease and during regeneration. *HORMONES*. 2017;16(3):251-265. doi: 10.14310/horm.2002.1744.
 70. Swierczynska M.M., Lamounier-Zepter V., Bornstein S.R., Eaton S., Lipoproteins and hedgehog signaling - possible implications for the adrenal glandfunction. *Eur J Clin Invest*. 2013;43:1178-1183.
 71. Kraemer F.B. Adrenal cholesterol utilization. *Mol Cell Endocrinol*. 2007;265-266:42-45.
 72. Sarel I., Widmaier E.P. Stimulation of steroidogenesis in cultured rat adrenocortical cells by unsaturated fatty acids. *Am J Physiol*. 1995;268:R1484-R1490.
 73. Tsai Y.Y., Rainey W.E., Bollag W.B. Very lowdensity lipoprotein (VLDL)-induced signals mediating aldosterone production. *J Endocrinol*. 2017;232:R115-R129.
 74. Tsai Y.Y., Rainey W.E., Johnson M.H., Bollag W.B. VLDL-activated cell signaling pathways that stimulateadrenal cell aldosterone production. *Mol Cell Endocrinol*. 2016;433:138-146.
 75. Trifan A., Chiriac S., Stanciu C. Update on adrenal insufficiency in patients with liver cirrhosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:445-456.
 76. Vergeer M., Korpelaar S.J., Franssen R., et al. Genetic variant of the scavenger receptor BI in humans. *N Engl J Med*. 2011;364:136-145.
 77. Illingworth D.R., Lees A.M., Lees R.S. Adrenal cortical function in homozygous familial hypercholesterolemia. *Metabolism*. 1983;32:1045-1052.
 78. Mina T.H., Lahti M., Drake A.J., et al. Maternal lipids in pregnancy are associated with increased offspring cortisol reactivity in childhood. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;83:79-83.
 79. Swierczynska M.M., Mateska I., Peitzsch M., et al. Changes in morphology and function of adrenal cortex in mice fed a high-fat diet. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39:321-330.

Патология костно-мышечной системы:

ФОКУС НА САРКОПИНИЮ И ОСТЕОСАРКОПИНИЮ

Н.В. ТОРОПЦОВА, А.Ю. ФЕКЛИСТОВ

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»: 115522, Россия, г. Москва, Каширское шоссе, д. 34а

Информация об авторах:

Торопцова Наталья Владимировна – д.м.н., врач-ревматолог высшей квалификационной категории, зав. лабораторией остеопороза отдела метаболических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного

учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10
Феклистов Алексей Юрьевич – младший научный сотрудник, врач-ревматолог лаборатории остеопороза отдела мета-

болических заболеваний костей и суставов Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой»; тел.: +7 (495) 109-29-10

РЕЗЮМЕ

В течение последних 40 лет уделяется большое внимание состоянию мышечной ткани и ее функции у пожилых людей, что связано с повышенным риском падений и переломов в данной популяции лиц. В 1989 г. был предложен термин «саркопения» для обозначения снижения массы и силы скелетных мышц в процессе старения, а в 2010 г. Европейская рабочая группа по изучению саркопии представила определение и диагностические критерии данного состояния. В 2016 г. саркопии был присвоен код M62.84 для ее обозначения как заболевания мышц в МКБ-10. Статья знакомит читателей с классификацией, факторами риска и методами диагностики данного заболевания, представлены обновленные критерии его диагностики, а также дано определение понятия «остеосаркопения». Описаны возможные методы профилактики и лечения для улучшения качества жизни больных, страдающих саркопией и остеосаркопией.

Ключевые слова: саркопения, остеосаркопения, факторы риска, критерии диагностики, препараты витамина D

Для цитирования: Торопцова Н.В., Феклистов А.Ю. Патология костно-мышечной системы: фокус на саркопению и остеосаркопению. Медицинский совет. 2019; 4: 78-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-78-86>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Musculoskeletal system pathology:

FOCUS ON SARCOPENIA AND OSTEOSARCOPENIA

Natalia V. TOROPTSOVA, Alexey Yu. FEKLISTOV

Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»: 115522, Russia, Moscow, Kashirskoe shosse, 34a

Author credentials:

Toroptsova Natalia Vladimirovna – Dr. of Sci. (Med), rheumatologist of the highest qualification category, head of the osteoporosis laboratory of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints of

the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel: +7 (495) 109-29-10
Feklistov Alexey Yurievich – junior researcher, rheumatologist of the

osteoporosis laboratory of the Department of Metabolic Diseases of Bones and Joints of the Federal State Budgetary Institution «Research Institute of Rheumatology named after V.A. Nasonova»; tel: +7 (495) 109-29-10

ABSTRACT

Over the past 40 years, much attention has been paid to the condition of muscle tissue and its function in older people, which is associated with an increased risk of falls and fractures in this population of people. The term «sarcopenia» was proposed in 1989 to denote a decrease in the weight and strength of skeletal muscles in the process of aging, and in 2010 European Working Group on Sarcopenia provided a definition and diagnostic criteria for this condition. In 2016, sarcopenia was assigned a code M62.84 to designate it as a muscle disease in the ICD-10. The article introduces readers to the classification, risk factors and methods of diagnosis of the disease, provides updated criteria for its diagnosis, and defines the concept of «osteosarcopenia». Possible methods of prevention and treatment to improve the quality of life of patients suffering from sarcopenia and osteosarcopenia are described.

Keywords: sarcopenia, osteosarcopenia, risk factors, diagnostic criteria, vitamin D drugs

For citing: Toroptsova N.V., Feklistov A.Yu. Musculoskeletal system pathology: focus on sarcopenia and osteosarcopenia. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 78-86. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-78-86>.

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

В течение последних 30 лет все большее внимание медицинской общественности уделяется проблеме саркопении, которая определялась I. Rosenberg, предложившим данный термин в 1989 г., как уменьшение мышечной массы и снижение функции скелетных мышц, обусловленное, в первую очередь, старением организма [1]. В настоящее время выделяют первичную, связанную только с процессами старения, и вторичную саркопению. Причины развития саркопении представлены в *таблице 1*. У части пациентов можно определить единственную причину ее развития и поставить диагноз первичной или вторичной саркопении. В то же время у многих пожилых лиц выявляется мультифакториальная этиология ее возникновения, что не позволяет поставить единственно правильный диагноз.

- **Таблица 1.** Классификация саркопении
- **Table 1.** Classification of sarcopenia

Первичная саркопения	Вторичная саркопения
Нет других причин, кроме возраста: • Стимуляция катаболических и снижение анаболических процессов в мышцах • Уменьшение числа миоцитов • Нарастание гормональной дисфункции • Нарушение функции щитовидной железы и инсулинорезистентность • Митохондриальная дисфункция • Нарушение нервно-мышечной регуляции	Образ жизни: • низкая физическая активность • длительная иммобилизация • пребывание в невесомости • курение • злоупотребление алкоголем
	Питание: • недостаточное питание, голодание • низкое потребление белков • мальабсорбция • заболевания желудочно-кишечного тракта • анорексия
	Хронические заболевания: • воспалительные заболевания • онкологические заболевания • органная недостаточность • эндокринные заболевания • ожирение

Саркопения приводит к локомоторным нарушениям, увеличивая риск падений и переломов [2], снижает повседневную активность [3]; связана с сердечными [4] и респираторными заболеваниями [5], когнитивными нарушениями [6]. В результате она способствует снижению качества жизни, приводит к утрате человеком возможности вести независимую жизнь, к необходимости длительного ухода за ним и в конечном итоге к смерти [7–9]. С финансовой точки зрения, саркопения удорожает ведение пациента: ее наличие повышает риск госпитализации и увеличивает стоимость медицинской помощи при стационарном лечении [10]. Исследование, проведенное в Чехии, продемонстрировало увеличение прямых затрат на лечение пожилых пациентов с саркопенией в 2 раза по сравнению с лицами без саркопении [11].

В 2010 г. Европейская рабочая группа по изучению саркопении EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older people) представила определение и диагностические критерии данного состояния. Саркопения рассматри-

валась как «синдром, характеризующийся прогрессирующей и генерализованной потерей скелетной мышечной массы и силы, который приводит к повышению риска развития таких неблагоприятных событий, как снижение физических возможностей и качества жизни, а также к преждевременной смерти человека» [12], а для постановки диагноза необходимо было наличие как минимум 2-х критериев из 3-х нижеперечисленных: 1) снижение мышечной массы более двух стандартных отклонений по сравнению с молодыми здоровыми лицами того же пола и расы (обязательный); 2) снижение мышечной силы и/или 3) снижение функции скелетных мышц. При наличии только обязательного критерия диагностируется пресаркопения, а при выявлении всех трех признаков – тяжелая саркопения. Методы исследования для выявления саркопении представлены в *таблице 2*. В клинической практике для оценки мышечной массы используются двуэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия DXA (Dual energy X-ray Absorptiometry), которая является «золотым стандартом» вследствие высокой точности и воспроизводимости результатов, и биоимпедансный анализ BIA (Bioimpedance analysis) состава тела. При их отсутствии возможно использовать антропометрические показатели, такие как окружность плеча и голени, толщина кожной складки на животе. В исследовательских целях используются компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ).

Для оценки мышечной массы рассчитывается аппендикулярный мышечный индекс (АМИ), определяемый как вес нежировой массы мягких тканей («тощая масса») верхних и нижних конечностей (аппендикулярная мышечная масса, АММ) в килограммах, измеренный с помощью DXA, и деленный на рост в метрах в квадрате ($\text{кг}/\text{м}^2$). Пороговым значением, меньше которого диагностируется саркопения, было предложено считать значение АМИ, которое соответствует снижению на 2 стандартных отклонения по сравнению с лицами молодого возраста (20–40 лет) соответствующего пола. Наиболее простыми в исполнении тестами для определения снижения силы мышц является показатель динамометрии кистей, а для мышечной функции – измерение скорости ходьбы на 4 м.

- **Таблица 2.** Методы исследования для диагностики саркопении
- **Table 2.** Research methods for the diagnosis of sarcopenia

Показатель	Научные исследования	Клиническая практика
Мышечная масса	КТ, МРТ, DXA, BIA	BIA, DXA Антропометрия
Сила мышц	Сила сжатия кистей Сгибание/разгибание в колене Пиковая скорость выдоха	Сила сжатия кистей
Мышечная функция	Краткий комплекс тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ) Скорость ходьбы Тест «Встань и иди» Тест «Подъем со стула»	ККТ ОФФ Скорость ходьбы Тест «Подъем со стула»

В 2016 г. саркопении был присвоен код М62.84 для ее обозначения как заболевания мышц в МКБ-10 [13].

Представленный в 2017 г. систематический обзор и метаанализ эпидемиологических популяционных исследований продемонстрировали, что до 8% лиц пожилого возраста имели саркопению. Результаты разнились в зависимости от пола и расовой принадлежности обследованных лиц. Так, среди мужчин частота саркопении варьировала от 1% до 26% среди мужчин-азиатов и от 2% до 23% у лиц не азиатской расы, а среди женщин распространенность данного синдрома составила 1–34% и 0–44% соответственно [14]. С учетом темпов старения населения в ближайшие 30 лет саркопенией будут страдать 200 млн человек.

Частота саркопении увеличивается с возрастом, при этом потери мышечной ткани в возрасте от 40 до 70 лет составляют в среднем 8% за каждые 10 лет, а в более пожилом возрасте они увеличиваются до 15%. Потеря более 30% массы скелетных мышц приводит к увеличению риска смерти (рис. 1).

Проведенное проспективное когортное исследование показало зависимость выживаемости пожилых людей от наличия саркопении и мультиморбидности [15] (рис. 2).

К настоящему времени появилось большое количество работ, посвященных изучению саркопении, что привело к накоплению новых знаний об этом состоянии. Поэтому в 2018 г. Европейская рабочая группа по изучению саркопении второго созыва (EWGSOP2), проанализировав все последние данные, выпустила обновленный европейский консенсус по дефиниции и диагностике саркопении [16]. Конкретные цели обновления этой версии заключались в следующем: (1) дать определение саркопении, которое отражало бы последние достижения научных, эпидемиологических и клинических знаний о скелетных мышцах, (2) идентифицировать переменные, которые лучше всего

обнаруживают саркопению и предсказывают исходы, и определить лучшие инструменты для измерения каждой из них, (3) предложить диагностические пороги для этих переменных и (4) рекомендовать усовершенствованный скрининг для выявления саркопении, который легко можно использовать в клинической практике.

В результате EWGSOP2 представила новое определение саркопении: «прогрессирующее и генерализованное заболевание скелетных мышц, связанное с повышенной вероятностью неблагоприятных исходов, включая падения, переломы, ограничение физических возможностей и смертность» [16]. В настоящее время в основе диагноза стоит функция мышц, а не мышечная масса, т. к. мышечная сила лучше, чем масса предсказывает возникновение неблагоприятных исходов. Качество мышц и количество мышечных фибрилл также нарушаются при саркопении, но, в связи с ограничением технических возможностей для их определения, они не могут быть первичными параметрами для определения саркопении. Выявление сниженных функциональных возможностей скелетной мускулатуры может применяться для определения тяжести саркопении (табл. 3).

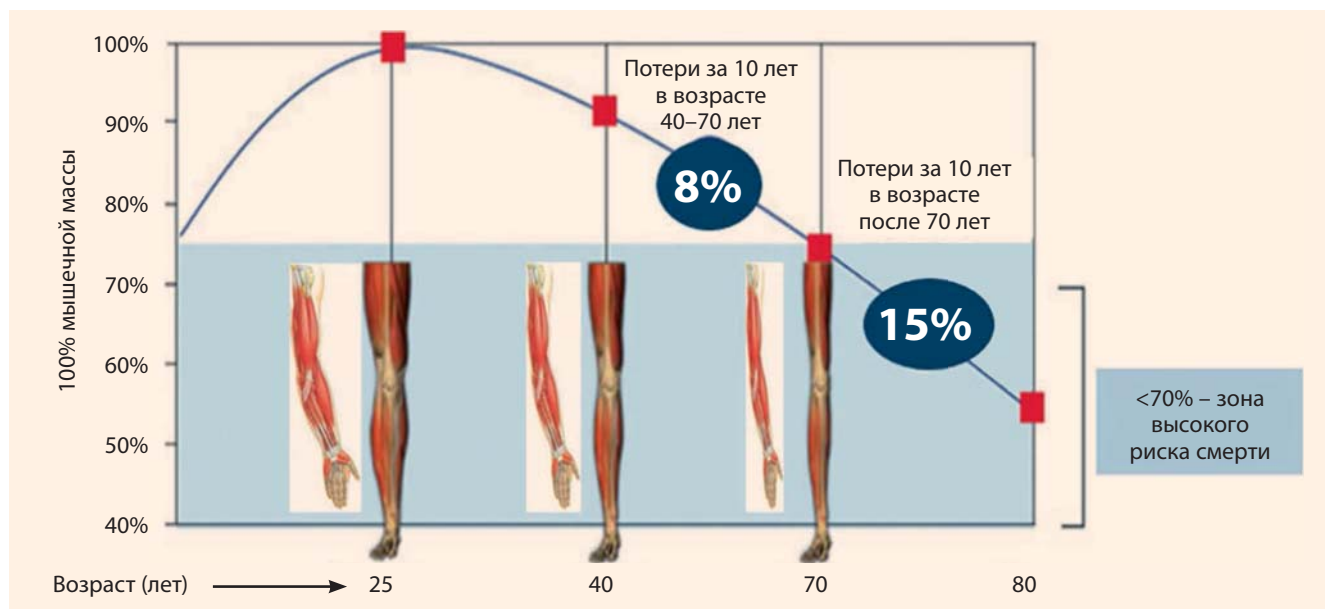
● **Таблица 3.** Определение саркопении по рекомендациям EWGSOP2 (адаптировано из [16])

● **Table 3.** Definition of sarcopenia according to EWGSOP2 recommendations (adapted from [16])

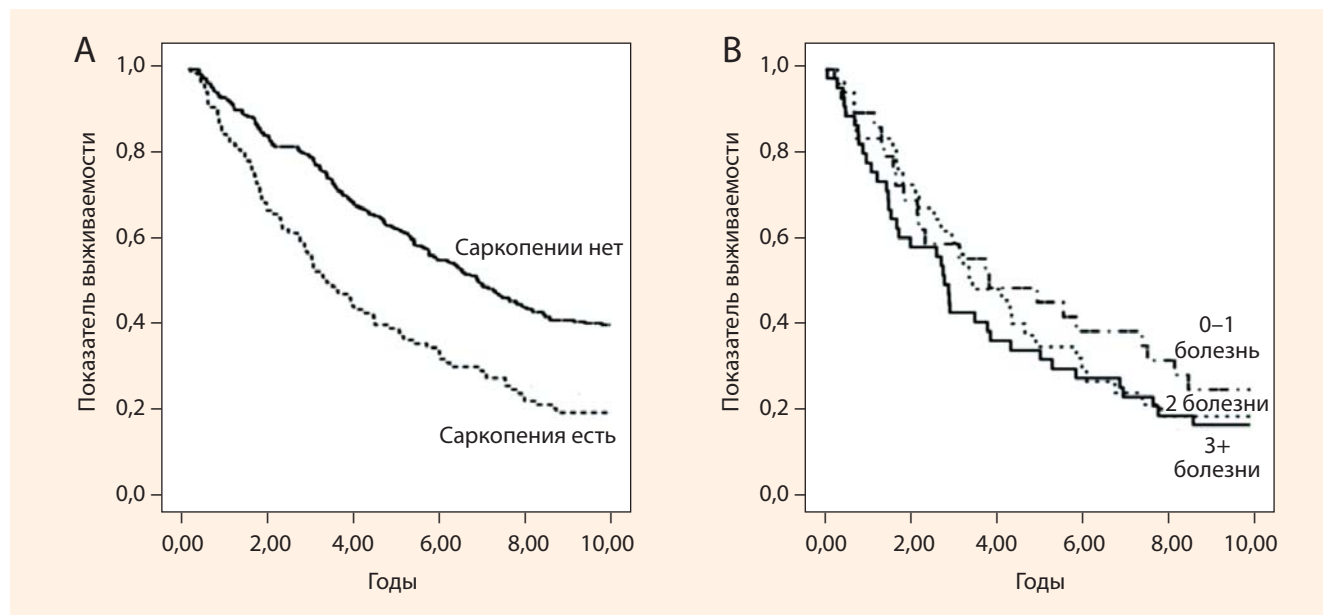
Вероятная саркопения ставится при наличии критерия 1 Диагноз саркопении подтвержден при дополнительном наличии критерия 2 При наличии 1, 2 и 3 критериев одновременно саркопения расценивается как тяжелая	
1	Низкая мышечная сила
2	Низкое количество или качество мышц
3	Низкие физические возможности

● **Рисунок 1.** Состояние скелетной мышечной массы в зависимости от возраста

● **Figure 1.** State of skeletal muscle mass depending on age



● **Рисунок 2.** Кривые выживаемости в когорте пожилых лиц в зависимости от наличия саркопении (А) и сочетания саркопении и multimorbidity (В)
 ● **Figure 2.** Survival curves in the cohort of older people depending on the presence of sarcopenia (A) and the combination of sarcopenia and multi-morbidity (B)



Сегодня для применения в клинической практике повсеместно доступно измерение мышечной силы и выполнение тестов, направленных на определение физических возможностей пациента. Для измерения силы мышц используется кистевой динамометр. При невозможности проведения этого теста (например, при выраженных артритах суставов кистей или после инсульта) можно прибегнуть к определению изометрического напряжения мышц нижних конечностей. Кроме того, для определения силы четырехглавых мышц бедер используют тест подъема со стула, например, время 5 вставаний без помощи рук или количество вставаний за 30 сек [17–19].

Физические возможности человека определяются как объективно измеренная функция всего тела, относящаяся к передвижению. Это многогранная концепция, которая включает не только оценку состояния мышц, но и функцию центральной и периферической нервных систем, а также балансировку тела. Физические возможности можно оценить с помощью всех вышеперечисленных тестов для определения мышечной функции, однако скорость ходьбы остается наиболее быстрым, безопасным и высоконадежным тестом для выявления саркопении в реальной клинической практике, по мнению экспертов EWGSOP2. Краткий комплекс тестов оценки физической формы (ККТ ОФФ) состоит из 3 частей: оценки скорости ходьбы, баланса и времени 5-кратного подъема со стула без помощи рук. Максимальное количество баллов за выполнение этого набора тестов – 12, а при ≤ 8 баллов диагностируют сниженные физические возможности обследуемого пациента. Этот комплекс, хотя и прогнозирует исходы саркопении [20], больше используется в ходе исследований, а не в клинической практике, т. к. на его выполнение требуется около 10 мин, что во время приема сделать невозможно.

Тест «Встань и иди» заключается в подъеме со стула и прохождении вперед 3 метров, а затем повороте на 180° и возвращении на стул. Еще один тест – ходьба на 400 метров (20 кругов по 20 метров), во время ходьбы разрешается сделать до двух остановок [21].

Для измерения количества мышечной ткани EWGSOP2 предлагает при наличии аппаратуры применять DXA или BIA. Антропометрия, хотя и используется у пожилых людей, не является достоверным параметром для определения мышечной массы. Имеются данные, что окружность голени прогнозирует физическое состояние и выживаемость у пожилых людей (точка разделения – диаметр голени менее 31 см) [22]. Поэтому EWGSOP2 рекомендует измерять окружность голени в случае отсутствия других методов измерения мышечной массы. Рабочая группа по саркопении также отметила, что применение MPT и КТ в клинической практике ограничено не только стоимостью обследования, но и до конца не определенными для этого оборудования точками разделения между нормальной и низкой мышечной массой.

EWGSOP2 рассмотрела возможность применения альтернативных или новых тестов и инструментов для диагностики саркопении, таких как КТ 3-го поясничного позвонка, визуализация среза мышц середины бедра с помощью КТ и MPT, КТ-измерение поясничной мышцы. Первые два метода показали хорошую корреляцию с мышечной массой всего тела и позволяют выявить саркопению на ранних стадиях, даже у пациентов с нормальным или повышенным весом тела. Ожидается, что эти обследования будут проводиться в исследовательских целях, а в последующем – и в клинической практике. Относительно третьего метода эксперты высказали сомнения по поводу того, что по состоянию поясничной

мышцы (ввиду ее небольшого размера) можно судить о мышечной массе всего организма.

Качество мышцы – это относительно новый термин, касающийся как микро- и макроскопических изменений в строении и составе мышечной ткани, так и ее функции, производимой на единицу мышечной массы. В исследовательских целях для оценки качества мышц использовались МРТ и КТ, однако на сегодня отсутствует консенсус по интерпретации результатов этих методов для клинической практики.

Такие методы, как тест разведения креатина, ультразвуковое исследование мышц, специфические для саркопении биомаркеры, требуют дальнейших исследований и валидации их прогностических возможностей.

В рекомендациях EWGSOP2 представлены пересмотренные диагностические пороги для выявления саркопении в европейской популяции мужчин и женщин (табл. 4).

Также, кроме деления на первичную и вторичную, дается определение для острой и хронической форм. Так, саркопения, которая продолжается менее 6 мес., рассматривается как острое состояние, а при более продолжительном течении – как хроническое. Острая саркопения обычно связана с острым заболеванием или травмой, а хроническая – ассоциируется с различными хроническими прогрессирующими состояниями и заболеваниями и повышает риск смертности. Это разграничение призвано подчеркнуть необходимость проведения периодических оценок на наличие саркопении у лиц, которые могут подвергаться риску ее возникновения, для определения того, как быстро она развивается или усиливается. Такие регулярные обследования должны помочь врачу как можно раньше назначить лечение, которое сможет предотвратить или задержать прогрессирование саркопении и ее неблагоприятные исходы.

В 2009 г. N. Binkley и B. Buehring обратили внимание на subgroup пожилых пациентов с остеопорозом (ОП) и саркопенией, которые имели более высокий риск падений, переломов, нетрудоспособности и немощности [23]. Они впервые описали синдром саркоостеопении, который в последующем стал обозначаться термином «остео-

● **Таблица 4.** Диагностические пороги для выявления саркопении
● **Table 4.** Diagnostic thresholds for sarcopenia detection

Тест	Порог для мужчин	Порог для женщин
Низкая мышечная сила: • Сила сжатия кистей • Подъем со стула (5 раз)	<27 кг >15 сек	<16 кг >15 сек
Низкое количество мышц: • АММ • АМИ	<20 кг <7 кг/м ²	<15 кг <6 кг/м ²
Низкие физические возможности: • Скорость ходьбы • ККТ ОФФ • Тест «Встань и иди» • Тест «Ходьба на 400 метров»	≤0,8 м/сек ≤8 баллов ≥20 сек Не закончен или выполнен за ≥6 мин	≤0,8 м/сек ≤8 баллов ≥20 сек Не закончен или выполнен за ≥6 мин

● **Таблица 5.** Факторы риска остеосаркопении (адаптировано из [28])

● **Table 5.** Risk factors for osteosarcopenia (adapted from [28])

Остеопороз	Саркопения	Остеопороз и саркопения
	Низкий альбумин	Пожилые возраст
	Инсульт	Женский пол
Переломы бедра у родителей	Гиперлипидемия	Низкий ИМТ Менопауза/гипогонадизм Прием глюкокортикоидов Ревматоидный артрит Курение в настоящее время Злоупотребление алкоголем Низкое потребление белка Низкое потребление кальция Низкий уровень 25(ОН)D Гиперпаратиреоз Ожирение Хроническая болезнь почек Низкая физическая нагрузка Проживание в домах престарелых

саркопения». В настоящее время синдром остеосаркопении определяется как сочетание саркопении и ОП или остеопении [24].

Саркопения и ОП имеют общие патофизиологические механизмы развития, одним из которых считают повышение концентрации воспалительных цитокинов в сыворотке крови, преимущественно ИЛ-6 и ФНО-α [25], связанных с системной воспалительной реакцией. Еще одним патофизиологическим механизмом, вероятно, является снижение уровня белка остеокальцина – маркера костеобразования, который стимулирует пролиферацию β-клеток и секрецию инсулина, а также оказывает прямое влияние на рост мышечной массы [26]. Мышечная ткань участвует в секреции некоторых активных молекул, которые влияют на костный обмен, например, инсулиноподобный фактор роста-1, остеоглицин, иризин, остеоонектин, фактор роста фибробластов-2, ИЛ-6, ИЛ-15 и миостатин [27]. Кости, мышцы и связанные с ними другие ткани (например, сухожилия и связки) нуждаются в физической нагрузке во избежание атрофии, а также в наборе и/или восстановлении объема и силы. В дополнение к действию как эндокринного органа для поддержания костной массы, сильная мускулатура минимизирует риск переломов, поддерживая оптимальный баланс тела и снижая риск падения, а также частично поглощает и рассеивает векторы силы во время падения.

Факторы риска остеосаркопении представлены в таблице 5.

С целью профилактики и лечения саркопении и остеосаркопении используются методы как немедикаментозной, так и лекарственной терапии. В качестве основных профилактических мероприятий применяются лечебная физкультура и нормализация питания с достаточным поступлением белка и витамина D (табл. 6).

Если физические упражнения доказали свое позитивное влияние на мышечную массу, силу и функцию [29], то для белковой пищи в рекомендуемых количествах результаты исследований неоднозначны [30], при этом

противоречивые данные по влиянию на мышечную силу, массу и функцию связаны с различным дизайном исследований, плохим мониторингом приема белка и комплаентности пациентов [31].

Пищевые добавки незаменимых аминокислот или β -гидрокси- β -метилбутирата также не продемонстрировали позитивного влияния на массу, силу и функцию мышц. Прием добавок креатина показал дополнительный прирост мышечной массы и силы в группе лиц, занимавшихся физическими упражнениями, в четырех из пяти, а улучшение функционирования мышц – только в одном из четырех клинических исследований. Кроме того, был проведен обзор исследований по применению других добавок (зеленого чая, оксида магния, соевых изофлавоноидов, обогащенных витаминами и минералами молочных продуктов, фруктов, катехинов зеленого чая), который не выявил дополнительного их влияния на массу и силу мышц ни в одной из представленных работ, в то же время было показано улучшение выполнения функциональных тестов в группе, получавшей дополнительно оксид магния или чайный катехин [29].

Имеются работы, посвященные изучению влияния витамина D на физическую активность, силу мышц, координацию и связанные с ними падения и переломы у пожилых людей [32–34]. Было показано, что снижение уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови менее 40 нг/мл повышает риск падений, в то время как его содержание от 40 до 94 нг/мл ассоциируется с лучшим выполнением функциональных тестов. В мета-анализе, проведенном C. Jackson et al. [35], выявлено недостоверное снижение риска падений на 8% у женщин в постменопаузе на фоне приема от 300 до 800 МЕ холекальциферола ежедневно, в то время как другой мета-анализ, в котором изучались более высокие дозы витамина D (700–1000 МЕ), продемонстрировал достоверное снижение риска падений на 19% у женщин 65 лет и

старше, при этом уровень 25(OH)D в крови должен был быть не менее 60 нмоль/л (24 нг/мл) [36].

В двух исследованиях изучались эффекты комбинированного применения физических упражнений и витамина D₃ на силу и функцию мышц [37, 38]. В работе D. Bunout et al. [37], применявших витамин D₃ в дозе 400 МЕ/сут в течение 9 мес., не было выявлено влияния ни только упражнений, ни комбинации их с витамином D₃, на мышечную массу, измеренную с помощью DEXA, за период наблюдения. В обоих исследованиях было продемонстрировано значимое увеличение силы мышц как в группе, применявшей только упражнения, так и в группе с дополнительным приемом витамина D₃, без статистических различий между ними. В работе E.F. Binder [38] сообщалось об улучшении балансировки тела на фоне физических упражнений без дополнительного положительного влияния 50 000 МЕ/нед в течение 8 нед. после однократной инъекции 100 000 МЕ витамина D у пожилых лиц, находившихся в доме престарелых, с деменцией. D. Bunout et al. [37] продемонстрировали значимое увеличение скорости выполнения теста «Встань и иди» для группы комбинированного лечения, но не было получено различий по общему баллу ККТ ОФФ.

В арсенале врачей сегодня имеются не только нативные формы витамина D, но и его активные метаболиты, которые широко применяются для лечения ОП. Так, по нашим данным, полученным в ходе анкетирования 1799 пациентов с ОП, было выявлено, что 25% из них принимали альфакальцидол в качестве монотерапии или в комбинации с другими антиостеопоротическими препаратами [39]. Данный препарат имеет доказанное влияние не только на массу костной ткани, но и на другие детерминанты, определяющие риск переломов у этой категории больных, особенно пожилых лиц. Так, нативный витамин D нуждается в двойном гидроксилировании для превращения его в действующее вещество – D-гормон (1,25

● **Таблица 6.** Профилактика саркопении и остеосаркопении
● **Table 6.** Prevention of sarcopenia and osteosarcopenia

Вмешательство	Эффект
Здоровый образ жизни (отказ от курения, ограничение потребления алкоголя)	Улучшается нервно-мышечная проводимость, снижается негативное влияние на пролиферацию остеобластов, улучшается всасывание кальция и витамина D
Физические упражнения Аэробные упражнения (ходьба, плавание, велосипед) 30–60 мин/день	Повышают общую выносливость, улучшают работу сердечно-сосудистой системы, способны увеличить площадь поперечного сечения мышечных волокон, повысить активность ферментов и митохондриальную активность, что увеличивает синтез белков, а также уменьшить содержание внутримышечного жира
Силовые упражнения, упражнения на сопротивление, степ (2–3 раза в неделю по 30 мин, 8–10 упражнений по 8–12 повторений)	Повышают мышечную массу и силу, синтез белков, увеличивают размер миофибрилл
Пищевые добавки Белок 1,0–1,2 г/кг/сут, возможно увеличение дозы до 1,5 г/кг/сут и выше при тяжелых заболеваниях и травмах, а также при регулярных физических нагрузках и упражнениях Креатин 5 г/сут	Отдельные исследования показали прирост мышечной массы, силы и улучшение физических возможностей, особенно в сочетании с физическими упражнениями
Витамин D Нативный (холекальциферол) Активный метаболит (альфакальцидол)	Снижает риск падений, переломов и смертности. Нет достоверных данных о позитивном влиянии на массу, силу и функцию мышц. Улучшает минерализацию скелета, увеличивает мышечную силу и функцию, улучшает поддержание баланса тела, уменьшает как число падений, так и количество падающих лиц, снижает риск вертебральных и периферических переломов

дигидрохолекальциферол), который влияет на скелетную мускулатуру как на генетическом, так и на тканевом уровне. Даже при нормальном поступлении витамина D может возникать дефицит D-гормона, что наблюдается при тяжелых заболеваниях печени и почек, у людей, страдающих ожирением, гипертензией или хроническими воспалительными заболеваниями (ревматоидный артрит, болезнь Крона, хроническая обструктивная болезнь легких), а также у пожилых лиц со сниженной скоростью клубочковой фильтрации менее 65 мл/мин. Так, в исследовании L. Dukas et al. было продемонстрировано, что снижение клиренса креатинина <65 мл/мин ассоциировалось с повышением риска переломов, связанных с падениями [40]. Авторы отметили факт снижения клиренса креатинина как независимый фактор риска падений, не связанный с мышечной силой и поддержанием баланса тела у пожилых людей с диагностированным ОП.

Альфакальцидол представляет собой активный метаболит холекальциферола, у которого уже имеется гидрокси-группа в положении 1α ($1\alpha(\text{OH})\text{D}_3$). Использование этого препарата позволяет миновать второй этап активации витамина D_3 – 1α -гидроксилирование, которое происходит в почках, что важно при лечении пожилых больных, у которых отмечается естественное снижение функции почек, и взрослых лиц любого возраста, страдающих хроническими заболеваниями почек с развитием почечной остеодистрофии, вызванной нарушением метаболизма витамина D_3 . При попадании в организм альфакальцидол гидроксилируется в печени под действием 25-гидроксилазы и превращается в D-гормон ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$), который связывается с рецепторами витамина D в органах-мишенях, включая скелетную мускулатуру и нервные клетки. Использование аналогов D-гормона, например, альфакальцидола, может приводить к уменьшению резистентности к витамину D за счет его влияния на экспрессию и активацию рецепторов витамина D. Альфакальцидол стимулирует активную абсорбцию кальция и фосфатов, улучшает минерализацию скелета и способствует нормальному функционированию нервно-мышечной системы. Он опосредованно уменьшает влияние паратгормона на кость, а также снижает высвобождение провоспалительных цитокинов, которые частично повышены у пожилых людей и являются факторами, стимулирующими не только активацию остеокластов и костную резорбцию, но и истощение скелетных мышц [41]. На модели остеопороза у овариоэктомированных крыс было продемонстрировано, что пероральное применение альфакальцидола вызывает дозозависимую супрессию костной резорбции. Угнетение остеокластогенеза происходило за счет уменьшения пула предшественников остеокластов в костном мозге [42]. Кроме того, альфакальцидол, в отличие от эстрогенов и бисфосфонатов, не подавляет, а скорее стимулирует костеобразование. В исследовании на паратиреоидэктомированных крысах было доказано, что альфакальцидол оказывает прямое анаболическое действие на массу и прочность кости независимо от абсорбции кальция и супрессии паратгормона [43]. Активные метаболиты витамина D (альфакальцидол, кальцитриол) доказали

свое позитивное действие на минеральную плотность костей, а также антипереломную активность в отношении как вертебральных, так и периферических переломов. Они могут использоваться как при первичном, так и при глюкокортикоидном ОП [44].

Аналоги D-гормона являются многообещающими кандидатами для проведения мероприятий, направленных на улучшение функции мышц и поддержание осанки, а также профилактику падений. Пожилой возраст ассоциируется с уменьшением экспрессии рецепторов витамина D в скелетных мышцах человека [45], что наводит на мысль о том, что связанное с возрастом снижение мышечной силы и функции и, вследствие этого, увеличение числа падений могут быть частично объяснены уменьшением количества или аффинности рецепторов витамина D и/или уменьшением уровня D-гормона в сыворотке крови. Как доказательство этого была выявлена положительная корреляция между мышечной силой, функцией и уровнем D-гормона в сыворотке крови у пожилых людей [46]. Биопсия мышечной ткани показала, что прием пациентами с ОП 1 мкг альфакальцидола ежедневно в течение от 3 до 6 мес. приводил к увеличению относительного числа и поперечного сечения быстрых мышечных волокон типа А, сопровождающемуся уменьшением количества быстрых волокон типа В. Клинически это сопровождалось значимым уменьшением времени, требующимся для того, чтобы пациенты могли одеться [47]. Прием альфакальцидола в течение 6 мес. приводил к увеличению мышечной силы четырехглавой мышцы бедра (тест силы изометрического разгибания колена) и функциональных возможностей (тест пройденного расстояния за 2 мин) у пожилых пациентов с дефицитом витамина D [48]. Исследование, проведенное среди пациентов с ревматоидным артритом и остеопенией, имевших уровень витамина D в пределах 49–59 нмоль/л и получавших 1 мкг альфакальцидола или 1000 МЕ нативного витамина D, показало значимое увеличение мышечной силы на 60% в группе альфакальцидола и лишь на 18% – в группе сравнения [49]. Рандомизированное клиническое исследование, проведенное в Швеции, продемонстрировало значимое уменьшение как числа падений на 54%, так и количества падавших лиц на 55% среди пожилых людей, получавших 1 мкг альфакальцидола и более 500 мг кальция ежедневно, по сравнению с группой плацебо [50]. Более выраженное влияние на риск падений было отмечено у пожилых людей со сниженной функцией почек (клиренс креатинина <65 мл/мин), у которых применение 1 мкг альфакальцидола в течение 36 нед. позволило его снизить на 71% [51]. Также L. Dukas et al. показали эффект приема альфакальцидола в течение 3 и 6 мес. на мышечную силу и поддержание баланса у пациентов с клиренсом креатинина <65 мл/мин. Уже через 3 мес. отмечалось значимое улучшение выполнения таких тестов, как «Встань и иди», «Подъем со стула» и «Тандем-тест», а через 6 мес. было зафиксировано не только дальнейшее улучшение их выполнения, но и достоверно увеличилось количество пациентов, которые смогли их выполнить. Кроме того, значимо уменьшилось количество падавших лиц на 48,1% и количество падений на 51,3% [52]. В ходе большого много-

центрового проспективного исследования, которое включало 2097 пациентов со сниженной костной массой, оценивалось влияние приема 1 мкг/сут альфакальцидола на мышечную силу, функцию, поддержание баланса и страх падений у участников до начала и через 6 мес. лечения. Успешное выполнение тестов на мышечную силу и функцию ассоциировалось со значимым снижением риска падений и периферических переломов. Среднее время выполнения тестов «Встань и иди» и «Подъем со стула» уменьшилось на 3 и 3,1 сек соответственно. Количество лиц, которые смогли выполнить «Тандем-тест», увеличилось с 36% до 58,6% ($p < 0,0001$), а повышенный страх падений уменьшился у 74,4% пациентов. Частота побочных реакций на прием альфакальцидола составила 0,52%, в то же время не было зафиксировано ни одного случая серьезной нежелательной реакции, а также гиперкальциемии [53].

Таким образом, проведенные исследования показали, что применение альфакальцидола повышает силу мышц и улучшает их функционирование, помогает поддерживать баланс тела, снижает страх падений, что ведет к снижению риска падений и переломов, а в конечном итоге – к улучшению качества жизни.

При саркопении делались попытки применения в качестве лекарственной терапии половых гормонов (тестостерона и эстрогенов), а также соматотропина. Тестостерон показал позитивное влияние как на мышечную силу, так

и на мышечную массу, но у пациентов пожилого возраста отмечалось повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний, кроме того, у мужчин существует риск развития рака предстательной железы, а у женщин может возникнуть вирилизация. Эстрогены приводили к незначительному повышению мышечной массы при отсутствии влияния на функцию мышц, при этом у пожилых женщин увеличивался риск нежелательных событий, связанных с их приемом. Соматотропин приводил к увеличению мышечной массы, но не влиял на силу и функцию мышц.

В течение последних лет несколько новых лекарственных препаратов для лечения саркопении находятся на различных стадиях клинических испытаний. Это и антагонисты к миостатину (антитела к миостатину, ингибитор рецептора активина II), и селективный модулятор андрогеновых рецепторов, и активатор скелетного тропина, а также агонист грелина, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента [54]. Тем не менее сегодня физические упражнения, потребление белка в достаточном количестве и витамин D остаются основой лечения саркопении. Для терапии остеосаркопении дополнительно применяются препараты, зарегистрированные для лечения ОП. Альфакальцидол может применяться как в качестве монотерапии, так и в сочетании с антирезорбтивными препаратами для профилактики потери костной ткани, переломов и саркопении.



Поступила/Received 03.03.2019



АЛЬФА Д₃-ТЕВА (АЛЬФАКАЛЬЦИДОЛ) – АКТИВНАЯ ФОРМА ВИТАМИНА D ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ОСТЕОПОРОЗА¹

Альфа Д₃ Тева®

ЗАПУСТИТЕ ПРОЦЕСС ВОССТАНОВЛЕНИЯ КОСТЕЙ И МЫШЦ УЖЕ СЕГОДНЯ¹



**0,25 мкг
№30 и №60**

Для титрации дозировки¹



**0,5 мкг
№30 и №60**

Минимальная терапевтическая доза при остеопорозе¹



**1 мкг
№30**

Для лечения остеопороза и снижения риска его осложнений^{1,2}



* Под восстановлением костей и мышц понимается процесс увеличения минерализации костной ткани и повышения ее упругости, а также – стимуляция регенерации мышечных волокон, что способствует восстановлению утраченного мышечного тонуса. 1. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения Альфа Д₃-Тева® 0,25/1 мкг и 0,5 мкг. 2. Под последствиями остеопороза понимаются падения и переломы. Остеопороз. Клинические рекомендации. Министерство здравоохранения Российской Федерации. 2016. Доступ от 11.02.2019. https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/rec_osteopor_12.12.16.pdf

Альфа Д₃-Тева® 0,25 мкг, 1 мкг, 0,5 мкг. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название: Альфа Д₃-Тева®. Международное непатентованное название: альфакальцидол^{АБ}. Лекарственная форма: капсулы^{АБ}. Фармакотерапевтическая группа: витамин – кальцеево-фосфорного обмена регулятор^{АБ}. Показания к применению: заболевания, вызванные нарушением обмена кальция и фосфора вследствие недостаточного эндогенного синтеза 1,25-дигидроксивитамина D^Б, постменопаузальный, сенильный, стероидный^{АБ}, остеодистрофия при хронической почечной недостаточности^{АБ}; гипопаратиреоз^{АБ}; рахит и остеомаляция, связанные с недостаточностью питания или всасывания^{АБ}; гипопаратиреоз^{АБ}; псевдодефицитный (витамин-Д-зависимый) рахит и остеомаляция^{АБ}; синдром Фанкони (наследственный почечный ацидоз с нефрокальцинозом, поздним рахитом и адипозогенитальной дистрофией)^{АБ}; почечный ацидоз^{АБ}. Противопоказания: повышенная чувствительность к альфакальцидолу и другим компонентам препарата^{АБ}, в том числе к арахису^{АБ}; гиперкальциемия^{АБ}; гиперфосфатемия^{АБ} (кроме гиперфосфатемии при гипопаратиреозе^{АБ}); гипермагниемия^{АБ}; гипервитаминоз D^{АБ}; детский возраст до 3 лет^{АБ}, детский возраст до 12 лет^{АБ}; беременность и период грудного вскармливания^{АБ}; длительная иммобилизация^{АБ}; туберкулез легких (активная форма)^Б. Способ применения и дозы (полная информация – см. Инструкцию по применению): Внутрь, рекомендуемую суточную дозу препарата можно принимать сразу за один прием, можно разделить дозу на 2 приема; терапия может продолжаться от 2–3 месяцев до 1 года и более, продолжительность лечения определяется врачом для каждого пациента индивидуально^Б. Препарат принимают внутрь независимо от приема пищи, не разжевывая, запивая достаточным количеством жидкости, однократно в сутки. Длительность курса лечения определяется врачом индивидуально в каждом конкретном случае и зависит от характера заболевания и эффективности терапии^Б. Побочное действие: анорексия^{АБ}, рвота^{АБ}, изжога^{АБ}, боль в животе^{АБ}, тошнота^{АБ}, сухость во рту^{АБ}, ощущение дискомфорта в области эпигастрия^{АБ}, запор^{АБ}, диарея^{АБ}, общая слабость^{АБ}, утомляемость^{АБ}, головная боль^{АБ}, головокружение^{АБ}, сонливость^{АБ}, тахикардия^{АБ}, кожная сыпь^{АБ}, кожный зуд^{АБ}, умеренные боли в мышцах^{АБ}, костях^{АБ}, суставах^{АБ}, гиперкальциемия^{АБ}, гиперкальциурия^{АБ}, повышение уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови^{АБ}, витамин-Д-зависимая токсичность^{АБ}, незначительное повышение липопротеинов высокой плотности^{АБ}, у пациентов с выраженными нарушениями функции почек возможно развитие гиперфосфатемии^{АБ}. Срок годности: 3 года^{АБ}. Условия отпуска из аптек: по рецепту^{АБ}. Регистрационный номер: ЛСР-007813/10 (А), П N012070/01 (Б). С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в Инструкции по применению. А. Альфа Д₃-Тева® 0,5 мкг, Б. Альфа Д₃-Тева® 0,25, 1 мкг.

Отпускается по рецепту.
Предназначено для информирования специалистов здравоохранения.
Не предназначено для демонстрации пациентам.

ООО «Тева»
Россия, 115054, г. Москва, ул. Валовая, д. 35,
тел.: +7 (495) 644 22 34, факс: +7 (495) 644 22 35
www.Teva.ru

РЕКЛАМА
ALPD-RU-00175-DOK-PHARM

- Rosenberg I. Summary comments. *Am. J. Clin. Nutr.* 1989;50:1231–1233.
- Schaap L.A., van Schoor N.M., Lips P. et al. Associations of sarcopenia definitions, and their components, with the incidence of recurrent falling and fractures: the longitudinal aging study Amsterdam. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2018;73:1199–204.
- Malmstrom T.K., Miller D.K., Simonsick E.M. et al. SARC-F: a symptom score to predict persons with sarcopenia at risk for poor functional outcomes. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7:28–36.
- Bahat G., Ilhan B. Sarcopenia and the cardio-metabolic syndrome: a narrative review. *Eur Geriatr Med.* 2016;6:220–23.
- Bone A.E., Heppgul N., Kon S. et al. Sarcopenia and frailty in chronic respiratory disease. *Chron Respir Dis.* 2017;14:85–99.
- Chang K.V., Hsu T.H., Wu W.T. et al. Association between sarcopenia and cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Dir Assoc.* 2016;17:1164.e7–64.e15.
- Dos Santos L., Cyrino E.S., Antunes M. et al. Sarcopenia and physical independence in older adults: the independent and synergic role of muscle mass and muscle function. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2017;8:245–50.
- Steffl M., Bohannon R.W., Sontakova L. et al. Relationship between sarcopenia and physical activity in older people: a systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging.* 2017;12:835–45.
- De Buyser S.L., Petrovic M., Taes Y.E. et al. Validation of the FNIH sarcopenia criteria and SOF frailty index as predictors of long-term mortality in ambulatory older men. *Age Ageing.* 2016;45:602–8.
- Antunes A.C., Araujo D.A., Verissimo M.T. et al. Sarcopenia and hospitalisation costs in older adults: a cross-sectional study. *Nutr Diet.* 2017;74:46–50.
- Steffl M., Sima J., Shiells K. et al. The increase in health care costs associated with muscle weakness in older people without long-term illnesses in the Czech Republic: results from the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE). *Clin Interv Aging.* 2017;12:2003–07.
- Cruz-Jentoft A.J., Baeyens J.P., Bauer J.M. et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: report of the European Working Group on Sarcopenia in Older people. *Age Ageing.* 2010;39(4):412–423. doi: 10.1093/ageing/afq034.
- Anker S.D., Morley J.E., von Haehling S. Welcome to the ICD-10 code for sarcopenia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2016;7(5):512–514. doi.org/10.1002/jcsm.12147.
- Shafiee G., Keshtkar A., Soltani A. et al. Prevalence of sarcopenia in the world: a systematic review and meta-analysis of general population studies. *J Diabetes Metab Disord.* 2017;16:21. doi: 10.1186/s40200-017-0302-x.eCollection 2017.
- Landi F., Calvani R., Tosato M. et al. Impact of physical function impairment and multimorbidity on mortality among communityliving older persons with sarcopenia: results from the iSIRENTE prospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6:e008281. doi:10.1136/bmjopen-2015-008281.
- Cruz-Jentoft A.J., Bahat G., Bauer J. et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019 Jan 1;48(1):16–31. doi: 10.1093/ageing/afy169.
- Beaudart C., McCloskey E., Bruyere O. et al. Sarcopenia in daily practice: assessment and management. *BMC Geriatr.* 2016;16:170. doi: 10.1186/s12877-016-0349-4.
- Cesari M., Kritchevsky S.B., Newman A.B. et al. Added value of physical performance measures in predicting adverse health-related events: results from the health, aging and body composition study. *J Am Geriatr Soc.* 2009;57:251–9. doi.org/10.1111/j.1532-5415.2008.02126.x.
- Jones C.J., Rikli R.E., Beam W.C. A 30-s chair-stand test as a measure of lower body strength in community-residing older adults. *Res Q Exerc Sport.* 1999;70:113–9.
- Pavasini R., Guralnik J., Brown J.C. et al. Short physical performance battery and all-cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2016;14:215. doi.org/10.1186/s12916-016-0763-7.
- Vestergaard S., Patel K.V., Bandinelli S. et al. Characteristics of 400-meter walk test performance and subsequent mortality in older adults. *Rejuvenation Res.* 2009;12:177–84.
- Landi F., Onder G., Russo A. et al. Calf circumference, frailty and physical performance among older adults living in the community. *Clin Nutr.* 2014;33:539–44.
- Binkley N., Buehring B. Beyond FRAX: It's time to consider 'sarco-osteopenia'. *J Clin Densitom.* 2009;12(4):413–16.
- Huo Y.R., Suriyaarachchi P., Gomez F. et al. Phenotype of osteosarcopenia in older individuals with a history of falling. *J Am Med Dir Assoc.* 2015;16(4):290–95.
- Demontiero O., Boersma D., Suriyaarachchi P. et al. Clinical outcomes of impaired muscle and bone interactions. *Clin Rev Bone Miner Metab.* 2014;12:86–92. doi: 10.1007/s12018-014-9164-7.
- Mera P., Laue K., Ferron M. et al. Osteocalcin signaling in myofibers is necessary and sufficient for optimum adaptation to exercise. *Cell Metab.* 2016;23(6):1078–1092. doi: 10.1016/j.cmet.2016.05.004.
- Tagliaferri C., Wittrant Y., Davicco M.J. et al. Muscle and bone, two interconnected tissues. *Ageing Res Rev.* 2015;21:55–57. doi: 10.1016/j.arr.2015.03.002.
- Hassan E.B., Duque G. Osteosarcopenia: A new geriatric syndrome. *Aust Fam Physician.* 2017 Nov;46(11):849–853.
- Beaudart C., Dawson A., Shaw C. Nutrition and physical activity in the prevention and treatment of sarcopenia: systematic review. *Osteoporos Int.* 2017;28:1817–1833. doi: 10.1007/s00198-017-3980-9.
- Hickson M. Conference on 'Nutrition and age-related muscle loss, sarcopenia and cachexia' Symposium 3: Nutrition for prevention and interventions for sarcopenia and cachexia Nutritional interventions in sarcopenia: a critical review. *Proceedings of the Nutrition Society.* 2015;74:378–386. doi:10.1017/S0029665115002049.
- Bauer J., Biolo G., Cederholm T., Cesari M., Cruz-Jentoft A.J., Morley J.E. et al. Evidence-based recommendations for optimal dietary protein intake in older people: a position paper from the PROT-AGE study group. *J Am Med Dir Assoc.* 2013;14(8):542e59. http://dx.doi.org/10.1016/j.jamda.2013.05.021.
- Gerdhem P., Ringsberg K.A., Obrant K.J., Akesson K. Association between 25-hydroxy vitamin D levels, physical activity, muscle strength and fractures in the prospective population-based Opra Study of Elderly Women. *Osteoporos. Int.* 2005;16(11):1425–1431.
- Nakamura K., Oshiki R., Hatakeyama K. et al. Vitamin D status, postural sway, and the incidence of falls in elderly community-dwelling Japanese women. *Arch. Osteoporos.* 2006;1:21–27.
- Udowenko M., Trojan T. Vitamin D: extent of deficiency, effect on muscle function, bone health, performance, and injury prevention. *Conn Med.* 2010 Sep;74(8):477–80.
- Jackson C., Gaugris S., Sen S.S., Hosking D. The effect of cholecalciferol (vitamin D3) on the risk of fall and fracture: a meta-analysis. *QJM.* 2007;100(4):185–192.
- Bischoff-Ferrari H.A., Dawson-Hughes B., Staehelin H.B., Orav J.E., Stuck A.E., Theiler R., Wong J.B., Egli A., Kiel D.P., Henschkowski J. Fall prevention with supplemental and active forms of vitamin D: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009 Oct 1;339:b3692. doi: 10.1136/bmj.b3692.
- Bunout D., Barrera G., Leiva L. et al. Effects of vitamin D supplementation and exercise training on physical performance in Chilean vitamin D deficient elderly subjects. *Exp Gerontol.* 2006;41:746–752. doi:10.1016/j.exger.2006.05.001.
- Binder E.F. Implementing a structured exercise program for frail nursing home residents with dementia: issues and challenge. *JAPA.* 1996;3(4):383–395. doi:10.1123/japa.3.4.383.
- Торопова Н.В., Никитинская О.А. Остеопороз в реальной клинической практике: фокус на альфакальцитрол. *Фарматека.* 2016;19(332):36–41. [Торопова Н.В., Никитинская О.А. Osteoporosis in real clinical practice: focus on alfacalcidol. *Pharmacy [Farmateka].* 2016;19(332):36–41. (In Russ.)]
- Dukas L., Schacht E., Runge M. Independent from muscle power and balance performance, a creatinine clearance below 65 ml/min is a significant and independent risk factor for falls and fall-related fractures in elderly men and women diagnosed with osteoporosis. *Osteoporos. Int.* 2010;21(7):1237–1245.
- Schacht E., Richey F., Reginster J.Y. The therapeutic effects of alfacalcidol on bone strength, muscle metabolism and prevention of falls and fractures. *J. Musculoskelet. Neuronal. Interact.* 2005;5(3):273–284.
- Shibata T., Shira-Ishi A., Sato T., Masaki T., Sasaki A., Masuda Y., Hishiya A., Ishikura N., Higashi S., Uchida Y., Saito M., Ito M., Ogata E., Watanabe K., Ikeda K. Vitamin D hormone inhibits osteoclastogenesis in vivo by decreasing the pool of osteoclast precursors in bone marrow. *J Bone Miner Res.* 2002;17:622–629.
- Shiraishi A., Higashi S., Okawa H., Ogata E. The effect of 1-(OH)D3 on bone metabolism in parathyroidectomized rats with continuous PTH infusion. *Osteoporos. Int.* 1997;7(Suppl.2):35.
- Richey F., Ethgen O., Bruyere O., Reginster J.-Y. Efficacy of alfacalcidol and calcitriol in primary and corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis of their effects on bone mineral density and fracture rate. *Osteoporos Int.* 2004;15:301–310.
- Bischoff-Ferrari H.A., Borchers M., Gudat F., Dürmüller U., Stähelin H.B., Dick W. Vitamin D receptor expression in human muscle tissue decreases with age. *J Bone Miner Res.* 2004;19:265–269.
- Dukas L., Schacht E., Bischoff H.A. Better functional mobility in community dwelling elderly is related to D-hormone serum levels and to a daily calcium intake. *J. Nutrition Health and Aging.* 2005;9:347–351.
- Sørensen O.H., Lund B., Saltin B. et al. Myopathy in bone loss of ageing: improvement by treatment with 1 alpha-hydroxycholecalciferol and calcium. *Clin Sci.* 1979;56:157–161.
- Verhaar H.J.J., Samson M.M., Jansen P.A.F., de Vreede P.L., Manten J.W., Duursma S.A. Muscle strength, functional mobility and vitamin D in older women. *Aging Clin Exp Res.* 2000;12:455–460.
- Scharla S.H., Schacht E., Bawey S., Kamilli I., Holle D., Lempert U.G. Pleiotropic effects of alfacalcidol in elderly patients with rheumatoid arthritis. *Arthr Rheum.* 2003;23:268–274.
- Dukas L., Bischoff H.A., Lindpaintner L.S., Schacht E., Birkner-Binder D., Damm T.N., Thalmann B., Stähelin H.B. Alfacalcidol reduces the number of fallers in a community-dwelling elderly population with a minimum calcium intake of more than 500 mg daily. *J Am Geriatr Soc.* 2004;52:230–236.
- Dukas L., Schacht E., Mazon Z., Stähelin H.B. Treatment with alfacalcidol in elderly people significantly decreases the high risk of falls associated with a low creatinine clearance of <65 ml/min. *Osteoporos. Int.* 2005;16:198–203.
- Dukas L., Schacht E., Runge M., Ringe J.D. Effect of a six-month therapy with alfacalcidol on muscle power and balance and the number of fallers and falls. *Arzneimittelforschung.* 2010;60(8):519–25. doi: 10.1055/s-0031-1296321.
- Schacht E., Ringe J.D. Alfacalcidol improves muscle power, muscle function and balance in elderly patients with reduced bone mass. *Rheumatol Int.* 2012 Jan;32(1):207–15. doi: 10.1007/s00296-010-1607-y.
- Morley J.E. Pharmacologic options for the treatment of sarcopenia. *Calcif Tissue Int.* 2016;98(4):319–33. doi: 10.1007/s00223-015-0022-5.

В медицине главным лекарством
является сам врач



МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ДЛЯ ВРАЧЕЙ



Журнал для практикующих
врачей различных
специальностей.

Каждый номер посвящен
одному из разделов медицины.

- Как лечить?
- Чем лечить?
- Эффективность лечения
- Экономическая приемлемость лечения



РЕМЕДИУМ
группа

105082, Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425, факс: 8 495 780 3426
www.remEDIUM.ru
remedium@remedium.ru

www.med-sovet.pro

Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе

Л.А. РУЯТКИНА¹, Д.С. РУЯТКИН¹, И.С. ИСХАКОВА², Л.В. ЩЕРБАКОВА³

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, г. Новосибирск, Красный проспект, д. 52

² Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»: 630047, Россия, г. Новосибирск, ул. Залесского, д. 6, к. 4

³ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»: 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

Информация об авторах:

Руюткина Людмила Александровна – д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(913) 908-23-57; e-mail: larut@list.ru

Руюткин Дмитрий Сергеевич – к.м.н., доцент, Федеральное государственное

бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Исхакова Ирина Сергеевна – к.м.н., врач-эндокринолог Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №1»

Щербакова Лилия Валерьевна – старший научный сотрудник Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»

РЕЗЮМЕ

Формирование кластера МС, стартующего от инсулинорезистентности (ИР), висцерального ожирения, дислипидемии, артериальной гипертензии и нарушений углеводного обмена (НУО), на фоне эстрогенного дефицита определяет постменопаузу в качестве фактора риска сахарного диабета 2-го типа (СД2) и повышения сердечно-сосудистого риска. Для суррогатной оценки ИР предложен индекс TyG (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов и глюкозы плазмы натощак), отражая комплексный подход к метаболическим нарушениям.

Цель: оценить взаимосвязи индекса TyG с HOMA2-IR и его информативность в прогнозировании риска СД2 у женщин в постменопаузе.

Материалы и методы: определены индексы TyG и HOMA2-IR (по C-пептиду) у 94 постменопаузальных женщин $58,02 \pm 5,88$ лет, оцененных по критериям NCEP ATP III и разделенных на группы: 1-я – СД2, 2-я – предиабет, 3-я – без НУО (HbA1c $7,3 \pm 1,0$; $6,2 \pm 0,2$ и $5,5 \pm 0,4\%$ соответственно). С помощью SPSS (версия 17) оценивали ME (25–75%); межгрупповые различия по критерию Mann – Whitney; проводили корреляционный и ROC-анализы.

Результаты: TyG коррелирует с HOMA2-IR в группе 2 ($R = 0,61$; $p = 0,013$) и 3 ($R = 0,60$; $p = 0,001$). В процессе ROC-анализа выявлена cut-off для TyG , отражающая шанс наличия СД2 в группах 2 и 3: 7,5 (чувствительность 0,938 и специфичность 0,813) и 8,0 (чувствительность 0,894 и специфичность 0,810) соответственно.

Заключение: индекс TyG позволяет прогнозировать развитие дислипидемии у женщин в постменопаузе с признаками МС через феномен липоглютоксичности.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, постменопауза, метаболический синдром, индекс TyG , HOMA2-IR, липоглютоксичность, сахарный диабет 2-го типа, сердечно-сосудистый риск

Для цитирования: Руюткина Л.А., Руюткин Д.С., Исхакова И.С., Щербакова Л.В. Возможности оценки инсулинорезистентности по мере кластеризации метаболического синдрома у женщин в постменопаузе. *Медицинский совет*. 2019; 4: 88-93. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-88-93>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Possibilities to assess insulin resistance as the metabolic syndrome is clustered in women in postmenopause

Lyudmila A. RUYATKINA¹, Dmitry S. RUYATKIN¹, Irina S. ISKHAKOVA², Liliya V. SCHERBAKOVA³

¹ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 630091, Russia, Novosibirsk, Krasny Prospekt, d. 52

² State Budgetary Healthcare Institution of the Novosibirsk Region «City Clinical Hospital No. 1»: 630047, Russia, Novosibirsk, Zalesky St., 6, bldg. 4

³ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine - branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»: 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov Street, 175/1

Author credentials:

Ruyatkina Lyudmila Aleksandrovna – Dr. of Sci. (Med), Professor, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(913) 908-23-57; e-mail: larut@list.ru

Ruyatkin Dmitry Sergeevich – Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Federal State

Budgetary Educational Institution of Higher Education «Novosibirsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation

Iskhakova Irina Sergeevna – Cand. of Sci. (Med), Endocrinologist of the State Budgetary Institution of Healthcare of the Novosibirsk Region «City Clinical Hospital No.1»

Shcherbakova Liliya Valeryevna – Senior Researcher of the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, a branch of the Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»

ABSTRACT

The formation of the MS cluster starting from insulin resistance (IR), visceral obesity, dyslipidemia, arterial hypertension and carbohydrate metabolism disorders (CMD) against the background of estrogenic deficiency defines postmenopause as a risk factor for type 2 diabetes mellitus (DM2) and increased cardiovascular risk. The TyG index (logarithmic ratio of triglyceride and fasting plasma glucose levels) is proposed for surrogate evaluation of IR, reflecting an integrated approach to metabolic disorders.

Aim: To assess the relationship between the TyG Index and HOMA2-IR and its informativeness in predicting the risk of DM2 in women in postmenopause.

Materials and methods: TyG and HOMA2-IR indices (C-peptide) were determined in 94 postmenopausal women 58.02 ± 5.88 years of age, evaluated according to NCEP ATP III criteria and divided into groups: 1st – DM2, 2nd – prediabetes, 3rd – without CMD (HbA1c 7.3 ± 1.0 ; 6.2 ± 0.2 and $5.5 \pm 0.4\%$, respectively). By means of SPSS (version 17) we evaluated ME (25-75%); intergroup differences by Mann-Whitney criteria; we performed correlation and ROC-analysis.

Results: TyG correlates with HOMA2IR in group 2 ($R = 0.61$; $p = 0.013$) and 3 ($R = 0.60$; $p = 0.001$). In the process of ROC-analysis cut-off for TyG was revealed, reflecting the chance of presence of DM2 in groups 2 and 3: 7.5 (sensitivity 0.938 and specificity 0.813) and 8.0 (sensitivity 0.894 and specificity 0.810), respectively.

Conclusion: TyG index allows predicting the development of dysglycemia in women in postmenopause with the signs of MS through the phenomenon of lipoglucotoxicity.

Keywords: insulin resistance, postmenopause, metabolic syndrome, TyG index, HOMA2-IR, lipoglucotoxicity, type 2 diabetes mellitus, cardiovascular risk

For citing: Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Iskhakova I.S., Shcherbakova L.V. Possibilities to assess insulin resistance as the metabolic syndrome is clustered in women in postmenopause. *Meditinsky Sovet*. 2019; 4: 88-93. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-88-93>.

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

Высокий риск смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у женщин с естественной менопаузой и нарушениями углеводного обмена (НУО) обуславливает активное изучение этой проблемы в настоящее время [1, 2]. Формирование висцерального ожирения, дислипидемии (ДЛП), инсулинорезистентности (ИР), артериальной гипертензии (АГ) и НУО на фоне эстрогенного дефицита определяет период постменопаузы в качестве фактора риска сахарного диабета 2-го типа (СД2) [3, 4]. При этом более раннее наступление менопаузы в ее естественные сроки является независимым маркером СД2 [5]. Одновременно кластер метаболических и гемодинамических расстройств в постменопаузе, по сути метаболический синдром (МС), служит основой значимого повышения сердечно-сосудистой заболеваемости [6–8]. По данным популяционных исследований, МС у женщин в постменопаузе встречается вдвое чаще, достигая в ряде стран 46% [9, 10].

Менопаузу рассматривают как независимый от возраста предиктор МС, тесно связанный с ИР [11]. Безусловно, она служит первым звеном патогенеза НУО с их прогрессированием в СД2. При этом гипергликемия является отдаленным следствием ИР [12], при которой

реализуется повреждающее действие ряда молекулярных метаболических нарушений, включая оксидативный и карбонильный стресс клеток-мишеней. Эндотелий сосудов не является классически инсулинзависимым, но служит первичной мишенью инсулина. Дисфункция эндотелия сосудов сопряжена с СД2 и его сердечно-сосудистыми осложнениями [13]. Таким образом, ранняя диагностика ИР имеет большое практическое значение и в плане раннего прогноза НУО, и кардиологического риска. СД2, завершая формирования МС, трансформирует категорию сердечно-сосудистого риска в очень высокую.

В качестве суррогатного показателя ИР широко использовался индекс HOMA-IR. Разработана математическая модель HOMA2-IR, преимуществом которой перед предшественником, отражающим только печеночную ИР, является оценка ее периферийного компонента [14]. Учитывая отсутствие стандартизации уровней инсулина вследствие выраженной вариабельности их нормальных значений, а также диагностическую и прогностическую роль ДЛП в кластере МС, для суррогатной характеристики ИР предложен индекс TyG (логарифмическое соотношение уровней триглицеридов, ТГ и глюкозы плазмы натощак, ГПН) [15–17].

Цель и задачи исследования: оценить взаимосвязи индекса TyG с HOMA2-IR, рассчитанного по уровням С-пептида, а также его информативность в прогнозировании риска СД2 в когорте женщин в постменопаузе.

Материалы и методы: исследование одобрено комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава РФ, протокол №19 от 18 декабря 2009 г.

Критерии включения: подписание информированного согласия; женщины без СД2 (контрольная группа), женщины с СД2 без потребности в инсулинотерапии (основная группа), естественная менопауза в сроки, определенные Международной ассоциацией по менопаузе (IMS). Критерии исключения: СД2 с потребностью в инсулине, гликированный гемоглобин HbA1c > 9%, ранее диагностированные ИБС, ХСН III-IV ФК; другие эндокринные заболевания; сопутствующие заболевания в стадии обострения; СКФ < 45 (по CKD-EPI) мл/мин/1,73 кв².

В исследование включено 94 женщины, средний возраст 58,0 (53,0; 63,0) лет с естественной менопаузой с продолжительностью постменопаузального периода 7,00 (2,00; 7,00) лет. Терапия пациенток с СД2 проводилась препаратами метформина, сульфонилмочевины, глиптинами и их комбинациями. Вся сопутствующая патология на момент проведения обследования была вне обострения. Никакую фоновую терапию, кроме гипотензивной при наличии АГ, обследуемые женщины не принимали.

Определяли индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ). Показатели ГПН капиллярной крови оценивались глюкозооксидазным методом, уровни HbA1c – на приборе Siemens DCA Vantage; параметры липидного спектра (ЛПНП, ЛПВП, ТГ) – на анализаторе Beckman Coulter AU-480 наборами реактивов фирмы; уровни С-пептида – на анализаторе IMMULITE 2000. Индекс HOMA2-IR на основе уровней С-пептида определяли с помощью HOMA2-calculator [14].

Индекс триглицериды/глюкоза (индекс TyG) рассчитывался по формуле:

$$\text{Ln} [\text{ТГ натощак (мг/дл)} \times \text{ГПН (мг/дл)} / 2],$$

где Ln – логарифм.

По результатам оценки HbA1c проведена реклассификация женщин с нормогликемией, в соответствии с критериями ВОЗ (2011) была выделена группа с предиабетом. Также был проведен индивидуальный анализ по критериям МС, предложенным NCEP ATP III [18]. В результате в рамках сравнительного исследования в трех параллельных группах пациентки с СД2 составили группу 1 (n = 52, из них 48 имели три признака МС, 4 – только два), в группу 2 вошли 16 женщин с предиабетом (8 с МС, остальные имели 1–2 признака МС), в группу 3 включили 26 женщин без НУО (из них 8 имели 1–3 признака МС).

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ SPSS (версия 17). Определяли базовые статистики: медиану (Me), интерквартильный диапазон (25; 75%). Оценка значимости межгрупповых различий величин проводилась с помощью U-критерия Mann – Whitney (MW). Для выявления зависимостей и прогности-

ческих факторов использовали корреляционный (ранговая корреляция Спирмена) и ROC-анализ. Проведена стандартизация групп по возрасту. В процедурах статистического анализа критический уровень значимости для отклонения нулевой статистической гипотезы (p) принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При клиническом анализе по длительности АГ различий между группами не выявлено, в отличие от постменопаузального периода (табл. 1). Длительность СД, составившая 4,0 (2,0; 7,0) лет, коррелировали с продолжительностью постменопаузы и АГ (r = 0,44, p = 0,001 и r = 0,30, p = 0,046 соответственно), отражая возрастание полиморбидности по мере длительности постменопаузального периода. Его ассоциация с HbA1c (r = 0,42, p = 0,007) подтверждает, что постменопауза в ее естественные сроки служит фактором риска СД. Полученные нами данные совпадают с результатами популяционного перекрестного исследования женщин, на основании которых Ren Y. с соавт. (2019) заключили, что постменопауза может быть стабильным и значительным фактором риска СД2 [19]. При этом различия антропометрических параметров, ИМТ и ОТ отражают кластеризацию параметров МС по мере усугубления НУО.

У пациенток с СД2 выявлена метаболическая липидная триада (табл. 2). В группе предиабета ТГ коррелировали с ИМТ (r = 0,50, p = 0,047), а в группе без НУО – с массой тела (r = 0,45, p = 0,023). Отрицательная корреляция HbA1c и ЛПВП (r = -0,48, p = 0,013) подтверждает обсуждаемые тесные связи липидного и углеводного

● **Таблица 1.** Сравнение клинических показателей у постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена, Me (25; 75%)

● **Table 1.** Comparison of clinical parameters in postmenopausal women with different carbohydrate metabolic conditions, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1 n = 52	Группа 2 n = 16	Группа 3 n = 26	* – p ₁₋₃ ** – p ₁₋₂ *** – p ₂₋₃
Возраст, лет	59,5 (54,0; 63,0)	63,5 (54,3; 64,8)	54,0 (51,5; 59,0)	0,005* >0,05** 0,001***
ИМТ, кг/м ²	32,3 (29,1; 37,9)	32,0 (23,7; 37,9)	25,3 (22,9; 28,5)	0,001* >0,05** 0,017***
ОТ, см	100,0 (92,3; 115,8)	92,0 (75,3; 111,0)	82,0 (77,5; 88,5)	<0,001* >0,05** >0,05***
Длительность постменопаузы, лет	8,0 (3,0; 13,0)	13,5 (2,8; 19,0)	3,0 (1,0; 6,5)	0,006* >0,05** 0,004***
Длительность АГ, лет	10,0 (3,0; 20,3)	9,0 (5,0; 13,5)	5,0 (3,5; 8,8)	p > 0,05

Примечание. p – достоверность различий между группами.

обмена в постменопаузе. Высокодостоверные различия уровней HbA1c между группами 2 и 3 при отсутствии таковых у показателей ГПН подчеркивают необходимость использования интегральной оценки углеводного обмена у женщин в постменопаузе.

Параметры С-пептида группы были сравнимы. По индексу TyG группа 1 различалась с группами 2 и 3 (табл. 2), а по HOMA2-IR отличия выявлены только между группами 1 и 3. Складывается впечатление, что TyG более тонко улавливает различие между степенью НУО у женщин в постменопаузе. Наличие достаточно сильных корреляций TyG с HOMA2-IR в группе 2 ($r = 0,61$, $p = 0,013$), группе 3 ($r = 0,60$, $p = 0,001$), сохраняющихся в объединенной матрице трех групп ($r = 0,345$, $p < 0,0001$), отражает информативность индекса TyG как показателя ИР. Нарастание же степени дисгликемии в группе 1 при сравнимых уровнях С-пептида, а также различия указанного характера между группами по HOMA2-IR и TyG четко отражают, на наш взгляд, ограничения традиционного параметра ИР в ее характеристике при СД2. В данной ситуации HOMA2-IR скорее показывает неспособность β -клеток справляться с периферической ИР. При этом индекс TyG свидетельствует об усилении ИР, отражая ее сочетанный характер вследствие сформировавшегося кластера МС: гипергликемии, ДЛП, абдоминального ожирения в комбинации с АГ.

Проспективные клинические исследования позволяют уточнить диагностическую и прогностическую информативность индекса TyG. Так, по итогам Vascular-Metabolic CUN cohort показано, что индекс TyG является лучшим предиктором потенциального развития СД2 у пациентов с нормогликемией, чем ГПН или ТГ [20]. J.W. Lee с соавт. (2018) на основании данных KOGES считают, что индекс TyG следует рассматривать как инструмент скрининга для выявления людей с высоким риском развития СД2 [21].

Полученные результаты определили необходимость расчета с этой целью отрезных точек [22–24]. В процессе ROC-анализа нами выявлена точка отсечения (cut-off) для индекса инсулинорезистентности TyG (рис. 1, 2), отражающая шанс наличия СД2 в группах 2 и 3; она составляет 7,5 (чувствительность 0,938 и специфичность 0,813) и 8,0 (чувствительность 0,894 и специфичность 0,810) соответственно. Следовательно, показатели индекса TyG и выявленные точки отсечения позволяют предсказывать развитие НУО у женщин в постменопаузе с признаками МС через феномен липоглюкотоксичности.

Отметим, что наши данные близки к полученным Shin K.-A. (2017), однако сопоставимы и с остальными при условии использования формулы расчета TyG, значения по которой отличаются в 2 раза [22–24]. Этот факт отражает большую стандартизацию оценки ТГ и ГПН в сравнении с инсулинемией, соответственно, и большую пригодность для реальной клинической практики [15–17].

Полученные данные акцентируют внимание на концепции глюколипотоксичности как «перекрестке» метаболических нарушений. Эта концепция стартует от представления о генерализованном характере феномена липотоксичности, необходимым условием для которой является гипергликемия в условиях ИР: глюкоза перестает

● **Таблица 2.** Метаболические параметры у постменопаузальных женщин с различным состоянием углеводного обмена, Me (25; 75%)

● **Table 2.** Metabolic parameters in postmenopausal women with different carbohydrate metabolic conditions, Me (25; 75%)

Показатель	Группа 1 n = 52	Группа 2 n = 16	Группа 3 n = 26	* – P_{1-3} ** – P_{1-2} *** – P_{2-3}
ЛПВП, ммоль/л	1,09 (0,938; 1,29)	1,56 (1,11; 1,76)	1,57 (1,48; 1,73)	<0,001* 0,009** >0,05***
ЛПНП, ммоль/л	3,63 (2,38; 4,17)	4,36 (3,20; 5,19)	4,23 (3,40; 4,91)	0,018* 0,033** >0,05***
ТГ, ммоль/л	2,06 (1,56; 2,84)	1,24 (1,18; 1,45)	1,28 (1,08; 1,58)	0,001* <0,001** >0,05***
ГПН, ммоль/л	6,40 (5,70; 7,45)	5,45 (4,78; 5,75)	5,1 (4,83; 5,40)	<0,001* <0,001** >0,05***
HbA1c, %	7,20 (6,60; 7,98)	6,15 (6,03; 6,30)	5,45 (5,20; 5,80)	<0,001* <0,001** <0,001***
С-пептид, нг/мл	2,55 (1,34; 3,68)	2,22 (1,51; 3,02)	1,81 (1,19; 2,72)	$p > 0,05$
HOMA2-IR	1,95 (1,08; 2,83)	1,75 (1,10; 2,35)	1,35 (0,875; 1,96)	0,025* >0,05** >0,05***
TyG-индекс	8,42 (8,18; 8,76)	7,75 (7,59; 7,97)	7,69 (7,51; 7,95)	0,0003* 0,0001**

Примечание. p – достоверность различий между группами.

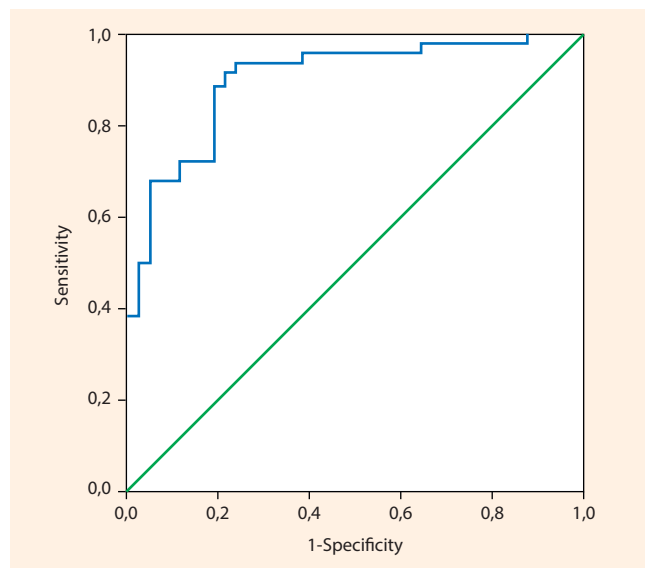
быть источником энергии, что сопровождается активацией липолиза и повышением уровней свободных жирных кислот (СЖК) с потенциалом токсичности и метаболических нарушений в органах-мишенях: печени, сердце, сосудах, поджелудочной железе, мышцах [25]. Соответственно, хорошо известная взаимосвязь между ИР, уровнем инсулина и толерантностью к глюкозе в значительной степени опосредована изменениями концентрации СЖК [26]. Установлено, что отрицательные последствия глюколипотоксичности превышают сумму последствий изолированных глюкозо- и липотоксичности [27].

Индекс TyG показал аналогичную корреляцию с ИР, измеренную с помощью клэмп-теста, независимо от пола, наличия ожирения и СД, и классической моделью HOMA-IR для оценки ИР [28–30]. В нашем исследовании его достаточно тесные корреляции с модифицированным HOMA2-IR, более точно отражающим именно периферическую ИР, согласуются с данными указанных публикаций [29, 30].

Независимо от состояния углеводного обмена индекс TyG, по нашим данным, ассоциирован с повышением ИМТ ($r = 0,42$, $p = 0,036$) или/и ОТ ($r = 0,30$ – $0,62$, $p = 0,001$ – $0,038$), а также со снижением уровня ЛПВП ($r = -0,46$ – $(-0,52)$, $p = 0,001$ – $0,007$); у женщин с нормогликемией и предиабетом, кроме того, с увеличением уровня С-пептида

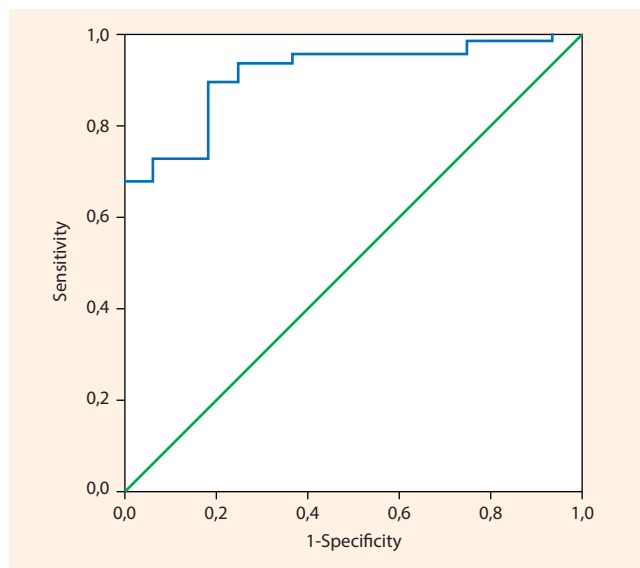
● **Рисунок 1.** ROC – кривая TyG для идентификации риска развития СД2 для женщин без нарушений углеводного обмена

● **Figure 1.** ROC – TyG curve to identify the risk of developing DM2 for women without carbohydrate metabolism disorders



● **Рисунок 2.** ROC – кривая TyG для идентификации риска развития СД2 для женщин с предиабетом

● **Figure 2.** ROC – TyG curve to identify the risk of developing DM2 for women with pre-diabetes



($r = 0,58-0,59$, $p = 0,002-0,017$). Именно ИР вместе с висцеральным ожирением отводят ключевую роль в инициации различных патогенетических механизмов: как апоптоза β -клеток с последующим развитием СД2, так и сосудистых поражений, среди которых подчеркивают значимость липотоксичности [31–34].

В аргументацию формирования СД2 у женщин в постменопаузе встраивается выявленная корреляционная связь возраста с уровнем HbA1c ($r = 0,42$, $p = 0,006$) в общей группе женщин без СД2. В группе пациенток с СД2 возраст коррелировал с его длительностью ($r = 0,38$, $p = 0,006$) и постменопаузой ($r = 0,77$, $p < 0,001$), которые имели также корреляционные отношения между собой ($r = 0,44$, $p = 0,001$), что вновь подтверждает взаимосвязи дебюта СД2 и постменопаузы как факта, когда еще выраженного дефицита эстрогенов нет.

С другой стороны, Е.К. Nameed (2019) на основе анализа исследований в Бразилии и Мексике считает, что индекс TyG, являясь многообещающим суррогатным маркером для оценки ИР, также может быть использован для выявления метаболически активного ожирения у лиц с нормальной массой тела и как предиктор субклинического атеросклероза, верифицированного по кальцификации коронарных артерий с помощью компьютерной томографии [34].

В рамках программы MONICA под эгидой ВОЗ с использованием критериев ATP III, рассматривая МС как ключевой фактор в развитии ССЗ, анализировали ОТ, ТГ, ЛПВП, АД и ГПН [9]. Распространенность МС у женщин в постменопаузе в сравнении с мужчинами составила 60,0% против 19,0% ($p < 0,0001$) с более высокой частотой гипертриглицеридемии ($p = 0,011$) и абдоминального ожирения ($p = 0,044$).

По нашим данным, индекс TyG коррелировал теснее и с большим числом параметров МС в сравнении с НОМА2-

ИР в общей исследованной когорте женщин. Так, нами выявлены корреляционные высокодостоверные ($p = 0,000$) связи TyG с ОТ ($r = 0,58$), ЛПВП ($r = -0,68$), длительностью АГ ($r = 0,47$), систолическим АД ($r = 0,38$). У показателей НОМА2-ИР аналогичные корреляции имели меньшую силу: с ОТ ($r = 0,49$; $p = 0,000$), ЛПВП ($r = -0,28$; $p = 0,010$); длительностью АГ ($r = 0,33$; $p = 0,002$), при отсутствии таковых с систолическим АД. Вызывает интерес сравнение корреляционных отношений показателей HbA1c, ГПН и С-пептида с индексами ИР. Они, соответственно, составили с TyG: $r = 0,69$, $p = 0,000$; $r = 0,63$, $p = 0,000$; $r = 0,29$, $p = 0,006$; аналогично с НОМА2-ИР: $r = 0,31$, $p = 0,004$; $r = 0,36$, $p = 0,001$; $r = 0,99$, $p = 0,000$. С учетом используемых для расчета этих индексов ИР показателей, НОМА2-ИР в большей степени связан с секрецией инсулина, в то время как TyG – практически со всеми маркерами МС.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Понимание механизмов, лежащих в основе ИР, важно для обоснования терапевтических стратегий по снижению риска сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний [35]. В настоящее время не вызывает сомнений более высокая распространенность метаболического синдрома и более высокий риск сердечно-сосудистых заболеваний у женщин после менопаузы. Однако эти изменения, а также их характер и степень тяжести остаются недостаточно изученными в различных расовых/этнических группах [36]. Кроме того, ограничена информация о влиянии менопаузы на риск развития СД2 среди женщин с различными типами метаболизма [19].

Полученные нами данные свидетельствуют о значимой информативности индекса TyG для суррогатной оценки инсулинорезистентности у женщин в постменопаузе

с компонентами метаболического синдрома на ранних стадиях его формирования. Предложены отрезные точки индекса TyG, являющегося по сути комплексным показателем ИР через феномен липоглютокотоксичности. В постменопаузе именно нарушения липидного обмена (гипертриглицеридемия, снижение уровней ЛПВП) вместе

с нарушенной толерантностью к глюкозе в тесной кооперации с накоплением абдоминальной жировой ткани и артериальной гипертензией составляют «стартовый» комплекс метаболического синдрома в прогнозе сердечно-сосудистого риска.



Поступила/Received 03.04.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Huang Y. Association between pre diabetes and risk of cardiovascular disease and all cause mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2016;355(i5953):1–11. doi: 10.1136/bmj.i5953.
- Tancredi M., Rosengren A., Svensson A.-M., Kosiborod M., Pivodic A., Gudbjörnsdóttir S. et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373:1720–1732. doi: 10.1056/NEJMoa1504347.
- Fernandez M.L., Murillo A.G. Postmenopausal Women Have Higher HDL and Decreased Incidence of Low HDL than Premenopausal Women with Metabolic Syndrome. *Healthcare (Basel)*. 2016;16(4):20–30. doi: 10.3390/healthcare4010020.
- Григорян О.Р., Анциферов М.Б., Дедов И.И. Климакс и диабет. Пособие для врачей. ГУ ЭНЦ РАМН, 2012. [Grigoryan O.R., Antsiferov M.B., Dedov I.I. Climax and Diabetes. Manual for doctors. The Endocrinology Research Center of The Russian Academy of Medical Sciences, 2012.] (In Russ.)
- Muka T., Aslanaj E., Avazverdi N., Jaspers L., Stringa N., Milic J. et al. Age at natural menopause and risk of type 2 diabetes: a prospective cohort study. *Diabetologia*. 2017;60(10):1951–1960. doi: 10.1007/s00125-017-4346-8.
- Stachowiak G., Pertyński T., Pertyńska-Marczewska M. Metabolic disorders in menopause. *Prz Menopauzalny*. 2015;14(1):59–64. doi: 10.5114/pm.2015.50000.
- Zhu B., Zhang L., Cheng X.P., Wang L., Tian Y., Li X.X. et al. The association between metabolic syndrome and asymptomatic carotid artery stenosis in menopausal women: a cross-sectional study in a Chinese population. *Ther Clin Risk Manag*. 2018;12(4):2183–2188. https://doi.org/10.2147/TCRM.S177265.
- Dos Santos Mota M.P., Gomes Moura I.C., Marinho R.M., Sternick E.B., Almeida A.M. Evaluation of Cardiovascular Risk in Climacteric Women: A Cross-Sectional Study. *J Midlife Health*. 2018;9(3):123–129. doi: 10.4103/jmh.JMH_67_18.
- Ebrahimpour P., Fakhrazadeh H., Heshmat R., Ghodsi M., Bandarian F., Larijani B. Metabolic syndrome and menopause: A population-based study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2010;4(1):5–9. doi: 10.1016/j.dsx.2008.04.014.
- Patni R., Mahajan A. The Metabolic Syndrome and Menopause. *J Midlife Health*. 2018;9(3):111–112. doi: 10.4103/0976-7800.241951.
- Eshaghi R., Esteghamati A., Nakhjavani M. Menopause is an independent predictor of metabolic syndrome in Iranian women. *Maturitas*. 2010;65(3):262–266. doi: 10.1016/j.maturitas.2009.11.004.
- Malmström H., Wallidius G., Carlsson S., Grill V., Jungner I., Gudbjörnsdóttir S. et al. Elevations of metabolic risk factors 20 years or more before diagnosis of type 2 diabetes: Experience from the AMORIS study. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(6):1419–1426. doi: 10.1111/dom.13241.
- Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., Ширинский В.П., Воронников А.В., Кочегурас Т.Н. с соавт. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств. *Сахарный диабет*. 2018;21(5):364–375. doi:10.14341/DM9730. [Dedov I.I., Tkachuk V.A., Gusev N.B., Shirinsky V.P., Voronnikov A.V., Kocheguras T.N. et al. Type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome: molecular mechanisms, key signaling pathways and identification of biomedical targets for new drugs. *Saharnyy diabet*. 2018;21(5):364–375. doi:10.14341/DM9730.] (In Russ.)
- Wallace T.M., Levy J.C., Matthews D.R. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004;27(6):1487–95. https://doi.org/10.2337/diacare.27.6.1487.
- Майоров А.Ю., Урбанова К.А., Галстян Г.Р. Методы количественной оценки инсулинорезистентности. *Ожирение и метаболизм*. 2009;6(2):19–23. [Mayorov A.Yu., Urbanova K.A., Galstyan G.R. Methods of quantitative assessment of insulin resistance. *Ozhirenie i metabolism*. 2009;6(2):19–23.] (In Russ.)
- Festa A., Williams K., Hanley A.J., Haffner S.M. Beta-cell dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and early type 2 diabetes: comparison of surrogate markers with first-phase insulin secretion from an intravenous glucose tolerance test. *Diabetes*. 2008;57(6):1638–44. doi: 10.2337/db07-0954.
- McLaughlin T., Abbasi F., Cheal K., Chu J., Lamendola C., Reaven G. Use of metabolic markers to identify overweight individuals who are insulin resistant. *Ann Intern Med*. 2003;139(10):802–9. doi: 10.7326/0003-4819-139-10-200311180-00007.
- Executive summary of the Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001;285:2486–2497.
- Ren Y., Zhang M., Liu Y., Sun X., Wang B., Zhao Y. et al. Association of menopause and type 2 diabetes mellitus. *Menopause*. 2019;26(3):325–330. doi: 10.1097/GME.0000000000001200.
- Navarro-González D., Sánchez-Iñigo L., Pastrana-Delgado J., Fernandez-Montero A., Martinez J.A. Triglyceride-glucose index (TyG index) in comparison with fasting plasma glucose improved diabetes prediction in patients with normal fasting glucose: The Vascular-Metabolic CUN cohort. *Prev Med*. 2016;86:99–105. doi: 10.1016/j.ypmed.2016.01.022.
- Kim B., Choi H.Y., Kim W., Ahn C., Lee J., Kim J.G. et al. The cut-off values of surrogate measures for insulin resistance in the Korean population according to the Korean Genome and Epidemiology Study (KOGES). *PLoS One*. 2018;13(11):1–10. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0206994.
- Lee J.W., Lim N.K., Park H.Y. The product of fasting plasma glucose and triglycerides improves risk prediction of type 2 diabetes in middle-aged Koreans. *BMC Endocr Disord*. 2018;18(1):33. doi: 10.1186/s12902-018-0259-x.
- Salazar J., Bermúdez V., Calvo M., Olivar L.C., Luzardo E., Navarro C. et al. Optimal cutoff for the evaluation of insulin resistance through triglyceride-glucose index: A cross-sectional study in a Venezuelan population. Version 3. *F1000Res*. 2018;6:1337. doi: 10.12688/f1000research.12170.3.
- Shin K.A. Triglyceride and Glucose (TyG) Index is a Clinically Surrogate Marker for the Diagnosis of Metabolic Syndrome. *Biomedical Science Letters*. 2017;23(4):348–354. doi: 10.15616/BSL.2017.23.4.348.
- Ряуткина Л.А., Ряуткин Д.С., Землянухина С.А. «Болевые» точки диабетических ангиопатий: фокус на гипертриглицеридемию и возможности фенофибратов. *Фарматека*. 2016;5(14–21). [Ruyatkina L.A., Ruyatkin D.S., Zemlyanukhina S.A. «Painful» points of diabetic angiopathies: focus on hypertriglyceridemia and phenofibrate possibilities. *Farmateka*. 2016;5(14–21).] (In Russ.)
- Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37(12):1595–607.
- Аметов А.С., Камынина Л.А., Ахмедова З.А. Глюкозо- и липотоксичность – взаимотягущие факторы при сочетании сахарного диабета типа 2 и ожирения. *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. 2014;4:20–23. [Ametov A.S., Kamynina L.A., Akhmedova Z.A. Glucos- and lipotoxicity are mutually aggravating factors in combination of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Endokrinologiya: novosti, mneniya, obucheniye*. 2014;4:20–23.] (In Russ.)
- Maturu A., DeWitt P., Kern P.A., Rasouli N. The triglyceride to high-density lipoprotein cholesterol (TG/HDL-C) ratio as a pre-dictor of β -cell function in African American women. *Metabolism*. 2015;64(5):561–5. doi: 10.1016/j.metabol.2015.01.004.
- Du T., Yuan G., Zhang M., Zhou X., Sun X., Yuet X. Clinical usefulness of lipid ratios, visceral adiposity indicators, and the triglycerides and glucose index as risk markers of insulin resistance. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:146. doi: 10.1186/s12933-014-0146-3.
- Simental-Mendía L.E., Rodríguez-Morán M., Guerrero-Romero F. The product of fasting glucose and triglycerides as surrogate for identifying insulin resistance in apparently healthy subjects. *Metab Syndr Relat Disord*. 2008;6(4):299–304. doi: 10.1089/met.2008.0034.
- Tan H.W., Zhao N.Q., Yu Y.R., Han L.N., Zhang X.X. Pancreatic β -cell Dysfunction and Apoptosis Induced by Elevated Free Fatty Acids Synergize with Hyperglycemia. *Medical Science Edition*. 2017;48(1):71–75.
- Tenenbaum A., Klempfner R., Fisman Z. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:159. doi: 10.1186/s12933-014-0159-y.
- Oh Y.S., Bae G.D., Baek D.J., Park E.Y., Jun H.S. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(384):1–10. doi: 10.3389/fendo.2018.00384.
- Hameed E.K. TyG index a promising biomarker for glycemic control in type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Metab Syndr*. 2019;13(1):560–563. doi: 10.1016/j.dsx.2018.11.030.
- Højlund K. Metabolism and insulin signaling in common metabolic disorders and inherited insulin resistance. *Dan Med J*. 2014;61(7):B4890.
- Gurka M.J., Vishnu A., Santen R.J., DeBoer M.D. Progression of Metabolic Syndrome Severity During the Menopausal Transition. *J Am Heart Assoc*. 2016;5:e003609. doi: 10.1161/JAHA.116.003609.

Ожирение как фактор онкологического риска

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

В.В. САЛУХОВ, Д.В. КАДИН

Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации: 194044, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6

Информация об авторах:

Салухов Владимир Владимирович – д.м.н, начальник 1-й кафедры и клиники (терапии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова»; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Кадин Дмитрий Владимирович – врач, Федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации

РЕЗЮМЕ

Ожирение становится все более распространенным и проявляет себя как фактор риска многих неинфекционных заболеваний. За последние десятилетия получены значительные массивы информации относительно связи ожирения с риском развития некоторых злокачественных новообразований, в особенности желудочно-кишечного тракта и женской половой системы. В данной обзорной статье обсуждаются вопросы достоверности имеющихся статистических данных, влияние типа опухоли, возрастных и гендерных особенностей на онкологический риск, освещаются традиционные и перспективные гипотезы о возможной роли ожирения в онкогенезе. В сжатом виде представлены сведения о влиянии ожирения на течение развившейся онкопатологии и о роли снижения массы тела в снижении онкологического риска.

Ключевые слова: ожирение, рак, онкологический риск, обсервационные исследования, Менделевский анализ, патогенез, адипоцитокины

Для цитирования: Салухов В.В., Кадин Д.В. Ожирение как фактор онкологического риска. Обзор литературы. *Медицинский совет*. 2019; 4: 94-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Obesity as an oncological risk factor

Literature review

Vladimir V. SALUKHOV, Dmitry V. KADIN

Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation: 194044, Russia, Saint-Petersburg, 6, Akademika Lebedev Street

Author credentials:

Salukhov Vladimir Vladimirovich – Dr. of Sci. (Med.), Head of the 1st Department and Clinic (for Therapy of Continuing Medical Education), Federal State Budget Military Educational Institution of Higher Education «Military Medical Academy named after SM Kirov», e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Kadin Dmitry Vladimirovich – Doctor, Federal State Budgetary Military Educational Institution of Higher Education Military Medical Academy named after S.M. Kirov of the Ministry of Defense of the Russian Federation

ABSTRACT

Obesity is becoming increasingly common and is becoming a risk factor for many non-communicable diseases. Over the past decades, considerable information has been gathered on the relationship between obesity and the risk of certain malignant neoplasms, particularly the gastrointestinal tract and the female genital system. This review article discusses the reliability of available statistical data, the impact of the type of tumor, age and gender peculiarities on cancer risk, highlights traditional and prospective hypotheses about the possible role of obesity in oncogenesis. The data on the influence of obesity on the course of developed oncopathology and the role of weight loss in reducing cancer risk are presented in a concise form.

Keywords: obesity, cancer, oncological risk, observational studies, Mendelian analysis, pathogenesis, adipocytokines

For citing: Salukhov V.V., Kadin D.V. Obesity as an oncological risk factor. Literature review. *Meditsinsky Sovet*. 2019; 4: 94-102. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-94-102>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Начиная со второй половины XX столетия ожирение исподволь превратилось из второстепенной медицинской проблемы в глобальную эпидемию. За период с 1975 по 2014 г. его распространенность выросла примерно втрое – с 3,2 до 10,8% у мужчин и с 6,4 до 14,9% у женщин, достигая 27,2% среди мужчин в западных странах с высоким уровнем доходов и 31,4% – среди женщин Центральной Азии, Ближнего Востока и Северной Африки [1]. Общепризнано, что ожирение является независимым фактором риска таких социально значимых хронических заболеваний, как сахарный диабет 2-го типа, атеросклероз, ИБС и артериальная гипертензия. Сердечно-сосудистые заболевания по настоящее время лидируют среди причин смерти в развитых странах, однако, согласно некоторым прогнозам, к 2030 г. их место может занять онкопатология. На протяжении последних 10–15 лет становится все более очевидным, что ожирение является также фактором риска определенных видов рака. Наш обзор посвящен современным взглядам на статистические, популяционные, патогенетические и интервенционные взаимосвязи ожирения и злокачественных новообразований.

ИСТОРИЯ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Сообщения о связи рака с избыточным питанием восходят к 30-м гг. XX в., но в то время по преимуществу обсуждалась роль именно чрезмерного потребления пищи. Первый же официальный отчет о причинной связи рака и питания на основании данных более 100 экспертов был опубликован Всемирным фондом изучения рака лишь в 1997 г. [2].

В наши дни экспертами фонда признаются зависимыми от ожирения злокачественные новообразования десяти локализаций: молочные железы, эндометрий и яичники у женщин, предстательная железа у мужчин, а также толстая кишка, почки, поджелудочная железа, печень и желчный пузырь независимо от пола. Взаимосвязь ожирения с риском развития онкопатологии имеет наибольшую доказательную базу в отношении колоректального рака, постменопаузального рака молочной железы и рака эндометрия. Достаточно убедительны данные относительно ассоциации ожирения с риском развития почечнопочечного рака, аденокарциномы пищевода и кардиального отдела желудка, печеночноклеточного рака, рака поджелудочной железы и желчного пузыря. Ограниченные или противоречивые сведения касаются связи ожирения с раком тонкой кишки, предстательной железы, яичников, а также с опухолями щитовидной железы и некоторыми лимфо- и миелопролиферативными заболеваниями. Обратная закономерность отчетливо прослеживается для рака легких, плоскоклеточного рака пищевода, а также рака молочной железы у женщин детородного возраста.

Интегральная оценка онкологического риска в связи с ожирением дана в британском метаанализе A.G. Renehan et al. в 2008 г. [3]. Этот масштабный проект охватил все доступные проспективные исследования (более

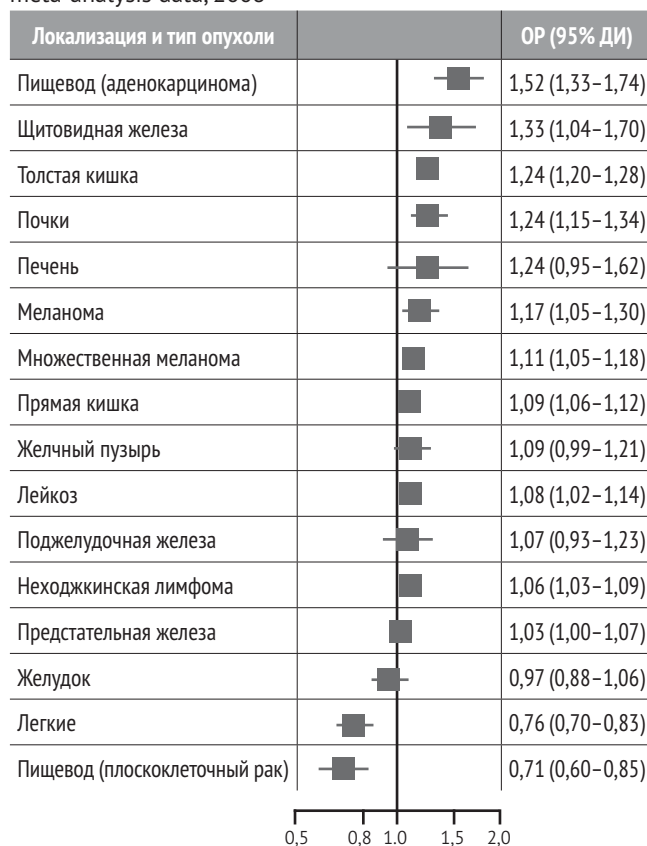
200), учитывавшие взаимосвязь массы тела и риска развития 20 основных форм рака по всему миру с 1966 по 2007 г. Относительный риск развития злокачественных новообразований при увеличении ИМТ на 5 кг/м², установленный в этом метаанализе для мужчин и женщин, представлен на рисунках 1 и 2.

Группой канадских исследователей в 2013 г. те же данные были повторно проанализированы и дополнены новыми [4]. Этот на сегодня наиболее полный и современный метаанализ обсервационных исследований предполагает статистически значимую прямую связь ожирения у мужчин с раком толстой кишки, желчного пузыря, поджелудочной железы, почки и меланомой, а у женщин – с раком толстой кишки, эндометрия, пищевода, желчного пузыря, поджелудочной железы, почки, молочной железы (в постменопаузе) и лейкозом. Как видно из его результатов (табл.), избыток массы тела в среднем увеличивает относительный онкологический риск не более чем в двое у женщин и не более чем в полтора раза у мужчин, что на фоне других общепризнанных канцерогенов может показаться малозначимым.

Однако если аппроксимировать эти данные в т.н. атрибутивные доли популяционного риска, как это сделано в

● **Рисунок 1.** Риск развития злокачественных новообразований у мужчин при увеличении ИМТ на 5 кг/м² по данным метаанализа Renehan A.G. et al., 2008

● **Figure 1.** Risk of malignant neoplasms development in men with BMI increase by 5 kg/m² according to Renehan A.G. et al. meta-analysis data, 2008



более позднем анализе группы A.G.Renehan (2015), то становится очевидным, что речь идет о десятках и даже сотнях тысяч людей, которые в течение года могли не заболеть раком, если бы не имели ожирения, а по отдельным нозологическим формам риск развития онкологического заболевания уменьшился бы на треть [5].

Гистологические сопоставления

Как уже продемонстрировано выше на примере рака пищевода, риск развития новообразования той или иной локализации при увеличении массы тела может варьировать в зависимости от гистологического типа опухоли. Так, зависимость от ожирения более очевидна при раке эндометрия I типа (эндометриоидный, слизистый), нежели II типа (папиллярный, серозный, светлоклеточный и др.). Кроме того, риск развития ряда опухолей одного гистологического строения на фоне ожирения оказывается неодинаков в зависимости от наличия эстрогеновых и прогестиновых рецепторов [6] (при раке молочной

● **Рисунок 2.** Риск развития злокачественных новообразований у женщин при увеличении ИМТ на 5 кг/м² по данным метаанализа Renehan A.G. et al., 2008

● **Figure 2.** Risk of malignant neoplasms development in women with an increase in BMI by 5 kg/m² according to Renehan A.G. et al. meta-analysis, 2008



ИМТ – индекс массы тела; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал

● **Таблица.** Относительный риск развития рака в зависимости от наличия или отсутствия ожирения (95% ДИ), M. Dobbins, K. Decorby & B.C.K. Choi, 2013

● **Table.** Relative risk of cancer development depending on the presence or absence of obesity (95% CI), M. Dobbins, K. Decorby & B.C.K. Choi, 2013

Локализация	Мужчины	Женщины
Толстая кишка	1,57 (1,48–1,65)*	1,19 (1,04–1,36)*
Эндометрий	–	1,85 (1,30–2,65)*
Пищевод (аденокарцинома)	1,23 (0,58–2,60)	2,04 (1,18–3,55)*
Желчный пузырь	1,47 (1,17–1,85)*	1,82 (1,32–2,50)*
Лейкоз	1,16 (0,88–1,52)	1,32 (1,08–1,60)*
Меланома	1,26 (1,07–1,48)*	0,95 (0,84–1,07)
Множественная миелома	0,58 (0,36–0,93)*	1,20 (0,99–1,45)
Неходжкинская лимфома	1,09 (0,98–1,21)	0,91 (0,86–0,97)*
Поджелудочная железа	1,36 (1,07–1,73)*	1,34 (1,22–1,46)*
Молочная железа (постменопауза)	–	1,25 (1,07–1,46)*
Прямая кишка	1,22 (0,91–1,64)	1,03 (0,74–1,44)
Почка	1,57 (1,38–1,77)*	1,72 (1,58–1,88)*
Щитовидная железа	1,12 (0,72–1,72)	1,03 (0,87–1,23)

* Статистически значимо, $p < 0,05$.

железы) либо микросателлитной нестабильности, синтезасы жирных кислот и β -катенина [7] (при раке толстой кишки). Совершенно очевидно, что число известных иммуногистохимических и генетических маркеров, модифицирующих влияние ожирения на риск развития той или иной опухоли, со временем будет только расти.

ГЕНДЕРНО-ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ

Анализ имеющихся данных показывает, что взаимоотношения ожирения и онкопатологии имеют определенные гендерные различия. В крупномасштабном когортном исследовании Американского общества по изучению рака относительный риск развития рака толстой и прямой кишки среди лиц с ИМТ > 30 кг/м² по сравнению с людьми с нормальным весом (ИМТ < 25 кг/м²) существенно различался у мужчин и женщин, составляя 1,8 и 1,2 соответственно [8].

По-видимому, особое значение в аспекте онкологического риска в ряде случаев имеет раннее, т. е. детское и юношеское, ожирение. Норвежское исследование показало, что избыточная масса тела в подростковом возрасте приводит к повышенному риску развития рака толстой кишки у взрослых людей [9]. По данным двух обсервационных исследований среди медработников, проходящих в США с середины 80-х гг., избыточная масса тела в детстве и юности сопровождается 30%-ным возрастанием относительного риска колоректального рака независимо от массы тела взрослого человека, причем эта закономер-

ность прослеживается только у женщин. Частота развития рака молочной железы у взрослых женщин до и после менопаузы, по некоторым данным, напротив, обратно пропорциональна индексу массы тела (ИМТ) в детском и подростковом возрасте.

По данным ряда исследований, чем дольше человек страдает ожирением, тем выше риск онкологического заболевания и смерти от рака. Так, риск развития рака поджелудочной железы у 160 000 участников Американского исследования здоровья медработников существенно различался в зависимости от длительности наличия избыточного веса и ожирения. Если ИМТ превышал 30 кг/м² в течение 2–4 лет, относительный риск развития онкологического заболевания составлял 1,3 по сравнению с пациентами без ожирения, тогда как аналогичный избыток массы тела на протяжении 18–20 лет сопровождался увеличением относительного риска уже до 2,3 [10].

Избыточный вес в молодости и его дальнейшее увеличение в течение жизни сопровождается, по данным объединенного анализа двух крупных регистров, четырехкратным повышением риска развития рака кардиального отдела желудка.

При изучении 300 000 членов Американской ассоциации пенсионеров установлено, что стабильный избыток веса на отрезке жизни 18–50 лет ассоциирован с увеличением риска развития гепатоцеллюлярного рака на 86–119% [11].

Прибавка веса в детородном возрасте сопровождается повышенным риском развития в постменопаузе как рецептор-позитивного рака молочной железы, так и связанной с ним летальности [12].

Увеличение веса в течение 5 лет, предшествовавших выявлению рака простаты, положительно связано с риском его рецидива, тогда как прирост массы тела в последующие 5 лет после выявления рака простаты ассоциируется с повышением летальности [13].

АНТРОПОМЕТРИЯ И МЕТАБОЛИЗМ

Согласно данным крупнейшего Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC), риск развития колоректального рака у лиц с ИМТ < 25 кг/м² и повышенным уровнем С-пептида выше, чем у людей с такой же массой тела и нормальным уровнем С-пептида, и соответствует риску, наблюдаемому при сочетании избытка массы тела и высокой секреции С-пептида. С другой стороны, участники исследования с избытком массы тела или ожирением не демонстрировали повышенного онкологического риска при условии нормальной концентрации С-пептида [14].

По данным одного из метаанализов, масса висцерального жира, измеряемая с помощью МРТ, является более сильным и независимым предиктором развития колоректальных аденом, чем ИМТ и даже чем окружность живота [15].

Не ставя под сомнение существование метаболически здорового ожирения, следует заметить, что целесообразность активного выявления таких пациентов едва ли оправдана и с экономической, и с психологической точки

зрения. Примером тому отчасти служит такой эпидемиологический феномен, как «парадокс ожирения». Он детально обсуждается в литературе, посвященной сердечно-сосудистым и метаболическим расстройствам, и заключается в том, что выживаемость пациентов с повышенной массой тела или ожирением 1-й степени зачастую превышает таковую среди лиц с нормальным и низким ИМТ. В онкологии подобные взгляды признаны значительно меньше, однако за последнее время число таких наблюдений возросло. В отдельных случаях для «парадокса ожирения» предлагаются рациональные объяснения, связанные с преобладанием определенного, менее агрессивного типа опухолей или фармакокинетикой конкретного класса цитостатических препаратов. По большей же части упомянутый «парадокс» обусловлен методологическими проблемами, как прекрасно продемонстрировано в целенаправленном обзоре Lennon H. et al. [16].

СТАТИСТИКА И МЕТОДОЛОГИЯ

Исследования, оценивающие риски развития того или иного заболевания, по преимуществу являются обсервационными и при всей тщательности их проведения и обработки результатов не защищены от таких искажающих результаты эффектов, как смешение, обратная причинность, пристрастный отбор и связанное с неточностью измерений разбавление регрессии, что подчас делает их результаты невоспроизводимыми. Исправить эту ситуацию призвана т.н. Менделевская рандомизация, при которой внешнее воздействие или фенотипический признак заменяют надежно ассоциированным с ним генетическим маркером. Алиментарное ожирение не является моногенным заболеванием, тем не менее полногеномные ассоциативные исследования выявили не менее сотни мононуклеотидных полиморфизмов, определенные комбинации которых предсказывают избыток массы тела с достоверностью $p < 10^{-8}$ [17], что позволяет использовать их в качестве своеобразной ретроспективной рандомизации, как бы состоявшейся при зачатии. Привлекательной особенностью таких исследований являются большие, зачастую исчисляемые десятками тысяч группы участников, что обеспечивается постоянно растущими объемами банков генетической информации.

Тщательно спланированные исследования с Менделевской рандомизацией подтверждают сильную взаимосвязь ожирения с колоректальным раком, раком эндометрия, аденокарциномой пищевода и почечно-клеточным раком. Зависимость заболеваемости и смертности от рака простаты и яичников, как и в обсервационных исследованиях, при использовании Менделевской рандомизации оказалась неоднозначной. Взаимосвязь ожирения с риском развития множественной миеломы в исследованиях этого типа не подтверждается [18].

Ожирение, наряду с табакокурением, является признанным модифицируемым риском рака поджелудочной железы, однако избыток жировой ткани патогенетически взаимосвязан с рядом других метаболических нарушений. Исследование с Менделевской рандомизацией,

выполненное на материале более 7 110 больных раком поджелудочной железы из крупных геномных регистров, показало, что избыток массы тела и гиперинсулинемия повышают риск рака поджелудочной железы, тогда как наличие сахарного диабета и дислипидемии достоверной связи с этим заболеванием не имеет. В противовес данным обсервационных исследований, приведенным выше, Менделевская рандомизация позволяет уловить взаимосвязь между ожирением и раком легких. Так, при изучении генетических маркеров ожирения у 29 266 больных раком легкого установлено, что плоско- и мелко-клеточный виды рака, зачастую приводящие к похуданию на момент диагностики, тем не менее связаны с предрасположенностью к ожирению и гиперинсулинемии [19].

Своеобразные и, на первый взгляд, противоречивые результаты дает использование Менделевской рандомизации для изучения хорошо известной связи ожирения с раком молочной железы. При изучении маркеров генетической предрасположенности к ожирению, гипергликемии и гиперинсулинемии у более чем 90 000 женщин с гормонозависимым раком молочной железы установлено, что избыток массы тела связан с риском рака обратной зависимостью, причем не только до, но и после менопаузы. В то же время повышенный уровень инсулина плазмы оказался положительно связан с риском рака, также независимо от сроков наступления менопаузы. Для объяснения такого расхождения между обсервационными и геном-опосредованными исследованиями авторы выдвигают гипотезу о том, что использованные ими генетические маркеры у женщин могли ассоциироваться только с детским и подростковым ожирением, тогда как ожирение среднего возраста в большей степени связано с влиянием образа жизни и факторов внешней среды.

В целом можно заключить, что инновационные статистические подходы, находясь на начальном этапе практического внедрения, уже способны разрешить некоторые противоречия традиционных проспективных исследований, но сами не лишены методологических неопределенностей и требуют дальнейшей разработки.

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Предлагаются три основные гипотезы, объясняющие взаимосвязь между ожирением и повышенным риском рака: нарушение обмена половых гормонов, дисбаланс системы «инсулин – инсулиноподобный фактор роста (ИФР)» и патофизиологическая роль адипоцитов, подразумевающая развитие и поддержание субклинического, т.н. холодного, воспаления при ожирении.

Гипотеза половых гормонов, или эстрогеновая гипотеза, относится в основном, но не исключительно к постменопаузальному раку груди, раку яичников и эндометрия. Хорошо известно, что при наличии избытка жировой ткани, прежде всего подкожной, повышается скорость образования эстрадиола из его андрогенных предшественников – ароматизация [20]. Имеются убедительные экспериментальные свидетельства того, что эстрогены обладают митогенным и даже мутагенным эффектом на эпителий

молочных желез, индуцируя прямое и не прямое свободно-радикальное повреждение ДНК, генную нестабильность и мутации как в нормальных, так и в опухолевых клетках. Крупномасштабный объединенный анализ клинических наблюдений подтверждает, что риск развития постменопаузального рака молочной железы вдвое выше у женщин с более высокими концентрациями надпочечниковых андрогенов, тестостерона и эстрогенов и с низким содержанием глобулина, связывающего половые стероиды [21]. В отношении эндометрия эстрадиол не только усиливает пролиферацию и ингибирует апоптоз, но и стимулирует локальную выработку ИФР 1-го типа (ИФР-1). Прогестерон, напротив, нивелирует эффект эстрогенов, стимулируя метаболизм эстрадиола и индуцируя синтез ИФР-связывающего белка. Своеобразным клиническим подтверждением патогенетической роли продуцируемых жировой тканью эстрогенов в развитии основных «женских» форм рака является тот факт, что статистическая зависимость риска развития рака груди, эндометрия и яичников от ИМТ прослеживается только у женщин, никогда не получавших гормональную заместительную терапию [10], которая, очевидно, нивелирует связь уровня эстрогенов с объемом подкожного жира. По не вполне понятным причинам для взаимосвязи ожирения и рака еще одного гормонозависимого органа – предстательной железы – ассоциированный с ожирением стероидный дисбаланс объяснением служить не может. У мужчин с избыточным весом наблюдаются более низкие концентрации тестостерона, чем у лиц с нормальной массой тела, при этом снижение концентрации дигидротестостерона уменьшает риск высокодифференцированного рака предстательной железы, одновременно повышая вероятность низкодифференцированного [25]. Следует также учитывать, что и у женщин ряд экспериментальных и клинических наблюдений противоречат эстрогеновой гипотезе. Главное из них – равное влияние ожирения на риск рака молочной железы вне зависимости от наличия или отсутствия на его клетках эстрогеновых рецепторов у пациенток в постменопаузе, никогда не использовавших заместительную гормональную терапию [26].

Гипотеза о роли гормональной оси «инсулин – ИФР» в развитии онкозаболеваний разрабатывается давно и выглядит достаточно обоснованной. Прежде всего, не вызывает сомнения непосредственная взаимозависимость ожирения, инсулинорезистентности и гиперинсулинемии как основных патогенетических звеньев метаболического синдрома. Взаимосвязь гиперинсулинемии, так же как и повышенного уровня ИФР-1, с развитием рака толстой кишки описана группой японских исследователей еще три десятилетия назад. Всего двумя годами позже установлено, что инсулин способен повышать концентрацию активной фракции ИФР-1, ингибируя транскрипцию гена ИФР-связывающего белка [27]. Это позволяет считать роль ИФР-1 в онкогенезе значимой даже после того, как выяснилось, что общее содержание ИФР-1 по мере прогрессирования ожирения обычно снижается. Митогенные, проангиогенные и антиапоптотические эффекты ИФР-1 напрямую связаны с его основной функцией и специального разъяснения не требуют. Роль же инсулина может не

исчерпываться потенцированием ИФР-1, поскольку в условиях инсулинорезистентности пострецепторный внутриклеточный каскад этого гормона может идти преимущественно по пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАРК) с последующей стимуляцией мито- и ангиогенеза. Кроме того, инсулин в эксперименте производит аналогичное действие на рецептор ИФР-1, хотя и более слабое. Уже упомянутая выше связь оси «инсулин – ИФР» с раком толстой кишки для эндокринологов и хирургов достаточно очевидна, поскольку частота выявления этих опухолей возрастает вдвое у больных акромегалией. Кроме того, метаанализ большого массива исследований [28] позволяет говорить о зависимости от уровня ИФР-1 риска таких заболеваний, как рак предстательной и молочной желез. Тем не менее если в отношении связи ИФР-1 с риском колоректального рака сомнений практически нет, то в отношении инсулина, ожирения и новообразований других локализаций все не так однозначно. В качестве наиболее весомых аргументов против этой гипотезы, помимо уже упоминавшихся сомнений в объективности представлений о рисках, сформулированных после обсервационных исследований, приводятся данные об отсутствии значимого увеличения онкологического риска на фоне длительного лечения большими дозами пролонгированного инсулина. Также нельзя не учитывать сообщения о том, что на фоне целенаправленного снижения массы тела концентрации как общего, так и свободного ИФР-1 могут возрасти, а содержание в крови и самих соматомединов, и их переносчиков может широко варьировать в зависимости не только от массы тела, но и от роста, курения, расовой и этнической принадлежности [29].

Адипокиновая гипотеза предполагает роль в онкогенезе дисбаланса полипептидных гормонов, продуцируемых жировой тканью, главными из которых считаются лептин и адипонектин. Лептин продуцируется преимущественно в адипоцитах белой жировой ткани подкожной клетчатки пропорционально ее объему и в физиологических условиях регулирует пищевое поведение, воздействуя на определенные нейроны гипоталамуса. Одна из шести разновидностей лептинового рецептора связана с уже упоминавшейся МАРК, а также с системой активации транскрипции JAK/STAT, критически важными для выживания, пролиферации и дифференцировки клетки. Экспрессия гена лептина стимулируется инсулином, при этом дисфункциональному ожирению свойственны не только инсулино-, но и лептино-резистентность. Лептин участвует в поддержании функции иммунной системы, имеет структурную гомологию с интерлейкином-6 и С-реактивным белком, стимулирует выработку ФНО- α , белка хемотаксиса моноцитов (MCP-1) и активных форм кислорода эндотелиоцитами и мононуклеарами [30]. Совокупность перечисленных факторов наделяет лептин антиапоптотическими, митогенными и провоспалительными свойствами. Адипонектин, в отличие от лептина, вырабатывается в зрелых адипоцитах висцеральной жировой ткани, повышает чувствительность клеток к инсулину и обладает противоположными лептину эффектами – противовоспалительным, антипролиферативным и антиангиогенным, однако при ожирении внутриклеточная сборка и

секреция адипонектина нарушаются. Эпидемиологические данные указывают на обратную зависимость между уровнем лептина и риском развития основных опухолей, ассоциированных с ожирением [31].

Помимо дисбаланса адипокинов, избыточная жировая ткань имеет и другие ресурсы для поддержания субклинического системного и локального воспаления, как, например, клеточный стресс вследствие гипоксии на фоне относительного дефицита кровоснабжения либо стресс эндоплазматического ретикулума из-за его перегрузки липидами с последующей индукцией апоптоза. Тем не менее гипотеза дисбаланса адипокинов и провоспалительных цитокинов также имеет определенные несоответствия и ограничения. В частности, у мышей линии A-Zip/F1, полностью лишенных жировой ткани, концентрация адипокинов в крови не определяется, и в то же время наблюдается быстрое развитие опухолей. Кроме того, интерпретация клинических наблюдений о взаимосвязи онкопатологии с уровнями адипо- и цитокинов объективно затруднена, поскольку эти параметры имеют выраженную вариабельность на фоне разного характера питания, уровня физической активности, хронических заболеваний и приема медикаментов [32].

Помимо системного влияния на риск развития злокачественных новообразований, предполагается участие в онкогенезе и локальных жировых депо. Так, ряд элементов жировой ткани активно участвуют в формировании благоприятного для опухоли локального микроокружения с образованием пула т.н. рак-ассоциированных адипоцитов, которые обмениваются с опухолью паракринными сигналами и питательными веществами, способствуя росту и выживанию раковых клеток. Адипоциты большого сальника путем секреции адипокинов облегчают метастазирование клеток рака яичника. В эксперименте показано, что белая жировая ткань может служить поставщиком стволовых стромальных клеток, необходимых для роста опухоли [33].

Одним из основных компонентов онкогенеза в настоящее время считаются стволовые раковые клетки, которые играют ключевую роль в развитии терапевтической устойчивости и поздних рецидивов. Показано, что цитокины, выделяемые дисфункциональной жировой тканью, такие как интерлейкины-6 и -8, трансформирующий фактор β , лептин и эндотропин, способствуют росту и выживанию стволовых раковых клеток, стимулируя, в частности, эпителиально-мезенхимальный переход [46].

Изменения кишечной микробиоты при ожирении, помимо нарушения энергетического обмена, могут способствовать поддержанию субклинического системного (применительно к толстой кишке – и местного) воспаления, которое посредством цитокинов способно модулировать канцерогенез. Кроме того, описанное при ожирении повышение содержания в микрофлоре фузобактерий может иметь прямое влияние на индукцию опухолевого роста колоректального эпителия [36].

Основные патогенетические механизмы, которые связывают (или могут связывать) ожирение с развитием злокачественных новообразований, представлены на рисунке 3.

ОЖИРЕНИЕ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОПАТОЛОГИИ

Не вызывает сомнения, что главными факторами, определяющими прогноз пациентов с онкологическими заболеваниями, является, с одной стороны, злокачественный потенциал самой опухоли, а с другой – своевременность диагностики и эффективность лечебных мероприятий. Целый ряд наблюдений показывает, что и здесь ожирение способно вмешиваться в баланс сил, и отнюдь не с лучшей стороны.

К примеру, у пациентов с ожирением значительно чаще, чем у худых людей, наблюдается резистентность рака молочной железы, толстой и прямой кишки к лучевой и химиотерапии. Ожирение затрудняет подбор адекватной дозы химиотерапевтических препаратов. Адекватная лучевая терапия рака простаты и молочной железы на фоне выраженного ожирения зачастую затруднена технически. При хирургическом лечении рака молочной железы ожирение связывают с повышенным риском развития лимфедемы. При раке предста-

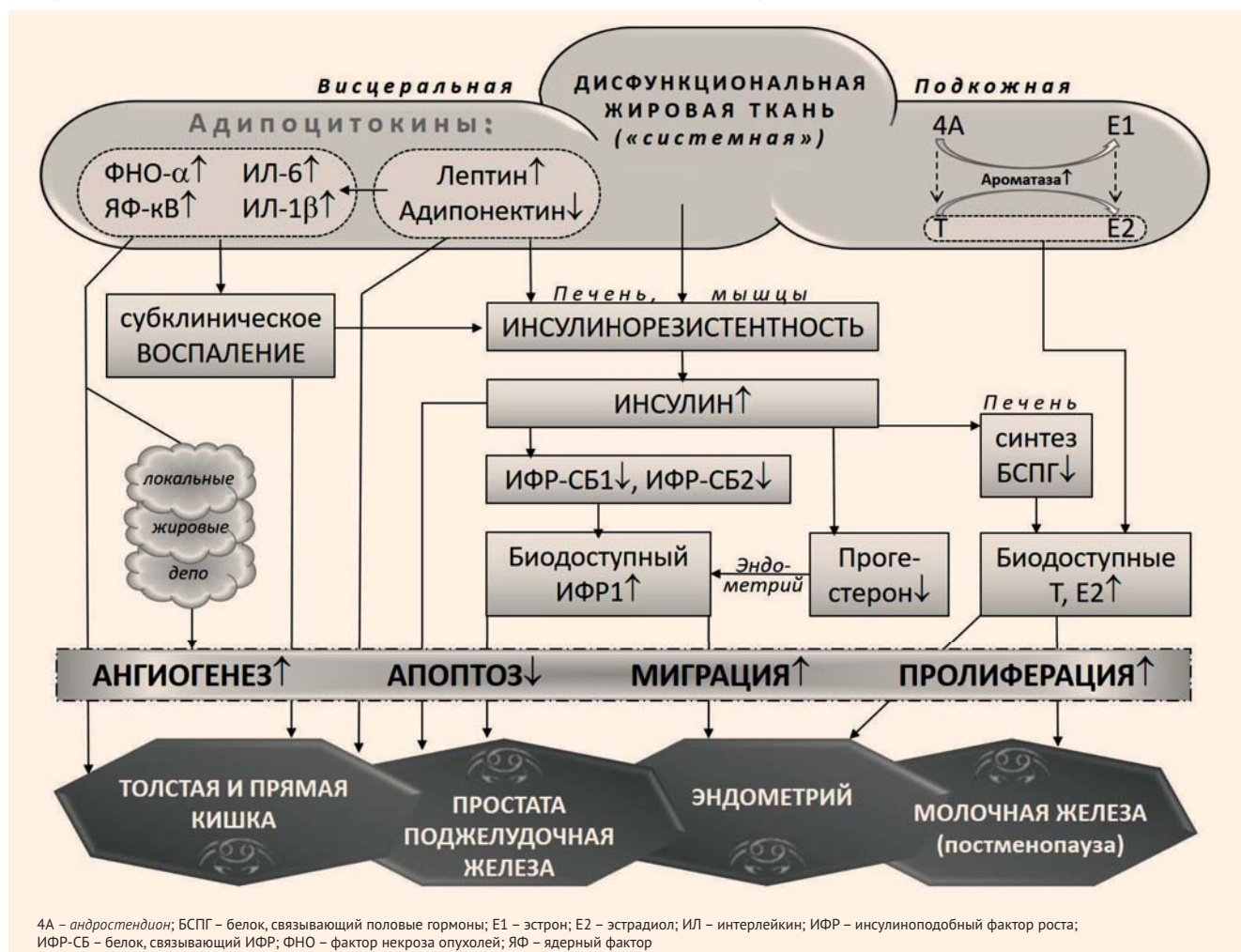
тельной железы ожирение снижает эффективность андроген-депривационной терапии [37].

Пациенты с ожирением могут реже участвовать в программах скрининга онкозаболеваний. Известно, что женщины с умеренным ожирением выполняют маммографию на 10% реже, а с морбидным – на 20% реже, чем женщины без ожирения. Снижение приверженности программам онкологического скрининга у пациентов с ожирением может быть связано с психологическими проблемами, болевыми ощущениями, неприспособленностью оборудования и принадлежностей к нестандартным антропометрическим показателям и недостаточно деликатным отношением медицинских специалистов [38].

Ожирение создает технические трудности при выполнении многих диагностических процедур, таких как пальцевое исследование простаты, маммография, трансабдоминальное УЗИ, и может оказаться непреодолимым препятствием для томографических методик [39].

Наконец, сопутствующая ожирению гемодилуция может приводить к снижению концентрации онкомаркеров до подпорогового, что чревато поздней диагностикой [40].

● **Рисунок 3.** Основные гипотезы взаимосвязи ожирения и канцерогенеза
● **Figure 3.** Basic hypotheses of the relationship between obesity and carcinogenesis



Лечение ожирения и риск злокачественных новообразований

Важным эмпирическим подтверждением взаимосвязи избытка жировой ткани и канцерогенеза являются результаты целенаправленного снижения массы тела.

Наиболее убедительны в этом отношении результаты бариатрической хирургии. В Шведском исследовании больных с ожирением (SOS) с участием более 4 000 человек, половина из которых подвергалась бариатрическим вмешательствам, при наблюдении с медианой 10,9 лет установлено, что в группе перенесших операцию интенсивное и устойчивое снижение массы тела сопровождалось уменьшением частоты развития онкозаболеваний на 40% [41]. В ретроспективном исследовании, охватившем 7 925 пациентов с ожирением, подвергавшихся гастрешунтированию в хирургическом центре штата Юта (США), смертность от рака в течение в среднем 7,1 лет снизилась на 60% по сравнению с группой контроля [42]. Среди участников обоих исследований преобладали женщины, при этом в проекте SOS снижение частоты рака у мужчин оказалось незначимым.

Снижение массы тела на определенном отрезке времени безотносительно целенаправленных стандартизированных интервенций ассоциировано со снижением онкологического риска. Имеются данные о том, что снижение веса у взрослых мужчин ассоциируется с уменьшением риска агрессивного рака простаты [43]. Снижение веса в зрелом возрасте как до, так и после менопаузы сопровождается уменьшением риска постменопаузального рецептор-позитивного рака груди. Кроме того, исследование, проведенное среди женщин в постменопаузе, не болевших раком, показало, что снижение массы тела на 10% сопровождается благоприятными сдвигами тканевых и сывороточных биомаркеров риска рака молочной железы [44].

Информация о влиянии консервативного лечения ожирения на онкопатологию ограничена. Влияние народных и авторских диет на течение рака привлекает интерес достаточно давно, однако беспристрастное изучение доступных анализу результатов, как правило, обескураживает. Научно обоснованная диетотерапия, которая была и остается основой лечения ожирения, представлена несколькими вариантами, их возможности в отношении влияния на риск и прогноз злокачественных новообразований изучаются. Диеты, связанные с ограничением поступления калорий (постоянного или интермиттирующего, в т. ч. с периодическим голоданием), демонстрируют определенный превентивный эффект в отношении некоторых экспериментальных моделей рака, а также улучшают профили адипокинов, ростовых факторов и воспалительных цитокинов у экспериментальных животных и у человека [45]. Клиническое значение этих находок пока не определено, имеются лишь отдельные указания на улучшение переносимости и повышение эффективности противоопухолевой терапии. Клиническое значение низкожировых диет для снижения онкологического риска, напротив, изучалось довольно широко, однако достоверного подтверждения в большинстве исследований не получило [46]. Наибольшие надежды возлагаются на высокожировые кетогенные диеты, которые характеризуются крайне низким содержанием углеводов, что провоцирует липолиз

с образованием кетонов. Последние могут удовлетворять основные энергетические потребности здоровых клеток организма, но теоретически неприемлемы для раковых клеток, которые питаются почти исключительно за счет гликолиза (эффект Варбурга). Кетогенные диеты также демонстрируют способность нормализовать баланс адипокинов, ростовых и ангиогенных факторов, а в эксперименте замедляют рост некоторых опухолей [47]. Для выявления клинически значимых эффектов этих диет в качестве адьювантного компонента при лечении различных форм рака ведутся рандомизированные исследования. Использование высокожировых кетогенных диет могут ограничивать их побочные эффекты, к числу которых относятся стеатогепатоз, дислипидемия и гипогликемии [48].

Известно, что некоторые фармакологические вмешательства, способствующие снижению массы тела и инсулинорезистентности, могут позитивно влиять на онкологические риски. В последние годы активно обсуждается участие в метаболизме раковых клеток натрий-глюкозных котранспортеров (SGLT) и возможности использования ингибиторов SGLT в комплексной противоопухолевой терапии [49]. Дополнительную привлекательность этому направлению терапии придает способность ингибиторов SGLT-2 вызывать по аналогии с кетогенными диетами эугликемическую кетонемю.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема, которую мы попытались кратко осветить в данной статье, слишком сложна и многогранна. Каждому из разделов работы соответствуют подробные специализированные обзоры, множество оригинальных исследований и их метаанализы и даже фундаментальная монография [50]. Несмотря на определенные противоречия и неопределенности, не вызывает сомнений наличие некоторой патогенетической взаимосвязи между избытком в организме дисфункциональной жировой ткани и риском злокачественных новообразований, их клиническим течением и прогнозом. Данная закономерность продемонстрирована не для всех типов рака и может варьировать по выраженности и даже по направленности в зависимости от цито- и гистологических характеристик, гендерных, возрастных и физиологических параметров. Применение инновационных статистических подходов позволяет избежать ряда погрешностей и противоречий, возникающих при анализе результатов обсервационных исследований. Предложенные гипотезы относительно механизмов описываемой взаимосвязи проливают свет на отдельные стороны проблемы, однако не могут считаться универсальными, а в некоторых аспектах остаются умозрительными и не всегда получают убедительное клиническое подтверждение. Лечение ожирения позитивно сказывается на онкологическом риске, по крайней мере применительно к бариатрической хирургии. Отдельные популяционные закономерности, многие вопросы патогенеза и терапевтические подходы к снижению онкологического риска при ожирении требуют дальнейшего углубленного изучения.



Поступила/Received 23.04.2019

1. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 192 million participants. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 2;387(10026):1377–96.
2. Glade M.J. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 1999 Jun;15(6):523–6.
3. Renehan A.G., Tyson M., Egger M., Heller R.F., Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet Lond Engl*. 2008 Feb 16;371(9612):569–78.
4. Dobbins M., Decorby K., Choi B.C.K. The Association between Obesity and Cancer Risk: A Meta-Analysis of Observational Studies from 1985 to 2011. *ISRN Prev Med*. 2013;2013:680536.
5. Arnold M., Pandeya N., Byrnes G., Renehan P.A.G., Stevens G.A., Ezzati P.M., et al. Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol*. 2015 Jan;16(1):36–46.
6. Yang X.R., Chang-Claude J., Goode E.L., Couch F.J., Nevanlinna H., Milne R.L., et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Feb 2;103(3):250–63.
7. Morikawa T., Kuchiba A., Lochhead P., Nishihara R., Yamauchi M., Imamura Y., et al. Prospective analysis of body mass index, physical activity, and colorectal cancer risk associated with β -catenin (CTNNB1) status. *Cancer Res*. 2013 Mar 1;73(5):1600–10.
8. IARC. Weight Control and Physical Activity [Internet]. [cited 2019 Apr 13]. Available from: <http://publications.iarc.fr/Book-And-Report-Series/Iarc-Handbooks-Of-Cancer-Prevention/Weight-Control-And-Physical-Activity-2002>.
9. Bjorge T., Engeland A., Tverdal A., Smith G.D. Body mass index in adolescence in relation to cause-specific mortality: a follow-up of 230,000 Norwegian adolescents. *Am J Epidemiol*. 2008 Jul 1;168(1):30–7.
10. Yuan C., Bao Y., Wu C., Kraft P., Ogino S., Ng K., et al. Prediagnostic body mass index and pancreatic cancer survival. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2013 Nov 20;31(33):4229–34.
11. Yang B., Petrick J.L., Kelly S.P., Graubard B.I., Freedman N.D., McGlynn K.A. Adiposity across the adult life course and incidence of primary liver cancer: The NIH-AARP cohort. *Int J Cancer*. 2017 15;141(2):271–8.
12. Vrieling A., Buck K., Kaaks R., Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Oct;123(3):641–9.
13. Bonn S.E., Wiklund F., Sjölander A., Szulkin R., Stattin P., Holmberg E., et al. Body mass index and weight change in men with prostate cancer: progression and mortality. *Cancer Causes Control CCC*. 2014 Aug;25(8):933–43.
14. Murphy N., Cross A.J., Abubakar M., Jenab M., Aleksandrova K., Boutron-Ruault M.-C., et al. A Nested Case-Control Study of Metabolically Defined Body Size Phenotypes and Risk of Colorectal Cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS Med*. 2016 Apr;13(4):e1001988.
15. Keum N., Lee D.H., Kim R., Greenwood D.C., Giovannucci E.L. Visceral adiposity and colorectal adenomas: dose-response meta-analysis of observational studies. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2015 Jun;26(6):1101–9.
16. Lennon H., Sperrin M., Badrick E., Renehan A.G. The Obesity Paradox in Cancer: a Review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(9):56.
17. Locke A.E., Kahali B., Berndt S.I., Justice A.E., Pers T.H., Day F.R., et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. *Nature*. 2015 Feb 12;518(7538):197–206.
18. Dixon S.C., Nagle C.M., Thrift A.P., Pharoah P.D., Pearce C.L., Zheng W., et al. Adult body mass index and risk of ovarian cancer by subtype: a Mendelian randomization study. *Int J Epidemiol*. 2016;45(3):884–95.
19. Carreras-Torres R., Johansson M., Haycock P.C., Wade K.H., Relton C.L., Martin R.M., et al. Obesity, metabolic factors and risk of different histological types of lung cancer: A Mendelian randomization study. *PLoS One*. 2017;12(6):e0177875.
20. Берштейн Л.М. Внегонадная продукция эстрогенов (роль в физиологии и патологии). СПб.: Наука, 1998. 172 p. [Berstein L.M. Extragonadal estrogen production (role in physiology and pathology). St. Petersburg: Science, 1998. 172 p.] (In Russ.)
21. Key T.J., Appleby P.N., Reeves G.K., Roddam A., Dorgan J.F., Longcope C., et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Aug 20;95(16):1218–26.
22. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Med*. 2012;9(4):e1001200.
23. Crosbie E.J., Zwahlen M., Kitchener H.C., Egger M., Renehan A.G. Body mass index, hormone replacement therapy, and endometrial cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2010 Dec;19(12):3119–30.
24. Bray G.A., Bouchard C., editors. Handbook of Obesity - Volume 2: Clinical Applications, Fourth Edition. 4 edition. Boca Raton: CRC Press; 2014. 528 p.
25. Thompson I.M., Goodman P.J., Tangen C.M., Lucia M.S., Miller G.J., Ford L.G., et al. The influence of finasteride on the development of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2003 Jul 17;349(3):215–24.
26. Ritte R., Lukanova A., Berrino F., Dossus L., Tjønneland A., Olsen A., et al. Adiposity, hormone replacement therapy use and breast cancer risk by age and hormone receptor status: a large prospective cohort study. *Breast Cancer Res BCR*. 2012 May 14;14(3):R76.
27. Powell D.R., Suwanichkul A., Cubbage M.L., DePaolis L.A., Snuggs M.B., Lee P.D. Insulin inhibits transcription of the human gene for insulin-like growth factor-binding protein-1. *J Biol Chem*. 1991 Oct 5;266(28):18868–76.
28. Renehan A.G., Zwahlen M., Minder C., O'Dwyer S.T., Shalet S.M., Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet Lond Engl*. 2004 Apr 24;363(9418):1346–53.
29. Watts E.L., Perez-Cornago A., Appleby P.N., Albanes D., Ardanaz E., Black A., et al. The associations of anthropometric, behavioural and sociodemographic factors with circulating concentrations of IGF-I, IGF-II, IGFBP-1, IGFBP-2 and IGFBP-3 in a pooled analysis of 16,024 men from 22 studies. *Int J Cancer*. 2019 Mar 15.
30. Mattu H.S., Randeve H.S. Role of adipokines in cardiovascular disease. *J Endocrinol*. 2013 Jan;216(1):T17–36.
31. Dalamaga M., Diakopoulos K.N., Mantzoros C.S. The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev*. 2012 Aug;33(4):547–94.
32. Brenner D.R., Scherer D., Muir K., Schildkraut J., Boffetta P., Spitz M.R., et al. A review of the application of inflammatory biomarkers in epidemiologic cancer research. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Sep;23(9):1729–51.
33. Zhang Y., Daquinag A., Traktuev D.O., Amaya-Manzanares F., Simmons P.J., March K.L., et al. White adipose tissue cells are recruited by experimental tumors and promote cancer progression in mouse models. *Cancer Res*. 2009 Jun 15;69(12):5259–66.
34. Zhang X.H.-F., Jin X., Malladi S., Zou Y., Wen Y.H., Brogi E., et al. Selection of bone metastasis seeds by mesenchymal signals in the primary tumor stroma. *Cell*. 2013 Aug 29;154(5):1060–73.
35. Singh A., Settleman J. EMT, cancer stem cells and drug resistance: an emerging axis of evil in the war on cancer. *Oncogene*. 2010 Aug 26;29(34):4741–51.
36. Rubinstein M.R., Wang X., Liu W., Hao Y., Cai G., Han Y.W. Fusobacterium nucleatum promotes colorectal carcinogenesis by modulating E-cadherin/ β -catenin signaling via its FadA adhesin. *Cell Host Microbe*. 2013 Aug 14;14(2):195–206.
37. Hourdequin K.C., Schpero W.L., McKenna D.R., Piazik B.L., Larson R.J. Toxic effect of chemotherapy dosing using actual body weight in obese versus normal-weight patients: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2013 Dec;24(12):2952–62.
38. Friedman A.M., Hemler J.R., Rossetti E., Clemow L.P., Ferrante J.M. Obese women's barriers to mammography and pap smear: the possible role of personality. *Obes Silver Spring Md*. 2012 Aug;20(8):1611–7.
39. Reynolds A. Obesity and medical imaging challenges. *Radiol Technol*. 2011 Feb;82(3):219–39.
40. Bañez L.L., Hamilton R.J., Partin A.W., Vollmer R.T., Sun L., Rodriguez C., et al. Obesity-related plasma hemodilution and PSA concentration among men with prostate cancer. *JAMA*. 2007 Nov 21;298(19):2275–80.
41. Sjöström L., Gummesson A., Sjöström C.D., Narbro K., Peltonen M., Wedel H., et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jul;10(7):653–62.
42. Adams T.D., Gress R.E., Smith S.C., Halverson R.C., Simper S.C., Rosamond W.D., et al. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):753–61.
43. Rodriguez C., Freedland S.J., Deka A., Jacobs E.J., McCullough M.L., Patel A.V., et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2007 Jan;16(1):63–9.
44. Fabian C.J., Kimler B.F., Donnelly J.E., Sullivan D.K., Klemp J.R., Petroff B.K., et al. Favorable modulation of benign breast tissue and serum risk biomarkers is associated with > 10% weight loss in postmenopausal women. *Breast Cancer Res Treat*. 2013 Nov;142(1):119–32.
45. Hursting S.D., Dunlap S.M., Ford N.A., Hursting M.J., Lashinger L.M. Calorie restriction and cancer prevention: a mechanistic perspective. *Cancer Metab*. 2013 Mar 7;1(1):10.
46. Thomson C.A., Horn L.V., Caan B.J., Aragaki A.K., Chlebowski R.T., Manson J.E., et al. Cancer Incidence and Mortality during the Intervention and Postintervention Periods of the Women's Health Initiative Dietary Modification Trial. *Cancer Epidemiol Prev Biomark*. 2014 Dec 1;23(12):2924–35.
47. Lv M., Zhu X., Wang H., Wang F., Guan W. Roles of Caloric Restriction, Ketogenic Diet and Intermittent Fasting during Initiation, Progression and Metastasis of Cancer in Animal Models: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE*. 2014 Dec 11;9(12):e115147.
48. Kang H.C., Chung D.E., Kim D.W., Kim H.D. Early- and late-onset complications of the ketogenic diet for intractable epilepsy. *Epilepsia*. 2004 Sep;45(9):1116–23.
49. Scafoglio C.R., Villegas B., Abdelhady G., Bailey S.T., Liu J., Shirali A.S., et al. Sodium-glucose transporter 2 is a diagnostic and therapeutic target for early-stage lung adenocarcinoma. *Sci Transl Med*. 2018 Nov 14;10(467).
50. Pischon T., Nimpitsch K. Obesity and Cancer. Springer; 2016. 258 p.

РЕМЕДИУМ

ЖУРНАЛ О РЫНКЕ ЛЕКАРСТВ И МЕДИЦИНСКОЙ ТЕХНИКИ



**АНАЛИТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
ДЛЯ ПРОФЕССИОНАЛОВ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОГО РЫНКА**

Через редакцию вы можете оформить подписку
с любого номера, в т. ч. на электронную версию

Стоимость подписки на II полугодие 2019 г. – 6 600 руб.

Стоимость годовой подписки на 2020 г. – 12 000 руб.

За дополнительной информацией обращайтесь в отдел подписки
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ».

Наш адрес: 105082, Москва, Бакунинская ул., 71, стр. 10.

Для корреспонденции: 105082, г. Москва, а/я 8.

Телефон: (495) 780-34-25. ФАКС: (495) 780-34-26.

E-mail: PODPISKA@REMEDIUM.RU, WWW.REMEDIUM.RU

ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ ВЫ МОЖЕТЕ:

**В любом почтовом отделении
России по каталогам:**

- «Роспечать», индекс 47277
- «Пресса России», индекс 43043

У наших партнеров:

- Официальный дилер Ремедиум
Приволжье,
Нижний Новгород, т.: (831) 411-19-83

В подписных агентствах

- ООО «Информнаука»,
т.: (495) 787-38-73, (499) 152-54-81
www.informnauka.com
- ООО «Руспресса»,
т.: (495) 369-11-22, (495) 651-82-19
- ООО «Урал-пресс» (филиалы в 52 регионах
РФ),
т.: (495) 789-86-36, www.ural-press.ru
- «Прессинформ», т.: (812) 786-58-29

Подписка в Беларуси

- «Белпочта», т.: (37517) 226-01-73, 205-41-81

Подписка в Казахстане

- «Казпочта», www.kazpost.kz
- «Дауыс», Алматы, т.: (727) 277-10-37

СЧЕТ № РМ/900-19

№	Наименование товара	Единица измерения	Количество	Цена, руб.	Сумма, руб.
1	Подписка на журнал «Ремедиум» № 7-12 (июль – декабрь) 2019 г.	комплект	1	6 600,00	6 600,00
Итого:					6 600,00
В том числе НДС					600,00
Всего к оплате:					12 000,00
К оплате: шесть тысяч шестьсот рублей 00 коп.					
Руководитель предприятия _____ (Макарова Е. Н.)					



ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ИНН 7701669956\770101001	Сч. №	40702810438000059976	
Банк получателя:	БИК	044525225	
ПАО «Сбербанк» г. Москва	Сч. №	30101810400000000225	

Факторы риска падений

КАК ПРЕДИКТОРЫ ОСТЕОПОРТИЧЕСКИХ ПЕРЕЛОМОВ У ЛИЦ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Е.С. МАЗУРЕНКО^{1,2}

¹ Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»: 630089, Россия, г. Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1

² Федеральное государственное бюджетное учреждение «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 630091, Россия, г. Новосибирск, ул. Фрунзе, д. 17

Информация об авторе:

Мазуренко Елена Сергеевна – аспирант Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр «Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук»; врач-эндокринолог Федерального государственного бюджетного учреждения «Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я.Л. Цивьяна» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(952) 945-72-11, e-mail: poltorackayaes@gmail.com

РЕЗЮМЕ

В современном обществе проблема остеопороза и сахарного диабета (СД) является наиболее актуальной и охватывает большую часть пожилого населения Земли. Одним из тяжелых последствий данной патологии является перелом, возникающий при падении с высоты собственного роста либо самопроизвольно. В связи с растущей коморбидностью у пожилых лиц с СД существует дополнительный диапазон потенциальных факторов риска падений. В данном обзоре мы будем рассматривать влияние факторов риска падений, обусловленных СД, в контексте остеопоротических переломов.

Ключевые слова: падения, сахарный диабет, остеопороз, низкоэнергетический перелом

Для цитирования: Мазуренко Е.С. Факторы риска падений как предикторы остеопоротических переломов у лиц с сахарным диабетом. *Медицинский совет.* 2019; 4: 104-107. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-104-107>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Fall risk factors as predictors

OF OSTEOPOROTIC FRACTURES IN PEOPLE WITH DIABETES MELLITUS

Elena S. MAZURENKO^{1,2}

¹ Research Institute of Therapy and Preventive Medicine – branch of the Federal State Budgetary Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»: 630089, Russia, Novosibirsk, Boris Bogatkov str., 175/1

² Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Scientific Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Ya. L. Tsiyana» of the Ministry of Health of the Russian Federation: 630091, Russia, Novosibirsk, Frunze St., 17

Author credentials:

Mazurenko Elena Sergeevna – postgraduate student at the Research Institute of Therapy and Preventive Medicine, a branch of the Federal State Budget Scientific Institution «Federal Research Center Institute of Cytology and Genetics of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences»; endocrinologist at the Federal State Budgetary Institution «Novosibirsk Research Institute of Traumatology and Orthopaedics named after Ya.L. Civiana» of the Ministry of Health of the Russian Federation; tel: +7(952) 945-72-11, e-mail: poltorackayaes@gmail.com

ABSTRACT

In modern society, the problem of osteoporosis and diabetes mellitus (DM) is the most relevant one and covers the majority of the world's elderly population. One of the severe consequences of this pathology is a fracture that occurs when falling from a height of one's own growth or spontaneously. Due to growing comorbidity, elderly people with diabetes have an additional range of potential risk factors for falls. In this review, we will consider the impact of risk factors for DM-related falls in the context of osteoporotic fractures.

Keywords: falls, diabetes mellitus, osteoporosis, low-energy fracture

For citing: Mazurenko E.S. Fall risk factors as predictors of osteoporotic fractures in people with diabetes mellitus. *Meditsinsky Sovet.* 2019; 4: 104-107. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-104-107>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Остеопороз является наиболее распространенным заболеванием среди пожилых людей и связан с повышенным риском падений, влекущих за собой переломы, травмы и смертность. Каждая третья женщина и каждый пятый мужчина в возрасте старше 50 лет перенесли остеопоротический перелом [1]. Известно, что остеопороз является одним из осложнений СД. У лиц с СД2 риск перелома бедра увеличивается в 1,3–2,1 раза и в 1,2 раза риск других переломов. Этот парадоксальный рост числа переломов может быть результатом высокой частоты падений среди пациентов с диабетом или более низкого качества кости [2].

Сочетание возраста (> 65 лет) и диабета увеличивает риск падения в 17 раз [3]. Именно при падениях отмечается 95% всех переломов шейки бедра, 75% переломов шейки плеча, 95% переломов луча и 25% переломов позвонков [4]. С возрастом снижается контроль баланса, мышечная сила (саркопения), способность ходить и проприоцепция [5]. Вероятно, у данной категории больных падения являются результатом осложнений СД. Действительно, у лиц с СД существует дополнительный диапазон потенциальных факторов риска: уровень гликемии, частота гипогликемии, ретинопатия, полинейропатия, когнитивные нарушения, вегетативная дисфункция с ортостатической гипотензией, вестибулярная дисфункция, высокий индекс массы тела и др. [6].

ГЛИКЕМИЧЕСКИЙ КОНТРОЛЬ

Считается, что улучшенный гликемический контроль в долгосрочной перспективе предотвратит развитие осложнений СД и, как ожидается, падения. Действительно, жесткий гликемический контроль (гликированный гемоглобин (HbA1c) 6,5–6,9%) был связан с самым низким риском перелома в большой когорте пожилых пациентов с диабетом [7]. Однако как гипогликемия, так и гипергликемия ассоциированы с повышенным риском переломов и падений [8]. В исследовании S.S. Johnston [8] оценивалась связь между гипогликемическими событиями и переломами у пациентов с СД2. В течение 1 года наблюдения среди 361 210 лиц, включенных в исследование, 16 936 испытывали гипогликемию. Пациенты с гипогликемическими событиями на 70% имели выше риск переломов, связанных с падениями, чем лица без гипогликемии (ОШ = 1,70, ДИ 95% = 1,58–1,83). В исследовании Schwartz A.V. et al. не установлена связь между плохим гликемическим контролем и повышенным риском падения. Однако у лиц, использующих инсулин, уровни HbA1c ≤6% были ассоциированы с высоким риском падения. Известно, что гипогликемия может возникать при использовании пероральных сахароснижающих препаратов, но в данном исследовании повышенного риска падений при низком уровне HbA1c (<6,0%) и использовании сульфонилмочевин не выявлено [5]. В своем исследовании Miller et al. [9] также сообщили об отсутствии связи между гликемическим контролем и риском падения, тогда как Tilling et al. [10] указали на повышенный риск падений у лиц с низким уровнем гликемического контроля (HbA1c > 7%). Результаты подчеркивают сложность сбалансирования

преимуществ и рисков интенсивного гликемического контроля с помощью терапии инсулином, особенно у пожилых людей. Поэтому у пожилых по рекомендациям EASD (European Association for the study of Diabetes), ADA (American Diabetes Association) и Российским рекомендациям [11, 12] был предложен менее строгий гликемический контроль во избежание риска гипогликемических событий и, следовательно, падений.

РЕТИНОПАТИЯ

Долгосрочная гипергликемия влияет на систему кровообращения сетчатки и приводит к развитию диабетической ретинопатии, формированию рубцовой ткани и уменьшенной контрастной чувствительности. Кроме того, при СД распространенность катаракты, снижающей контрастную чувствительность, была значительно чаще у лиц с длительно-стью СД более 10 лет. Пожилые люди с СД2 и снижением контрастной чувствительности в 1,41 раза чаще падают по сравнению с пожилыми без СД2 [5]. Это связано с тем, что снижение контрастной чувствительности – один из самых сильных факторов риска падения среди пожилых людей из-за неспособности распознавать угрозу и успешно преодолеть препятствия в окружающей среде. В целом эти изменения зрения могут способствовать ухудшению баланса и повышению риска падения у пожилых лиц с СД2, особенно в условиях низкой освещенности (например, при ночном мочеиспускании) и в присутствии низкой контрастности (например, разбросанные коврики) [13].

НИКТУРИЯ

Никтурия является распространенным симптомом, который встречается чаще у людей в пожилом возрасте, кроме того, является одним из основных симптомов СД и гипергликемии. Исследования показали, что распространенность никтурии наблюдается у 9% лиц старше 40 лет [14].

В исследовании Kim S.Y. et al. оценивалось состояние здоровья корейского общества в 2011 году, были получены данные 92 660 мужчин в возрасте от 19 до 103 лет об истории падений за последний год. Распространенность падения составила 14,6% в текущем исследовании. Никтурия значительно коррелировала с падениями даже после корректировки на другие переменные. Кроме того, частота никтурии была значительно связана с повышенным риском падений до тех пор, пока частота мочеиспускания не достигла 4 случаев за ночь [15]. Аналогичным образом еще одно проспективное когортное исследование пожилых пациентов показало положительную связь между недержанием мочи и падением (ОШ = 1,8, ДИ 95% = 1,4–2,4) [16]. Однако в некоторых исследованиях не было обнаружено существенной корреляции между никтурией и падением [17, 18]. Различия в определениях никтурии, типы падений, размер и характеристики исследуемых популяций и другие факторы могли способствовать этим расхождениям. Например, исследование Rustom J.S. et al., которое продемонстрировало незначительную корреляцию между

никтурией и падением, определяло никтурию как ≥ 3 случаев за ночь [19]. Другое исследование с незначительной ассоциацией между никтурией и падением считало падением только то, что привело к переломам [17]. Хронические воздействия ночного бодрствования из-за частых мочеиспусканий могут приводить к ухудшению внимания, психическим проблемам и органическим заболеваниям.

ПОЛИНЕЙРОПАТИИ

Диабетическая дистальная полинейропатия (ДДПН) является наиболее распространенным осложнением СД. В 2017 г. IDF была опубликована зарегистрированная распространенность ДДПН с колебаниями в диапазоне от 16 до 66% [19]. Такой разброс в распространенности, по-видимому, зависит от использованных диагностических критериев и, вероятно, связан с отсутствием клинических проявлений ДДПН [20].

ДДПН уже давно считается наиболее доминирующим фактором риска падения при СД. Сокращение числа нервных волокон нижних конечностей уменьшает способность обнаруживать изменения баланса и вносить соответствующие корректировки для предотвращения падения. В исследовании Schwartz A.V. et al. падение более одного раза в год у лиц с СД было связано со сниженной чувствительностью к вибрации (ОШ = 1,12 [1,05–1,19]) и потерей тактильной чувствительности (ОШ = 1,58 [1,34–1,87]). Потеря тактильной чувствительности была независимо связана с риском падения более одного раза в год [5]. Влияние ДДПН еще больше усиливается, когда задача становится более трудной, например при ходьбе или стоя на неровной поверхности.

ОРТОСТАТИЧЕСКАЯ ГИПОТЕНЗИЯ (ОГ)

Ортостатическая гипотензия (ОГ) как проявление кардиоваскулярной вегетативной нейропатии при СД все чаще признается важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности [21]. Распространенность ОГ у лиц старше 70 лет в исследовании Luukinen H. et al. составила приблизительно 30%. Многие программы профилактики основаны на предполагаемой связи между ОГ и падением, однако данные об этой ассоциации противоречат друг другу [22].

В исследовании Kornelis J.J. van Hateren et al. в Нидерландах [23] установили распространенность ОГ и ее связь с падением у пожилых пациентов с СД2 и без него. В общей сложности 352 пациента с СД2 и 211 без него участвовали в этом исследовании. Распространенность ОГ составляла 28% (95% ДИ 24–33%) и 18% (95% ДИ 13–23%) у участников с СД2 и без него соответственно. ОГ не была связана с падением, в то время как наличие ортостатических жалоб само по себе было связано как с предыдущими инцидентами падения, так и с высоким риском падения даже после корректировки на ОГ. Скорректированные коэффициенты вероятности составили 1,65 (95% ДИ [1,00–2,72]) и 8,21 (95% ДИ [4,17–16,19])

соответственно. Проспективное исследование риска падения показало, что изъятие сердечно-сосудистых препаратов привело к снижению риска падения и снижению ОГ. Хотя в этом исследовании была предложена связь между ОГ и падением, причинность также не была доказана [23].

ПАТОЛОГИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМОЙ

Известно, что наиболее тяжелыми осложнениями СД являются макроангиопатии. Хорошо изучена роль перенесенного инсульта как фактора риска падений. В исследовании Tilling L.M. et al. в Лондоне лицам с СД в возрасте старше 65 лет определялась частота падений за последние 12 месяцев. Была собрана информация о распространенности гипогликемических эпизодов и наличии других заболеваний. Единственная коморбидность, которая показала значительную связь с падениями, был перенесенный инсульт [11]. Перенесенный инсульт коррелировал с дефицитом баланса в исследовании в Иордании ($p = 0,0001$) [24].

В одной из общин Пекина было проведено поперечное исследование 1512 лиц старше 60 лет, где собраны данные о частоте падений за последние 12 месяцев и их связи с ХНИЗ. Частота падения составила 18,0% в течение одного года. Семь факторов показали статистические значения при однофакторном анализе, включающем СД (ОШ = 1,62), постуральную гипотензию (ОШ = 1,84), гипертонию (ОШ = 1,48), инсульт (OR = 1,98), катаракту (OR = 1,56), остеоартрит (OR = 1,50), деменции (OR = 5,34) и депрессии (OR = 4,61) [25]. Более раннее исследование Mancini C. et al. в Италии [26] согласуется с результатами исследования Yu P.L. в Пекине. Эти данные свидетельствуют о повышенной уязвимости лиц, перенесших мозговую инсульт.

САРКОПЕНИЯ

Сниженная мышечная масса и нарушение мышечной активности, определяющее саркопению у пожилых людей, связаны с повышенным риском физического ограничения и различными хроническими заболеваниями.

Показатели распространенности саркопении составляют 29 и 33% у пожилого населения. В системном обзоре Beaudart C. et al. 11 из 12 исследований показали более высокую смертность среди пациентов с саркопенией (ОШ 3,596 (95% ДИ 2,96–4,37)). Саркопения также ассоциируется с функциональным снижением (ОШ (6 исследований) – 3,03 (95% ДИ 1,80–5,12)), более высокой частотой падений (2/2 исследования выявили значительную связь) и более высокой частотой госпитализации (1/1 исследование) [27].

Повышенная хрупкость среди пожилых лиц СД2 ассоциируется со значительной потерей мышечной силы и повышенным риском падений. В частности, снижение массы и силы мышц ног происходит с большей скоростью у пожилых людей с СД2 по сравнению с лицами без диабета, что может увеличить сложность выполнения ежедневных манипуляций (например, вставание с постели или со стула). Впоследствии было установлено, что пожилые люди со слабостью нижних конечностей в 1,76 раза чаще испытывают периодические падения. Поэтому разумно

предположить, что значительно более высокий риск падения у пожилых людей с СД2 ассоциирован с наиболее быстрым снижением функции мышц [13].

В исследовании Hida T. et al. диагноз саркопении основан на сочетании оценки физической эффективности и мышечной массы. Физические характеристики оценивались по скорости ходьбы и силе сжатия. Общими процедурами измерения массы скелетных мышц были двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия и биоэлектрический импедансный анализ. Саркопения была связана с плохим балансом тела, падениями и последующим переломом. Лечение саркопении может привести к успешной профилактике падения и перелома у немощных пожилых людей [28].

ОЖИРЕНИЕ

Повышенные значения МПКТ при высокой частоте перелома бедра представляют проблему в прогнозировании переломов при ожирении и СД2. У лиц с ожирением существуют благоприятные факторы, связанные с прочностью кости, но соотношение нагрузки к силе больше, чем при нормальном индексе массы тела (ИМТ). Большая тол-

щина мягких тканей на боковой поверхности бедра смягчает падение и поэтому может выступать защитным фактором перелома бедра при высокой массе тела даже при превышении отношения нагрузки к силе. Внутримышечное содержание жира увеличивается при ожирении и может быть связано с более низкой функцией мышц, о чем свидетельствуют данные об увеличении частоты падений у людей с ожирением [29].

Снижение веса показано пациентам с диабетом и является основой любых клинических рекомендаций. Однако потеря веса связана с потерей массы мышц и костей, что может увеличить риск переломов и саркопении. Физическая активность помогает предотвратить потерю костной массы во время программы потери веса и связана с уменьшением склеротина и улучшением качества жизни даже у пожилых людей. Остальные нефармакологические меры, такие как предотвращение курения и ограничение потребления алкоголя (<3 единиц в день), остаются важными. Следовательно, лица с повышенным риском падений должны быть направлены на терапию, нацеленную на модификацию основного фактора риска.



Поступила/Received 24.09.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Cooper C., Ferrari S. IOF Compendium of Osteoporosis - First Edition, October 2017:3-4.
- Fan Y., Wei F., Lang Y., Liu Y. Diabetes mellitus and risk of hip fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2016;7(1):219–228. doi: 10.1007/s00198-015-3279-7.
- Pijpers E., Ferreira I., de Jongh R.T., et al. Older individuals with diabetes have an increased risk of recurrent falls: analysis of potential mediating factors: the Longitudinal Ageing Study Amsterdam. *Age Ageing.* 2012;41:358–65. doi: 10.1093/ageing/afr145.
- Лесняк О.М. Падения как важная составная часть проблемы переломов у пожилых людей. *РМЖ. Ревматология*, 2008;16(17):1142–1146. [Lesniak O.M. Falling as an important part of the problem of fractures in elderly people. *RMZh. Revmatologiya*, 2008;16(17):1142–1146.] (In Russ.)
- Schwartz A.V., Vittinghoff E., Sellmeyer D.E., et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care.* 2008;31:391–6. doi:10.2337/dc07-1152.
- Vinik A.I., Vinik E.J., Colberg S.R. & Morrison S. Falls risk in older adults with type 2 diabetes. *Clin. Geriatr Med.* 2015;31:89–99. doi: 10.1016/j.cger.2014.09.002.
- Conway B.N., Long D.M., Figaro M.K., May M.E. Glycemic control and fracture risk in elderly patients with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2016; 115:47–53. doi: 10.1016/j.diabres.2016.03.009.
- Johnston S.S., Conner C., Aagren M., Ruiz K., Bouchard J. Association between hypoglycaemic events and fall-related fractures in Medicare-covered patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2012;14:634–643. doi: 10.1111/j.1463-1326.2012.01583.x.
- Miller D.K., Lui L.Y., Perry H.M., et al. Reported and measured physical functioning in older inner-city diabetic African Americans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 1999;54:230–236.
- Tilling L.M., Darawil K., Britton M. Falls as a complication of diabetes mellitus in older people. *J Diabetes Complications.* 2006;20:158–162. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.06.004.
- Inzucchi S.E., Bergenstal R.M., Buse J.B., et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care.* 2015;38:140–149. doi:10.1016/j.jdiacomp.2005.06.004.
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. *Сахарный диабет.* 2017;20(15):1–121. [Dedov I.I., Sheshtakova M.V., Mayorov A.Yu. et al. Algorithms of specialized medical care for patients with diabetes mellitus. *Saharnyj diabet.* 2017;20(15):1–121.] (In Russ.)
- Hewston P., Deshpande N. Falls and balance impairments in older adults with type 2 diabetes: thinking beyond diabetic peripheral neuropathy. *Can. J. Diabetes.* 2016;40:6–9. doi: 10.1016/j.cjcd.2015.08.005.
- Madhu C., Coyne K., Hashim H., et al. Nocturia: risk factors and associated comorbidities; findings from the EpiLUTS study. *Int J Clin Pract.* 2015;69:1508–1516. doi: 10.1111/ijcp.12727.
- Kim S.Y., Bang W., Kim M.S., et al. Nocturia Is Associated with Slipping and Falling. *PLoS One.* 2017 Jan 6;12(1):e0169690. doi: 10.1371/journal.pone.0169690.
- Tromp A.M., Pluijm S.M., Smit J.H., et al. Fall-risk screening test: a prospective study on predictors for falls in community-dwelling elderly. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:837–844.
- Marshall L.M., Lapidus J.A., Wiedrick J. et al. Lower urinary tract symptoms and risk of non-spine fractures among older community dwelling US men. *J Urol.* 2016;196:166–172. doi: 10.1016/j.juro.2016.02.081.
- Rustom J.S., Lorenzetti F., Tamanini T., et al. Nocturia is not associated with falls among the elderly: a population study in the city of Sao Paulo. *Actas Urol Esp.* 2011;35:4–8. doi: 10.1016/j.acuro.2010.05.017.
- IDF atlas (8th edition update). Brussels, Belgium. International Diabetes Federation, 2017:92–93.
- Рутякина Л.А., Полторацкая Е.С., Пахомов И.А., и др. Электронейромиография в диагностике ранних стадий диабетической нейропатии – приглашение к дискуссии эндокринологов, неврологов, электрофизиологов. *Медицинский совет.* 2016;10:156–162. doi:10.21518/2079-701X-2016-10-156-162. [Rutyakina L.A.,
- Poltoratskaya E.S., Pakhomov I.A., et al. Electroneuromyography in diagnostics of early stages of diabetic neuropathy - an invitation to discussion among endocrinologists, neurologists, electrophysiologists. *Meditsinskij sovet.* 2016;10:156–162. doi:10.21518/2079-701X-2016-10-156-162.] (In Russ.)
- Luukinen H., Airaksinen K.E.J. Orthostatic hypotension predicts vascular death in older diabetic patients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2005;67:163–166. doi: 10.1016/j.diabres.2004.06.009.
- Rutan G.H., Hermanson B., Bild D.E., et al. Orthostatic hypotension in older adults. The cardiovascular health study. CHS Collaborative Research Group. *Hypertension.* 1992;19:508–519.
- Van Hateren K.J., Kleefstra N., Blanker M.H., et al. Orthostatic hypotension, diabetes, and falling in older patients: a cross-sectional study. *The British Journal of General Practice.* 2012;62(603):e696–e702. doi: 10.3399/bjgp12X656838.
- Momani M., Al-Momani F., Alghadir A.H., et al. Factors related to gait and balance deficits in older adults. *Clinical Interventions in Aging.* 2016;11:1043–1049. doi:10.2147/CIA.S112282.
- Yu P.L., Qin Z.H., Shi J., et al. Study on the relationship between chronic diseases and falls in the elderly. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* 2009 Nov;30(11):1156–9.
- Mancini C., Williamson D., Binkin N., et al. Epidemiology of falls among the elderly. *Ig Sanita Pubbl.* 2005 Mar-Apr;61(2):117–32.
- Beaudart C., Zaaria M., Pasleau F., et al. Health Outcomes of Sarcopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One.* 2017 Jan 17;12(1):e0169548. doi: 10.1371/journal.pone.0169548.
- Hida T., Harada A. Fall risk and fracture. Diagnosing sarcopenia and sarcopenic leg to prevent fall and fracture: its difficulty and pit falls. *Clin Calcium.* 2013 May;23(5):707–12. doi: 10.1016/j.ccc.2013.05.077.
- Scott D., Daly R.M., Sanders K.M., Ebeling P.R. Fall and fracture risk in sarcopenia and dynapenia with and without obesity: the role of lifestyle interventions. *Curr Osteoporos Rep.* 2015;13(4): 235–244. doi: 10.1007/s11914-015-0274-z.

Случай сочетания сахарного диабета 1-го типа, БОЛЕЗНИ ГРЕЙВСА И ЭПИЛЕПСИИ

Е.Н. СМІРНОВА, Т.П. ДЕМИЧЕВА

Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации: 614000, Россия, г. Пермь, ул. Петропавловская, д. 26

Информация об авторах:

Смирнова Елена Николаевна – д.м.н., профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования «Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера»

Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(912) 882-67-06

Демичева Татьяна Петровна – к.м.н., доцент, Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования

«Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера» Министерства здравоохранения Российской Федерации; тел.: +7(912) 582-19-50; e-mail: demich-perm@mail.ru

РЕЗЮМЕ

Риск сочетания сахарного диабета 1-го типа (СД1) и эпилепсии значительно выше, чем у людей без этого заболевания, что может указывать на генетическую предрасположенность для данного сочетания. Вопрос о связи сахарного диабета и эпилепсии остается до конца не изученным. В статье описан клинический случай сочетания СД1 с болезнью Грейвса у пациентки 37 лет, страдающей эпилепсией. Сочетания двух аутоиммунных заболеваний можно принять за часть аутоиммунного полигlandулярного синдрома (АПС) 2-го или 3-го типа. АПС представляет собой аутоиммунное поражение нескольких эндокринных желез. Характерным признаком для наиболее изученных АПС 1-го и 2-го типа является наличие хронической недостаточности коры надпочечников. АПС 3-го типа представляет собой комбинацию аутоиммунных тиреопатий с другими аутоиммунными заболеваниями, как эндокринными (исключая недостаточность надпочечников и паращитовидных желез), так и неэндокринными. В представленном случае аутоиммунный характер СД1 и болезни Грейвса сомнений не вызывает, возможность рассмотрения эпилепсии в рамках аутоиммунного процесса (как АПС 3-го типа) представляет интерес. В статье приведена дифференциальная диагностика судорожных состояний со сравнением клиники гипогликемии и эпилептических припадков, акцентировано внимание на назначении противосудорожной терапии у пациентов с СД1. Тиреотоксикоз, который развился на фоне СД, приводит к высокой вариабельности гликемии, повышению потребности в инсулине, метаболической декомпенсации, что требует коррекции инсулинотерапии. Пациенты с поликоморбидными состояниями должны рассматриваться с позиции единого патогенеза, и они нуждаются в динамическом наблюдении. При наличии у больного полиэндокринопатии необходимо учитывать изменчивость клинической картины ввиду взаимного влияния патологических процессов, а также фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие назначаемых препаратов.

Ключевые слова: аутоиммунный полигlandулярный синдром 3-го типа, сахарный диабет 1-го типа, болезнь Грейвса, эпилепсия, дифференциальная диагностика, гипогликемия

Для цитирования: Смирнова Е.Н., Демичева Т.П. Случай сочетания сахарного диабета 1-го типа, болезни Грейвса и эпилепсии. Медицинский совет. 2019; 4: 108-111. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-108-111>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Clinical case of type 1 diabetes

MELLITUS COMBINED WITH GRAVES' DISEASE AND EPILEPSY

Elena N. SMIRNOVA, Tatyana P. DEMICHEVA

State Educational Institution of Higher Professional Education Perm State Medical University Ministry of Health of Russian Federation them. 614000, Russia, Perm, Petropavlovskaya str., 26

Author credentials:

Smirnova Elena Nikolaevna – Dr. of Sci. (Med.), Professor, Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Health of the

Russian Federation; Tel.: +7(912) 882-67-06
Demicheva Tatyana Petrovna – Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Federal State Budgetary Institution of Higher Education

«Vagner Perm State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; Tel.: +7(912) 582-19-50; e-mail: demich-perm@mail.ru

ABSTRACT

The risk of type 1 diabetes mellitus (T1DM) combined with epilepsy is significantly higher in people with this disease than in people without it, which may indicate a genetic predisposition for this combination. The issue of the relationship between diabetes and epilepsy has not yet been fully understood. The article is concerned with a clinical case of type 1 diabetes mellitus combined with Graves' disease in a 37-year-old patient with epilepsy. The combination of two autoimmune diseases can be taken as part of type 2 or 3 autoimmune polyglandular syndrome (APS). APS affects multiple glands in the endocrine system. The chronic adrenal cortex insufficiency is a characteristic sign for the most studied type 1 or 2 APS. Type 3 APS is defined by the presence of an autoimmune thyroid disease and other autoimmune diseases, both endocrine (excluding adrenal and parathyroid gland insufficiency) and non-

endocrine. The autoimmune nature of T1DM and Graves' disease is beyond dispute in the considered case; the possibility of considering epilepsy as part of the autoimmune process (like type 3 APS) is not to be irrelevant. The article presents the differential diagnosis of convulsive conditions and comparison of clinical manifestations of hypoglycemia and epileptic seizures, and focuses on the prescription of anticonvulsant therapy in patients with type 1 diabetes. Thyrotoxicosis, which developed against the background of diabetes, leads to high variability of glycemia, increased need for insulin, metabolic decompensation, which requires correction of insulin therapy. Patients with polymorbid conditions should be considered from the perspective of single pathogenesis, and they should be followed-up. If a patient has polyendocrinopathy, the variability of the clinical picture, and pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of the prescribed drugs needs to be taken into account due to mutual influence of pathological processes.

Keywords: type 3 autoimmune polyglandular syndrome, type 1 diabetes mellitus, Graves' disease, epilepsy, differential diagnosis, hypoglycemia

For citing: Smirnova E.N., Demicheva T.P. Clinical case of type 1 diabetes mellitus combined with Graves' disease and epilepsy. *Meditinsky Sovet.* 2019; 4: 108-111. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-4-108-111>.

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

АКТУАЛЬНОСТЬ

Полиморбидность в настоящее время довольно распространенное состояние, когда у одного больного выявляется несколько заболеваний, патогенетически не связанных между собой. В статье описан клинический случай сочетания сахарного диабета 1-го типа (СД1) с болезнью Грейвса у пациентки 37 лет, страдающей эпилепсией.

Пациентка Я., 37 лет, поступила в эндокринологическое отделение Краевой клинической больницы г. Перми в июне 2017 г. с жалобами на рецидивирующие судороги, которые возникали в дневное время, сопровождались повышенным аппетитом, общей слабостью, потливостью. Из анамнеза известно, что пациентка страдает СД1 в течение 18 лет. На фоне диабета через год появились генерализованные судороги с частотой 1 раз в 1–2 месяца и эпизоды нарушения сознания до нескольких раз в неделю, во время которых она могла смеяться или плакать. При проведении магнитно-ядерного резонанса головного мозга выявлены арахноидальные изменения ликворокистозного характера, а на электроэнцефалограмме выявлена очаговая эпилептиформная активность со склонностью к генерализации. Лечение фенобарбиталом, карбамазепином, вальпроевой кислотой не дало эффекта. Эпилептологом установлен диагноз «криптогенная фокальная эпилепсия с частыми сложными фокальными приступами, резистентная к фармакотерапии». На фоне терапии топираматом 300 мг/сут, ламотриджином 150 мг/сут частота сложных парциальных приступов оставалась высокой. Тонико-клонические судороги регистрировались 1 раз в месяц, преимущественно в ночное время суток на фоне нормо- или гипергликемии. Течение СД все это время оставалось лабильным, с частыми гипогликемическими состояниями до 5 раз в неделю на фоне инсулинотерапии, проводимой в режиме «базис-болюс» (суточная доза инсулина 30 ЕД). Через 11 лет от момента дебюта СД1 и эпилепсии появилась клиника тиреотоксикоза, подтвержденная лабораторными данными (ТТГ 0,00 мМЕ/л (0,4–4,0

мМЕ/л), Т4 своб. – 32,0 пмоль/л (11,5–23 пмоль/л)). Через 3 месяца с помощью тиреостатической терапии было достигнуто состояние эутиреоза, но пациентка самостоятельно отменяла лечение, что привело к рецидиву тиреотоксикоза. На момент настоящей госпитализации вновь принимает тиамазол 30 мг. Семейный анамнез: у тети – болезнь Грейвса.

При осмотре состояние удовлетворительное. Индекс массы тела 20,9 кг/м², пульс 64 в минуту, АД = 110/70 мм рт. ст. Со стороны внутренних органов без отклонений. Щитовидная железа при пальпации не увеличена, плотно-эластичной консистенции, безболезненная. Глазные симптомы отрицательные. Тремор пальцев рук. При обследовании: гликемия натощак от 2,4 до 8 ммоль/л, через 1 час после еды от 3,3 до 5,0 ммоль/л, гликированный гемоглобин (HbA1c) 5,2%, ТТГ 0,05 мМЕ/л (0,17–4 мМЕ/л), св. Т4 13,9 пмоль/л (11,5–23 пмоль/л), уровень антител к ТПО 180,2 МЕ/л (0–20 МЕ/л), АТ к рецепторам ТТГ 10,91 МЕ/л (0–1,5 МЕ/л), АКТГ 10 пг/мл (0–46 пг/мл), кортизол 440,8 нмоль/л (263–724 нмоль/л), паратгормон 31,7 нг/мл (10–69 нг/мл). УЗИ щитовидной железы: объем 14,4 см³, диффузно неоднородная. За время пребывания в стационаре дважды зафиксированы гипогликемии (глюкоза 2,2 ммоль/л) без судорожного синдрома и потери сознания, купированы введением 20,0 мл раствора глюкозы 40%. Клинический диагноз: СД1, лабильное течение, рецидивирующие гипогликемии. Целевой уровень HbA1c 6,5%. Болезнь Грейвса, тиреотоксикоз средней тяжести. Криптогенная фокальная эпилепсия с частыми сложными фокальными приступами, серийное течение, и редкими вторично-генерализованными тонико-клоническими приступами, резистентная к фармакотерапии. Лечение: инсулин гларгин 14 ЕД вечером и инсулин лизпро по 16 ЕД/сут, согласно ХЕ, тиамазол 20 мг/сут, топирамат 300 мг/сут, ламотриджин 150 мг/сут. В связи со сложностью полиморбидной патологии больной была рекомендована радиойодтерапия тиреотоксикоза, которая впоследствии была проведена.

Одновременное появление эпилептических припадков и гипогликемий поставило вопрос о дифференциаль-

- **Таблица.** Дифференциальная диагностика гипогликемических состояний и генерализованных эпилептических припадков
 ● **Table.** Differential diagnosis of hypoglycemic conditions and generalized epileptic seizures

Признак	Гипогликемия	Генерализованный эпилептический приступ
Начало	Резкое, быстрое	Наличие продромальных явлений различной продолжительности
Продолжительность	До купирования гипогликемии извне	Тоническая фаза – не более 30 с, клоническая фаза 1–3 мин
Купирование	Введение глюкозы	Самопроизвольное: через фазу помрачения сознания
Уровень гликемии во время приступа	Ниже 3,5 ммоль/л	Гипер- или нормогликемия
Чем провоцируется	Введение больших доз инсулина, пропуск приема пищи, физическая нагрузка	Стресс, неправильно подобранная терапия
Кожные покровы	Влажные, обильная потливость	Влажные по окончании приступа
Сознание	При легкой гипогликемии сознание не страдает, при усугублении – сопор	Отсутствие сознания

ной диагностике этих явлений. Пациентка описывает как приступы гипогликемии, так и эпилептические припадки в виде дрожи, общей слабости и судорог различных групп мышц, а также частичного помутнения сознания с ретроградной амнезией. В *таблице* приводится дифференциальная диагностика приступа гипогликемии и эпилептического припадка.

При дифференциальной диагностике гипогликемии и эпилептических припадков следует обращать внимание на начало, продолжительность приступа и объективный статус. Тщательный анализ ситуации позволил сделать вывод, что у пациентки имеется два типа состояний: генерализованные тонико-клонические судороги с кратковременной потерей сознания (типичные для эпилепсии) и гипогликемические состояния, связанные с лабильным течением СД1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Риск сочетания СД1 и эпилепсии значительно выше, чем у людей без этого заболевания, что может указывать на генетическую предрасположенность для данного сочетания. Вопрос о связи сахарного диабета и эпилепсии остается до конца не изученным, в большинстве случаев эпилепсия возникает уже после манифестации сахарного диабета, как и в нашем случае [1]. Ошибочная диагностика гипогликемии в период эпилептического припадка приводит к неправильной тактике лечения. При проведении дифференциальной диагностики эпилептических припадков и гипогликемических состояний необходимо обращать внимание на то, что припадки возникают вне связи с приемом пищи, проявляются на фоне нормо- или гипергликемии и не купируются приемом углеводов. В нашем случае развитие гипогликемических состояний не было связано с приступами эпилепсии. Также необходимо обращать внимание на назначение противосудорожной терапии у пациентов с СД1. Так, вальпроевая кислота может ингибировать метаболизм инсулина в печени с повышением его уровня в плазме и индуцировать секрецию инсулина β -клетками поджелудочной железы. Тиреотоксикоз,

который развился на фоне СД1, приводит к высокой вариабельности гликемии, повышению потребности в инсулине, метаболической декомпенсации. Лабильность гликемии требует коррекции инсулинотерапии с увеличением доз препаратов и еще в большей степени увеличивает риск гипогликемии, что и проявилось у нашей пациентки [2].

В приведенном клиническом случае установлено два аутоиммунных заболевания (АИЗ): СД1 и болезнь Грейвса, что можно принять за часть аутоиммунного полигланулярного синдрома (АПС) 2-го или 3-го типа. АПС является нечастой патологией и представляет собой аутоиммунное поражение нескольких эндокринных желез. Характерным признаком для наиболее изученных АПС 1-го и 2-го типа является наличие хронической недостаточности коры надпочечников (ХНН), которая может развиваться через 10–20 лет от начала процесса [3]. В настоящее время выделены АПС 3-го и 4-го типа, АПС 3-го типа представляет собой комбинацию аутоиммунных тиреопатий с другими аутоиммунными заболеваниями, как эндокринными (исключая недостаточность надпочечников и парашитовидных желез), так и неэндокринными. АПС 4-го типа наименее изучен и характеризуется сочетанием аутоиммунных заболеваний, не вошедших в предыдущие АПС. В представленном случае аутоиммунный характер СД1 и болезни Грейвса сомнений не вызывает, и возможность рассмотрения эпилепсии в рамках аутоиммунного процесса представляет интерес. В последние годы высказывается предположение, что некоторые формы эпилепсии неизвестной этиологии могут иметь аутоиммунное происхождение. Аутоиммунный процесс рассматривается как возможный механизм связи СД1 и эпилепсии [4]. Наличие антител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты ассоциируется с СД1 и различными неврологическими заболеваниями (в т.ч. эпилепсией) за счет возникающего дисбаланса между торможением и возбуждением в коре головного мозга [5]. Кроме того, лица с наличием антител к глутаматдекарбоксилазе практически не реагируют на противосудорожное лечение [6]. К сожалению, провести исследование

специфических антител для подтверждения аутоиммунного генеза эпилепсии не представляется возможным, что делает наши рассуждения в большей степени теоретическими.

Таким образом, в приведенном клиническом случае наличие комбинации СД1 и болезни Грейвса требует дальнейшего наблюдения. Отсутствие у пациентки клинико-лабораторных признаков гипокортицизма и возможность их появления в будущем затрудняют в данный момент верификацию типа АПС.

ВЫВОДЫ

Пациенты с поликоморбидными состояниями должны рассматриваться с позиции единого патогенеза и нуждаются в динамическом наблюдении. При наличии у больного полиэндокринопатии необходимо учитывать изменчивость клинической картины ввиду взаимного влияния патологических процессов, а также фармакокинетическое и фармакодинамическое взаимодействие назначаемых препаратов.



Поступила/Received 27.12.2018

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Токарева С.В., Токарев А.Р., Прилепа С.А. Манифестация сахарного диабета 1 типа у пациента с эпилепсией, возникшей в детстве (клинический случай и литературный обзор). *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2017;3. Публикация 2-11. Доступно на: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-11.pdf> (дата обращения: 20.07.2018). doi: 10.12737/article_59b14e3493b476.46281688. [Tokareva S.V., Tokarev A.R., Prilepa A. Manifestation of type 1 diabetes in a patient with epilepsy occurred in childhood (clinical case and literature review). *Bulletin of new medical technologies. Electronic edition*. 2017;3. Publication 2-11. Available at: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-3/2-11.pdf> (accessed: 20.07.2018). doi: 10.12737/article_59b14e3493b476.46281688.] (In Russ.).
2. Ларина А.А., Трошина Е.А. Аутоиммунные заболевания, ассоциированные с сахарным диабетом 1 типа: возможное взаимовлияние. *Проблемы эндокринологии*. 2013;1:35-41. [Larina A.A., Troshina E.A. Autoimmune diseases associated with type 1 diabetes: possible mutual influence. *Problems of endocrinology*. 2013;1:35-41.] (In Russ.).
3. Ларина А.А., Трошина Е.А., Иванова О.Н. Аутоиммунные полигланулярные синдромы взрослых: генетические иммунологические критерии диагностики. *Проблемы эндокринологии*. 2014;3:43-2. [Larina A.A., Troshina E.A., Ivanov O.N. Polyglandular autoimmune syndromes, adults: genetic and immunological diagnostic criteria. *Problems of endocrinology* 2014;3:43-2.] (In Russ.).
4. Mancardi M.M., Striano P, Giannattasio A. Type 1 diabetes and epilepsy: more than a casual association? *Epilepsia*. 2010;51:320-21.
5. Щедеркина И.О., Рыбкина И.Г., Петрайкина Е.Е., Колтунов И.Е. Эпилепсия у детей и подростков с сахарным диабетом 1-го типа: особенности течения и диагностики. *Педиатрия*. 2017;96(1):175-80. [Scherderkina I.O., Rybkina I.G., Petraykina E.E., Koltunov I.E. Epilepsy in children and adolescents with type 1 diabetes: features of the course and diagnosis. *Pediatrics*. 2017;96(1):175-80.] (In Russ.).
6. Eeg-Olofsson K.E. Аутоиммунные аспекты эпилепсии. *Международный неврологический журнал*. 2007;3(13). Available at: <http://www.mif-ua.com/m/archive/article/142>. (Дата обращения: 22.05.2017). /Eeg-Olofsson K.E. Autoimmune aspects of epilepsy. *Mezhdunarodny Nevrologichesky Zhurnal*. 2007;3(13). Available at: <http://www.mif-ua.com/m/archive/article/142>. (Accessed date: May 22, 2017).





РЕПРЕНТ
УСЛУГИ ПО АРЕНДЕ
МЕДИЦИНСКИХ ПРЕДСТАВИТЕЛЕЙ

**ПЛАНИРОВАТЬ СТРАТЕГИЧЕСКИ
УПРАВЛЯТЬ ЭФФЕКТИВНО**

105082,
Москва, ул. Бакунинская, 71, стр. 10.
Тел.: 8 495 780 3425
факс: 8 495 780 3426
info@reprent.ru

www.reprent.ru

Компания «РепРент» предоставляет
весь спектр услуг по аренде медицинских
представителей, проведению независимого
аудита, а также по выводу продуктов
на рынок России.

ПОДПИСНАЯ КАМПАНИЯ НА 2019 ГОД



«МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ»:

профессиональный журнал для практикующих врачей различных специальностей. Периодичность выхода – **18 номеров в год.**

Годовая подписка на 2019 год – 6 534 руб.

Подписка на I полугодие 2019 года – 3 630 руб.

ВЫ МОЖЕТЕ ОФОРМИТЬ ПОДПИСКУ В ЛЮБОМ ПОЧТОВОМ ОТДЕЛЕНИИ РОССИИ ПО КАТАЛОГАМ:

«Пресса России»

индекс **88144**

«Подписные издания»,

Официальный каталог ФГУП «Почта России»

индекс **П5802**

ТАКЖЕ ПОДПИСКУ МОЖНО ОФОРМИТЬ

у официального дилера:

РМВС-Поволжье
тел. в г. Н. Новгороде:
(8312) 30-22-63

у наших партнеров – альтернативных подписных агентств:

ООО «Информнаука»,
тел. (495) 787-38-73, 152-54-81,
www.informnauka.com

ООО «Деловая пресса», г. Киров,
тел. (8332) 37-72-11

ООО «Урал-пресс»,
(филиалы в 52
регионах России),
тел. (495) 789-86-36,
www.ural-press.ru

ООО «Руспресса»,
тел. (495) 369-11-22

ЗАО «Прессинформ»,
тел. (812) 786-58-29

**ПО ВСЕМ ИНТЕРЕСУЮЩИМ ВОПРОСАМ
ОБРАЩАЙТЕСЬ В ОТДЕЛ ПОДПИСКИ**

☎ (495) 780-34-25 📠 (495) 780-34-26 ✉ podpiska@remedium.ru

ЛЬГОТНАЯ ПОДПИСКА СО СКИДКОЙ

На наших сайтах: www.remedium.ru, www.med-sovet.pro,
на выставках и семинарах,
e-mail: podpiska@remedium.ru

СЧЕТ № МС/900-19				
№	Наименование товара	Ед. измерения	Кол-во	Цена, руб.
1	Подписка на журнал «Медицинский совет» №1–18 (январь – декабрь) 2019 год	комплект	1	6 534,00
	Итого			6 534,00
	В том числе НДС			594,00
	Всего к оплате			6 534,00
		К оплате: шесть тысяч пятьсот тридцать четыре рубля 00 коп.		
		 _____(Макарова Е.Н.)		
Руководитель предприятия _____				

ОБРАЗЕЦ ЗАПОЛНЕНИЯ ПЛАТЕЖНОГО ПОРУЧЕНИЯ

Получатель: ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ» ИНН 7701669956\770101001	р/счет	40702810438000059976
Банк получателя: ПАО СБЕРБАНК г. Москва	БИК	044525225
	К/Сч. №	30101810400000000225

АРХИВ ЖУРНАЛА ДОСТУПЕН НА САЙТЕ

WWW.MED-SOVET.PRO