

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 24
выпуск 4 (2021)

научно-практический
медицинский журнал



ЭНЦ Эндокринологический
научный центр



РОССИЙСКАЯ
АССОЦИАЦИЯ
ЭНДОКРИНОЛОГОВ

<https://www.dia-endojournals.ru/>

УЧРЕДИТЕЛИ и ИЗДАТЕЛЬ:

ФГБУ Национальный медицинский исследовательский
центр эндокринологии Минздрава России
ОО Российская ассоциация эндокринологов

«САХАРНЫЙ ДИАБЕТ»:

Научно-практический рецензируемый медицинский
журнал
Выходит 6 раз в год
Основан в 1998 году

ИНДЕКСАЦИЯ:

РИНЦ (Russian Science Citation Index)	WorldCat
SCOPUS	SocioNet
Web of Sciences (Emergine Sources Citation Index, Russian Science Citation Index)	Cyberleninka
Ulrich's Periodicals Directory	DOAJ
Google Scholar	BAK (Высшая аттестационная комиссия)
	EBSCO
	ResearchBib

Рекомендован ВАК

Импакт-фактор РИНЦ 2018

3,800*

*Первое место в России в разделе "Медицина
и здравоохранение" по двухлетнему импакт-фактору РИНЦ

КОНТАКТЫ РЕДАКЦИИ:

Адрес: 117036, Россия, Москва ул. Дм. Ульянова, 11
E-mail: journal@rae-org.ru
WEB: www.endojournals.ru
Телефон: +7 (495) 668-2079 доб.6004
Факс: +7 (499) 124-6203

Отпечатано в типографии:
ООО "Типография «Печатных Дел Мастер»
109518, г. Москва, 1-й Грайвороновский пр-д, дом 4

Верстка А.И. Тюрина
Оформление А.И. Тюрина
Корректор Е.В. Селиверстова
Дизайн обложки А. Авдеева

Сдано в набор 02.08.2021 г.
Подписано в печать 29.10.2021 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Reg. № 018338 от 17.12.98 г.
Зарегистрирован в Федеральной службе по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых
коммуникаций 04.09.2014 Свидетельство ПИ № ФС77-59254

ПОДПИСКА:

По каталогу «Пресса России»
в отделениях Почты России
и online <http://pressa-rf.ru>
T20795 – подписной индекс

ISSN 2072-0351 (Print)
ISSN 2072-0378 (Online)

Сахарный диабет

Том 24, №4

Июль-Август

2021

ДВУХМЕСЯЧНЫЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

ДЕДОВ И.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛЬ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

ШЕСТАКОВА М.В., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

СМИРНОВА О.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

ЗАВЕДУЮЩАЯ РЕДАКЦИЕЙ

ШАМХАЛОВА М.Ш., д.м.н. (Москва, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

АМЕТОВ А.С., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
АНЦИФЕРОВ М.Б., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
БАРАНОВ А.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
БАРДЫМОВА Т.П., д.м.н., профессор (Иркутск, Россия)
БЕРШТЕЙН Л.М., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
БОНДАРЬ И.А., д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
ВАЛЕЕВА Ф.В., д.м.н., профессор (Казань, Россия)
ВОРОБЬЕВ С.В., д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
ГАЛСТЯН Г.Р., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ГУСЕВ Е.И., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ДЕМИДОВА Т.Ю., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ДОГАДИН С.А., д.м.н., профессор (Красноярск, Россия)
ЗАЛЕВСКАЯ А.Г., к.м.н., доцент (Санкт-Петербург, Россия)
КАРПОВ Р.С., д.м.н., профессор, академик РАН (Томск, Россия)
КАРПОВ Ю.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
КЛИМОНТОВ В.В. д.м.н., профессор (Новосибирск, Россия)
КУРАЕВА Т.Л., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
ЛИПАТОВ Д.В., д.м.н. (Москва, Россия)
МАЙОРОВ А.Ю., д.м.н., (Москва, Россия)
МЕЛЬНИЧЕНКО Г.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
МКРТУМЯН А.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
МОХОРТ Т.В., д.м.н., профессор (Минск, Беларусь)
НЕЛАЕВА А.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
НОСИКОВ В.В., д.б.н., профессор (Москва, Россия)
ПАЛЬЦЕВ М.А., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТЕРКОВА В.А., д.м.н., профессор, академик РАН (Москва, Россия)
ПЕТУНИНА Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СТАРОСТИНА Е.Г., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
СУПЛОТОВА Л.А., д.м.н., профессор (Тюмень, Россия)
ХАИТОВ Р.М., д.м.н., академик РАН (Москва, Россия)
ХАЛИМОВ Ю.Ш., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
AVOGARO A., MD, PhD (Падуя, Италия)
BATTALINO TADEJ, MD, PhD (Любляна, Словения)
LEVIT Sh., M.D., PhD (Хадера, Израиль)
RASA I., MD, Lecturer (Рига, Латвия)

FOUNDERS & PUBLISHER

Endocrinology Research Centre,
Russian Association of Endocrinologists

INDEXATION

Web of Science
(Emergence Sources Citation Index, Russian
Science Citation Index)
SCOPUS
Ulrich's Periodicals Directory
Google Scholar
WorldCat
Socionet
Cyberleninka
DOAJ
EBSCO
ResearchBib

SCOPUS metrics	CiteScore 2018	1.60
	SJR 2018	0.192*
	SNIP 2018	0.475

*Q3 in "Internal Medicine" category

EDITORIAL CONTACT

Address: 11, Dmitriya Ul'yanova street, Moscow,
Russia, 117036

E-mail: journal@rae-org.ru

WEB: www.endojournals.ru

Phone: +7 (495) 668-2079 #6004

Fax: +7 (499) 124-6203

PRINTING HOUSE

LLC "Typography "Printing master"

Address: 4, 1st Grayvoronovskiy passage,
Moscow, Russia, 109518

SUBSCRIPTION

Print version should be subscribe via
"Press of Russia"
service online on <http://pressa-rf.ru>

T20795 - subscription index

PUBLICATION ETHICS

The journal is compliant with publication ethics standards by:

ICMJE – International Committee of Medical Journal Editors

WAME – World association of medical editors

COPE – Committee on publication ethics

ORI – The office of research integrity

CSE – Council of science editors

EASE – European Association of Science Editors

See journal's code of conduct:

<https://dia-endojournals.ru/dia/about/editorialPolicies#custom-1>

Diabetes Mellitus

Vol. 24 Issue 4 July-August 2021

BIMONTHLY PEER-REVIEW MEDICAL JOURNAL

EDITOR-in-CHIEF

DEDOV I.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-in-CHIEF

SHESTAKOVA M.V., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

SCIENCE EDITOR

SMIRNOVA O.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

MANAGING EDITOR

SHAMKHALOVA M.Sh., MD, PhD, (Moscow, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

AMETOV A.S., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

ANTSIFEROV M.B., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

AVOGARO A., MD, PhD, Professor (Padova, Italy)

BARANOV A.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

BARDIMOVA T.P., MD, PhD, Professor (Irkutsk, Russia)

BATTELINO T., MD, PhD (Ljubljana, Slovenia)

BERSTEIN L.M., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

BONDAR I.A., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

DEMIDOVA T.Y., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

DOGADIN S.A., MD, PhD, Professor (Krasnoyarsk, Russia)

GALSTYAN G.R., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

GUSEV E.I., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

KARPOV R.S., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Tomsk, Russia)

KARPOV Yu.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

KHAITOV R.M., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)

KHALIMOV Yu.Sh., MD, PhD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)

KLIMONTOV V.V., MD, PhD, Professor (Novosibirsk, Russia)

KURAEVA T.L., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

LEVIT Sh., M.D., PhD (Hadera, Israel)

LIPATOV D.V., MD, PhD (Moscow, Russia)

MAYOROV A.Yu., MD, PhD (Moscow, Russia)

MEL'NICHENKO G.A., MD, PhD, Professor, Member of RAS* (Moscow, Russia)

MKRTUMYAN A.M., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

MOKHORT T.V., MD, PhD, Professor (Minsk, Belarus)

NELAEVA A.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

NOSIKOV V.V., Doctor in Biology, Professor (Moscow, Russia)

PALTSEV M.A., MD, PhD, Member of RAS* (Moscow, Russia)

PETERKOVA V.A., MD, PhD, Prof., Member of RAS* (Moscow, Russia)

PETUNINA N.A., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

RASA I., MD, Lecturer (Riga, Latvia)

STAROSTINA E.G., MD, PhD, Professor (Moscow, Russia)

SUPLOTOVA L.A., MD, PhD, Professor (Tyumen, Russia)

VALEEVA F.V., MD, PhD, Professor (Kazan, Russia)

VOROBYEV S.V., MD, PhD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)

ZALEVSKAYA A.G., MD, PhD, Associate Professor (Saint-Petersburg, Russia)

СОДЕРЖАНИЕ TABLE OF CONTENTS

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	ORIGINAL STUDIES
<p>М.А. Манукян, А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, Т.Р. Рябова, И.В. Зюбанова, А.М. Гусакова, Т.Е. Сулова</p> <p>ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА</p>	<p>Manukyan M.A., Falkovskaya A.Y., Mordovin V.F., Ryabova T.R., Zyubanova I.V., Gusakova A.M., Suslova T.E.</p> <p>FEATURES OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION (HFPEF) IN DIABETIC PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION</p>
<p>А.В. Витебская, Е.В. Шрёдер, А.В. Попович, Е.А. Писарева</p> <p>РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА ПРОДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕТЕМИР И ДЕГЛУДЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ФЕНОМЕНАМИ «УТРЕННЕЙ И ВЕЧЕРНЕЙ ЗАРИ»</p>	<p>Vitebskaya A.V., Shreder E.V., Popovich A.V., Pisareva E.A.</p> <p>RETROSPECTIVE TRIAL OF LONG ACTING ANALOGUES DETEMIR AND DEGLUDEC USAGE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS TO OVERCOME GLUCOSE VARIABILITY CAUSED BY DAWN PHENOMENON AND REVERSE DAWN PHENOMENON</p>
<p>А.С. Дейнега (Масель), А.С. Лискина, С.А. Валиева, И.Л. Никитина</p> <p>ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ</p>	<p>Deynega (Masel) A.S., Liskina A.S., Valieva S.A., Nikitina I.L.</p> <p>ASSESSMENT OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT AND METABOLIC STATUS OF CHILDREN BORN TO WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES</p>
ОБЗОРЫ	REVIEWS
<p>Л.А. Бочкарева, Л.В. Недосугова, Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова</p> <p>НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА</p>	<p>Bochkareva L.A., Nedosugova L.V., Petunina N.A., Telnova M.E., Goncharova E.V.</p> <p>SOME MECHANISMS OF INFLAMMATION DEVELOPMENT IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS</p>
<p>Т.С. Паневин</p> <p>ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН</p>	<p>Panevin T.S.</p> <p>EFFECT OF ORAL ANTIHYPERGLYCEMIC DRUGS ON PURINE METABOLISM</p>
<p>И.В. Кононенко, О.М. Смирнова</p> <p>НИЗКИЙ РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ И ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИКЛАЗИДА МВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ</p>	<p>Kononenko I.V., Smirnova O.M.</p> <p>LOW RISK OF HYPOGLYCEMIA AND HIGH EFFICACY OF GLICLAZIDE MB: RESULTS OF RECENT STUDIES</p>
<p>В.А. Билецкая, Д.В. Липатов, М.А. Фролов, К.А. Казакова</p> <p>НЕОВАСКУЛЯРНАЯ ГЛАУКОМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ</p>	<p>Biletskaya V.A., Lipatov D.V., Frolov M.A., Kazakova K.A.</p> <p>NEOVASCULAR GLAUCOMA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS — THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM</p>
<p>А.О. Торосян, Е.В. Логинова, Ч.Г. Гагаев</p> <p>РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА</p>	<p>Torosyan A.O., Loginova E.V., Gagaev C.G.</p> <p>THE ROLE OF IRON METABOLISM INDICATORS IN PREDICTING GESTATIONAL DIABETES MELLITUS</p>
<p>А. Jan, Н. Jan, Z. Ullah</p> <p>ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ 7 (TCF7L2): ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА</p>	<p>Jan A., Jan H., Ullah Z.</p> <p>TRANSCRIPTION FACTOR 7-LIKE 2 (TCF7L2): A CULPRIT GENE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS</p>

ОСОБЕННОСТИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ С СОХРАНЕННОЙ ФРАКЦИЕЙ ВЫБРОСА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА



© М.А. Манукян*, А.Ю. Фальковская, В.Ф. Мордовин, Т.Р. Рябова, И.В. Зюбанова, А.М. Гусакова, Т.Е. Суслова

Научно-исследовательский институт кардиологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр, Томск

ОБОСНОВАНИЕ. Хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса (ХСНсФВ) ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью. Артериальная гипертония (АГ) и сахарный диабет (СД) относятся к основным факторам риска ХСНсФВ, а развитие резистентной АГ (РАГ) еще более ухудшает сердечно-сосудистый прогноз. Тем не менее данные, касающиеся частоты ХСНсФВ у селективной группы больных РАГ в сочетании с СД, до настоящего времени отсутствуют, а патофизиологические и молекулярные механизмы ее формирования изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ. Оценить особенности ХСНсФВ у больных РАГ в сочетании с СД 2 типа (СД2), а также определить факторы, связанные с ее развитием.

МЕТОДЫ. Проведено одномоментное сравнительное исследование с участием 36 больных РАГ в сочетании с СД2 (средний возраст $61,4 \pm 6,4$ года, 14 мужчин) и 33 пациентов с РАГ без СД, сопоставимых по полу, возрасту и уровню систолического артериального давления (АД). Всем больным проводили измерение офисного и 24-часового АД, ЭхоКГ с оценкой диастолической функции, лабораторные тесты (базальная гликемия, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}), креатинин, альдостерон, фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α), высокочувствительный С-реактивный белок, мозговой натрийуретический пептид (МНУП), матриксные металлопротеиназы 2-го, 9-го типов (ММП-2, ММП-9) и тканевой ингибитор ММП 1-го типа (ТИМП-1)).

РЕЗУЛЬТАТЫ. ХСНсФВ у больных РАГ с СД2 встречалась значительно чаще, чем у лиц без СД (89% и 70% соответственно; $p=0,045$), что во многом было обусловлено более высокой частотой среднего отношения $E/e' \geq 15$ ($p=0,042$), а также тенденцией к более высокой частоте увеличения объемов левого предсердия ($p=0,081$) и повышению МНУП ($p=0,110$). Несмотря на сопоставимую частоту диастолической дисфункции у больных РАГ с наличием и отсутствием СД (100% и 97% соответственно), больные с СД2 отличались от лиц без СД большей выраженностью нарушений трансмитрального кровотока. Ухудшение показателей диастолической функции и ее псевдонормализация у больных РАГ с СД2 были взаимосвязаны не только с продолжительностью и тяжестью нарушений углеводного обмена, но и с уровнем пульсового АД, значениями ФНО- α , ТИМП-1 и ТИМП-1/ММП-2, которые, наряду с частотой атеросклероза, при СД были выше, чем у лиц без СД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, ХСНсФВ встречается у подавляющего большинства больных РАГ в сочетании с СД2, а ее частота значительно превышает таковую у пациентов с РАГ без СД. Прогрессивное развитие ХСНсФВ при СД определяется большей выраженностью диастолической дисфункции, в развитии которой существенная роль принадлежит не только метаболическим нарушениям, но и повышению активности хронического субклинического воспаления, профибротическому состоянию и большей выраженности сосудистых изменений в виде атеросклероза и повышения артериальной жесткости.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хроническая сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса; диастолическая дисфункция; сахарный диабет 2 типа; резистентная артериальная гипертония; биомаркеры

FEATURES OF HEART FAILURE WITH PRESERVED EJECTION FRACTION (HFPEF) IN DIABETIC PATIENTS WITH RESISTANT HYPERTENSION

© Musheg A. Manukyan*, Alla Yu. Falkovskaya, Victor F. Mordovin, Tamara R. Ryabova, Irina V. Zyubanova, Anna M. Gusakova, Tatyana E. Suslova

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

BACKGROUND: It is expected that a steady increase in the incidence of diabetes and resistant hypertension (RHTN), along with an increase in life expectancy, will lead to a noticeable increase in the proportion of patients with heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF). At the same time, data on the frequency of HFpEF in a selective group of patients with RHTN in combination with diabetes are still lacking, and the pathophysiological and molecular mechanisms of its formation have not been yet studied sufficiently.



AIM: To assess the features of the development HFpEF in diabetic and non-diabetic patients with RHTN, as well as to determine the factors associated with HFpEF.

MATERIALS AND METHODS: In the study were included 36 patients with RHTN and type 2 diabetes mellitus (DM) (mean age 61.4 ± 6.4 years, 14 men) and 33 patients with RHTN without diabetes, matched by sex, age and level of systolic blood pressure (BP). All patients underwent baseline office and 24-hour BP measurement, echocardiography with assess diastolic function, lab tests (basal glycemia, HbA_{1c}, creatinine, aldosterone, TNF-alpha, hsCRP, brain natriuretic peptide, metalloproteinases of types 2, 9 (MMP-2, MMP-9) and tissue inhibitor of MMP type 1 (TIMP-1)). HFpEF was diagnosed according to the 2019 AHA/ESC guidelines.

RESULTS: The frequency of HFpEF was significantly higher in patients with RHTN with DM than those without DM (89% and 70%, respectively, $p=0.045$). This difference was due to a higher frequency of such major functional criterion of HFpEF as $E/e' \geq 15$ ($p=0.042$), as well as a tendency towards a higher frequency of an increase in left atrial volumes ($p=0.081$) and an increase in BNP ($p=0.110$). Despite the comparable frequency of diastolic dysfunction in patients with and without diabetes (100% and 97%, respectively), disturbance of the transmitral blood flow in patients with DM were more pronounced than in those without diabetes. Deterioration of transmitral blood flow and pseudo-normalization of diastolic function in diabetic patients with RHTN have relationship not only with signs of carbohydrate metabolism disturbance, but also with level of pulse blood pressure, TNF-alfa, TIMP-1 and TIMP-1 / MMP-2 ratio, which, along with the incidence of atherosclerosis, were higher in patients with DM than in those without diabetes.

CONCLUSIONS: Thus, HFpEF occurs in the majority of diabetic patients with RHTN. The frequency of HFpEF in patients with DN is significantly higher than in patients without it, which is associated with more pronounced impairments of diastolic function. The progressive development of diastolic dysfunction in patients with diabetes mellitus is associated not only with metabolic disorders, but also with increased activity of chronic subclinical inflammation, profibrotic state and high severity of vascular changes.

KEYWORDS: heart failure with preserved ejection fraction; diastolic dysfunction; type 2 diabetes mellitus; resistant arterial hypertension; biomarkers

ВВЕДЕНИЕ

Учитывая высокую прогностическую значимость фракции выброса левого желудочка, современная классификация хронической сердечной недостаточности (ХСН) выделяет ХСН с низкой (<40%), промежуточной (от 40 до 50%) и сохранной фракцией выброса (>50%) [1]. По данным мировых эпидемиологических исследований, ХСН с сохранной фракцией выброса (ХСНсФВ) встречается у 50% госпитализированных больных по поводу ХСН и ассоциируется с высокой заболеваемостью и смертностью [2]. Характерной чертой ХСНсФВ является высокая коморбидность, и у половины пациентов встречается пять или более сопутствующих заболеваний [3]. Однако к наиболее частым из них следует отнести артериальную гипертонию (АГ) и сахарный диабет (СД), распространенность которых при ХСНсФВ составляет до 90 и 40% соответственно [3]. Резистентная АГ (РАГ) ассоциируется с трехкратным возрастанием риска ХСН [4], а наличие СД повышает вероятность ее развития на 40% [5]. Более того, СД относится к независимым предикторам смерти при ХСНсФВ, увеличивающим ее риск на 30% [6]. Согласно результатам Федерального регистра пациентов с сахарным диабетом, ХСН продолжает оставаться лидирующей причиной их смерти в Российской Федерации, а ее частота в 2017 г. составляла 28,6% [7].

Согласно современным представлениям, ХСНсФВ — это системное метаболическое заболевание, патофизиологической основой которого служат дисбаланс внутриклеточного обмена, повышенный окислительный стресс, а также снижение уровней оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), что в итоге повы-

шает жесткость миокарда, замедляет его расслабление, нарушает процессы его наполнения и приводит к диастолической дисфункции (ДД) [8]. Это послужило основанием для использования второго термина ХСНсФВ — «диастолическая сердечная недостаточность» [8]. Тем не менее, патофизиология ХСНсФВ достаточно сложна, а сам термин не ограничивается ДД и включает дополнительно структурные и биомаркерные критерии [9–11]. К специфическим структурным изменениям при ХСНсФВ относятся гипертрофия кардиомиоцитов, воспаление, интерстициальный фиброз и поражение коронарных артерий [12].

Как известно, СД вызывает структурные и функциональные изменения в сердце независимо от ишемической болезни сердца и АГ, а нарушение диастолической функции является ранним проявлением диабетической кардиомиопатии [12, 13]. Сочетание СД 2 типа (СД2) и РАГ представляет собой комбинацию гемодинамической нагрузки и метаболических нарушений, что ускоряет биохимические, анатомические и функциональные изменения сердечной мышцы и может определять ускоренное развитие ДД и ХСНсФВ [14]. Ожидается, что неуклонный рост заболеваемости СД и РАГ, наряду с увеличением продолжительности жизни, приведет к заметному увеличению доли больных с ХСНсФВ [3]. В связи с этим выявление патофизиологических механизмов ее развития в будущем может стать основой персонализированной таргетной терапии. Тем не менее данные, касающиеся частоты ХСНсФВ у селективной группы больных РАГ в сочетании с СД, до настоящего времени отсутствуют, а патофизиологические и молекулярные механизмы ее формирования изучены недостаточно.

ЦЕЛЬ

Оценить особенности ХСНсФВ у больных РАГ в сочетании с СД2, а также определить факторы, связанные с ее развитием.

МЕТОДЫ**Дизайн исследования**

Одномоментное одноцентровое сравнительное исследование с включением исходных данных больных интервенционных исследований, зарегистрированных на сайте ClinicalTrial.gov (NCT02667912 и NCT01499810).

Место и время проведения исследования

Исследование проведено в НИИ кардиологии Томского НИМЦ Российской академии наук. Включение и обследование пациентов проводилось с мая 2012 г. по декабрь 2019 г.

Исследуемые популяции

Популяцию больных составили пациенты с РАГ в сочетании с СД2 (основная группа) и больные РАГ без СД (группа сравнения). В исследование включались лица обоего пола с РАГ в возрасте от 18 до 80 лет. Диагноз РАГ верифицировался согласно действующим национальным рекомендациям [15]. Критериями исключения были фибрилляция предсердий, патология митрального и аортального клапанов, фракция выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50%, заболевания миокарда и перикарда, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <30 мл/мин/1,73 м², беременность, тяжелое течение СД (гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) >10%).

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Основная группа формировалась путем сплошного включения наблюдений. Для формирования группы сравнения использовался способ стратометрического подбора по полу и возрасту.

Метод регистрации исходов

Клинико-инструментальное обследование включало измерение офисного, 24-часового артериального давления, эхокардиографию и лабораторные тесты.

Для оценки гликемического контроля измеряли уровень HbA_{1c} и базальной гликемии. Функцию почек определяли по концентрации креатинина сыворотки крови расчетом СКФ. В ходе иммуноферментного анализа измеряли уровень альдостерона (ДВС), концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ (Biomerica)), фактора некроза опухоли альфа (ФНО-α («Вектор-Бест»)), мозгового натрийуретического пептида (МНУП (Biomerica)), матричных металлопротеиназ (ММП) 2-го типа (R&D Systems), тканевого ингибитора ММП 1-го типа (ТИМП-1) и ММП 9-го типа (affymetrix eBioscience). Информацию о принимаемых препаратах получали по данным опроса.

Эхокардиографию выполняли на аппарате ультразвуковой системы экспертного класса согласно стандартному протоколу. Расчет массы миокарда (ММ) ЛЖ проводили по формуле Трой В.Л. и соавт. в модификации Devereux R.B. и соавт. [16]. Показатели объема левого предсердия (ЛП), ММ ЛЖ индексировали к площади поверхности тела (ППТ). ППТ вычисляли по формуле:

$$ППТ = 0,0072 \times \text{вес (кг)}^{0,425} \times \text{рост (см)}^{0,725}$$

Диастолическую функцию ЛЖ оценивали согласно рекомендациям Европейской ассоциации по кардиоваскулярной визуализации от 2016 г. [17]. Определяли пиковые скорости трансмитрального кровотока в фазу раннего диастолического наполнения (Е, см/с) и во время систолы предсердий (А, см/с), их соотношение (Е/А). Время изоволюмического расслабления (ВИР) ЛЖ рассчитывали в апикальной 5-камерной позиции. Дополнительно использовали показатели e' и E/e', где e' — скорость движения боковых отделов фиброзного кольца митрального клапана в фазу ранней диастолы, рассчитываемая в режиме импульсно-волнового тканевого доплеровского исследования. Признаками ДД у лиц без систолической дисфункции считали: 1) среднее соотношение septal E/e' и lateral E/e' >14; 2) септальную скорость e' (septal e') <7 или латеральную скорость e' (lateral e') <10; 3) объемный индекс левого предсердия ≥34 мл/м²; 4) скорость трикуспидальной регургитации >2,8 м/с. ДД диагностировали, если присутствовали более 50% из вышеописанных признаков. Кроме того, в зависимости от значений ВИР, Е/А и времени замедления раннего наполнения ЛЖ (ВЗ Е, мс) проводили разделение диастолической дисфункции на 3 традиционных

Таблица 1. Критерии хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у пациентов с синусовым ритмом

	Функциональные	Структурные	Биомаркерные
Большие (2 балла)	Septal e' <7 см/с Lateral e' <10 см/с Среднее E/e' ≥15 Скорость TP >2,8 м/с	ИОЛП >34 мл/м ² или ИММ ЛЖ ≥149/122 мл/м ² (м/ж) и ОТС ЛЖ >0,42	проМНУП >220 пг/мл МНУП >80 пг/мл
Малые (1 балл)	Среднее E/e' 9–14 ГПС <16%	ИОЛП 29–34 мл/м ² ИММ ЛЖ >115/95 мл/м ² (м/ж) ОТС >0,42 толщина стенки ЛЖ ≥12 мм	проМНУП 125–220 пг/мл МНУП >35–80 пг/мл
≥5 баллов — подтвержденный диагноз ХСНсФВ			

Примечания: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия (в систолу); ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка; ГПС — глобальный продольный стрейн; МНУП — мозговой натрийуретический пептид; проМНУП — предшественник мозгового натрийуретического пептида.

типа: 1-й тип — гипертрофический (ВИР >100 мс, E/A <1, ВЗ E >240 мс), 2-й тип — псевдонормальный (ВИР 70–100 мс, E/A >1, ВЗ E 150–240 мс), 3-й тип — рестриктивный (ВИР <70 мс, E/A >2, ВЗ E <150 мс) [18].

Диагноз ХСНсФВ выставляли в соответствии с рекомендациями Американского общества эхокардиографии и Европейского общества кардиологов 2019 г., представленными в табл. 1, на основе суммирования баллов больших (2 балла) и малых (1 балл)

функциональных, структурных и биомаркерных критериев [11].

Этическая экспертиза

Исследование получило одобрение Комитета по биомедицинской этике при НИИ кардиологии (выписка из протокола № 139 от 18.11.2015). До включения в исследование все пациенты подписали форму информированного согласия.

Таблица 2. Клиническая характеристика пациентов

Показатели	РАГ+СД (n=36)	РАГ (n=33)	P
Возраст, годы, M±SD	61,4±6,4	58,6±5,6	0,070
Мужской пол, n (%)	14 (38,9%)	19 (58%)	0,095
ИМТ, кг/м ² , M±SD	35,2±5,4	33,5±5,4	0,193
Продолжительность АГ, годы, M±SD	23,3±10,4	22,3±12,2	0,702
Продолжительность СД, годы, M±SD	8,6±5,9	-	-
ИБС	23 (63,9)	13 (39,4)	0,036*
Периферический атеросклероз	34 (94,4)	23 (69,7)	0,008*
Дислипидемия	36 (100)	31 (93,9)	0,225
Абдоминальное ожирение	30 (83,3)	25 (75,8)	0,315
ИСАГ	(48,6)	(23,3)	0,043*
ГЛЖ	32 (88,9)	28 (84,9)	0,443
ИММ ЛЖ, г/м ² , M±SD	126,9±23,7	125,3±29	0,803
ФВ ЛЖ, %, M±SD	66,9±5,38	65,4±5,07	0,242
Офисное САД/ДАД, мм рт.ст., M±SD	172,1±17,3/89,8±16,4	165,5±19,7/95,9±11,7	0,143/0,083
Офисная ЧСС, уд/мин	71±10,5	69±9,7	0,414
САД/ДАД-24, мм рт.ст., M±SD	158,6±15,2/79,8±12,7	159,2±13,8/89,6±10,9	0,859/0,001*
Пульсовое АД-24, мм рт.ст., M±SD	78,5±12,2	69,1±12	0,003*
HbA _{1c} , %, M±SD	7,2±1,2	5,3±0,7	0,003*
Базальная гликемия, ммоль/л, M±SD	8,6±2,3	6,1±0,5	0,001*
рСКФ, мл/мин/1,73 м ² , M±SD	70,8±22,2	76,6±13,6	0,195
Кол-во антигипертензивных препаратов, M±SD	4,5±1	4,1±0,9	0,060
• Бета-блокаторы	28 (77,8)	26 (78,8)	0,576
• Блокаторы РААС	35 (97,2)	33 (100)	0,522
• Диуретики	35 (97,2)	30 (90,1)	0,275
• Антагонисты кальция	30 (83,3)	22 (66,7)	0,092
Терапия СД			
• ИТ + метформин	14 (38)		
• Монотерапия метформином	10 (27,8)		
• Метформин + ПСМ	7 (19,4)		
• Монотерапия ПСМ без метформина	7 (19,4)		
• Диетотерапия	2 (5,6)		
Статины, n (%)	36 (100)	13 (39,4)	0,036*

Примечания: АГ — артериальная гипертензия; РАГ — резистентная АГ; ИМТ — индекс массы тела; СД — сахарный диабет; ГЛЖ — гипертрофия левого желудочка; ИБС — ишемическая болезнь сердца; ИММ ЛЖ — масса миокарда левого желудочка; ИММ ЛЖ — индекс ИММ ЛЖ; ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка; САД/ДАД — систолическое/диастолическое АД; ЧСС — частота сердечных сокращений, уд/мин — ударов в минуту; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система; ИТ — инсулинотерапия; ПСМ — препараты сульфонилмочевины; t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, Хи-квадрат, точный критерий Фишера, * — статистически значимые различия.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с использованием пакета программ STATISTICA ver. 10.0 for Windows. Согласие с нормальным законом распределения признаков проверяли критериями Шапиро–Вилка и Колмогорова–Смирнова. При нормальном распределении непрерывные переменные представляли в виде средней величины (M) и стандартного отклонения (SD): M±SD, при отсутствии нормального распределения — в виде медианы и 25–75% квартилей: Me [25; 75%]. Качественные значения выражались в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Категориальные переменные выражали в абсолютных и относительных величинах (n (%)). Использовали стандартные методы описательной статистики, выявляли различия непрерывных переменных в независимых выборках (t-критерий, U-критерий Манна–Уитни). При анализе качественных данных применяли анализ таблиц сопряженности (хи-квадрат Пирсона или точный критерий Фишера (для таблиц 2×2)). Для поиска возможных взаимосвязей — корреляционный анализ количественных признаков (параметрический корреляционный анализ Пирсона). Критическим уровнем значимости p для всех используемых процедур статистического анализа считали 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование включены 36 больных РАГ в сочетании с СД2 (основная группа). Группу сравнения составили 33 пациента с РАГ без СД, сопоставимых по половозрастному составу, уровню систолического АД и антигипертензивной терапии. Как следует из табл. 2, пациенты сравниваемых групп были сопоставимы по основным клиническим данным.

Вместе с тем, больные РАГ в сочетании с СД2 отличались от больных РАГ без СД более высокой частотой коронарного и периферического атеросклероза, а также изолированной систолической АГ (ИСАГ). Несмотря на тенденцию к использованию большего количества антигипертензивных препаратов пациентами группы РАГ+СД2 (p=0,06), показатели суточного профиля АД были сопоставимы, за исключением более низкого уровня диастолического АД (ДАД) и, соответственно, более высоких значений пульсового АД в сравнении с больными РАГ без СД. В обеих группах основу терапии составляли блокаторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), бета-блокаторы и диуретики.

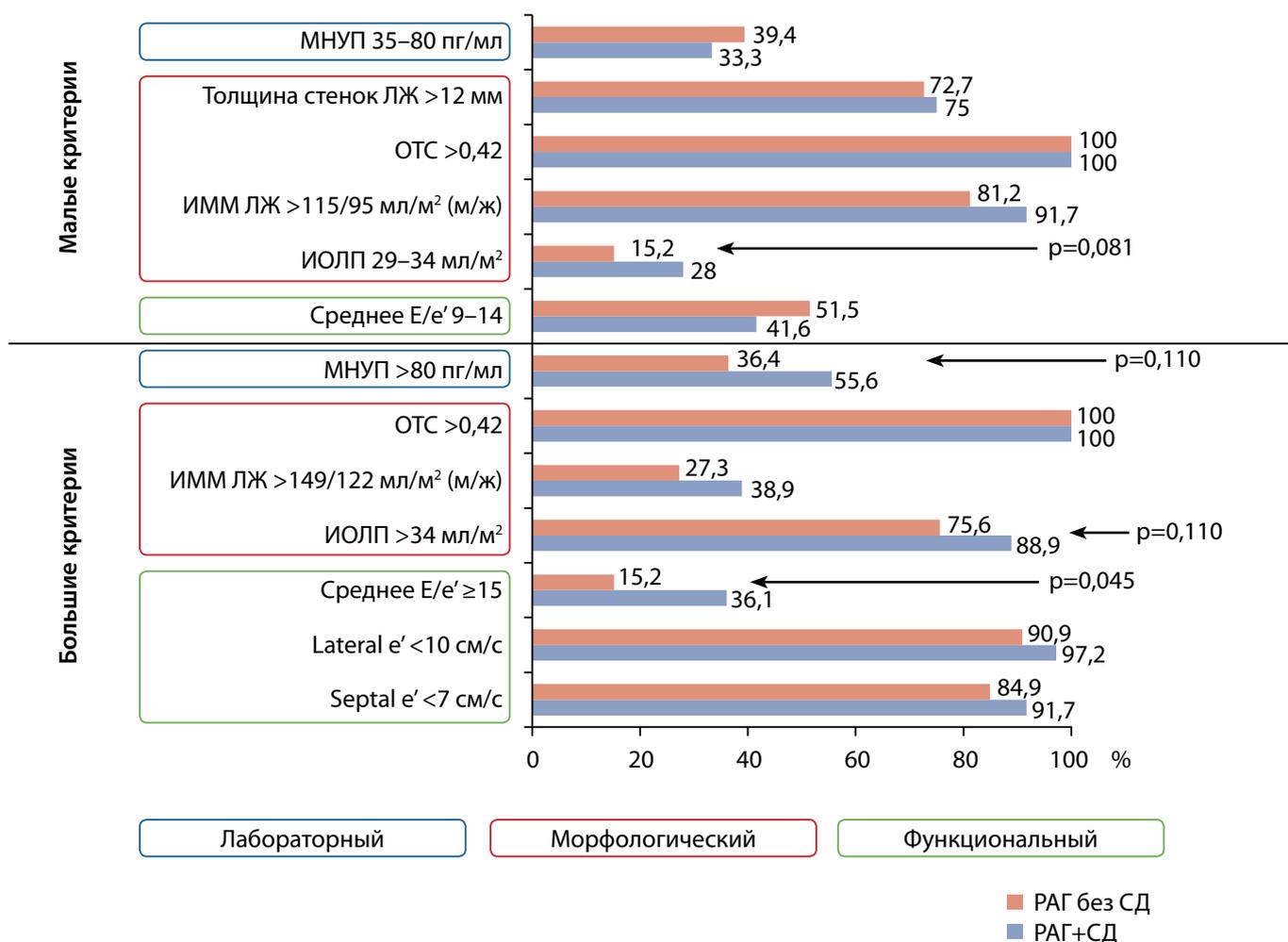


Рисунок 1. Частота больших и малых критериев хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса у больных резистентной артериальной гипертензией с наличием и отсутствием сахарного диабета. Примечание: ИОЛП — индексированный объем левого предсердия (в систолу); ИММ ЛЖ — индекс массы миокарда левого желудочка; ОТС — относительная толщина стенки левого желудочка; МНУП — мозговой натрийуретический пептид.

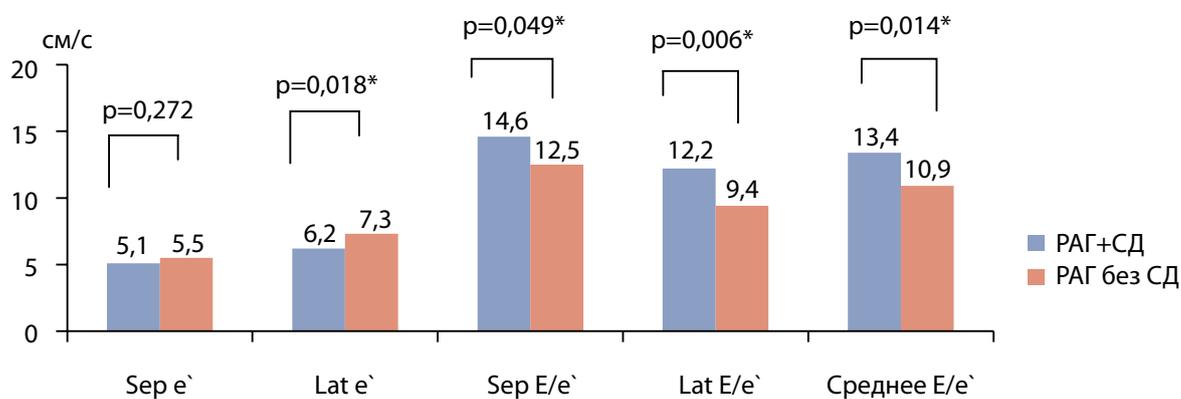


Рисунок 2. Показатели диастолической функции у больных резистентной артериальной гипертензией с наличием и отсутствием сахарного диабета. Примечания: Sep e' и Lat e' — ранняя диастолическая скорость септальной и латеральной створок фиброзного кольца митрального клапана, E — скорость трансмитрального кровотока в фазу диастолического наполнения; t-критерий Стьюдента.* — статистически значимые различия.

Основные результаты исследования

Частота ХСНсФВ у больных РАГ с СД2 была значительно выше, чем у лиц без СД (32 (88,9%) и 23 (69,7%), $p=0,045$), что являлось следствием более высокой частоты такого большого функционального критерия, как среднее $E/e' \geq 15$ ($p=0,042$) (рис. 1). Различия по частоте большого лабораторного критерия (МНУП >80 пг/мл), а также увеличения ИОЛП в категории больших и малых морфологических признаков имели характер тенденции. Частота других критериев ХСНсФВ была сопоставимой.

В соответствии с различиями по частоте среднего $E/e' \geq 15$, у пациентов с РАГ и СД2 средние значения e' lat были существенно ниже, а показатели Sep E/e', Lat E/e' и E/e', напротив, выше, чем у больных РАГ без СД (рис. 2).

В целом ДД имела место у подавляющего большинства больных обеих групп (100% в группе с СД2 и 97% — в группе без СД). Тем не менее частота ДД 2-го типа в группе больных с СД была незначимо выше, чем у больных РАГ без СД (55,6% против 33,3%; $p=0,065$).

Принимая во внимание то, что в патофизиологии повышения миокардиальной жесткости существенную роль играет увеличение уровня альдостерона, а также дисбаланс в системе ММП и их ингибиторов, мы сравнили эти показатели у больных РАГ с наличием и отсутствием СД. Как видно из таблицы 3, существенных различий нейрогормонального профиля, уровня МНУП и маркеров фиброза выявлено не было, тем не менее уровень ТИМП-1 и соотношение ТИМП-1/ММП-2 у больных СД2 было незначимо выше, чем у пациентов с РАГ без СД ($p=0,060$). Кроме того, средние значения ФНО- α у больных РАГ с СД2 были существенно больше, чем в группе РАГ без СД, несмотря на сопоставимый уровень вчСРБ.

Учитывая патогенетическую связь нарушения диастолической функции с атеросклерозом коронарных и периферических артерий, частота которого у больных СД2 была существенно выше, чем у лиц без СД, мы сравнили показатели отношения E/e' у лиц с подтвержденным атеросклерозом в зависимости от наличия и отсутствия СД. По результатам такого сравнения различия средних

Таблица 3. Показатели лабораторных тестов у больных резистентной артериальной гипертензией с наличием и отсутствием сахарного диабета

Показатели	РАГ+СД2 (n=36)	РАГ (n=33)	P
Альдостерон, пг/мл, M \pm SD	217,2 \pm 68,9	196 \pm 110,9	0,458
ТИМП-1, нг/мл, M \pm SD	560 \pm 226	427,6 \pm 261,1	0,083
ММП-9, нг/мл, M \pm SD	366,9 \pm 247,6	378,6 \pm 249,9	0,895
ММП-2, нг/мл, M \pm SD	260,3 \pm 75,8	266,8 \pm 59,5	0,752
ТИМП-1/ММП-9, M \pm SD	2,1 \pm 1,8	1,3 \pm 0,9	0,121
ТИМП-1/ММП-2, M \pm SD	2,1 \pm 0,9	1,5 \pm 1,1	0,060*
МНУП, пг/мл, M \pm SD	95,1 \pm 56,8	71,9 \pm 54,6	0,245
вчСРБ, мг/л, M \pm SD	4,9 \pm 4	4,3 \pm 3	0,567
ФНО- α , пг/мл, Me [25%; 75%]	6,9 [2,0;7,8]	1,3 [0,9;1,6]	0,001*

Примечания: ТИМП-1 — тканевой ингибитор ММП 1-го типа; ММП-9 — матриксные металлопротеиназы 9-го типа; ММП-2 — матриксные металлопротеиназы 2-го типа; МНУП — мозговой натрийуретический пептид; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ФНО — фактор некроза опухоли; t-критерий Стьюдента, критерий Манна-Уитни, Хи-квадрат, точный критерий Фишера.* — статистически значимые различия.

Таблица 4. Корреляционные связи функциональных критериев хронической сердечной недостаточности с сохранной фракцией выброса с клиническими и лабораторными данными у больных резистентной артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа

Клинико-лабораторные данные		Показатели диастолической дисфункции
АД	ДАД	$e' \text{ sept}$ ($R=-0,50$; $p=0,002$)
	ПАД	ср. E/e' ($R=0,35$; $p=0,037$)
	Вариабельность ПАД	$e' \text{ sept}$ ($R=-0,38$; $p=0,026$); ср. E/e' ($R=0,42$; $p=0,012$)
СД	HbA_{1c} , %	$e' \text{ sept}$ ($R=-0,37$; $p=0,046$)
	Длительность СД, годы	$e' \text{ lat}$ ($R=-0,38$; $p=0,023$); ср. E/e' ($R=0,46$; $p=0,005$)
Маркеры фиброза	ТИМП-1	ср. E/e' ($R=-0,46$; $p=0,031$)
	ТИМП-1/ММП-2	ср. E/e' ($R=-0,46$; $p=0,028$)
	ММП-9	$e' \text{ lat}$ ($R=0,52$; $p=0,007$); $e' \text{ sept}$ ($R=0,52$; $p=0,008$); ср. E/e' ($R=-0,48$; $p=0,016$)

Примечания: ДАД — диастолическое АД; ПАД — пульсовое артериальное давление (АД); СД — сахарный диабет; ММП-2/-9 — матриксные металлопротеиназы 2-го/9-го типов; ТИМП-1 — тканевой ингибитор ММП 1-го типа; корреляционный анализ Пирсона; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин.

значений E/e' у больных с наличием и отсутствием СД сохранялись ($15,3 \pm 4,7$ и $11,9 \pm 3,4$ соответственно; $p=0,035$). Кроме того, межгрупповые различия продолжали быть значимыми и в отношении ФНО- α ($5,6$ [2,4; 7,6] для больных с СД2 и $1,3$ [1,0; 1,6] пг/мл для лиц без СД; $p<0,001$).

В дальнейшем мы проанализировали, насколько выявленные межгрупповые различия гемодинамических и лабораторных показателей могли определять большую степень нарушения диастолической функции. По результатам корреляционного анализа, представленного в табл. 4, гемодинамические и биохимические маркеры сосудистой жесткости, наряду с выраженностью и длительностью нарушений углеводного обмена, имели взаимосвязи с большинством функциональных критериев ХСНсФВ по данным тканевой доплерографии. Так, ухудшение состояния показателей трансмитрального кровотока в виде уменьшения скорости движения фиброзного кольца митрального клапана (e') и увеличения среднего соотношения E/e' было напрямую взаимосвязано с уровнем HbA_{1c} , длительностью СД2, значениями пульсового АД. Однако интересен тот факт, что связь ухудшения указанных показателей трансмитрального кровотока с уровнем ММП-9, ТИМП-1 и соотношением ТИМП-1/ММП-2 носила обратный характер.

Прямых взаимосвязей уровня ФНО- α с показателями трансмитрального кровотока выявлено не было. Тем не менее, согласно данным, представленным в табл. 5, повышение уровня этого показателя, наряду с увеличением

концентрации биомаркеров фиброза и ростом пульсового АД, ассоциировалось с псевдонормализацией диастолической функции.

Таким образом, прогрессивное развитие ДД и ХСНсФВ у больных РАГ в сочетании с СД2 по сравнению с лицами без СД могло быть следствием более выраженных сосудистых изменений в виде атеросклероза и повышения жесткости, а также более высокой степени низкоинтенсивного воспаления и профибротической активности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Представленная работа стала одной из первых, проанализировавших особенности ХСНсФВ и ее взаимосвязь с лабораторно-инструментальными и клиническими данными у селективной группы больных с РАГ в сочетании с СД2. Согласно полученным данным, распространенность ХСНсФВ у этой категории больных оказалась достаточно высокой и составила 89%. Частота ХСНсФВ у больных СД2 превышала таковую у лиц без СД, несмотря на сопоставимо высокую частоту ДД в обеих группах (100 и 97% соответственно). Наибольший вклад в такое различие вносили функциональные критерии в виде более выраженных нарушений трансмитрального кровотока, тогда как различия по структурным и биомаркерным критериям не достигали критериев значимости.

Частота повышения МНУП у больных обеих групп была небольшой, и уровень МНУП >80 пг/мл определялся

Таблица 5. Значимые отличия клинико-лабораторных показателей в зависимости от типа диастолической дисфункции среди больных резистентной артериальной гипертензией с сахарным диабетом 2 типа

Показатели	ДД 1-го типа	ДД 2-го типа	P
Пульсовое АД-24, мм рт.ст.	$74,1 \pm 13,5$	$83,2 \pm 11,1$	0,034*
Вариабельность ПАД, мм рт.ст.	$12 \pm 2,9$	$14,3 \pm 3,4$	0,041*
ФНО- α , пг/мл	$3,6 \pm 3,4$	$6,9 \pm 2,4$	0,015*
ММП-2, нг/мл	$210,8 \pm 48,9$	$318,3 \pm 90,1$	0,002*
ТИМП-1/ММП-2	$3,1 \pm 1,4$	$1,8 \pm 0,8$	0,009*

Примечания: ПАД — пульсовое артериальное давление (АД); ММП-2 — матриксные металлопротеиназы 2-го типа; ТИМП-1 — тканевой ингибитор ММП 1-го типа; вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок; ФНО — фактор некроза опухоли; t-критерий Стьюдента.* — статистически значимые различия.

у чуть более половины больных СД2 и около трети больных без СД. Наши данные соответствуют результатам Ю.В. Мареева и соавт., согласно которым повышенный уровень МНУП у больных с ХСНсФВ определялся лишь в 45% случаев [19]. Ранее в работе Reddy Y.N.V. и соавт. было показано, что до 20% пациентов с инвазивно подтвержденной ХСНсФВ имеют нормальный уровень МНУП [9]. Таким образом, нормальный уровень этого пептида не исключает наличие ХСНсФВ, особенно при наличии ожирения [20], поскольку жировая ткань синтезирует рецепторы к НУП, после связывания с которыми НУП поглощается жировой клеткой и подвергается протеолизу [21]. В этой связи следует отметить, что в нашем исследовании ожирение присутствовало у подавляющего большинства пациентов.

Как известно, ДД развивается вследствие нарушения релаксации, снижения диастолической растяжимости и нарушения наполнения [12]. Нарушение релаксации может быть результатом любого процесса, который влияет на удаление кальция из цитозоля и разъединение актино-миозинового мостика, являющегося энергозатратным процессом, тогда как снижение растяжимости камеры ЛЖ может быть связано с изменениями в составе миокарда, включая интерстициальный фиброз, изменения фосфорилирования титина и увеличение содержания микротрубочек в кардиомиоцитах [12].

Причинами повышения частоты ХСНсФВ при СД могли быть более высокая встречаемость коронарного атеросклероза [1], изолированной систолической гипертензии и повышение пульсового АД, которое служит гемодинамическим маркером сосудистой жесткости и тесно связано с диастолической функцией сердца [22].

В настоящее время одними из самых важных индикаторов ХСНсФВ являются повышение отношения E/e' и увеличение объема левого предсердия, которые коррелируют с давлением наполнения левого желудочка [9]. Согласно нашим данным, повышение отношения E/e' и снижение e' , относящиеся к большим функциональным критериям ХСНсФВ, коррелировали с выраженностью и продолжительностью нарушений углеводного обмена, гемодинамическими и лабораторными маркерами сосудистой жесткости. Поскольку указанные показатели значительно отличались между двумя сравниваемыми группами больных с РАГ, возможно предположить, что именно эти факторы в значительной степени определяли повышение частоты ХСНсФВ у больных СД2.

Профиброгенная роль гипергликемии достаточно хорошо изучена и опосредована влиянием инсулина на процессы коллагенообразования [23], действием продуктов гликирования и окислительного стресса на структуру стенки миокарда и сосудов [24]. Конечные продукты гликирования активируют сигнальные системы, участвующие в иммунновоспалительных реакциях, апоптозе, пролиферации и миграции клеток, а также усиливают связи молекул коллагена между собой, делая их устойчивыми к действию металлопротеиназ. Исходом этих процессов служит снижение растяжимости миокарда. Крайне важно и то, что при СД отмечается снижение энергетического обеспечения миокарда вследствие нарушения работы саркоплазматического ретикулума, а также микроциркуляторных расстройств, что приводит к нарушению релаксации. Независимая от атерогенеза значимость

гипергликемии в отношении повышения миокардиальной жесткости и нарушения процессов релаксации была подтверждена результатами сравнения соотношения E/e' у лиц с атеросклерозом в зависимости от наличия и отсутствия СД.

Структурная прочность миокарда обеспечивается экстрацеллюлярным матриксом, который также служит резервуаром для цитокинов, факторов роста и иных белков [25]. Содержание коллагена в экстрацеллюлярном матриксе регулируется ММП и их тканевыми ингибиторами, синтезируемыми кардиомиоцитами, фибробластами и макрофагами. В физиологических условиях система ММП уравнивается их ингибиторами, однако при патологических состояниях это равновесие может смещаться в ту или иную сторону. Так, по данным Д.А. Лебедева и соавт., для больных СД с ХСНсФВ было характерно снижение антифибротических процессов в виде уменьшения продукции ММП-2 и -9 и повышения образования ТИМП-1 [26]. По результатам нашей работы, соотношение ТИМП-1/ММП-2 у больных РАГ с СД2 было статистически значимо выше, чем у лиц без СД, что также отражает уменьшение катаболизма компонентов внеклеточного матрикса и формирование биохимической основы для фиброза. Следует отметить, что повышение жесткости при РАГ зачастую носит адаптивный характер и направлено на повышение устойчивости стенок сердца и сосудов к длительной гемодинамической нагрузке. Однако со временем эти изменения ухудшают кровоснабжение органов-мишеней и могут сместить равновесие в сторону повышения продукции ММП. В связи с этим следует отметить обнаруженные нами более высокие значения ММП-2 у больных с ДД 2 типа, что может носить компенсаторный характер с целью подавления фиброгенеза. Вместе с тем взаимосвязи ММП с диастолической функцией у больных РАГ в сочетании с СД2 остаются малоизученными, и однозначная интерпретация полученных нами результатов достаточно сложна. Тем не менее в целом наши данные могут демонстрировать напряжение системы протеолитических ферментов как одного из адаптивных процессов, направленных на коррекцию повышенной миокардиальной жесткости. В выполненной нами ранее работе повышение уровня ММП-9 и уменьшение соотношения ТИМП-1/ММП-9 у больных РАГ, ассоциированной с СД2, сопровождалось улучшением внутрипочечного кровотока и фильтрационной функции почек, что согласуется с высказанным предположением и подтверждает адаптивный характер изменения уровня данных биомаркеров [27].

Прямой зависимости маркеров воспаления с показателями ДД нами выявлено не было. Вместе с тем уровень ФНО- α у больных РАГ с СД2 оказался существенно выше, чем у лиц без СД. Это различие может быть следствием активирующего влияния гипергликемии на активность низкоинтенсивного воспаления [23, 28], исходом которого служит фиброз. Следует отметить, что воспалительная концепция патогенеза ХСНсФВ в последние годы получает все больше подтверждений [29], а само воспаление рассматривается как новая терапевтическая мишень. В представленной работе «псевдонормализация» диастолической функции как показатель ее прогрессирующего ухудшения ассоциировалась не только с более высокими значениями пульсового АД и концентрации

ММП-2, но и с повышением уровня ФНО- α , что вполне соответствует этой концепции.

Ограничения исследования

Наше исследование было ограничено оценкой приверженности к лечению по данным опроса и небольшим количеством больных.

Предметом будущих работ могут стать исследование на большей выборке больных, сравнение клинического и биомаркерного профиля больных ХСНсФВ с различной степенью нарушений углеводного обмена. Представляется перспективной оценка влияния на течение ХСНсФВ противовоспалительной и иной таргетной терапии с воздействием на конечные продукты гликозилирования и маркеры фиброза. Кроме того, учитывая значимую роль симпатической гиперактивации в генезе РАГ и ХСН, в дальнейших исследованиях нуждается изучение возможностей эффективности эндоваскулярного симпатолитического лечения ХСНсФВ, показавшего свою антигипертензивную эффективность [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ХСНсФВ встречается у подавляющего большинства больных РАГ в сочетании с СД2, а ее частота значимо превышает таковую у пациентов с РАГ без СД. Более прогрессивное развитие ХСНсФВ при СД2 определяется большей выраженностью ДД, в развитии которой существенная роль принадлежит не только метаболическим нарушениям, но и повышению активности хрониче-

ского субклинического воспаления, профибротическому состоянию и большей выраженности сосудистых изменений в виде атеросклероза и повышения артериальной жесткости.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 20-315-90068 и Гос. задания НИИК Томского НИМЦ, гос. регистрация: АААА-А15-115123110026-3 от 31.12.2015.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Манукян М.А. — сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Фальковская А.Ю. — концепция и дизайн исследования, анализ полученных данных, написание текста; Мордовин В.Ф. — концепция и дизайн исследования, консультативная помощь, проверка критически важного интеллектуального содержания; Рябова Т.Р. — сбор и обработка материалов эхокардиографического исследования, проверка критически важного интеллектуального содержания; Зюбанова И.В. — сбор и обработка материалов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Гусакова А.М. — сбор и обработка материалов лабораторных тестов, проверка критически важного интеллектуального содержания; Сулова Т.Е. — сбор и обработка материалов лабораторных тестов, проверка критически важного интеллектуального содержания. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Мареєв В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т., и др. Клинические рекомендации ОССН-РКО-РНМОТ. Сердечная недостаточность: хроническая (ХСН) и острая декомпенсированная (ОДСН). Диагностика, профилактика и лечение // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №6S. — С. 8-158. [Mareev VYu, Fomin IV, Ageev FT, et al. Russian Heart Failure Society, Russian Society of Cardiology. Russian Scientific Medical Society of Internal Medicine Guidelines for Heart failure: chronic (CHF) and acute decompensated (ADHF). Diagnosis, prevention and treatment. *Kardiologiya*. 2018;58(6):8-158. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2475>
2. Shah KS, Xu H, Matsouka RA, Bhatt DL, et al. Heart failure with preserved, borderline, and reduced ejection fraction: 5-year outcomes. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:2476-86. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.08.074>
3. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(10):591-602. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2017.65>
4. Rimoldi SF, Messerli FH, Bangalore S, Scherrer U. Resistant hypertension: what the cardiologist needs to know. *Eur Heart J*. 2015;36(40):2686-2695. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv392>
5. Кобалава Ж.Д., Ешниязов Н.Б., Медовщиков В.В., Хасанова Э.Р. Сахарный диабет 2-го типа и сердечная недостаточность: инновационные возможности управления прогнозом // *Кардиология*. — 2019. — Т. 59. — №4. — С. 76-87. [Kobalava ZhD, Yeshniyazov NB, Medovchshikov VV, Khasanova ER. Type 2 Diabetes Mellitus and Heart Failure: Innovative Possibilities for Management of Prognosis. *Kardiologiya*. 2019;59(4):76-87. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2019.4.10253>
6. Johansson I, Dahlström U, Edner M, et al. Type 2 diabetes and heart failure: Characteristics and prognosis in preserved, mid-range and reduced ventricular function. *Diab Vasc Dis Res*. 2018;15(6):494-503. doi: <https://doi.org/10.1177/1479164118794619>
7. Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А. 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. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AA, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
8. Гаврюшина С.В., Агеев Ф.Т. Сердечная недостаточность с сохраненной фракцией выброса левого желудочка: эпидемиология, «портрет» больного, клиника, диагностика // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №4S. — С. 55-64. [Gavryushina SV, Ageev FT. Heart failure with preserved left ventricular ejection fraction: epidemiology, patient «portrait», clinic and diagnostics. *Kardiologiya*. 2018;58(4S):55-64. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2467>
9. Reddy YNV, Carter RE, Obokata, et al. A simple, evidence-based approach to help guide diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2018;138:861-870. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034646>
10. Драпкина О.М., Джигоева О.Н. Современные эхокардиографические критерии сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: не только диастолическая дисфункция // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2020. — Т. 19. — №2. — С. 66-74. [Drapkina OM, Dzhiyoeva ON. Modern echocardiographic criteria for heart failure with preserved ejection fraction: not only diastolic dysfunction. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(2):66-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2020-2454>

11. Pieske B, Tschöpe C, Boer RA, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2019;40:3297-3317. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz641>
12. Nadruz W, Shah AM, Solomon SD. Diastolic Dysfunction and Hypertension. *Surg Clin North Am*. 2017;101(1):7-17. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.08.013>
13. Murarka S, Movahed MR. Diabetic cardiomyopathy. *J Card Fail*. 2010;16:971-9.
14. Kosmala W, Marwick TH. Asymptomatic Left Ventricular Diastolic Dysfunction: Predicting Progression to Symptomatic Heart Failure. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;13(1 Pt 2):215-227. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.039>
15. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. [Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3-3786>
16. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3): 233-271. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev014>
17. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016; 17(12):1321-1360. doi: <https://doi.org/10.1093/ehjci/jev082>
18. Naqvi TZ. Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography. *Rev Cardiovasc Med*. 2003;4(2):81-99. PMID: 12776017.
19. Мареев Ю.В., Гарганеева А.А., Тукиш О.В., и др. Сложности в диагностике сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса в реальной клинической практике: диссонанс между клиникой, эхокардиографическими изменениями, величиной натрийуретических пептидов и шкалой H2FPEF. *Кардиология*. 2019;59(12S):37-45. [Mareev YuV, Garganeeva AA, Tukish OV, et al. Difficulties in diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction in clinical practice: dissonance between echocardiography, NTproBNP and H2FPEF score. *Kardiologija*. 2019;59(12S):37-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.n695>
20. Buckley LF, Canada JM, Del Buono MG, et al. Low NT-proBNP levels in overweight and obese patients do not rule out a diagnosis of heart failure with preserved ejection fraction. *ESC Hear Fail*. 2018;5(2):372-378. doi: <https://doi.org/10.1002/ehf2.12235>
21. Pivovarova O, Gögebakan Ö, Klötting N, et al. Insulin up-regulates natriuretic peptide clearance receptor expression in the subcutaneous fat depot in obese subjects: a missing link between CVD risk and obesity? *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(5):E731-9.
22. Kaess BM, Rong J, Larson MG, et al. Relations of central hemodynamics and aortic stiffness with left ventricular structure and function: the Framingham Heart Study. *J Am Heart Assoc*. 2016;4:e002693. doi: <https://doi.org/10.1161/JAHA.115.002693>
23. Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Кадин Д.В. Снижение кардиоваскулярного риска у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: обзор основных стратегий и клинических исследований // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 193-205. [Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Kadin DV. 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 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9570>
24. Шевцова А.И. Конечные продукты гликирования и их рецепторы при сердечно-сосудистых заболеваниях // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2019. — Т. 17. — №1. — С. 11-16. [Shevtsova AI, Tkachenko VA. Advanced glycation end products and their receptors in cardiovascular diseases. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2019;17(1):11-16. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2019-17-1-11-106>
25. Гриценко О.В., Чумакова Г.А., Шевляков И.В., и др. Внеклеточный матрикс сердца и его изменения при фиброзе миокарда // *Кардиология*. — 2020. — Т. 60. — № 6. — С. 107-112. [Gritsenko OV, Chumakova GA, Shevlyakov IV, Veselovskaya NG. Extracellular matrix of the heart and its changes in myocardial fibrosis. *Kardiologija*. 2020;60(6):107-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2020.6.n773>
26. Лебедев Д.А., Лясникова Е.А., Васильева А.А., и др. Молекулярный биомаркерный профиль хронической сердечной недостаточности с промежуточной и сохраненной фракцией выброса левого желудочка на фоне сахарного диабета 2 типа // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — №10. — С. 70-78. [Lebedev DA, Lyasnikova EA, Vasilyeva AA, et al. Molecular biomarker profile of heart failure with mid-range and preserved ejection fraction in patients with type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(10):70-78. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3967>
27. Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Пекарский С.Е., и др. Система матричных металлопротеиназ у больных резистентной артериальной гипертензией, ассоциированной с сахарным диабетом 2-го типа: связь с состоянием почечного кровотока и функцией почек // *Артериальная гипертензия*. — 2019. — Т. 25. — №1. — С. 34-45. [Falkovskaya AY, Mordovin VF, Pekarskiy SE, et al. Matrix metalloproteinases in patients with resistant hypertension and type 2 diabetes mellitus: relation with renal blood flow and kidney function. *Arterial'naya Gipertenziya = Arterial Hypertension*. 2019;25(1):34-45. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18705/1607-419X-2019-25-1-34-45>
28. Yuan T, Yang T, Chen H, et al. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox biology*. 2019;20:247-260. doi: <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>
29. Mocan M, Mocan Hognogi LD, Anton FP, et al. Biomarkers of inflammation in left ventricular diastolic dysfunction. *Dis Markers*. 2019. Article ID 7583690. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/7583690>
30. Зюбанова И.В., Мордовин В.Ф., Фальковская А.Ю., Пекарский С.Е. Изменения показателей суточного мониторинга артериального давления под влиянием ренальной денервации в течение 12-месячного наблюдения // *Сибирский медицинский журнал (г. Томск)*. — 2015. — Т. 30. — №3. — С. 41-44 [Zyubanova IV, Mordovin VF, Falkovskaja AY, Pekarskiy SE. Changes in ambulatory blood pressure monitoring data after renal Denervation: 12-month follow-up. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*. 2015;30(3):41-44. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Манукян Мушег Айкович**, аспирант [Musheg A. Manukyan, Graduate student]; адрес: 634012, Томск, ул. Киевская, д. 111а [address: 111a, Kievskaya st., 634012 Tomsk, Russian Federation];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3577-1895>; eLibrary SPIN: 3993-1733; e-mail: manukyan.musheg@yandex.ru

Фальковская Алла Юрьевна, к.м.н. [Alla Yu. Falkovskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5638-3034>;
eLibrary SPIN: 1418-2726; e-mail: alla@cardio-tomsk.ru

Мордовин Виктор Федорович, д.м.н., профессор [Victor F. Mordovin, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2238-4573>; eLibrary SPIN: 4948-0425; e-mail: mordovin@cardio-tomsk.ru

Рябова Тамара Ростиславовна, к.м.н. [Tamara R. Ryabova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8573-5695>;
eLibrary SPIN: 2742-1245; e-mail: rtr@cardio-tomsk.ru

Зюбанова Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Zyubanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6995-9875>; eLibrary SPIN: 9032-8376; e-mail: ziv@cardio-tomsk.ru

Гусакова Анна Михайловна, к.ф.н. [Anna M. Gusakova, MD, PhD in Pharmaceutical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3147-3025>; eLibrary SPIN: 6513-2800; e-mail: anna@cardio-tomsk.ru

Сулова Татьяна Евгеньевна, к.м.н. [Tatyana E. Suslova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9645-6720>; eLibrary SPIN: 6513-2800; e-mail: tes@cardio-tomsk.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Манукян М.А., Фальковская А.Ю., Мордовин В.Ф., Рябова Т.Р., Зюбанова И.В., Гусакова А.М., Сулова Т.Е. Особенности хронической сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса левого желудочка у больных резистентной артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 304-314. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12732>

TO CITE THIS ARTICLE:

Manukyan MA, Falkovskaya AYu, Mordovin VF, Ryabova TR, Zyubanova IV, Gusakova AM, Suslova TE. Features of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF) in diabetic patients with resistant hypertension. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):304-314. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12732>

РЕТРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИМЕНЕНИЯ АНАЛОГОВ ИНСУЛИНА ПРОДЛЕННОГО ДЕЙСТВИЯ ДЕТЕМИР И ДЕГЛУДЕК У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ ДЛЯ ПРЕОДОЛЕНИЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ ГЛИКЕМИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ФЕНОМЕНАМИ «УТРЕННЕЙ И ВЕЧЕРНЕЙ ЗАРИ»



© А.В. Витебская^{1*}, Е.В. Шрёдер^{1,2}, А.В. Попович¹, Е.А. Писарева¹

¹Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет), Москва

²ГБУ «Морозовская ДКБ ДЗМ», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Детям с сахарным диабетом 1 типа (СД1) требуется больше инсулина в поздние вечерние часы (феномен «вечерней зари» (ФВЗ)), а подросткам — в ранние утренние часы (феномен «утренней зари» (ФУЗ)), что является причиной вариабельности гликемии. Современные аналоги инсулина пролонгированного действия позволяют добиваться удовлетворительного гликемического контроля.

ЦЕЛЬ. Изучение особенностей инсулинотерапии у детей и подростков с СД1 с использованием аналогов инсулина детемир и деглудек для преодоления вариабельности гликемии, обусловленной ФУЗ и ФВЗ, в различные возрастные периоды.

МЕТОДЫ. Проанализированы медицинские карты 200 пациентов, госпитализированных в 2013–2019 гг., применявших детемир, средний возраст которых составил 9,0 года (5,4; 13,0), с СД1 средней длительностью 1,3 года (0,5; 3,0); а также медицинские карты 50 пациентов, переведенных на деглудек, в 2018–2019 гг. в среднем возрасте 12,0 года (10,5; 14,5) со средней длительностью СД1 3,0 года (1,5; 6,0). До перевода на деглудек пациенты были на интенсифицированной инсулинотерапии с применением гларгина (22), детемира (26) или на помповой инсулинотерапии (2); у 16 (32%) были клинические проявления ФУЗ, у 5 (10%) — ФВЗ.

РЕЗУЛЬТАТЫ. У 67 из 108 (62%) детей в возрасте 1–9 лет было выявлено перераспределение доз детемира на дневное время; у 58 из 92 (63%) в возрасте 10–17 лет — на ночное. В группе пациентов, переведенных на деглудек, отмечено снижение уровня HbA_{1c} с 8,7% (7,8; 9,9) до 8,0% (7,4; 9,0) ($p < 0,001$); гликемии натощак с 9,8 ммоль/л (7,4; 11,7) до 7,7 ммоль/л (6,4; 8,6) ($p < 0,001$); вариабельности гликемии в течение дня с 35,2% (31,6; 40,9) до 23,5% (19,7; 28,6) ($p < 0,001$); суточной дозы инсулина с 0,98 Ед/кг/сут (0,82; 1,14) до 0,87 Ед/кг/сут (0,75; 1,07) ($p = 0,002$). В подгруппах пациентов с ФУЗ и ФВЗ отмечено снижение гликемии натощак (с 11,5 ммоль/л (9,8; 13,8) до 7,5 ммоль/л (6,6; 9,1; $p < 0,001$) и гликемии в поздние вечерние часы (с 11,0 ммоль/л (10,2; 11,2) до 8,0 ммоль/л (6,7; 9,5; $p = 0,03$) соответственно. Достигнутые показатели гликемического контроля не различались между подгруппами пациентов, исходно использовавших детемир или гларгин.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Достижение компенсации углеводного обмена при СД1 может быть затруднено в связи с ФУЗ и ФВЗ. Перевод на деглудек обеспечивал улучшение гликемического контроля и уменьшение вариабельности гликемии, обусловленной ФУЗ и ФВЗ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; дети; подростки; гликемия; гипергликемия; инсулин длительного действия

RETROSPECTIVE TRIAL OF LONG ACTING ANALOGUES DETEMIR AND DEGLUDEC USAGE IN CHILDREN AND ADOLESCENTS TO OVERCOME GLUCOSE VARIABILITY CAUSED BY DAWN PHENOMENON AND REVERSE DAWN PHENOMENON

© Alisa V. Vitebskaya^{1*}, Ekaterina V. Shreder^{1,2}, Anastasiya V. Popovich¹, Elena A. Pisareva¹

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

²Morozov Children's Municipal Clinical Hospital, Moscow, Russia

BACKGROUND: Children with type 1 diabetes mellitus (T1DM) need more insulin late in the evening (reverse dawn phenomenon (RDP)), and adolescents need more insulin yearly in the morning (dawn phenomenon (DP)); these cause blood glucose variability. Modern long acting insulin analogues allow to achieve satisfactory glycemic control.

AIMS: To study the characteristics of insulin therapy in children and adolescents with T1DM using insulin analogues detemir and degludec to overcome blood glucose variability caused by DP and RDP in different age periods.



MATERIALS AND METHODS: We analyzed medical documents of 200 patients using detemir, admitted to pediatric endocrinology department in 2013–2019, at mean age 9.0 years (5.4; 13.0), with T1DM for 1.3 years (0.5; 3.0); and medical documents of 50 patients switched to degludec in 2018–2019 at mean age 12.0 years (10.5; 14.5) with T1DM for 3.0 years (1.5; 6.0). Before degludec they were on intensive insulin therapy with glargine (22), detemir (26), or insulin pump (2); 16 patients (32%) presented with clinical characteristics of DP, and 5 (10%) — RDP.

RESULTS: 67 children of 108 (62%) aged 1–9 years had redistribution of detemir doses to daytime; 58 adolescents of 92 (63%) aged 10–17 лет — to nighttime. Patients switched to degludec demonstrated decrease in HbA_{1c} from 8.7% (7.8; 9.9) to 8.0% (7.4; 9.0) ($p < 0.001$); fasting blood glucose from 9.8 mmol/l (7.4; 11.7) to 7.7 mmol/l (6.4; 8.6) ($p < 0.001$); within-day variability from 35.2% (31.6; 40.9) to 23.5% (19.7; 28.6) ($p < 0.001$); daily insulin dose from 0.98 U/kg/day (0.82; 1.14) to 0.87 U/kg/day (0.75; 1.07) ($p = 0.002$). Sub-groups of patients with DP and RDP demonstrated decrease in fasting blood glucose (from 11.5 mmol/l (9.8; 13.8) to 7.5 mmol/l (6.6; 9.1) ($p < 0.001$)), and late evening blood glucose (from 11.0 mmol/l (10.2; 11.2) to 8.0 mmol/l (6.7; 9.5) ($p = 0.03$)) correspondently. Achieved levels of glycemic control did not differ between sub-groups of patients initially using glargine or detemir.

CONCLUSIONS: Compensation of T1DM may be complicated due to DP and RDP. Switching to degludec allowed to achieve better glycemic control and lowering of blood glucose variability caused by DP and RDP.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; children; adolescents; blood glucose; hyperglycemia; long acting insulin

Основным критерием компенсации сахарного диабета 1 типа (СД1) традиционно считается показатель гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), отражающий средние значения гликемии за предшествующие анализу 3 мес [1]. Однако в последние годы появляется все больше данных, свидетельствующих о важности вариабельности гликемии как одного из показателей компенсации углеводного обмена [1–3].

Для пациентов с СД1 характерна различная потребность в инсулине — относительно небольшая в детском возрасте и достигающая максимума в период полового созревания [1]. Кроме этого, потребность в инсулине значительно колеблется в течение суток, и ее пики фиксируются в различное время днем и ночью, что также зависит от возраста пациента [4, 5]. Пики потребности в инсулине получили название феноменов «утренней зари» (ФУЗ) и «вечерней зари» (ФВЗ) [5–7]. При подборе схем инсулинотерапии для достижения оптимальной компенсации заболевания необходимо учитывать данные феномены [7–9]. Современные аналоги инсулина пролонгированного действия позволяют добиваться удовлетворительного гликемического контроля, обеспечивая снижение вариабельности гликемии [10].

ЦЕЛЬ

Изучение особенностей инсулинотерапии у детей и подростков с СД1 с использованием аналогов инсулина детемир и деглудек для преодоления вариабельности гликемии, обусловленной ФУЗ и ФВЗ, в различные возрастные периоды.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Обсервационное одноцентровое ретроспективное сплошное неконтролируемое исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения

- Истории болезни пациентов (1–18 лет) с СД1 на инсулинотерапии с использованием инсулина продлен-

ного действия детемир или переведенных в условиях стационара на инсулин сверхдлительного действия деглудек.

- Наличие данных о схемах и дозах инсулинотерапии на момент поступления в стационар и выписки из стационара.
- В случае перевода в условиях стационара на использование инсулина сверхдлительного действия деглудек — наличие результата исследования HbA_{1c} и не менее 5 суточных профилей гликемии (не менее 9 измерений в сутки) до и аналогичные показатели после перевода на деглудек.

Критерии исключения

Отсутствие данных о дозах инсулина, отсутствие результатов исследования HbA_{1c}, необходимого количества гликемических профилей до и после перевода на деглудек.

Условия проведения

Все данные получены из медицинской документации (медицинских карт) пациентов, находившихся на госпитализации в детском эндокринологическом отделении Университетской детской клинической больницы Клинического института детского здоровья им. Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова».

Продолжительность исследования

С августа 2019 г. по февраль 2020 г. проведен ретроспективный анализ данных, полученных из медицинских карт пациентов, применявших детемир, госпитализированных в 2013–2019 гг., и медицинских карт пациентов, переведенных на деглудек в период госпитализации в 2018–2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

При изучении медицинских карт пациентов на терапии аналогом инсулина продленного действия детемир анализировались: возраст, пол, длительность заболевания, суммарная суточная доза инсулина, утренняя и вечерняя дозы детемира и время их введения, потребность в дополнительных инъекциях инсулина

ультракороткого действия в ранние утренние и поздние вечерние часы.

При изучении медицинских карт пациентов, переведенных на аналог инсулина сверхдлительного действия деглудек, анализировались: возраст, пол, длительность заболевания, причина перевода на деглудек; показатели HbA_{1c} , суммарная суточная доза инсулина, потребность в дополнительном введении инсулина ультракороткого действия в раннее утреннее и позднее вечернее время, 5–10 гликемических профилей с не менее чем 9 значениями гликемии до и после перевода на деглудек.

Основные исходы исследования

- Выявление особенностей потребности в аналоге инсулина продленного действия детемир в разное время суток и схем инсулинотерапии, типичных для ФУЗ и ФВЗ, в зависимости от возраста и длительности СД1.
- Оценка изменения уровня HbA_{1c} и вариабельности гликемии после перевода на аналог инсулина сверхдлительного действия деглудек.

Дополнительные исходы исследования

- Выявление доли пациентов, использующих для преодоления ФУЗ и ФВЗ дополнительные инъекции ультракороткого инсулина на фоне терапии аналогом инсулина продленного действия детемир.
- Выявление доли пациентов, избавившихся от клинических проявлений ФУЗ и ФВЗ после перевода на инсулин сверхдлительного действия деглудек (отсутствие клинически значимого подъема гликемии и потребности в дополнительных инъекциях аналогов инсулина ультракороткого действия).

Анализ в подгруппах

Для выявления особенностей потребности в инсулине пролонгированного действия в разное время суток пациенты, получавшие детемир, были разделены на подгруппы в зависимости от возраста (1–9 лет и 10–17 лет) и количества инъекций детемира в сутки (1 или 2 введения).

Для оценки влияния аналога инсулина деглудек на ФУЗ и ФВЗ были выделены подгруппы пациентов с клиническими проявлениями (значимый подъем гликемии, потребность в дополнительных инъекциях инсулина ультракороткого действия) соответствующих феноменов до перевода на деглудек. Результаты перевода на деглудек анализировались также в подгруппах пациентов, исходно применявших детемир или гларгин.

Методы регистрации исходов

В подгруппах пациентов, применявших детемир, оценивались суточные дозы инсулина; процент пациентов, введших большую дозу детемира утром или вечером (больше утром / равная доза утром и вечером / меньше утром); процент пациентов, выполнявших вечернюю инъекцию детемира раньше (18–19 ч) или позже (22–23 ч); процент пациентов, использовавших дополнительные инъекции ультракороткого инсулина в поздние вечерние и ранние утренние часы.

В подгруппах пациентов, переведенных на деглудек, сравнивались до и после перевода на деглудек показатели HbA_{1c} , коэффициенты вариации гликемии (по данным 9-точечных гликемических профилей за 5–10 дней),

суточная доза инсулина, показатели средней гликемии натошак и перед сном.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен Локальным этическим комитетом ФГАОУВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России 17.07.2019 (протокол №10-19).

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных. Статистическая обработка данных проведена в программе RStudio (Version 1.1.463 — © 2009–2018 RStudio, Inc.) с использованием пакета R версии 3.5.3. Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона. Нормальность распределения оценивали по тесту Шапиро–Уилка, гомогенность дисперсии — по тесту Бартлетта. Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение групп проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Для проверки различий между двумя сравниваемыми парными выборками применялся W-критерий Уилкоксона. С целью изучения связи между явлениями, представленными количественными данными, распределение которых отличалось от нормального, использовался расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

Пациенты, применявшие детемир

Проанализированы медицинские карты 200 стационарных пациентов (94 мальчика, 106 девочек), госпитализированных в детское эндокринологическое отделение в период 2013–2019 гг. в возрасте от 1,0 до 17,5 года (Me 9,0 (5,4; 13,0)) с длительностью СД1 от 0 до 11,5 года (Me 1,3 (0,5; 3,0)). Все пациенты были на интенсифицированной инсулинотерапии в суточной дозе от 0,07 до 1,62 Ед/кг/сут (Me 0,77 (0,53; 0,93)), детемир составлял от 10 до 86% (Me 49 (38; 56)) от суточной дозы инсулина.

Пациенты, переведенные на деглудек

Проанализированы медицинские карты 50 пациентов (16 мальчиков, 34 девочки), переведенных на терапию аналогом инсулина сверхдлительного действия деглудек, в период нахождения в детском эндокринологическом отделении в 2018–2019 гг. в возрасте от 5,0 до 17,9 года (Me 12,0 (10,5; 14,5)) с СД1 длительностью от 0,5 до 13,0 года (Me 3,0 (1,5; 6,0)). До перевода на деглудек все пациенты находились на интенсифицированной инсулинотерапии с применением аналогов инсулина пролонгированного действия гларгин (22 пациента), детемир (26 детей) или на помповой инсулинотерапии (2 пациента). В качестве показаний для перевода на деглудек указывались ФУЗ, ФВЗ, вариабельность гликемии в течение дня, желание отказать от помповой инсулинотерапии.

До перевода на деглудек у 16 пациентов (32%) были выраженные клинические проявления ФУЗ (нуждались в дополнительных инъекциях инсулина ультракороткого действия в ранее утреннее время), у 5 (10%) — ФВЗ (ежедневные подъемы гликемии в вечернее время выше 10 ммоль/л без предшествующей гипогликемии).

Основные результаты исследования

Пациенты, применявшие детемир

Суточная доза инсулина зависела от возраста пациента ($r=0,319$; $p<0,0001$) и длительности заболевания ($r=0,529$; $p<0,0001$). У большинства пациентов (172 (86%)) детемир вводился в 2 инъекции утром и вечером; у 19 (9,5%) — только утром, 9 (4,5%) — только вечером.

Пациенты, не нуждавшиеся во второй инъекции инсулина, были преимущественно допубертатного возраста, имели небольшую длительность заболевания и низкую потребность в инсулине. Чаще использовалось только утреннее введение инсулина по сравнению с только вечерним (табл. 1).

При изучении данных пациентов, выполнявших инъекции детемира 2 раза в сутки, корреляционный анализ не выявил статистически значимой связи между перераспределением дозы детемира на утро/вечер и возрастом или длительностью заболевания. Обращало на себя внимание большее число детей до 9 лет с преимущественным перераспределением дозы детемира на утро

и, наоборот, с 10 лет и старше — на вечер; данное перераспределение также не было статистически значимым (табл. 2).

Раннее введение вечерней дозы детемира (перед ужином или в 18–19 ч) применялось у 21 ребенка от 1,0 до 9,7 года (Me 7,0 (3,3; 8,0)); у 14 из них утренняя доза детемира не превышала вечернюю.

Позднее введение вечерней дозы детемира (22–23 ч) применялось у 42 пациентов от 10,0 до 17,5 года (Me 14,0 (11,9; 15,0)), у 24 из них вечерняя доза не превышала утреннюю.

Таким образом, в возрасте 1–9 лет у большинства пациентов (67 из 108 (62%)) выявлено перераспределение доз инсулина пролонгированного действия на дневное время, а в возрасте 10–17 лет — на ночное (58 из 92 (63%)).

Пациенты, переведенные на деглудек

В группе пациентов, переведенных на деглудек, отмечено статистически значимое снижение среднего уровня HbA_{1c} с 8,7% (7,8; 9,9) до 8,0% (7,4; 9,0) ($p<0,001$) (рис. 1).

Перевод на деглудек обеспечил статистически значимое снижение средних показателей уровня гликемии натощак с 9,8 ммоль/л (7,4; 11,7) до 7,7 ммоль/л (6,4; 8,6) ($p<0,001$) (рис. 2) и вариабельности гликемии в течение дня — коэффициент вариации после перевода составил в среднем 23,5% (19,7; 28,6) по сравнению с 35,2% (31,6; 40,9) до перевода ($p<0,001$) (рис. 3).

После перевода на деглудек отмечено также снижение средней суточной дозы инсулина с 0,98 Ед/кг/сут (0,82; 1,14) до 0,87 (0,75; 1,07) Ед/кг/сут ($p=0,002$).

Таблица 1. Характеристики пациентов на инсулинотерапии, включающей введение детемира один раз в день

Группа детей	Количество (мальчики/девочки)	Возраст, годы	Длительность СД1, годы	Суточная доза инсулина, Ед/кг/сут	Вводят детемир, число человек	
					только утром	только вечером
От 1 до 9 лет	22 (11/11)	5,0 (3,3; 6,0)	0,5 (0,5; 1,0)	0,37 (0,27; 0,46)	15	7
От 10 до 18 лет	6 (4/2)	13,0 (11,5; 13,0)	0,5 (0,5; 0,5)	0,34 (0,13; 0,43)	4	2

Таблица 2. Характеристики пациентов на инсулинотерапии, включающей введение детемира два раза в день

Группа детей	Количество (мальчики/девочки)	Возраст, годы	Длительность СД1, годы	Суточная доза инсулина, Ед/кг/сут	Распределение дозы детемира, число пациентов			Смещено время введения вечерней дозы детемира, число пациентов		Дополнительно вводят ультракороткий инсулин, число пациентов	
					Утром больше, чем вечером	Равные дозы утром и вечером	Вечером больше, чем утром	Раннее, в 18–19 ч	Позднее, в 22–23 ч	Перед сном, в 21–22 ч	В раннее утреннее время, 5–6 ч
От 1 до 9 лет	86 (40/46)	6,0 (4,0; 8,0)	1,0 (0,5; 2,5)	0,75 (0,56; 0,90)	38 (44%)	26 (30%)	22 (26%)	21 (24%)	-	3 (3%)	-
От 10 до 18 лет	86 (39/47)	14,0 (11,1; 15,0)	2,5 (1,0; 6,0)	0,89 (0,72; 1,09)	28 (33%)	26 (30%)	32 (37%)	-	42 (51%)	-	12 (14%)

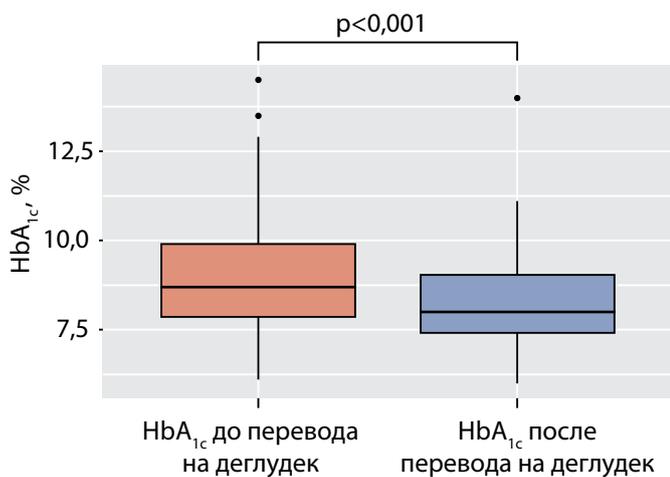


Рисунок 1. Уровень гликированного гемоглобина до и после перевода на деглудек.

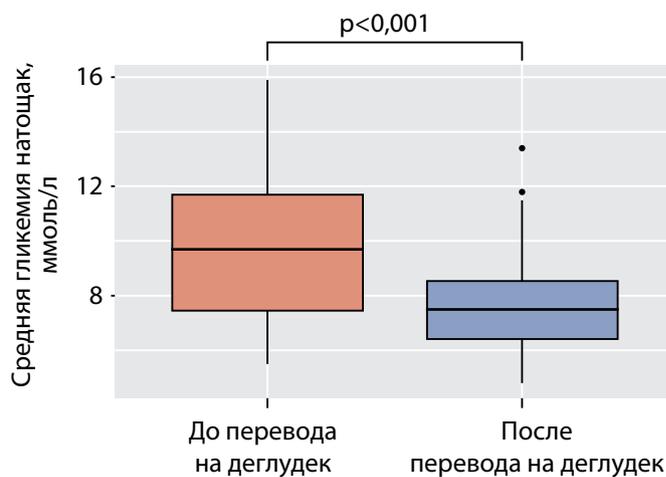


Рисунок 2. Гликемия натощак до и после перевода на деглудек.

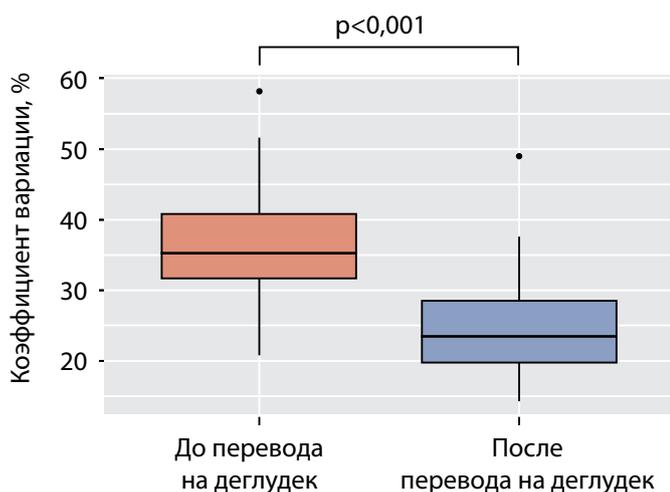


Рисунок 3. Вариабельность гликемии до и после перевода на деглудек.

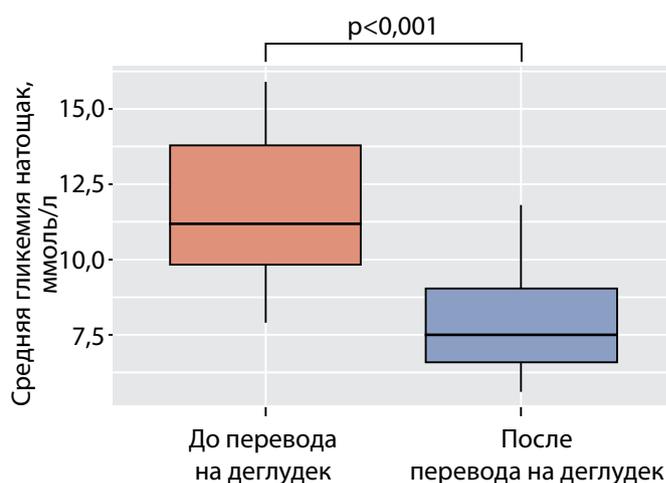


Рисунок 4. Средняя гликемия натощак в подгруппе пациентов с феноменом «утренней зари» до и после перевода на деглудек.

Дополнительные результаты исследования

Пациенты, применявшие детемир

Среди пациентов, применявших детемир, помимо переноса времени введения инсулина длительного действия, 3 пациента (1 мальчик, 2 девочки) в возрасте 3, 5 и 8 лет использовали дополнительные инъекции ультракороткого инсулина в вечернее время (21–22 ч); 12 пациентов (5 мальчиков, 7 девочек) в возрасте от 11 до 17 лет (Me 14,3 года (13,8; 15,3) выполняли дополнительные инъекции в ранние утренние часы (5–6 ч).

Пациенты, переведенные на деглудек

Все 16 пациентов, ранее нуждавшиеся в дополнительных инъекциях инсулина ультракороткого действия в ранние утренние часы, избавились от такой необходимости. В данной подгруппе выявлено статистически значимое снижение среднего уровня гликемии натощак с 11,5 ммоль/л (9,8; 13,8) до 7,5 ммоль/л (6,6; 9,1) ($p < 0,001$) (рис. 4).

У 5 пациентов, ежедневно фиксировавших подъем гликемии выше 10 ммоль/л перед сном, отмечено статистически значимое снижение среднего уровня гликемии в поздние вечерние часы с 11,0 ммоль/л (10,2; 11,2) до 8,0 ммоль/л (6,7; 9,5) ($p = 0,03$) (рис. 5).

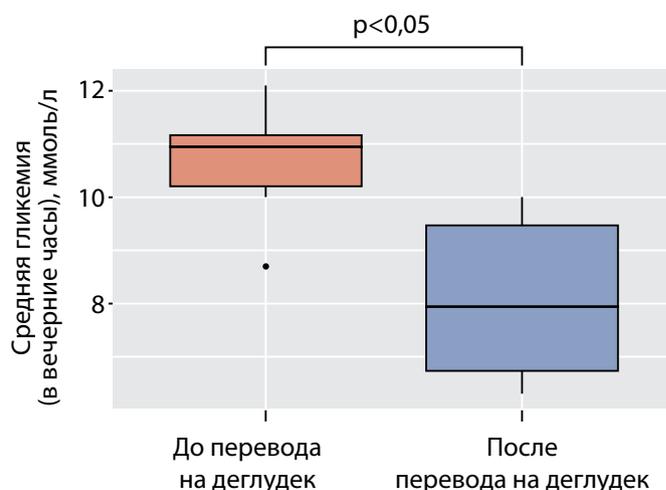


Рисунок 5. Средняя гликемия в вечерние часы в подгруппе пациентов с феноменом «вечерней зари» до и после перевода на деглудек.

Между группами пациентов, исходно применявших детемир и гларгин, после перевода на деглудек не было выявлено статистически значимых различий результатов HbA_{1c} (8,0% (7,3; 8,7) и 8,2% (7,5; 9,4) соответственно), гликемии натощак (7,1 ммоль/л (6,4; 8,2) и 8,0 ммоль/л (6,8; 8,6)) и вариабельности гликемии в течение дня (22,0% (17,4; 24,5) и 21,3% (18,1; 25,6)).

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ

Ретроспективный анализ данных медицинских карт не выявил нежелательных явлений.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

У 62% детей младше 10 лет выявлены особенности инсулинотерапии, свидетельствующие о наличии ФВЗ, а у 63% детей и подростков 10 лет и старше — ФУЗ. Кроме изменения доз и времени введения инсулина пролонгированного действия детемир, 3 из 67 (4%) пациентов с ФВЗ и 12 из 58 (21%) пациентов с ФУЗ нуждались в дополнительном введении инсулина ультракороткого действия в вечерние и ранние утренние часы соответственно.

Перевод на инсулин сверхдлительного действия деглудек обеспечивал улучшение гликемического контроля — снижение уровня HbA_{1c} и гликемии натощак, уменьшение вариабельности гликемии, преодоление гипергликемии, обусловленной ФУЗ и ФВЗ, независимо от предшествующей терапии.

Обсуждение основного результата исследования

Для детей и подростков с СД1 характерна различная потребность в инсулине. В первые месяцы после манифестации СД1 она минимальна, а через 1–2 года от начала заболевания достигает стандартных для возраста ребенка или подростка значений. В детском возрасте она составляет 0,7–1,0 Ед/кг/сут, а в период полового созревания может возрастать до 1,2–2,0 Ед/кг/сут [1]. В нашем исследовании потребность в инсулине зависела от возраста и длительности СД1 и в целом соответствовала стандартным значениям.

Потребность в инсулине, имитирующем фоновую секрецию, обычно составляет около 50% [1]. Известно, что при использовании инсулиновой помпы базальная скорость введения инсулина значительно варьирует в течение суток. Для пациентов разного возраста характерны различные временные интервалы, когда потребность в инсулине максимальна или минимальна. Наличие подобных «пиков» и «провалов» приводит к выраженным колебаниям гликемии и попыткам коррекции инсулинотерапии с перераспределением доз инсулина [4, 5].

Термин ФУЗ был впервые предложен в 1981 г. для описания утренней гипергликемии натощак [11]. Позднее определение было уточнено: «гипергликемия или повышенная потребность в инсулине для поддержания нормогликемии в утренние часы, развившиеся без предшествующей гипогликемии или передозировки инсулина» [12]. ФУЗ наиболее выражен у подростков, а аналогичный феномен, наблюдаемый в вечернее время у детей младшего возраста, получил название «реверсивного» ФУЗ, или ФВЗ [5].

При изучении данных феноменов выяснилось, что у детей младшего возраста с ФВЗ наибольшая потребность в инсулине отмечается перед полночью [5, 13–15], а наименьшая — ночью и в ранние утренние часы [5, 13, 16]. Для ФУЗ у подростков характерна высокая потребность в инсулине во второй половине ночи и в ранние утренние часы [4, 5, 13]. У взрослых также выявляется ФУЗ, но менее выраженный по сравнению с подростками [12, 17, 18]. После того как в качестве критериев ФУЗ у взрослых были предложены «повышение гликемии более чем на 10 мг/дл или увеличение дозы инсулина более чем на 20%», данный феномен был выявлен у 54% взрослых пациентов с СД1 [12].

В патогенезе ФУЗ и ФВЗ важную роль играет секреция контринсулярных гормонов. Было продемонстрировано, что ФУЗ обусловлен эндогенным глюконеогенезом, ассоциированным с ранним утренним пиком концентрации кортизола; также наблюдается постепенное, на протяжении всей ночи, увеличение концентраций дофамина, адреналина и норадреналина [17]. Наряду с глюконеогенезом активную роль играет гликогенолиз. Роль глюкагона в утренней гипергликемии была продемонстрирована при сравнении базальных доз инсулина при СД1 и при диабете, развившемся после панкреатэктомии. В отсутствие глюкагона потребность в инсулине значительно меньше, и увеличения потребности в ранние утренние часы не наблюдается [18]. Предполагается, что в патогенезе ФВЗ ведущую роль играет активная секреция гормона роста [5].

Согласно Консенсусу Международной организации по детскому и подростковому диабету (International Society for Pediatric and Adolescent diabetes (ISPAD)), для преодоления ФВЗ у детей дошкольного возраста следует применять индивидуальные схемы инсулинотерапии аналогами инсулина пролонгированного действия с особым суточным режимом введения инсулина, учитывающим низкую потребность в инсулине, склонность к гипогликемиям в ночное время в период с 3 до 6 ч и высокую потребность в инсулине в поздние вечерние часы с 21 до 24 ч [8]. Среди пациентов младшего возраста, применяющих детемир, в нашем исследовании отмечена соответствующая данным рекомендациям тенденция к снижению потребности в базальном инсулине в ночное время, что выражалось как в отсутствии второй инъекции перед сном у части пациентов с небольшой длительностью заболевания, так и в более частом, по сравнению с подростками, перераспределении дозы инсулина длительного действия на утро. Еще один пример адаптации схемы инсулинотерапии под потребности в базальном инсулине при ФВЗ — перенос вечерней инъекции детемира на более раннее время.

Консенсус ISPAD для преодоления ФУЗ рекомендует также применять аналоги инсулина продленного действия, индивидуально изменять режим инсулинотерапии, используя позднее введение инсулина продленного действия [7]. Среди пациентов старше 10 лет, применявших детемир, в противоположность детям младшей группы отмечена тенденция к перераспределению доз базального инсулина на ночное время — вечерняя доза детемира чаще была больше утренней и/или вечерняя инъекция выполнялась в более позднее время, чтобы сместить период максимальной активности инсулина

продолженного действия на середину и вторую половину ночи.

Интересно отметить, что в нашем исследовании схемы инсулинотерапии, косвенно свидетельствующие о наличии ФВЗ, в возрасте младше 10 лет встречались с такой же частотой, как схемы, типичные для ФУЗ, в группе 10 лет и старше.

ФУЗ и ФВЗ затрудняют достижение целевых значений гликемии у пациентов с СД1. В частности, в исследовании, изучавшем титрацию доз гларгина, целевые показатели легко достигались лишь в период с 14 до 4 ч, подбор доз был ограничен риском гипогликемий в дневной и ранний ночной период, а в утренние часы отмечалась тенденция к повышенным значениям, что могло требовать увеличения дозы инсулина короткого действия перед завтраком либо дополнительных инъекций [19].

Применение детемира пациентами, включенными в наше исследование, позволяло независимо изменять утреннюю и вечернюю дозы, а также использовать смещение времени инъекции в соответствии с потребностью в инсулине. Преимущества детемира в уменьшении вариабельности гликемии при ФУЗ и ФВЗ изучены недостаточно. Клинические исследования, сравнивавшие эффективность детемира и гларгина в достижении целевых значений гликемии в течение суток, не фокусировались на данных возрастных группах и имеют противоречивые результаты. В одном из исследований при переводе с гларгина на детемир взрослых с СД1 и СД2 были выявлены преимущества детемира в виде уменьшения числа гипогликемий [20], в другом исследовании в период пребывания в стационаре у аналогичной группы пациентов, применявших детемир, наоборот, отмечалась большая частота гипогликемий, чем на гларгине [21]. В двух ретроспективных и двух проспективных исследованиях взрослых, использовавших детемир и гларгин, различий не было выявлено [22–25].

Несмотря на применение схем введения инсулина, адаптированных с учетом ФУЗ и ФВЗ, достичь целевых значений гликемии удается не всегда [19]. В нашем исследовании дополнительные инъекции инсулина ультракороткого действия требовались 3 (4%) пациентам из 67 с ФВЗ и 12 (21%) из 58 с ФУЗ.

Потребность в нормализации гликемии в ночное время и высокие значения гликемии утром натощак — частые показания для перевода пациентов на деглудек [10]. Деглудек — аналог инсулина с длительностью действия более 42 ч, продемонстрировавший в клинических исследованиях с участием взрослых и детей с СД1 гликемический контроль, сравнимый с инсулинами детемир и гларгин, при меньшем количестве гипогликемий (в большинстве исследований — ночных гипогликемий) и более низком уровне гликемии натощак [26–30].

Увеличенная по сравнению с другими аналогами инсулина длительность действия и минимальный пик активности позволили добиться уменьшения вариабельности гликемии при применении деглудека [31]. С учетом уникальных фармакокинетических характеристик в качестве показаний для перевода детей и подростков на деглудек рекомендовано рассматривать необходимость уменьшения частоты гипогликемий или снижения целевых значений гликемии с меньшим риском гипогликемий, потребности в стабилизации гликемии в ночное время,

повышения приверженности к терапии (при недостаточной гибкой предыдущей схеме инсулинотерапии), уменьшения числа инъекций, а также наличие аллергических реакций на другой аналог инсулина пролонгированного действия [10, 32].

В нашем исследовании анализировались результаты перевода на деглудек пациентов, ранее применявших гларгин, детемир и помповую инсулинотерапию. С учетом исходных неудовлетворительных показателей HbA_{1c} , гликемии натощак и вариабельности гликемии, а также доли пациентов с клиническими проявлениями ФУЗ и ФВЗ, наиболее актуальными целями перевода на деглудек были снижение целевых значений, стабилизация гликемии в ночное время и уменьшение числа инъекций (в частности, дополнительных инъекций инсулина ультракороткого действия).

Улучшение гликемического контроля было подтверждено результатами исследования HbA_{1c} и вариабельности гликемии. Для оценки вариабельности гликемии могут быть использованы стандартное отклонение (standard deviation — SD), коэффициент вариации (coefficient of variation — CV), средняя амплитуда колебаний гликемии (mean amplitude of glycemic excursions — MAGE), площадь под кривой (area under the curve — AUC), индекс непрерывного частично перекрывающегося изменения гликемии (continuous overlapping net glycemic action — CONGA) и др. Часть этих показателей применяется для оценки вариабельности по результатам самоконтроля, другие — по данным непрерывного мониторинга гликемии. Возможна оценка вариабельности как в течение дня (within-day) по 9-точечным гликемическим профилям, так и «изо дня в день» (day-to-day) — по значениям, измеренным в одно и то же время в разные дни [2].

Коэффициент вариации, применявшийся в нашем исследовании, признан золотым стандартом для оценки вариабельности гликемии по данным самоконтроля, осуществляемого пациентами [2]. Девятиточечные суточные профили гликемии позволили оценить вариабельность гликемии в течение дня — показатель, который значимо коррелирует с общим риском гипогликемии и риском ночной гипогликемии [3].

Первоначально средний показатель вариабельности был пограничным (нестабильной считается гликемия при коэффициенте вариации 36% и выше) [28]. После перевода на деглудек отмечено значительное уменьшение вариабельности гликемии.

В свете настоящего исследования необходимо особенно подчеркнуть уменьшение проявлений ФУЗ и ФВЗ. Всем пациентам, чьи данные были доступны для ретроспективного анализа, удалось избавиться от проявлений этих феноменов. Из опубликованных ранее работ известно, что перевод на деглудек приводит к значительному снижению гликемии натощак [29, 30]. Однако влияние на проявления ФУЗ у подростков, в частности потребность в дополнительных инъекциях инсулина в раннее утреннее время, а также на проявления ФВЗ у детей младшего возраста в них прицельно не изучались.

Известно, что применение инсулина деглудек у детей, аналогично взрослым, обеспечивает хороший гликемический контроль с уменьшением числа не только ночных гипогликемий, но и гипергликемий с кетозом. В то же время отмечена большая частота тяжелых

гипогликемий [29, 30, 33]. Полученные нами результаты продемонстрировали значительное улучшение показателей гликемического контроля, в том числе снижение гликемии натощак, отмеченное в других исследованиях. Ретроспективный анализ данных, зафиксированных в медицинских картах, не выявил нежелательных явлений.

Согласно литературным источникам, перевод на инсулинотерапию с применением деглудека улучшает гликемический контроль и снижает риск гипогликемий у взрослых независимо от использовавшегося до этого аналога инсулина пролонгированного действия [32]. В нашем исследовании также не выявлено связи улучшения гликемического контроля с предшествовавшим инсулином.

При переводе детей на деглудек отмечено значительное уменьшение потребности в базальном инсулине, также продемонстрированное ранее другими авторами [30]. Этот факт, наряду со снижением частоты эпизодов гипергликемий с кетозом, свидетельствует об экономической эффективности применения деглудека [34].

Ограничения исследования

Несмотря на достаточно большую выборку медицинских карт пациентов, необходимо отметить существенные ограничения проведенного ретроспективного исследования.

Схемы инсулинотерапии анализировались только у детей и подростков, применяющих детемир. С одной стороны, это позволило выявить большее число пациентов, стремящихся к адаптации инсулинотерапии под потребности. С другой стороны, исключение из анализа пациентов, применяющих гларгин, могло уменьшить долю детей и подростков, не испытывающих проявлений ФУЗ и ФВЗ.

Для выявления пациентов с ФУЗ и ФВЗ мы рассматривали только особенности перераспределения доз базального инсулина и не анализировали гликемические профили, что могло существенно уменьшить процент пациентов с данными феноменами. Это демонстрирует актуальность проблемы, позволяет нам говорить о том, что данные феномены влияют на подбор инсулинотерапии более чем у половины пациентов соответствующего возраста, но не использовать полученный процент пациентов в качестве показателей распространенности ФУЗ и ФВЗ.

Использование для анализа данных детей и подростков, полученных в период нахождения в стационаре, мо-

жет влиять на структуру участников исследования, увеличивая долю декомпенсированных пациентов с более выраженной вариабельностью гликемии. Невключение в исследование пациентов, переведенных на деглудек, у которых не были доступны результаты повторного исследования HbA_{1c} и гликемических профилей, а также небольшой размер выборки пациентов, переведенных на деглудек, и ретроспективный характер исследования не позволяют с уверенностью говорить об отсутствии нежелательных явлений, выявленных в других исследованиях с участием детей [30].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Достижение компенсации углеводного обмена при СД1 у детей и подростков может быть затруднено в связи с выраженной вариабельностью гликемии вследствие ФВЗ у детей младшего возраста и ФУЗ у подростков. Выявленные у большинства детей и подростков особенности инсулинотерапии, типичные для данных феноменов, свидетельствуют об актуальности изучения данной проблемы.

Перевод детей и подростков на инсулин сверхдлительного действия деглудек обеспечивал улучшение гликемического контроля и уменьшение вариабельности гликемии, обусловленной ФУЗ и ФВЗ. После перевода детей и подростков на деглудек впервые продемонстрированы не только снижение уровня HbA_{1c} и гликемии натощак, свидетельствующее об уменьшении клинических проявлений ФУЗ, но и уменьшение вариабельности гликемии в течение дня и снижение средней гликемии в поздние вечерние часы у пациентов с ФВЗ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена за счет бюджетных средств учреждений.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Витебская А.В. — концепция и дизайн исследования, сбор и анализ полученных материалов, написание текста; Шрёдер Е.В. — сбор и анализ материалов; Попович А.В., Писарева Е.А. — сбор материалов. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С.1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
2. Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., Зилов А.В., и др. Резолюция по итогам первой рабочей встречи Научно-консультативного совета по вопросу «Актуальные проблемы вариабельности гликемии как нового критерия гликемического контроля и безопасности терапии сахарного диабета» // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №3. — С. 281-288. [Antsiferov MB, Galstyan GR, Zilov AV, et al. Resolution on the results of the first working meeting of the Scientific Advisory Board «Actual problems of glycemic variability as a new criterion of glycemic control and safety of diabetes therapy». *Diabetes Mellitus*. 2019;22(3):281-288 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10227>
3. Bailey T, Bhargava A, Devries JH, et al. Within-day Variability Based on 9-point Profiles Associates with Overall and Nocturnal Hypoglycemia Risk in Adults with Type 1 (T1D) or Type 2 Diabetes (T2D). *Can J Diabetes*. 2017;41(5):S7. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.08.022>
4. Scheiner G, Boyer BA. Characteristics of basal insulin requirements by age and gender in Type-1 diabetes patients using insulin pump therapy. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2005;69(1):14-21. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2004.11.005>
5. Nicolajsen T, Samuelsson A, Hanas R. Insulin Doses before and One Year after Pump Start: Children Have a Reversed Dawn Phenomenon. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(3):589-594. doi: <https://doi.org/10.1177/193229681200600314>

6. Danne T, Bangstad H-J, Deeb L, et al. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(S20):115-134. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12184>
7. Danne T, Phillip M, Buckingham BA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:115-135. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12718>
8. Sundberg F, Barnard K, Cato A, et al. Managing diabetes in preschool children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(7):499-517. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12554>
9. Cameron FJ, Garvey K, Hood KK, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes in adolescence. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:250-261. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12702>
10. Goldman J, Kapitza C, Pettus J, Heise T. Understanding how pharmacokinetic and pharmacodynamic differences of basal analog insulins influence clinical practice. *Curr Med Res Opin*. 2017;33(10):1821-1831. doi: <https://doi.org/10.1080/030077995.2017.1335192>
11. Schmidt M, Hadji-Georgopoulos A, Rendell M, et al. The Dawn Phenomenon, an Early Morning Glucose Rise: Implications for Diabetic Intraday Blood Glucose Variation. *Diabetes Care*. 1981;4(6):579-585. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.4.6.579>
12. Carroll MF, Schade DS. The dawn phenomenon revisited: implications for diabetes therapy. *Endocrine Practice*. 2005;11(1):55-64. doi: <https://doi.org/10.4158/EP.11.1.55>
13. Holterhus PM, Bokelmann J, Riepe F, et al. German/Austrian DPV-Initiative and the German Pediatric CSII Working Group. Predicting the optimal basal insulin infusion pattern in children and adolescents on insulin pumps. *Diabetes Care*. 2013;36(6):1507-1511. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1705>
14. Danne T, Battelino T, Kordonouri O, et al. A cross-sectional international survey of continuous subcutaneous insulin infusion in 377 children and adolescents with type 1 diabetes mellitus from 10 countries. *Pediatr Diabetes*. 2005;6(4):193-198. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-543X.2005.00131.x>
15. Conrad SC, McGrath MT, Gitelman SE. Transition from multiple daily injections to continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetes mellitus. *J Pediatr*. 2002;140(2):235-240. doi: <https://doi.org/10.1067/mpd.2002.120509>
16. DiMeglio LA, Boyd SR, Pottorff TM, et al. Preschoolers Are Not Miniature Adolescents: A Comparison of Insulin Pump Doses in Two Groups of Children with Type 1 Diabetes Mellitus. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2004;17(6):865-870. doi: <https://doi.org/10.1515/JPEM.2004.17.6.865>
17. Mallad A, Hinshaw L, Dalla Man C, et al. Nocturnal Glucose Metabolism in Type 1 Diabetes: A Study Comparing Single Versus Dual Tracer Approaches. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(8):587-595. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2015.0011>
18. Niwano F, Hiromine Y, Noso S, et al. Insulin deficiency with and without glucagon: A comparative study between total pancreatectomy and type 1 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018;9(5):1084-1090. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12799>
19. King AB, Clark D, Wolfe GS. Contribution of the dawn phenomenon to the fasting and postbreakfast hyperglycemia in type 1 diabetes treated with once-nightly insulin glargine. *Endocr Pract*. 2012;18(4):558-562. doi: <https://doi.org/10.4158/EP12042.OR>
20. Yenigun M, Honka M. Switching patients from insulin glargine-based basal-bolus regimens to a once daily insulin detemir-based basal-bolus regimen: results from a subgroup of the PREDICTIVE study. *Int J Clin Pract*. 2009;63:425-432. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2008.01973.x>
21. Galindo RJ, Davis GM, Fayman M, et al. Comparison of efficacy and safety of glargine and detemir insulin in the management of inpatient hyperglycemia and diabetes. *Endocr Pract*. 2017;23:1059-1066. doi: <https://doi.org/10.4158/EP171804.OR>
22. Crisher MA, Giuliano CA, Hartner CL. Insulin Detemir Versus Insulin Glargine in the Hospital: Do Hypoglycemia Rates Differ? *Clin Diabetes*. 2019;37(2):167-171. doi: <https://doi.org/10.2337/cd18-0065>
23. Capson J, Cade K, Avanesyan A. Detemir vs Glargine: Comparison of Inpatient Glycemic Control. *J Am Osteopath Assoc*. 2019;119(2):89-95. doi: <https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.014>
24. Pieber TR, Treichel HC, Hompesch B, et al. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in subjects with Type 1 diabetes using intensive insulin therapy. *Diabet Med*. 2007;24(6):635-642. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02113.x>
25. Heller S, Koenen C, Bode B. Comparison of insulin detemir and insulin glargine in a basal-bolus regimen, with insulin aspart as the mealtime insulin, in patients with type 1 diabetes: A 52-week, multinational, randomized, open-label, parallel-group, Treat-to-Target noninferiority trial. *Clin Ther*. 2009;31(10):2086-2097. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.10.006>
26. Davies M, Sasaki T, Gross JL, et al. Comparison of insulin degludec with insulin detemir in type 1 diabetes: a 1-year treat-to-target trial. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18:96-99. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12573>
27. Wang F, Surh J, Kaur M. Insulin degludec as an ultralong-acting basal insulin once a day: a systematic review. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:191-204. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S21979>
28. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyk A, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(7):832-838. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1769>
29. Thalange N, Deeb L, Klingensmith G, et al. The rate of hyperglycemia and ketosis with insulin degludec-based treatment compared with insulin detemir in pediatric patients with type 1 diabetes: an analysis of data from two randomized trials. *Pediatr Diabetes*. 2019;20:314-320. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12821>
30. Thalange N, Deeb L, Iotova V, et al. Insulin degludec in combination with bolus insulin aspart is safe and effective in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2015;16:164-176. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12263>
31. Knudsen ST, Lapolla A, Schultes B, et al. Clinical benefits of switching to insulin degludec irrespective of previous basal insulin therapy in people with Type 1 or Type 2 diabetes: evidence from a European, multicentre, retrospective, non-interventional study (EUTREAT). *Diabet Med*. 2019;36(7):868-877. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13976>
32. Heise T, Hermanski L, Nosek L, et al. Insulin degludec: four times lower pharmacodynamic variability than insulin glargine under steady-state conditions in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(9):859-864. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01627.x>
33. Thalange N, Biester T, Danne T. Clinical use of degludec in children and adolescents with T1D: a narrative review with fictionalized case reports. *Diabetes Ther*. 2019;10(4):1219-1237. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-019-0641-3>
34. Thalange N, Gundgaard J, Parekh W, Tutkunkardas D. Cost analysis of insulin degludec in comparison with insulin detemir in treatment of children and adolescents with type 1 diabetes in the UK. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7:e000664. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000664>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Витебская Алиса Витальевна**, к.м.н. [Alisa V. Vitebskaya, MD, PhD]; адрес: Россия, 119881, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 19 [address: 19 B. Pirogovskaya street, 119881 Moscow, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5689-0194>; eLibrary SPIN: 9857-9551; e-mail: dr.vitebskaya@gmail.com

Шрёдер Екатерина Владимировна [Ekaterina V. Shreder, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0031-1389>;
eLibrary SPIN: 7997-2501; e-mail: evshreder@bk.ru

Попович Анастасия Владимировна [Anastaiya V. Popovich, MD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-9660-8795>;
eLibrary SPIN: 3241-4064; e-mail: krutova_nastasya@mail.ru

Писарева Елена Александровна, к.м.н. [Elena A. Pisareva, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-4184-2605>;
eLibrary SPIN: 7463-2105; e-mail: pisarevaea@rambler.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Витебская А.В., Шрёдер Е.В., Попович А.В., Писарева Е.А. Ретроспективное исследование применения аналогов инсулина продленного действия детемир и деглудек у детей и подростков для преодоления variability гликемии, обусловленной феноменами «утренней и вечерней зари» // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 315-324. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12431>

TO CITE THIS ARTICLE:

Vitebskaya AV, Shreder EV, Popovich AV, Pisareva EA. Retrospective trial of long acting analogues detemir and degludec usage in children and adolescents to overcome glucose variability caused by dawn phenomenon and reverse dawn phenomenon. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):315-324. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12431>

ОЦЕНКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ И МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ У ЖЕНЩИН С ГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© А.С. Дейнега (Масель), А.С. Лискина, С.А. Валиева, И.Л. Никитина

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Гестационный сахарный диабет (ГСД) является одним из самых частых нарушений углеводного обмена, встречающихся во время беременности. В связи с продолжающимся поиском оптимальных целевых значений гликемии во время беременности при ГСД актуальным является изучение влияния разного уровня гликемии на внутриутробное развитие плода и дальнейшие изменения показателей углеводного и липидного обмена у детей.

ЦЕЛЬ. Дать характеристику перинатального периода, физического развития и метаболического статуса детей, рожденных у женщин с ГСД и разным уровнем контроля углеводного обмена.

МЕТОДЫ. Проведена оценка течения перинатального периода и антропометрических показателей у 300 детей, рожденных у женщин с ГСД и разным уровнем гликемии во время беременности. На протяжении двух лет у 141 ребенка оценены показатели физического развития, параметры углеводного и липидного обмена. У 33 детей в возрасте от 1 до 4 лет выполнено мониторирование гликемии глюкометром натощак и постпрандиально на протяжении 14 дней.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При гликемии женщин натощак менее 5,1 ммоль/л и 7,0 ммоль/л через 1 ч после еды антропометрические параметры детей при рождении не отличались от параметров группы контроля ($p>0,05$). Гликемия женщин выше данного уровня была ассоциирована с повышением частоты и риска возникновения показателя массы, отношения масса/длина тела и окружности головы «выше среднего» ($p<0,05$). При динамическом контроле антропометрических параметров детей до 2 лет различий между группами сравнения получено не было ($p>0,05$). Наиболее выраженные изменения метаболических параметров представлены неонатальной гипогликемией у новорожденных группы ГСД (группа ГСД — 23%, группа контроля — 3,5%; $p=0,000002$), наименьший риск которой встречался у детей с наиболее низкими значениями гликемии женщин натощак и постпрандиально. При измерении уровня глюкозы натощак, инсулина, индекса инсулинорезистентности (HOMA-IR), триглицеридов и холестерина у детей в возрасте 6, 12 и 24 мес, а также при мониторировании гликемии натощак и постпрандиально на протяжении 14 дней у детей в возрасте до 4 лет значимых различий между группами сравнения получено не было ($p>0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Наименьшие риски возникновения неонатальной гипогликемии и антропометрических отклонений при рождении ассоциированы с наиболее низкими значениями гликемии, соответствующими критериям Российских клинических рекомендаций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; фетальное программирование; макросомия; гипергликемия; эпигенетика; INTERGROWTH-21st

ASSESSMENT OF THE PHYSICAL DEVELOPMENT AND METABOLIC STATUS OF CHILDREN BORN TO WOMEN WITH GESTATIONAL DIABETES

© Alisa S. Deynaga (Masel), Anastasiya S. Liskina, Salimet A. Valieva, Irina L. Nikitina

Almazov National Medical Research Centre, Saint-Petersburg, Russia

BACKGROUND: Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the most common metabolic disorders found during pregnancy. Currently, it is relevant not only to search optimal target levels of glycemia during pregnancy, but also to study the effect of different glycemia levels on fetal development and further changes in glucose and lipid metabolism in children.

AIMS: To describe perinatal period, physical development and metabolic status of children born to women with GDM and different glucose levels during pregnancy.

MATERIALS AND METHODS: The perinatal period features and anthropometric parameters at birth were evaluated in 300 children born to women with GDM and different levels of glycemia during pregnancy. Over the course two years, 141 children have been evaluated for physical development parameters and glucose and lipid metabolism. Fasting and postprandial glycemia was measured with glucometer for 14 days in 33 children aged 1 to 4 years.



RESULTS: The anthropometric parameters of children at birth did not differ from the parameters of the control group ($p > 0.05$) when during pregnancy fasting blood glucose was less than 5.1 mmol / l and 7.0 mmol / l 1 hour after a meal. The glycemia in women above this level was associated with an increase of frequency and risk of a body mass index, body mass / length ratio and head circumference “above average” in children at birth ($p < 0.05$). With the dynamic control of anthropometric parameters up to 2 years, no differences between the comparison groups were obtained ($p > 0.05$). The change in metabolic parameters was represented by neonatal hypoglycemia in children of GDM group (GDM group — 23%, control group — 3.5%, $p = 0.000002$), the least risk of which occurred in group with the lowest fasting and postprandial glycemic values during pregnancy. Fasting glucose, and insulin levels, HOMA index, triglycerides and cholesterol, as well as monitoring fasting and postprandial glycemia for 14 days, were obtained no significant differences between the comparison groups of children ($p > 0.05$).

CONCLUSIONS: The lowest risks of neonatal hypoglycemia and anthropometric deviations at birth were associated with the lowest glycemia levels during pregnancy, which correspond to the criteria of the Russian clinical guidelines.

KEYWORDS: gestational diabetes; fetal programming; hyperglycemia; epigenetics, macrosomia, INTERGROWTH-21st

В 1998 г. D.J. Barker была описана теория фетального программирования, в соответствии с которой генетическая предрасположенность, факторы внешней среды и патологические состояния со стороны женщины могут оказывать влияние на формирующийся плод и определять нарушения здоровья ребенка в будущем [1]. Гипергликемия (ед ч) во время беременности является одним из наиболее часто встречающихся эпигенетических факторов. В настоящее время каждая шестая беременность сопровождается синдромом гипергликемии, который в 84% случаев обусловлен развитием гестационного сахарного диабета (ГСД) [2, 3]. В 2012 г. в соответствии с российским национальным консенсусом были приняты новые диагностические критерии ГСД в Российской Федерации и установлены целевые цифры гликемии в течение дня у беременных женщин [4]. Следует отметить, что целевые значения глюкозы крови натощак и через 1 ч после приема пищи в соответствии с протоколом ряда международных ассоциаций различаются [2–6]. В связи с этим актуальным является вопрос воздействия гликемии разного уровня при ГСД на развитие детей в дальнейшей жизни.

ЦЕЛЬ

Дать характеристику перинатального периода, физического развития и метаболического статуса детей, рожденных у женщин с ГСД и разным уровнем контроля углеводного обмена.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведенное нами исследование было выполнено в три этапа: первая часть работы представляла собой наблюдательное одноцентровое ретроспективное выборочное контролируемое исследование. Вторая и третья части являлись наблюдательными одноцентровыми проспективными выборочными контролируемыми исследованиями.

Критерии соответствия

Критериями включения детей в основную группу исследования являлись: наличие подтвержденного ГСД у беременной женщины; рождение на 38–42-й неделе гестации с оценкой по шкале Апгар на 1-й минуте не менее 7 баллов и на 5-й минуте не менее 8 баллов. Критериями

исключения являлись: наличие других подтвержденных прегестационных форм сахарного диабета у беременной женщины, рождение ранее 38-й и позднее 42-й недели гестации; оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й минуте и менее 8 баллов на 5-й минуте; наличие хирургической или хронической соматической патологии у детей.

Условия проведения

Набор и обследование пациентов проводились на базе ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» амбулаторно и в условиях стационара.

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с мая 2017 по февраль 2020 г. Включение пациентов проводилось с момента подтверждения у беременных женщин ГСД в срок с 24-й по 28-ю неделю гестации путем проведения перорального глюкозотолерантного теста. Наблюдение за детьми, рожденными у женщин с ГСД, проводилось в течение 4 лет. Анализ данных был выполнен с марта 2019 г. по февраль 2020 г. на базе кафедры детских болезней ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Описание медицинского вмешательства

Данные об уровне глюкозы крови во время беременности были получены путем проведения регулярных амбулаторных приемов эндокринолога и контроля электронных дневников гликемии натощак и через 1 ч после приема пищи при самостоятельном измерении женщинами гликемии при помощи глюкометра. Данные о течении перинатального периода были получены при анализе карт медицинской информационной системы QMS, включающем соматические заболевания женщин, потенциально влияющие на здоровье плода; течение интранатального и раннего неонатального периода; антропометрические показатели новорожденных с расчетом стандартного отклонения (SDS — standart deviation score). В возрасте 6, 12 и 24 мес была выполнена антропометрия детей с расчетом SDS. В раннем неонатальном периоде, в 6, 12 и 24 мес у детей был определен уровень некоторых метаболических показателей крови. Методом многократных измерений глюкозы крови глюкометром на протяжении 2 нед наблюдения была проведена оценка гликемии натощак и постпрандиально у детей в возрасте от 1 до 4 лет.

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования были отклонения метаболических и антропометрических показателей детей в зависимости от наличия ГСД и гликемии женщин во время беременности.

Дополнительные исходы исследования

Связь между наличием ГСД у женщин и отклонениями течения перинатального периода.

Анализ в подгруппах

Изначально анализ был проведен в двух группах наблюдения в зависимости от наличия ГСД у женщин:

- группа ГСД — 186 женщин и детей;
- группа без ГСД (контроль) — 114 женщин и детей.

В соответствии с уровнем гликемии женщин при ГСД дети были разделены на четыре группы:

- группа 1 — дети, рожденные у женщин с гликемией натощак $<5,1$ ммоль/л и $<7,0$ ммоль/л через 1 ч после приема пищи;
- группа 2 — дети, рожденные у женщин с гликемией натощак $\leq 5,3$ ммоль/л и/или $\leq 7,8$ ммоль/л через 1 ч после приема пищи;
- группа 3 — дети, рожденные у женщин с гликемией натощак $>5,3$ ммоль/л и/или $>7,8$ ммоль/л через 1 ч после приема пищи;
- группа 4 — группа контроля — дети, рожденные у женщин без ГСД.

Методы регистрации исходов

На первом этапе были оценены особенности течения перинатального периода при помощи статистических программ. Показатели физического развития детей при рождении в соответствии с полом и сроком гестации с расчетом SDS были проанализированы по стандартам INTERGROWTH-21st (длина, масса, соотношение масса/длина тела и окружность головы). Антропометрические параметры в пределах ± 1 SDS оценивались как «средние», отклонения более и менее 1 SDS оценивались «выше среднего» и «ниже среднего». В возрасте 6, 12 и 24 мес выполнялась антропометрия с расчетом SDS (масса и длина тела) по стандартам Всемирной организации здравоохранения для детей в соответствии с полом и возрастом. Антропометрические параметры в пределах ± 1 SDS оценивались как «средние», отклонения более и менее 1 SDS оценивались «выше среднего» и «ниже среднего». В возрасте 6, 12 и 24 мес определение уровня глюкозы плазмы натощак выполнено глюкозооксидазным методом при использовании анализатора Abbott Architect 8000 (референс 3,29–5,5 ммоль/л); уровень инсулина в сыворотке крови определен иммуноферментным методом на анализаторе Cobas e411 (референс 17,8–173,0 пмоль/л); показатели общего холестерина (референс 0,00–5,17 ммоль/л) и триглицеридов (референс 0,00–1,69 ммоль/л) определены иммуноферментным методом при использовании анализатора Cobas Integra 400. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) был определен по формуле: инсулин натощак (пмоль/л) \times глюкоза натощак (ммоль/л)/155. Показатель НОМА-IR считали в пределах нормы при значении менее 3,2 [7]. У детей в возрасте от 1 года до 4 лет женщин групп разного контроля гликемии при ГСД на протяжении 14 дней

был выполнен мониторинг гликемии с использованием экспресс-анализатора (глюкометр) портативного Accu-Chek Performa натощак и постпрандиально в течение дня, с последующим внесением данных в дневник самоконтроля. Контроль выполнения исследования осуществлялся посредством телефонных звонков исследователей и очных визитов.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова», выписка из протокола №5 от 17.05.2017 г. Все участники были включены в исследование после добровольного подписания формы информированного согласия.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился с использованием пакета Microsoft Office 2013 (15.0) и программ Epi Info (Epi Info 7.2.2.16, CDC, США) и Jasp (JASP Team 2019. JASP, Version 0.9.2, Нидерланды).

Для сравнения распределения качественных признаков был использован критерий χ^2 , для сравнения переменных в независимых выборках применялся непараметрический U-критерий Манна–Уитни, при сравнении нескольких выборок использовались ранговый дисперсионный анализ Краскела–Уоллиса и метод логистической регрессии. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимался равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

На первом этапе объектом исследования явились электронные карты 300 женщин и 300 доношенных новорожденных. В группу ГСД вошли данные 186 женщин и детей, в группу контроля — 114. В соответствии с уровнем гликемии женщин во время беременности были сформированы группы наблюдения и проанализированы электронные карты детей. В группу 1 были включены 50 электронных карт, в группу 2 — 90, в группу 3 — 46 и в группу 4 (контроль) — 114 карт.

На втором этапе в течение первых двух лет жизни был обследован 141 ребенок. В группу ГСД был включен 101 ребенок, в группу контроля — 40 детей.

В третьем этапе приняли участие 33 ребенка, из них к группе 1 относились 10 детей, группе 2 — 9 детей, группе 3 — 6 детей, группе 4 — 8 детей.

Основные результаты исследования

Результаты первого этапа исследования

Первым антропометрическим показателем, который был проанализирован в зависимости от наличия ГСД у женщин, явился признак макросомии новорожденных (вес более 4 кг или более 90 перцентилья для пола и гестационного возраста), статистических различий в представленности признака получено не было. Далее была проведена оценка массы, длины тела и окружности головы при помощи стандартов INTERGROWTH-21st. Достоверные различия были получены в отношении увеличения количества детей в группе ГСД с показателями массы, соотношения масса/длина тела и окружности

Таблица 1. Сравнение антропометрических показателей новорожденных детей групп с/без гестационного сахарного диабета

Показатель	Группа с ГСД, n=186 (%)	Группа без ГСД, n=114 (%)	p*	ОШ
Вес более 4 кг/более 90 перцентиля	25 (13,4)	9 (7,9)	0,2	1,8
SDS массы тела от +1 до +2 («выше среднего»)	65 (35,5)	19 (16,8)	0,0009	2,6
SDS соотношения масса/длина тела от +1 до +2 («выше среднего»)	31 (16,7)	7 (6,1)	0,007	3,1
SDS окружности головы от +1 до +2 («выше среднего»)	99 (52,7)	39 (35,1)	0,001	2,2

Примечание: *— для статистического анализа был использован критерий χ^2 для качественных признаков. ОШ — отношение шансов.

Таблица 2. Анализ антропометрических показателей новорожденных в зависимости от гликемии женщин во время беременности

Показатель	Группа 1, n=50 (%)	p*	Группа 2, n=90 (%)	p**	Группа 3, n=46 (%)	p***	Группа 4, n=114 (%)
SDS массы тела от +1 до +2 («выше среднего»)	14 (28)	0,1	30 (34)	0,004	21 (45,6)	0,001	19 (16,7)
SDS соотношения масса/длина тела от +1 до +2 («выше среднего»)	3 (6)	0,9	17 (18,9)	0,007	11 (24,4)	0,002	7 (6,1)
SDS окружности головы от +1 до +2 («выше среднего»)	19 (38)	0,6	51 (56,6)	0,001	29 (63)	0,003	39 (33,9)

Примечания: для статистического анализа был использован критерий χ^2 для качественных признаков и метод логистической регрессии. * — сравнение группы 1 и группы 4; ** — сравнение группы 2 и группы 4; *** — сравнение группы 3 и группы 4.

головой «выше среднего» (табл. 1), при этом длина тела новорожденных в двух обследованных группах не различалась ($p>0,05$).

В дальнейшем был проведен вторичный анализ полученных данных для установления различий между отдельными группами обследуемых детей (табл. 2).

Частота встречаемости признака массы тела «выше среднего» у новорожденных в группе 1 и группе 4 статистически не различалась, в то время как в остальных группах были получены значимые различия.

Принадлежность новорожденных к группам 2 и 3 по сравнению с группой 4 повышала риск рождения

детей с показателем массы тела «выше среднего», в то время как риски рождения ребенка с таким признаком в группах 1 и 4 не различались (рис. 1).

При оценке соотношения масса/длина тела в группах 2 и 3 установлено увеличение количества детей с данным показателем «выше среднего» по сравнению с группами 1 и 4.

В группах 2 и 3 по сравнению с группой 4 риск рождения ребенка с показателем соотношения масса/длина тела «выше среднего» был достоверно выше, в то время как при сравнении групп 1 и 4 данной тенденции не отмечалось (рис. 2).

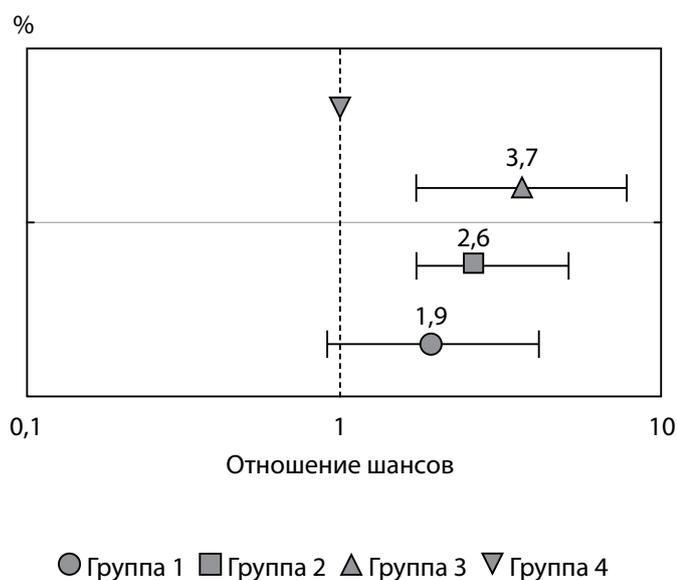


Рисунок 1. Риск рождения ребенка с показателем массы тела «выше среднего» (от +1 до +2 SDS) в зависимости от гликемии женщин во время беременности (статистический анализ проведен с использованием метода логистической регрессии).

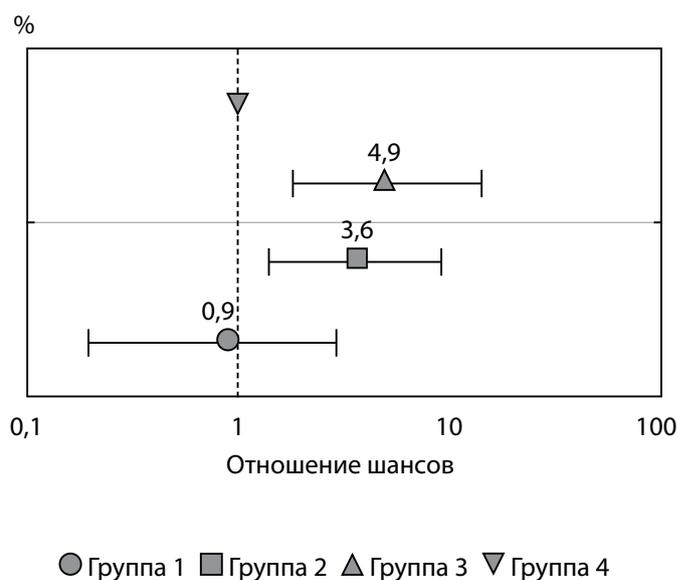
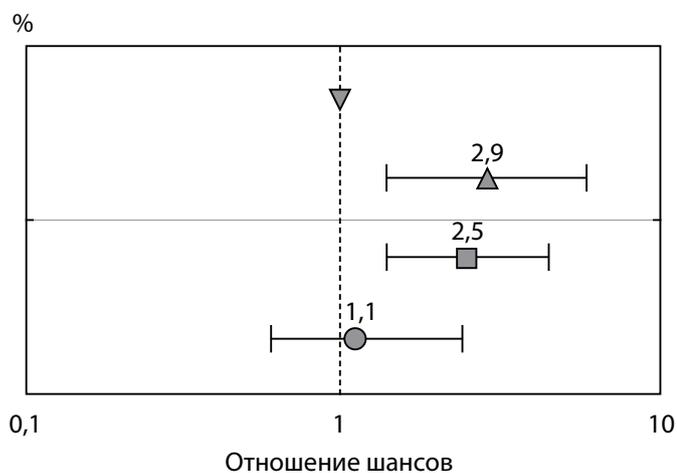


Рисунок 2. Риск рождения ребенка с показателем соотношения масса/длина тела «выше среднего» (от +1 до +2 SDS) в зависимости от гликемии женщин во время беременности (статистический анализ проведен с использованием метода логистической регрессии).



● Группа 1 ■ Группа 2 ▲ Группа 3 ▼ Группа 4

Рисунок 3. Риск рождения ребенка с показателем окружности головы «выше среднего» (от +1 до +2 SDS) в зависимости от гликемии женщин во время беременности (статистический анализ проведен с использованием метода логистической регрессии).

При анализе количества детей с показателем окружности головы «выше среднего» значимых отличий в частоте возникновения признака в группе 1 по сравнению с группой 4 также найдено не было.

Принадлежность детей к группам 2 и 3 увеличивала частоту и риск рождения ребенка с антропометрическим показателем окружности головы «выше среднего» (рис. 3).

Особенности углеводного обмена в раннем неонатальном периоде были представлены эпизодами гипогликемий, при этом количество детей с данным состоянием в группе ГСД было достоверно больше при сравнении с группой контроля (группа ГСД — 23%, группа контроля — 3,5%, $p=0,000002$). Результаты представлены на рис. 4.

Риск развития неонатальной гипогликемии был ассоциирован с уровнем гликемии женщин во время беременности и являлся наиболее высоким в группах 2 и 3, при этом оставаясь наиболее низким в группе 1 (группа 1/группа 4: ОШ=4,8; $p=0,007$; группа 2/группа 4: ОШ=6,7; $p=0,0003$; группа 3/группа 4: ОШ=7,9; $p=0,003$). Эпизоды гипогликемий не были связаны с инсулинотерапией матери во время беременности (ОШ=1,4; $p=0,4$). Данные статистического анализа представлены на рис. 5.

Результаты второго этапа исследования

На протяжении двух лет при оценке показателей массы и длины тела нами было сделано общее заключение об увеличении количества детей в группе ГСД с отклонениями в физическом развитии в направлении «выше среднего» в периоде новорожденности, в то время как в более старшем возрасте их число уменьшилось и стало сопоставимым с группой контроля ($p>0,05$). Таким образом, антропометрические показатели детей группы ГСД и группы контроля в возрасте 6, 12 и 24 мес не различались.

В возрасте 6, 12 и 24 мес проведено сравнение лабораторных параметров детей в зависимости от гликемии

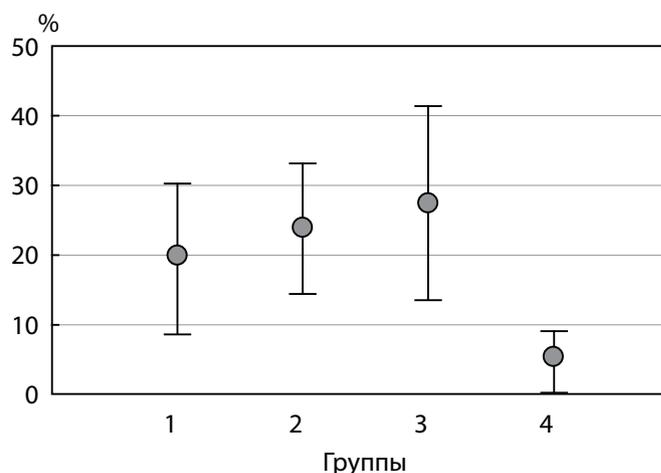
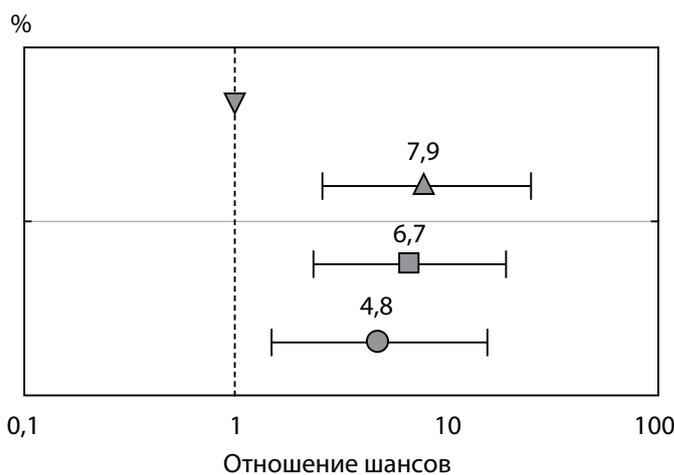


Рисунок 4. Встречаемость неонатальной гипогликемии в зависимости от гликемии женщин во время беременности (статистический анализ качественных значений проведен с использованием критерия χ^2 , $p=0,000002$).

женщин во время беременности. При оценке липидного (холестерин, триглицериды) и углеводного обмена (глюкоза натощак, инсулин, индекс HOMA-IR) не было выявлено значимых различий на протяжении всего периода наблюдения ($p>0,05$).

Результаты третьего этапа исследования

Стремление оценить углеводный обмен у детей в более старшем возрасте не только натощак, но и постпрандиально в течение дня легло в основу многократных измерений сахара крови глюкометром на протяжении 2 нед. Группы были сформированы из числа тех же детей, которые были включены в первый и второй этапы



● Группа 1 ■ Группа 2 ▲ Группа 3 ▼ Группа 4

Рисунок 5. Риск рождения ребенка с неонатальной гипогликемией в зависимости от гликемии женщин во время беременности (статистический анализ проведен с использованием метода логистической регрессии).

Таблица 3. Показатели уровня глюкозы капиллярной крови у детей раннего возраста (1–4 лет), зарегистрированные в течение 2 недель методом самоконтроля с использованием глюкометра

Группа	Гликемия натощак, Ме [min; max], ммоль/л	p*	Гликемия постпрандиальная, Ме [min; max], ммоль/л	p**
1	4,7 [4,05; 5,3]	0,1	5,68 [5,2; 7,06]	0,2
2	4,78 [4,41; 5,54]		5,44 [5,02; 5,67]	
3	4,17 [3,5; 5,11]		5,4 [5,09; 5,89]	
4	4,56 [4,26; 5,17]		5,15 [4,56; 6,1]	

Примечания: статистический анализ был проведен с использованием непараметрического критерия Краскела–Уоллиса. p* — сравнение гликемии натощак в четырех группах наблюдения. p** — сравнение постпрандиальной гликемии в четырех группах наблюдения.

исследования. Статистический анализ показателей глюкозы капиллярной крови не выявил различий в зависимости от принадлежности детей к группам наблюдения (табл. 3).

Дополнительные результаты исследования

В ходе анализа перинатального периода дана характеристика терапии ГСД у женщин, выполнена оценка хронических соматических заболеваний женщин, течения беременности и интранатального периода в зависимости от наличия ГСД. В группе 1 инсулинотерапию получали 12% женщин (n=6), в то время как 88% (n=44) придерживались диеты; в группе 2 — 26% женщин (n=23) получали инсулинотерапию, 74% женщин (n=67) — диетотерапию; в группе 3 инсулинотерапию получали 35% женщин (n=16), диетотерапию — 65% (n=30) женщин.

Отмечалась более высокая частота встречаемости ожирения у женщин в группе ГСД (группа ГСД — 27,9%, группа без ГСД — 14,9%; p=0,01). Подтвержденных особенностей течения беременности у женщин с ГСД по сравнению с женщинами группы контроля выявлено не было (p>0,05). При сравнении течения интранатального периода в группах наблюдения были выявлены значимые различия повышения травматизма во время родов

(разрыв шейки матки, разрыв промежности) в группе женщин с ГСД (группа ГСД — 38,7%, группа без ГСД — 12,3%; p=0,0000005). Анализ течения интранатального и раннего неонатального периода с педиатрической позиции не выявил различий в группах наблюдения (табл. 4).

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

Результаты проведенной работы свидетельствуют о важности целевых значений гликемии у беременных женщин с подтвержденным диагнозом ГСД, которые имеют прогностическое значение в определении рисков развития ряда антропометрических отклонений у новорожденных и особенностей течения неонатального периода. Наиболее низкие и сопоставимые с группой контроля риски развития антропометрических показателей «выше среднего», а также риск развития неонатальной гипогликемии ассоциированы с гликемией женщин натощак <5,1 ммоль/л и через 1 ч после еды <7,0 ммоль/л. В возрасте до 2 лет не было получено достоверных данных об отклонениях в показателях физического развития и метаболических параметров детей в зависимости

Таблица 4. Течение интранатального и раннего неонатального периода в группе детей у женщин с/без гестационного сахарного диабета

Показатель	Группа ГСД, n=186 (%)	Группа без ГСД, n=114 (%)	p*
Вакуум-экстракция плода	5 (2,7%)	3 (2,6%)	0,9
Перелом ключицы новорожденного	5 (1,7%)	1 (0,8%)	0,7
Кефалогематома новорожденного	8 (4,3%)	4 (3,5%)	0,9
Физиологическая желтуха новорожденного	43 (23,1%)	25 (21,9%)	0,9
Гемолитическая болезнь новорожденного	4 (2,2%)	0	0,2
Фототерапия	29 (15,6%)	17 (19,9%)	0,9
Грудное вскармливание	132 (70,8%)	92 (80,7%)	0,08
Искусственное вскармливание	3 (1,6%)	2 (1,7%)	0,9
Смешанное вскармливание	51 (27,6%)	20 (17,6%)	0,1
Проведение инфузионной терапии растворами глюкозы	12 (6,5%)	3 (2,6%)	0,2
Антибактериальная терапия	5 (2,7%)	8 (7,1%)	0,08
Проведение нейросонографии	31 (16,7%)	29 (25,4%)	0,07
Консультация невролога	14 (7,5%)	15 (13,2%)	0,2

Примечание: * — для статистического анализа использован критерий χ^2 для качественных признаков.

от наличия ГСД у женщин. В возрасте детей до 4 лет не выявлено влияния уровня гликемии женщин с ГСД на значения глюкозы крови натощак и постпрандиально при мониторинговании глюкометром на протяжении 14 дней. Полученные данные свидетельствуют о прогностической значимости уровня глюкозы крови во время беременности.

Обсуждение основного результата исследования

В настоящей публикации представлены некоторые данные исследования, посвященного актуальному вопросу современной перинатологии и педиатрии — изучению вклада метаболических факторов, действующих во время беременности, в процессы фетального программирования соматического здоровья детей в разные возрастные периоды. Учитывая продолжающиеся дебаты относительно влияния оптимальной гликемии во время беременности, ассоциированной с наименьшими негативными следствиями, на развитие плода и будущего ребенка, в нашем исследовании проведен сравнительный анализ параметров физического развития и углеводного обмена детей в зависимости от контроля материнской гликемии. Согласно данным литературы, подавляющее число исследований посвящено влиянию ГСД матери на течение перинатального периода или отдаленным воздействиям на здоровье детей вне зависимости от уровня гликемии во время беременности. Так, по результатам ранее проведенного исследования, у детей из группы ГСД чаще отмечалось развитие таких состояний, как дистоция плечиков, в 19% случаев приводящая к перелому ключицы, в 7% случаев — паралич Эрба и тяжелая асфиксия — у 1,4–5,3% детей [8]. По результатам проведенного нами исследования подобных данных получено не было, и родовой травматизм был сопоставим в группе ГСД и группе контроля. Неоднократно была описана макросомия плода, характерная для прегестационных, а также моногенных форм диабета, манифестирующих во время беременности, как наиболее выраженное антропометрическое и морфофункциональное отклонение у детей [9, 10]. В проведенном нами исследовании количество детей с макросомией было сопоставимо в обследуемых группах (группа ГСД 13,4%, группа контроля 7,9%; $p=0,2$), что свидетельствовало об отсутствии ассоциации данного признака в группе новорожденных у женщин с ГСД. При более подробном анализе антропометрических признаков новорожденных в группе ГСД была выявлена большая частота встречаемости показателей массы, отношения масса/длина тела и окружности головы «выше среднего» по сравнению с группой контроля. Наименьший и сопоставимый с группой контроля риск развития данных показателей был ассоциирован с наиболее низкой гликемией женщин во время беременности (натощак $<5,1$ ммоль/л и через 1 ч после приема пищи $<7,0$ ммоль/л), в то время как более высокие показатели гликемии повышали данный риск.

Одним из патогенетических звеньев неонатальной гипогликемии при ГСД является развитие гиперинсулинемии плода в ответ на персистирующую гипергликемию матери во время беременности [11, 12]. После рождения повышенный уровень неонатального инсулина сохраняется и может привести к гипогликемии

и подавлению механизмов метаболической компенсации. Младенцы, подвергшиеся гипогликемии в неонатальном периоде, демонстрируют отклонения на МРТ головного мозга и имеют риск задержки развития в более старшем возрасте, даже в случае легкой преходящей гипогликемии [13]. По результатам проведенного нами исследования, наиболее значимые отклонения углеводного обмена наблюдались в раннем неонатальном периоде, были представлены неонатальной гипогликемией, риск которой был наименьшим в группе наиболее низких значений глюкозы крови беременных женщин. Работы зарубежных авторов подтверждают важность уровня гликемии при ГСД и его ассоциацию с развитием неонатальной гипогликемии вне зависимости от терапии женщин (диета и/или инсулинотерапия) во время беременности [14], что также было продемонстрировано в проведенном нами исследовании.

В последние годы все больше внимания уделяется нескольким группам патологий детей, рожденных у женщин с ГСД, — избыток веса и ожирение, нарушения углеводного и липидного обмена, артериальная гипертензия. Однако полученные результаты не всегда однозначны и в большинстве случаев противоречивы. По данным одних авторов, была установлена ассоциация ГСД, увеличения массы тела и частоты ожирения у детей в течение первых 10 лет жизни [15], в то время как в другом исследовании данных ассоциаций не прослеживалось [16]. Проведенная нами работа позволила оценить и сравнить антропометрические показатели детей до возраста 2 лет. По ее результатам достоверных различий между детьми группы ГСД и группы контроля получено не было. Одно из наиболее масштабных исследований, посвященных изучению здоровья детей, рожденных у женщин с ГСД, под названием HAPO Follow-up Study, выявило независимые ассоциации ГСД с нецелевым уровнем гликемии с наличием инсулинорезистентности, нарушением толерантности к углеводам и риском развития ожирения у детей по сравнению с контрольной группой в возрасте 11–14 лет [17]. В то время как гипергликемия при нелеченых легких формах ГСД не приводила к повышению индекса массы тела, уровня гликемии натощак и инсулинорезистентности у детей в возрасте 5–10 лет по результатам исследований других авторов [18]. Проведенная нами работа позволила оценить некоторые метаболические параметры у детей более раннего возраста (6, 12 и 24 мес). Так, при разовых измерениях глюкозы, инсулина, индекса HOMA-IR, холестерина и триглицеридов различий между группой ГСД и группой контроля выявлено не было. При дальнейшем наблюдении в возрасте детей от 1 до 4 лет при мониторинговании гликемии натощак и постпрандиально на протяжении 14 дней значимых различий в группе ГСД и группе контроля также получено не было.

В целом полученные нами результаты показали как ассоциации более высоких трендов гликемии при ГСД с негативными следствиями для ребенка, так и возможность превенции последних при условии установления метаболического контроля гликемии во время беременности путем дискретного врачебного наблюдения и мотивации женщины на выполнение данных рекомендаций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В проведенном нами исследовании основные отклонения в физическом развитии и метаболических параметрах детей, рожденных у женщин с ГСД, относились к раннему неонатальному периоду. Наименьшие риски отклонений антропометрических показателей и развития неонатальной гипогликемии были ассоциированы с уровнем гликемии женщин во время беременности натощак <5,1 ммоль/л и <7,0 ммоль/л через 1 ч после еды. По мере взросления детей отклонения нивелировались, и к 2 годам антропометрические и метаболические показатели в группах сравнения не различались. При многократном измерении глюкозы с помощью глюкометра натощак и постпрандиально в возрасте до 4 лет у детей разных групп наблюдения также не было выявлено различий. При анализе полученных данных сделано заключение о важности целевых значений гликемии во время беременности, так как они являются предикторами не только исходов беременности, но и развития отклоняющихся от нормы изменений со стороны здоровья новорожденных.

Следует подчеркнуть, что период катamnестического наблюдения за физическим развитием и метаболическим статусом детей был недостаточно продолжитель-

ным и относился к периоду раннего возраста, в связи с чем требуется дальнейшее длительное наблюдение данной группы на протяжении всего периода детского возраста с регулярной, не реже одного раза в год, оценкой совокупности антропометрических и метаболических параметров, на основании которых можно будет сделать окончательное заключение об особенностях роста и развития в ассоциации с ГСД и уровнем гликемии во время беременности.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Исследование выполнено в структуре инициативной темы по плану научно-исследовательской работы НИЛ детской эндокринологии «НМИЦ им. В.А. Алмазова».

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Дейнега (Масель) А.С. — набор материала, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста; Лискина А.С. — набор материала, анализ полученных данных; Алпысова С.А. — набор материала и анализ полученных данных третьего этапа исследования; Никитина И.Л. — концепция и дизайн исследования, редактирование, финальное утверждение рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Barker DJP. In utero programming of chronic disease. *Clin Sci*. 1998;95(2):115-128. doi: <https://doi.org/10.1042/cs0950115>
- Hod M, Kapur A, Sacks DA, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynecol Obstet*. 2015;131:5173-5211. doi: [https://doi.org/10.1016/S0020-7292\(15\)30033-3](https://doi.org/10.1016/S0020-7292(15)30033-3)
- International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8th ed. Brussels: IDF; 2017.
- Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение // Сахарный диабет. — 2012. — № 4. — С. 4-10. [Dedov II, Krasnopol'skiy VI, Sykhih GT. Russian National Consensus Statement on gestational diabetes: diagnostics, treatment and postnatal care. *Diabetes Mellitus*. 2012;4:4-10. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5531>
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Introduction: Standards of Medical Care in Diabetes — 2019. *Diabetes Care*. 2019;42(S1):S1-S2. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-Sint01>
- Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(11):4227-4249. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2013-2465>
- Васюкова О.В., Витебская А.В. Инсулинорезистентность при ожирении у детей: спорность оценки // Проблемы эндокринологии. — 2009. — Т. 55. — №3. — С. 8-12. [Vasyukova OV, Vitebskaya AV. Insulin resistance in obese children: debate on assessment. *Problems of Endocrinology*. 2009;55(3):8-12. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl20095538-12>
- Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. Сахарный диабет: беременные и новорожденные. — М.: Миклош; 2009. [Evsyukova II, Kosheleva NG. *Saharnyj diabet: beremennye i novorozhdennye*. Moscow: Miklosh; 2009. (In Russ.)].
- Кс К, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66(S2):14-20. doi: <https://doi.org/10.1159/000371628>
- Зубкова Н.А., Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., и др. Весоростовые показатели детей, рожденных от матерей с гестационным сахарным диабетом, обусловленным мутациями в гене глюкокиназы // Сахарный диабет. — 2018. — Т. 21. — №2. — С. 92-98. [Zubkova NA, Burumkulova FF, Petrukhin VA, et al. Birth weight and length in offsprings of mothers with gestational diabetes mellitus due to mutations in GCK gene. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(2):92-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9429>
- Desoye G, Nolan CJ. The fetal glucose steal: an underappreciated phenomenon in diabetic pregnancy. *Diabetologia*. 2016;59(6):1089-1094. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3931-6>
- Pedersen J. Diabetes and pregnancy; blood sugar of newborn infants during fasting and glucose administration. *Ugeskr Laeger*. 1952;114(21):685.
- McKinlay CJD, Alsweiler JM, Ansell JM, et al. Neonatal Glycemia and Neurodevelopmental Outcomes at 2 Years. *N Engl J Med*. 2015;373(16):1507-1518. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504909>
- Voormolen DN, de Wit L, van Rijn BB, et al. Neonatal Hypoglycemia Following Diet-Controlled and Insulin-Treated Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2018;41(7):1385-1390. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-0048>
- Hillier TA, Pedula KL, Vesco KK, et al. Impact of maternal glucose and gestational weight gain on child obesity over the first decade of life in normal birth weight infants. *Matern Child Health J*. 2016;20(8):1559-1568. doi: <https://doi.org/10.1007/s10995-016-1955-7>
- Thaware PK, McKenna S, Patterson CC, et al. Unrelated mild hyperglycemia during pregnancy and anthropometric measures of obesity in offspring at age 5-7 years. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1701-1706. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2797>
- Lowe WL, Scholtens DM, Kuang A, et al. Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study (HAPO FUS): Maternal gestational diabetes mellitus and childhood glucose metabolism. *Diabetes Care*. 2019;42(3):372-380. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1646>
- Landon MB, Mele L, Varner MW, et al. The relationship of maternal glycemia to childhood obesity and metabolic dysfunction. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020;33(1):33-41. doi: <https://doi.org/10.1080/14767058.2018.1484094>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Дейнега (Масель) Алиса Сергеевна [Alisa S. Deynega (Masel)]**; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, Коломяжский пр., д. 21, корп 2. [11/2 Kolomyazhskiy prospect, 197341 Saint-Petersburg, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6314-0471>; eLibrary SPIN: 8772-7809; e-mail: masel.alisa@gmail.com

Лискина Анастасия Сергеевна [Anastasiya S. Liskina]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0307-5553>;
eLibrary SPIN: 5100-8480; e-mail: anastoz@mail.ru

Валиева Салимет Альбертовна [Salimet A. Valieva]; ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8314-9377>;
eLibrary SPIN: 3362-5058; e-mail: salimetalpysova@mail.ru

Никитина Ирина Леоровна, д.м.н. [Irina L. Nikitina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4013-0785>;
eLibrary SPIN: 7707-4939; e-mail: nikitina0901@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Дейнега (Масель) А.С., Лискина А.С., Валиева С.А., Никитина И.Л. Оценка физического развития и метаболического статуса детей раннего возраста, рожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 325-333. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12463>

TO CITE THIS ARTICLE:

Deynega (Masel) AS, Liskina AS, Valieva SA, Nikitina IL. Assessment of the physical development and metabolic status of children born to women with gestational diabetes. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):325-333. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12463>

НЕКОТОРЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА



© Л.А. Бочкарева, Л.В. Недосугова*, Н.А. Петунина, М.Э. Тельнова, Е.В. Гончарова

Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Воспаление играет ключевую роль в развитии и прогрессировании сахарного диабета 2 типа (СД2) — заболевания, характеризующегося периферической инсулинорезистентностью и системной глюколипотоксичностью. Основным источником воспаления на ранних стадиях заболевания является висцеральная жировая ткань (ЖТ). Макрофаги — врожденные иммунные клетки, которые присутствуют во всех периферических тканях, включая ЖТ. Нарушение реакции макрофагов ЖТ (МЖТ) на изменения микросреды лежат в основе aberrантного воспаления и развития местной и системной инсулинорезистентности. Воспалительная активация макрофагов регулируется на нескольких уровнях: стимуляция рецепторов клеточной поверхности, внутриклеточная передача сигналов, транскрипция и метаболические уровни, которые активируются трансформацией макрофагов по провоспалительному либо по противовоспалительному пути. Такая поляризация макрофагов в современной иммунологии разделяется на классическую воспалительную M1 поляризацию и альтернативную противовоспалительную M2 поляризацию макрофагов. Соотношение M1/M2 макрофагов в процессе воспаления обеспечивает разрешение воспаления на разных стадиях его развития. В обзоре рассмотрены основные механизмы, участвующие в воспалении ЖТ и развитии инсулинорезистентности при СД2, поддерживаемые с участием иммунокомпетентных клеток, M1/M2, а также выделяемых при этом факторов роста и гуморальных факторов иммунитета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: воспаление; сахарный диабет 2 типа; инсулинорезистентность; жировая ткань; макрофаги

SOME MECHANISMS OF INFLAMMATION DEVELOPMENT IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Leyla A. Bochkareva, Ludmila V. Nedosugova*, Nina A. Petunina, Milena E. Telnova, Ekaterina V. Goncharova

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Inflammation plays a key role in the development and progression of type 2 diabetes (T2DM), a disease characterized by peripheral insulin resistance and systemic glucolipotoxicity. The main source of inflammation in the early stages of the disease is visceral adipose tissue (VT). Macrophages are innate immune cells that are present in all peripheral tissues, including VT. Violation of the response of VT (MT) macrophages to changes in the microenvironment underlies aberrant inflammation and the development of local and systemic insulin resistance. The inflammatory activation of macrophages is regulated at several levels: stimulation of cell surface receptors, intracellular signaling, transcription, and metabolic levels. Which are activated by the transformation of macrophages along the pro-inflammatory or anti-inflammatory pathways. Such polarization of macrophages in modern immunology is divided into classical anti-inflammatory M1 polarization and alternative anti-inflammatory M2 polarization of macrophages. The M1 / M2 ratio of macrophages in the process of inflammation ensures the resolution of inflammation at different stages of its development. The review considers the main mechanisms involved in VT inflammation and the development of insulin resistance in T2DM, supported with the participation of immunocompetent cells, M1 / M2, as well as growth factors and humoral immunity factors secreted during this process.

KEYWORDS: inflammation; type 2 diabetes mellitus; insulin resistance; adipose tissue; macrophages

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время имеется множество данных, свидетельствующих о тесной связи между обменом веществ и иммунной системой. Выживание многоклеточных организмов зависит от способности бороться с инфекцией и лечить повреждения, а также от способности накапливать энергию в периоды низкой доступности питательных веществ или высокой потребности в энергии. Поэтому метаболическая и иммунная системы являются одними из самых основных требований в животном мире. Неудивительно, что метаболические и иммунные пути совместно эволюционировали, чтобы быть тесно связан-

ными и взаимозависимыми. Многие гормоны, цитокины, сигнальные белки, факторы транскрипции и биоактивные липиды могут функционировать как метаболически, так и иммунно. Помимо использования одних и тех же клеточных механизмов, метаболическая и иммунная системы также регулируют друг друга. Нормальный воспалительный ответ зависит от метаболической поддержки, а перераспределение энергии, особенно мобилизация накопленного липида, играет важную роль в борьбе с инфекцией во время острой фазы ответа [1]. Подавление воспалительных реакций всегда считалось метаболически защитным процессом, уменьшающим развитие инсулинорезистентности и сахарного диабета 2 типа (СД2). Таким

образом, воспаление рассматривается как решающий фактор в потере толерантности к метаболической дисрегуляции. Инсулинорезистентность печени, жировой ткани (ЖТ) и скелетных мышц стимулирует секрецию инсулина из поджелудочной железы, что поддерживает нормальный уровень гликемии (предиабетическая стадия) [1–3]. Когда эта стадия затягивается и выработка инсулина больше не может удовлетворять потребности тканей в глюкозе, манифестирует явный СД2, способствующий развитию множества осложнений и сопутствующих заболеваний. Первые доказательства связи воспаления с метаболическим здоровьем относятся к 1993 г., когда Hotamisligil G.S. и Spiegelman B. обнаружили повышенную экспрессию провоспалительного цитокинового фактора некроза опухоли альфа (TNF- α) в ЖТ моделей ожирения на грызунах [4]. Нейтрализация TNF- α у крыс с ожирением приводила к значительному увеличению поглощения глюкозы в ответ на инсулин. Это исследование показало, что блокирование одного цитокина может восстановить чувствительность к инсулину. Десять лет спустя макрофаги были идентифицированы как главный источник TNF- α и других провоспалительных молекул IL-6 и iNOS (интерлейкин-6 и индуцибельная NO-синтаза) при ожирении [5]. Более того, при ожирении и развитии инсулинорезистентности макрофаги резко накапливаются в ЖТ. Эти ранние исследования выявили вклад воспаления в нарушение обмена, связанное с инсулинорезистентностью и СД2.

После этих открытий иммунная система привлекла к себе большое внимание как главный регулятор метаболического гомеостаза. Врожденные иммунные клетки, а именно макрофаги, находятся во всех метаболических тканях, которые координируют гомеостаз глюкозы, а именно в ЖТ, печени и поджелудочной железе.

Макрофаги на сегодняшний день являются наиболее изученным и пропорционально многочисленным типом клеток врожденного иммунитета (25% клеток врожденного иммунитета в ЖТ [5], 20–35% непаренхиматозных клеток в печени [6], до 90% иммунных клеток в островках поджелудочной железы [7]).

ПОЛЯРИЗАЦИЯ МАКРОФАГОВ: РЕГУЛЯЦИЯ ОСТРОГО И ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Макрофаги были впервые идентифицированы И.И. Мечниковым как фагоцитарные клетки. Они составляют часть миелоидного клона и способны быстро вызывать неспецифические реакции на широкий спектр патогенов. Фагоцитоз — это клеточный процесс, связанный с врожденным иммунным ответом на патогены, он имеет решающее значение для очистки от «клеточного мусора», восстановления тканей и поддержания тканевого гомеостаза во всем организме. Резидентные в тканях макрофаги развиваются из предшественников в желточном мешке, печени плода и из циркулирующих моноцитов, происходящих из костного мозга [8]. В физиологических условиях макрофаги, находящиеся в тканях, играют ключевую роль в поддержании целостности и гомеостаза своих тканей [9].

Макрофаги быстро реагируют на сигналы окружающей среды и адаптируют свои функции. В настоящее время для описания состояний поляризации макрофагов используется дихотомия: M1 как провоспалительный, или класси-

чески активированный, фенотип против M2 как противовоспалительного, или альтернативно активированного, фенотипа. На сегодняшний день установлена важная роль поляризации макрофагов в развитии метаболических заболеваний [10]. Общее мнение об ожирении состоит в том, что существует дисбаланс в соотношении макрофагов M1/M2, причем «провоспалительные» макрофаги M1 усиливаются по сравнению с «противовоспалительными» макрофагами M2, которые подавляются, что ведет к хроническому воспалению и распространению метаболической дисфункции. Однако появляются новые данные, раскрывающие более сложный сценарий, когда спектр состояний макрофагов выходит за рамки бинарной классификации M1/M2. Воспаление — это фундаментальный биологический процесс, роль которого заключается не только в обеспечении защиты хозяина от патогенов, но также в стимулировании и модулировании восстановления и заживления при повреждении клеток. Во время воспалительного процесса, когда первоначальное повреждение сдерживается, основной задачей является восстановление гомеостаза тканей. Неспособность должным образом устранить воспалительный стимул может привести к стойкой активации иммунной системы, что на самом деле может вызвать повреждение тканей и заболевание. Это имеет особое значение, поскольку хроническое воспаление низкой степени тяжести вовлечено в этиологию атеросклероза, гипертонической болезни, СД2 и даже некоторых видов рака, которые все могут быть связаны с ожирением [11, 12].

ТКАНЕВЫЕ МАКРОФАГИ В МЕТАБОЛИЧЕСКОЙ ФИЗИОЛОГИИ И ПАТОФИЗИОЛОГИИ

Эффективная связь между секретирующими инсулин клетками и тканями-мишенями инсулина (поджелудочной железой, ЖТ, печенью и скелетными мышцами) поддерживает метаболический гомеостаз в ответ на физиологические колебания гликемии или липемии, в ответ на прием пищи или голодание [13, 14]. Инсулинорезистентность представляет собой частичное нарушение связи между этими тканями, при котором ткани-мишени инсулина становятся устойчивыми к передаче сигналов инсулина, несмотря на первоначальную компенсацию со стороны поджелудочной железы. СД2 представляет собой стадию полного или почти полного нарушения связи, когда выработка инсулина больше не удовлетворяет потребности организма в регуляции гликемии. Каждая из этих тканей имеет свою специализированную нишу макрофагов для поддержания важных физиологических функций, целостности тканей, и, что более важно, количество макрофагов в ткани подвергается адаптации на каждом этапе развития СД2 [15]. Было показано, что тканевые макрофаги являются чрезвычайно мощными медиаторами передачи сигналов инсулина, чувствительности и резистентности

С точки зрения иммунного ответа, интеграция между макрофагами и адипоцитами имеет смысл, учитывая, что оба типа клеток участвуют во врожденном иммунном ответе: макрофаги играют роль иммунных клеток, убивая патогены и секретируя воспалительные цитокины и хемокины; а адипоциты высвобождают липиды, которые могут модулировать воспалительное состояние или участвовать в нейтрализации патогенов. Хотя еще не-

известно, привлекаются ли макрофаги к ЖТ при других воспалительных состояниях, возможно, накопление макрофагов в ЖТ является признаком не только ожирения, но и других воспалительных состояний.

Как обсуждалось выше, ожирение связано с состоянием хронического воспаления слабой степени, особенно в белой ЖТ. И воспалительные цитокины и/или жирные кислоты опосредуют резистентность к инсулину. Как стрессы ожирения проявляются внутри клеток? В последние годы стало много известно о внутриклеточных сигнальных путях, активируемых воспалительными и стрессовыми реакциями, и о том, как эти пути пересекаются и ингибируют передачу сигналов инсулина.

Инсулин воздействует на клетки путем связывания с его рецептором на поверхности инсулинчувствительных клеток. Стимулированный инсулиновый рецептор фосфорилирует сам себя и несколько субстратов, включая члены семейства субстратов инсулинового рецептора (IRS), таким образом иницируя события передачи сигналов [16]. Ингибирование передачи сигналов ниже рецептора инсулина является основным механизмом, посредством которого воспалительная передача сигналов приводит к инсулинорезистентности. Воздействие на клетки TNF- α или повышенных уровней свободных жирных кислот стимулирует ингибирующее фосфорилирование сериновых остатков IRS-1. Это фосфорилирование снижает как фосфорилирование тирозина IRS-1 в ответ на инсулин, так и способность IRS-1 связываться с рецептором инсулина и тем самым ингибирует передачу сигналов «вниз по течению» и действие инсулина [17].

Воспалительные сигнальные пути также могут активироваться метаболическими стрессами, возникающими внутри клетки, а также внеклеточными сигнальными молекулами. Было продемонстрировано, что ожирение перегружает функциональные возможности эндоплазматического ретикулума (ER) и стресс ER приводит к активации воспалительных сигнальных путей, таким образом способствуя резистентности к инсулину [18].

Кроме того, усиление метаболизма глюкозы может привести к увеличению митохондриальной продукции АФК (активных форм кислорода). Продукция АФК повышена при ожирении, что вызывает усиленную активацию воспалительных путей [19].

Поскольку макрофаги являются центральными медиаторами воспаления, было проведено множество исследований, направленных на расшифровку механизмов, контролирующих воспалительную поляризацию и резистентность к инсулину в микросреде. Существует множество уровней регуляции, от рецепторов клеточной поверхности до ядерных рецепторов, факторов транскрипции и их ко-регуляторов [15]. Многочисленные уровни сложности сходятся в активации двух основных воспалительных путей: JNKs (N-терминальные киназы c-Jun) и NF κ B (ядерный фактор, усиливающий легкую цепь каппа активированных В-клеток). Эти два пути активны и оказывают свое влияние как на адипоциты, так и на макрофаги. Некоторые серин-/треонинкиназы активируются воспалительными или стрессовыми стимулами и способствуют ингибированию передачи сигналов инсулина, включая JNK, ингибитор киназы NF- κ B (IKK) и PKC- θ (протеин киназы C- θ) [20]. Опять же, активация этих киназ при ожирении подчеркивает перекрытие ме-

таболических и иммунных путей; это те же киназы, в частности IKK и JNK, которые активируются во врожденном иммунном ответе с помощью передачи сигналов Toll-подобного рецептора (TLR) в ответ на LPS (липополисахарид), пептидогликан, двухцепочечную РНК и другие микробные продукты [21]. Следовательно, вероятно, что компоненты сигнальных путей TLR также будут проявлять сильную метаболическую активность.

МАКРОФАГИ ОСТРОВКОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Островки поджелудочной железы, расположенные в экзокринной части поджелудочной железы, являются микроорганеллами, необходимыми для системного гомеостаза глюкозы. β -клетки образуют большую часть островка и реагируют на глюкозу в течение нескольких секунд, секретируя соответствующее количество инсулина, необходимого для оптимального энергоснабжения чувствительных к инсулину тканей. Врожденные иммунные клетки также являются частью островка поджелудочной железы. В стабильном состоянии макрофаги являются основными клетками врожденного иммунитета как у мышей, так и у людей [8, 22, 23]. Спустя более 20 лет после их открытия фенотип островковых макрофагов остается неясным. В отличие от макрофагов ЖТ (МЖТ) и макрофагов печени, островковые макрофаги не придерживаются парадигмы поляризации M2 против M1, связанной с метаболической защитой и дисфункцией соответственно. Действительно, маркеры M1 — CD11c (трансмембранный белок типа I) и MHC-II (главный комплекс гистосовместимости) конститутивно экспрессируются макрофагами в здоровых островках, они также высоко экспрессируют IL-1 β , TNF- α и провоспалительный фактор транскрипции, фактор регуляции интерферона-5 (IRF-5) [10, 19, 24]. Более того, они не экспрессируют маркеры M2 (CD206), в отличие от стромальных макрофагов экзокринной части поджелудочной железы [19].

Роль макрофагов в гомеостазе островков только начинает привлекать внимание. Визуализация островков *in situ* показала, что макрофаги находятся в тесном контакте как с β -клетками, так и с сосудистой сетью у мышей [25]. Островковые макрофаги контролируют секрецию инсулина β -клетками в ответ на глюкозу, обнаруживая эндогенный аденозинтрифосфат (АТФ), который высвобождается совместно с инсулином [26]. В свою очередь, макрофаги также могут напрямую провоцировать или усиливать секрецию инсулина за счет выработки таких факторов, как ретиноевая кислота [8]. Интересно, что по сравнению с любой другой тканью β -клетки обладают самой высокой экспрессией сигнального рецептора-1 IL-1 (IL-1R1), что убедительно указывает на физиологическую роль IL-1 β (интерлейкин-1 β) в функции β -клеток [27]. Хорошо известно, что острое, но не хроническое воздействие IL-1 β стимулирует секрецию инсулина у мышей и людей [28]. Основные механизмы остаются неясными, но могут включать увеличение стыковки гранул инсулина с плазматической мембраной, что способствует усилению экзоцитоза [28]. Два исследования подтверждают эту гипотезу на трансгенных мышах. Нацеленная на β -клетки делеция IL-1R1 нарушает периферическую толерантность к глюкозе за счет снижения индуцированной глюкозой секреции инсулина [29].

В других исследованиях сообщается, что прием пищи вызывает физиологический рост циркулирующего IL-1 β , усиливая постпрандиальную секрецию инсулина [30]. Секреция IL-1 β была приписана перитонеальным макрофагам, отвечающим на метаболизм глюкозы и бактериальные продукты, высвобожденный IL-1 β , в свою очередь, действует на β -клетки [30]. Не исключено, что островковые макрофаги могут также продуцировать IL-1 β после приема пищи, действительно, эти макрофаги могут быть основным источником IL-1 β в микросреде островков. Взятые вместе, эти факты показывают, что физиологические уровни IL-1 β играют решающую роль в усилении секреции инсулина.

При ожирении требуется повышенная выработка инсулина для поддержания нормального уровня глюкозы в крови. В результате количество β -клеток и размер островков увеличиваются, в основном за счет локальной пролиферации уже существующих β -клеток. При этом макрофаги медленно накапливаются и могут играть важную роль в адаптации β -клеток к раннему увеличению веса и развитию инсулинорезистентности. В этом контексте островковые макрофаги могут лицензировать увеличение массы β -клеток и необходимый ангиогенез в течение первых недель диеты с высоким содержанием жиров и в начале островковой адаптации молодых мышей Db/Db. Действительно, мыши с истощением макрофагов показали более низкую скорость репликации β -клеток, снижение секреции инсулина и нарушение толерантности к глюкозе по сравнению с контролем [31]. Стимуляция пролиферации β -клеток островковыми макрофагами может быть опосредована сигнальным путем рецептора тромбоцитарного фактора роста (PDGF-R) [32].

Когда ожирение становится хроническим, секреция инсулина в конечном итоге больше не компенсирует повышенную потребность в инсулине, что приводит к гипергликемии и СД2. Эта недостаточность β -клеток связана с локальным воспалением островков и выработкой воспалительных эффекторов (IL-1 β , TNF- α , CCL-2 (CCL-2 — цитокин из группы CC-хемокинов)) [31–33]. Этот феномен связан с увеличением количества макрофагов в островке у грызунов, вызванном диетой, или генетически страдающих ожирением, а также у пациентов с СД2 [33–35].

Еще одним источником воспалительных факторов, которые могут участвовать в воспалении островков, являются сами эндокринные клетки, включая β -клетки. Действительно, секвенирование РНК островковых клеток от пациентов с СД2 выявило воспалительную сигнатуру, связанную с дисфункцией β -клеток, по сравнению с островковыми клетками здорового контроля, этот результат был приписан не только иммунным, но и эндокринным клеткам, подпитывающим местное воспаление [33, 34]. Эти несколько противоречивые результаты предполагают, что островковые макрофаги являются не единственной причиной островкового воспаления при ожирении. Требуются дополнительные исследования, чтобы полностью определить их фенотипы и изучить роль, которую могут играть другие клетки врожденного иммунитета, такие как врожденные лимфоидные клетки (ILC), и их потенциальную роль в регулировании секреции инсулина и увеличения массы β -клеток [8].

ИНИЦИИРОВАНИЕ И ПОДДЕРЖАНИЕ ПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

Определение внеклеточных, метаболических и молекулярных сигналов, связанных с поляризацией макрофагов при метаболическом воспалении и инсулинорезистентности, является областью активных исследований. Кандидаты в «метаболические» иммуногены включают липиды, гипоксию, гибель клеток и стресс [35].

90% макрофагов окружают мертвые адипоциты в жировых депо мышей с генетическим ожирением [35], что позволяет предположить, что мертвые адипоциты являются источниками ассоциированных с повреждением молекулярных паттернов, которые приводят к образованию CLS и/или накоплению МЖТ. Ожирение ЖТ также характеризуется областями гипоксии и экспрессией генов, связанных с гипоксией, включая HIF-1 α (фактор-1, индуцируемый гипоксией). Этот фактор транскрипции также способствует провоспалительной способности МЖТ в контексте ожирения [36]. Кроме того, продукты липолиза и, в более общем смысле, липиды, уровни циркуляции которых повышены при ожирении, являются чрезвычайно привлекательными кандидатами для индукции воспалительной реакции в макрофагах. Было показано, что TLR-4 (толл-подобные рецепторы) активируются пищевыми жирными кислотами в макрофагах, вызывая провоспалительные сигнальные пути [37]. Макрофаги могут активироваться липидами, богатыми триглицеридами, такими как пальмитат или липопротеиды очень низкой плотности (ЛПОНП), которые повышают внутриклеточные уровни церамидов и усиливают провоспалительную реакцию [38]. Активация этих механизмов индуцирует опосредованное каспазой-1 расщепление про-IL-1 β и про-IL-18 до их активных форм. Важно отметить, что секреция IL-1 β сама по себе связана с инсулинорезистентностью. IL-1 β предотвращает передачу сигналов инсулина через TNF- α -зависимые и TNF- α -независимые механизмы. Эта провоспалительная среда способствует выработке провоспалительных цитокинов, рекрутирующих моноциты и другие иммунные клетки, которые поддерживают хроническое воспаление слабой степени.

Провоспалительные цитокины являются ключевыми участниками нарушения передачи сигналов инсулина, ведущих к инсулинорезистентности [39]. Они действуют через паракринные механизмы на чувствительные к инсулину клетки, такие как адипоциты. Физиологически при связывании инсулина с его рецептором фосфорилирование тирозиновых остатков субстрата рецептора инсулина-1 (IRS-1) активирует внутриклеточные сигнальные пути, опосредующие действие инсулина [40].

В контексте метаболического воспаления JNK-1 и IKK способны вмешиваться в передачу сигналов инсулина путем фосфорилирования ингибирующих остатков серина/треонина IRS-1. Следовательно, передача сигналов инсулина нарушается [40]. Аналогичные пути с участием JNK-1 и IKK могут быть активированы посредством связывания жирных кислот с TLR. Более того, IL-1 β , который также передает сигналы через IKK β и NF κ B, способствует инсулинорезистентности, подавляя экспрессию IRS-1 как на транскрипционном, так и на посттранскрипционном уровнях [41]. Интересно, что передача сигналов IL-6 (интерлейкин-6) подавляет чувствительность к инсулину

посредством различных механизмов, включающих путь JAK-STAT (преобразователь сигналов янус-киназы и активатор транскрипции), который контролирует транскрипцию его собственного супрессора, известного как супрессор передачи сигналов цитокинов (SOCS), особенно SOCS3. Высокие уровни циркулирующего IL-6 вызывают повышенную экспрессию SOCS3, который физически взаимодействует с остатками, фосфорилированными тирозином, и, следовательно, ингибирует связывание IRS-1 с рецептором инсулина [42].

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ПОЛЯРИЗАЦИИ МАКРОФАГОВ

Как и любая другая клетка, макрофаги имеют свои собственные метаболические потребности и зависят от тех же хорошо изученных биоэнергетических путей, что и неиммунные клетки; эти пути в целом подразделяются на гликолитические и митохондриальные. В дополнение к провоспалительной передаче сигналов и контролю транскрипции клеточный метаболизм получает признание ключевой роли, которую он играет в терминальной дифференцировке макрофагов. Мобилизация метаболических путей не только производит энергию, но также определяет величину эффекторной функции макрофагов [43]. Ранние исследования иммунометаболизма охарактеризовали фундаментальные механизмы, обеспечивающие функцию макрофагов в модельных системах с каноническими активаторами. Такие фундаментальные исследования позволили четко связать биоэнергетические профили с состояниями поляризации. Повышенная гликолитическая активность провоспалительных макрофагов наблюдалась несколько десятилетий назад [44], но механизмы, лежащие в основе этого процесса, и его физиологическое значение были описаны только недавно. Это характерный метаболический ответ поляризации макрофагов в сторону фенотипа M. Гликолиз соответствует метаболическому пути, отвечающему за превращение глюкозы в пируват посредством 10 последовательных реакций, катализируемых ферментами. Этот путь приводит к производству АТФ и никотинамид-адениндинуклеотида (НАДН).

Гликолиз способствует провоспалительной дифференцировке, что позволяет эффективно уничтожать бактерии [45] и секрецию провоспалительных медиаторов. Экспериментальное ингибирование гликолиза с помощью 2-дезоксиглюкозы (2-DG) ограничивает провоспалительный ответ макрофагов на LPS (липополисахарид) [46].

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ АДАПТАЦИЯ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МАКРОФАГОВ

Митохондриальное дыхание доминирует в поляризованном состоянии M2. Макрофаги M2 характеризуются интактным, полностью функциональным циклом трикарбоновых кислот (ТКА) и усиленным ОХРНОС (окислительным фосфорилированием). Окисление жирных кислот (FAO) и митохондриальный биогенез увеличиваются в зависимости от PPAR- γ -coactivator-1 β (PGC-1 β). Поскольку FAO является основным источником субстратов окислительного фосфорилирования, подпитываемого гликолизом, для поддержания дифференцировки фенотипа M2 не требуется стимуляции гликолиза [47].

Молекулярные механизмы, связывающие метаболические адаптации макрофагов M2 с их функциями в тканевом гомеостазе, остаются в значительной степени неизученными.

Синтез липидов, опосредованный LXR (печеночным X-рецептором), играет центральную роль в эффекторной функции M2 и разрешении воспаления [48]. При провоспалительной активации LXR-зависимый липогенез подавляется. LXR, являющийся пролипогенным ядерным рецептором и фактором транскрипции, позже задействует главный регулятор липогенеза, SREBP1 (белок, связывающий регуляторный элемент стерола), чтобы опосредовать производство противовоспалительных липидов (например, эйкозаноидов, резольвинов) [49].

TLR-ЗАВИСИМОЕ ВОСПАЛЕНИЕ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА

TLR (толл-подобные рецепторы) представляют собой высококонсервативные трансмембранные рецепторы, экспрессируемые в макрофагах и на них. Их сохранение объясняется эволюционным требованием распознавать структурно консервативные молекулы и патогены [50]. Каждый TLR, от TLR1 до TLR13, распознает специфические лиганды от LPS до нуклеиновых кислот, вирусных частиц и хитина. Помимо своей канонической роли в защите хозяина, несколько TLR вовлечены в метаболическое воспаление и инсулинорезистентность [51]. В этом свете TLR распознают не только инфекционные патогены (через PAMP — патоген-ассоциированный молекулярный паттерн), но также метаболические стрессоры или DAMP (ассоциированный с повреждением молекулярный паттерн), связанные со стерильным воспалением и глюколипотоксичностью.

Основными TLR, участвующими в диабетогенезе, являются TLR2 и TLR4. Включение этих двух TLR вызывает хроническое воспаление и резистентность к инсулину из-за прямого вмешательства в передачу сигналов инсулина [52]. Скоординированное действие TLR, адаптерных белков и киназ приводит к устойчивой активации трех основных транскрипционных программ, возглавляемых IRF, AP-1, NF κ B и JAK-STAT.

ФАКТОРЫ РЕГУЛЯЦИИ ИНТЕРФЕРОНА

Регуляторные факторы интерферона (IRF) известны своим контролем над врожденным иммунитетом и передачей сигналов интерферона 1 типа. IRF, также являясь частью передачи сигналов JAK-STAT, отвечают на ряд DAMP и PAMP, опосредуют стерильное воспаление (метаболическое и аутоиммунное), а также активны в неиммунных клетках (например, адипоцитах) [53].

IRF1–5 и IRF9 контролируют дифференцировку и поляризацию макрофагов в ответ на лиганды PRR, IRF3, -4 и -5, как сообщается, играют роль в метаболическом воспалении [53].

При СД2 IRF5 способствует активации макрофагов и снижению метаболизма как в ЖТ, так и в печени. В отличие от IRF3 и IRF5, IRF4 способствует поляризации макрофага M2 и разрешению воспаления [54]. Соответственно, ухудшается метаболический фенотип, наблюдаемый у мышей с дефицитом IRF4. Миелоидный дефицит IRF4 приводит к повышенной инсулинорезистентности и воспалению ЖТ по сравнению с IRF4-компетентными мышами.

ЯДЕРНЫЙ ФАКТОР-KB

NF-κB представляет собой фактор транскрипции, который продвигает M1 поляризацию, он реагирует на различные стресс-сигналы, включая цитокины, механизмы редокс-регуляции, окисленные липиды, бактериальные или вирусные антигены [55]. Нарушение регуляции передачи сигналов NF-κB происходит при ряде воспалительных состояний, включая СД2. NF-κB высоко экспрессируется в МЖТ при их дифференцировке M1/ММЕ и на протяжении всего развития инсулинорезистентности. Кроме того, цитокины, выделяемые макрофагами M1/ММЕ, образуют амплифицирующую петлю, которая привлекает и поляризует другие лейкоциты в месте воспаления.

РЕЦЕПТОРЫ, АКТИВИРУЕМЫЕ ПРОЛИФЕРАТОРОМ ПЕРОКСИСОМ (PPAR)

PPARα, -γ и -δ/β экспрессируются на разных уровнях в разных тканях и различаются на разных стадиях развития. Самый высокий уровень экспрессии наблюдается в печени, скелетных и сердечных мышцах, а также в селезенке. PPAR участвуют в клеточном метаболизме, дифференцировке, развитии и в последнее время стали ключевыми регуляторами воспаления.

В макрофагах M1 PPAR-α подавляет экспрессию провоспалительных медиаторов путем негативной регуляции AP-1 и NF-κB. В нескольких исследованиях сообщается о положительных эффектах активации PPAR-α при СД2 и его осложнениях. Агонисты PPAR-α применялись у пациентов с СД2, они полезны при атеросклерозе за счет ингибирования образования пенистых клеток и воспалительной передачи сигналов. Благоприятные эффекты опосредуются нарушением взаимодействий c-Fos и c-Jun и ограничением накопления липидов за счет подавления белка транспорта жирных кислот (FATP)-1 [56].

PPAR-β/-δ также действует на метаболизм макрофагов, регулируя отток липидов, катаболизм жирных кислот и бета-окисление. В патогенезе СД2 PPAR-β/-δ играют защитную роль, контролируя инфильтрацию макрофагов в жировой ткани и печени и способствуя иммунной толерантности (поляризация M2) в МЖТ.

PPAR-γ играет важную роль в физиологии жировой ткани, дифференцировке и созревании адипоцитов [57]. Из двух известных изоформ PPAR-γ1 экспрессируется в макрофагах и адипоцитах, тогда как PPAR-γ2 ограничивается. PPAR-γ1 усиливает дифференцировку моноцитов в макрофагах M2 и является ингибитором воспалительной поляризации, подавляя экспрессию MMP9, IL-6, TNF-α и IL-1β. При моделировании *in vitro* и *ex vivo* PPAR-γ ингибирует передачу сигналов M1, связанных со стимуляцией LPS+IFNγ, включая iNOS, COX-2 и IL-12 [58].

Повышение активности PPAR-γ с помощью тиазолидиндионов (TZD) улучшает метаболический фенотип при ожирении, вызванном диетой. Интересно, что сообщения о сверхэкспрессии PPAR-γ демонстрируют, что PPAR-γ зрелых адипоцитов фактически является основным компонентом, повышающим чувствительность к инсулину (фенотип сверхэкспрессии сопоставим с лечением TZD) [59]. При избыточной экспрессии PPAR-γ в макрофагах при ожирении, вызванном диетой, практически отсутствуют

положительные эффекты. Такие исследования избыточной/недостаточной экспрессии показывают расходящиеся функции PPAR-γ. Необходима дальнейшая механистическая работа, чтобы точно охарактеризовать роли и регуляцию этого ядерного рецептора и его различных изоформ в разных типах клеток и микроокружении.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние десятилетия были достигнуты важные успехи, характеризующие роль тканевых макрофагов в развитии инсулинорезистентности. Действительно, в настоящее время макрофаги рассматриваются как центральные действующие факторы в поддержании гомеостаза тканевой и организменной в ответ на повседневные проблемы временного переизбытка или недоедания; от воспалительных сигналов, необходимых для секреции инсулина, до хозяйственных функций, которые они играют в буферизации липолиза ЖТ и невоспалительной передаче сигналов при неалкогольной жировой болезни печени.

Несмотря на неизменно сильные ассоциации и механистические связи между воспалением и инсулинорезистентностью, успешных трансляционных достижений было относительно немного. Современные противодиабетические методы лечения направлены на нормализацию гликемии с помощью различных механизмов и, как было показано, также сдерживают системное воспаление (например, TZD, ингибиторы DPP-4, RA GLP-1). Такие положительные эффекты связывают улучшение воспалительного профиля с улучшением метаболических реакций. Учитывая неопровержимые доказательства того, что поляризация макрофагов является центральной в патологии СД2, несколько клинических испытаний направлены на воспаление при СД2.

На сегодняшний день противовоспалительные стратегии в клинических испытаниях направлены на цитокины с нейтрализующими антителами (например, анти-TNF, анти-IL1) или применяют агенты с неохарактеризованными механизмами (например, хлорохин, диацереин). Исследования этих препаратов были многообещающими, улучшая чувствительность к инсулину, секрецию или уровень глюкозы в крови натощак [60]. Основными препятствиями для их повседневного применения являются отсутствие долгосрочных исследований для оценки эффективности и безопасности.

В фундаментальных исследованиях все большее внимание уделяется более ранним стадиям течения болезни, где описываются механизмы, которые могут отсрочить или свести на нет естественное течение СД2 и вскоре послужат основой для новых терапевтических целей. Разработка низкомолекулярных ингибиторов или антисмысловых олигонуклеотидов становится все более привлекательной с точки зрения воздействия на эпигенетические или транскрипционные пути и приобретает все большую ценность для сообщества клинических исследований. Точно так же поиск метаболических иммуногенов или характеристика циркулирующих популяций иммунных клеток позволит разработать прогностические биомаркеры предрасположенности к заболеванию или индикаторы риска прогрессирования заболевания после того, как будет установлена инсулинорезистентность.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

Участие авторов. Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А.,

Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. — концепция и дизайн исследования, подбор литературы; Недосугова Л.В. — написание статьи; Петунина Н.А. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Shimobayashi M, Albert V, Woelnerhanssen B, et al. Insulin resistance causes inflammation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2018;128:1538-1550. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI96139>
- Johnson AM, Olefsky JM. The origins and drivers of insulin resistance. *Cell*. 2013;152:673-684. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.01.041>
- Wu H, Ballantyne CM. Skeletal muscle inflammation and insulin resistance in obesity. *J Clin Invest*. 2017;127:43-54. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI88880>
- Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91. doi: <https://doi.org/10.1126/science.7678183>
- Weisberg SP, McCann D, Desai M, et al. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest*. 2003;112:1796-1808. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI200319246>
- Dong X, Liu J, Xu Y, Cao H. Role of macrophages in experimental liver injury and repair in mice. *Exp Ther Med*. 2019;17:3835-3847. doi: <https://doi.org/10.3892/etm.2019.7450>
- Jaitin DA, Adlung L, Thaiss CA, et al. Lipid-associated macrophages control metabolic homeostasis in a Trem2-dependent manner. *Cell*. 2019;178:686-698. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.05.054>
- Dalmas E, Lehmann FM, Dror E, et al. Interleukin-33-activated islet-resident innate lymphoid cells promote insulin secretion through myeloid cell retinoic acid production. *Immunity*. 2017;47:928-942. doi: <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2017.10.015>
- Perdiguer EG, Geissmann F. The development and maintenance of resident macrophages. *Nat Immunol*. 2016;17:2-8. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3341>
- Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep*. 2014;6:13. doi: <https://doi.org/10.12703/P6-13>
- Noto H, Goto A, Tsujimoto T, et al. Latest insights into the risk of cancer in diabetes. *J Diabetes Investig*. 2013;4(3):225-232. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12068>
- Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med*. 2012;18(3):363-374. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.2627>
- Castoldi A, Naffah de Souza C, Câmara NOS, Moraes-Vieira PM. The Macrophage Switch in Obesity Development. *Front Immunol*. 2016;6:637. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00637>
- Coats BR, Schoenfelt KQ, Barbosa-Lorenzi VC, et al. Metabolically Activated Adipose Tissue Macrophages Perform Detrimental and Beneficial Functions during Diet-Induced Obesity. *Cell Rep*. 2017;20(13):3149-3161. doi: <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2017.08.096>
- Drareni K, Gautier J-F, Venteclaf N, Alzaid F. Transcriptional control of macrophage polarisation in type 2 diabetes. *Semin Immunopathol*. 2019;41(4):515-529. doi: <https://doi.org/10.1007/s00281-019-00748-1>
- Saltiel AR, Pessin JE. Insulin signaling pathways in time and space. *Trends Cell Biol*. 2002;12(2):65-71. doi: [https://doi.org/10.1016/S0962-8924\(01\)02207-3](https://doi.org/10.1016/S0962-8924(01)02207-3)
- Aguirre V, Werner ED, Giraud J, et al. Phosphorylation of Ser307 in Insulin Receptor Substrate-1 Blocks Interactions with the Insulin Receptor and Inhibits Insulin Action. *J Biol Chem*. 2002;277(2):1531-1537. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M101521200>
- Ozawa K, Miyazaki M, Matsuhsa M, et al. The Endoplasmic Reticulum Chaperone Improves Insulin Resistance in Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2005;54(3):657-663. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.3.657>
- Lin Y, Berg AH, Iyengar P, et al. The Hyperglycemia-induced Inflammatory Response in Adipocytes. *J Biol Chem*. 2005;280(6):4617-4626. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M411863200>
- Haeusler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19:31-44. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
- Takeda K. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*. 2004;17(1):1-14. doi: <https://doi.org/10.1093/intimm/dxh186>
- Calderon B, Carrero JA, Ferris ST, et al. The pancreas anatomy conditions the origin and properties of resident macrophages. *J Exp Med*. 2015;212:1497-1512. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.20150496>
- Banaei-Bouchareb L, Gouon-Evans V, Samara-Boustani D, et al. Insulin cell mass is altered in Csf1op/Csf1op macrophage-deficient mice. *J Leukoc Biol*. 2004;76:359-367. doi: <https://doi.org/10.1189/jlb.1103591>
- Carrero JA, McCarthy DP, Ferris ST, et al. Resident macrophages of pancreatic islets have a seminal role in the initiation of autoimmune diabetes of NOD mice. *Proc Natl Acad Sci*. 2017;114(48):E10418-E10427. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1713543114>
- Unanue ER. The resident macrophages in murine pancreatic islets are constantly probing their local environment, capturing beta cell granules and blood particles. *Diabetologia*. 2018;61:1374-1383. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4592-4>
- Weitz JR, Makhmutova M, Almaca J, et al. Mouse pancreatic islet macrophages use locally released ATP to monitor beta cell activity. *Diabetologia*. 2018;61:182-192. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4416-y>
- Benner C, van der Meulen T, Caceres E, et al. The transcriptional landscape of mouse beta cells compared to human beta cells reveals notable species differences in long non-coding RNA and protein-coding gene expression. *BMC Genomics*. 2014;15:620. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2164-15-620>
- Hajmrlc C, Smith N, Spigelman AF, et al. Interleukin-1 signaling contributes to acute islet compensation. *JCI Insight*. 2016;1(4). doi: <https://doi.org/10.1172/jci.insight.86055>
- Burke SJ, Batdorf HM, Burk DH, et al. Pancreatic deletion of the interleukin-1 receptor disrupts whole body glucose homeostasis and promotes islet β -cell de-differentiation. *Mol Metab*. 2018;14(6):95-107. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.06.003>
- Dror E, Dalmas E, Meier DT, et al. Postprandial macrophage-derived IL-1 β stimulates insulin, and both synergistically promote glucose disposal and inflammation. *Nat Immunol*. 2017;18(3):283-292. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3659>
- Chittezhath M, Gunaseelan D, Zheng X, et al. Islet macrophages are associated with islet vascular remodeling and compensatory hyperinsulinemia during diabetes. *Am J Physiol Metab*. 2019;317(6):E1108-E1120. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00248.2019>
- Ying W, Lee YS, Dong Y, et al. Expansion of islet-resident macrophages leads to inflammation affecting beta cell proliferation and function in obesity. *Cell Metab*. 2019;29:457-474. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.12.003>
- Seegerstolpe A, Palasantza A, Eliasson P, et al. Single-cell transcriptome profiling of human pancreatic islets in health and Type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2016;24:593-607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.08.020>
- Mahdi T, Hanzelmann S, Salehi A, et al. Secreted frizzled-related protein 4 reduces insulin secretion and is overexpressed in type 2 diabetes. *Cell Metab*. 2012;16:625-633. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2012.10.009>
- Rausch ME, Weisberg S, Vardhana P, et al. Obesity in C57BL/6J mice is characterized by adipose tissue hypoxia and cytotoxic T-cell infiltration. *Int J Obes*. 2008;32:451-463. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803744>

36. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia*. 2016;59:879-894. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3904-98437>
37. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, et al. TLR4 links innate immunity and fatty acid-induced insulin resistance. *J Clin Invest*. 2006;116:3015-3025. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI28898>
38. Shin KC, Hwang I, Choe SS, et al. Macrophage VLDLR mediates obesity-induced insulin resistance with adipose tissue inflammation. *Nat Commun*. 2017;8:1087. doi: <https://doi.org/10.1038/s41467-017-01232-w>
39. Hotamisligil GS, Peraldi P, Budavari A, et al. IRS-1-mediated inhibition of insulin receptor tyrosine kinase activity in TNF-alpha- and obesity-induced insulin resistance. *Science*. 1996;271:665-668. doi: <https://doi.org/10.1126/science.271.5249.665>
40. Haessler RA, McGraw TE, Accili D. Biochemical and cellular properties of insulin receptor signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2018;19:31-44. doi: <https://doi.org/10.1038/nrm.2017.89>
41. Jager J, Gremeaux T, Cormont M, et al. Interleukin-1beta-induced insulin resistance in adipocytes through downregulation of insulin receptor substrate-1 expression. *Endocrinology*. 2007;148:241-251. doi: <https://doi.org/10.1210/en.2006-0692>
42. Wunderlich CM, Hövelmeyer N, Wunderlich FT. Mechanisms of chronic JAK-STAT3-SOCS3 signaling in obesity. *JAK-STAT*. 2013;2(2):e23878. doi: <https://doi.org/10.4161/jkst.23878>
43. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016;16:553-565. doi: <https://doi.org/10.1038/nri.2016.70>
44. Oren R, Farnham AE, Saito K, et al. Metabolic patterns in three types of phagocytizing cells. *J Cell Biol*. 1963;17:487-501. doi: <https://doi.org/10.1083/jcb.17.3.487>
45. Pavlou S, Wang L, Xu H, et al. Higher phagocytic activity of thioglycollate-elicited peritoneal macrophages is related to metabolic status of the cells. *J Inflamm*. 2017;14:4. doi: <https://doi.org/10.1186/s12950-017-0151-x>
46. Kellett DN. 2-Deoxyglucose and inflammation. *J Pharm Pharmacol*. 1966;18:199-200. doi: <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1966.tb07853.x>
47. Wang F, Zhang S, Vuckovic I, et al. Glycolytic stimulation is not a requirement for M2 macrophage differentiation. *Cell Metab*. 2018;28:463-475.e4. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2018.08.012>
48. Schulman IG. Liver X receptors link lipid metabolism and inflammation. *FEBS Lett*. 2017;591:2978-2991. doi: <https://doi.org/10.1002/1873-3468.12702>
49. Oishi Y, Spann NJ, Link VM, et al. SREBP1 contributes to resolution of pro-inflammatory TLR4 signaling by reprogramming fatty acid metabolism. *Cell Metab*. 2017;25:412-427. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2016.11.009>
50. Brennan JJ, Gilmore TD. Evolutionary origins of toll-like receptor signaling. *Mol Biol Evol*. 2018;35:1576-1587. doi: <https://doi.org/10.1093/molbev/msy050>
51. ErmisKaraali Z, Candan G, Aktuglu MB, et al. Toll-likereceptor2 (TLR-2) gene polymorphisms in type 2 diabetes mellitus. *J Cell*. 2019;20:559-563. doi: <https://doi.org/10.22074/cellj.2019.5540>
52. Gupta S, Maratha A, Siednienko J, et al. Analysis of inflammatory cytokine and TLR expression levels in Type 2 Diabetes with complications. *Sci Rep*. 2017;7(1):7633. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-07230-8>
53. Zhao GN, Jiang DS, Li H. Interferon regulatory factors: at the crossroads of immunity, metabolism, and disease. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852:365-378. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.04.030>
54. Günthner R, Anders H-J. Interferon-Regulatory Factors Determine Macrophage Phenotype Polarization. *Mediators Inflamm*. 2013;2013:1-8. doi: <https://doi.org/10.1155/2013/731023>
55. Bandarra D, Rocha S. NF-kappa B and HIF crosstalk in immune responses. *FEBS J*. 2016;283:413-424. doi: <https://doi.org/10.1111/febs.13578>
56. Ye G, Gao H, Wang Z, et al. PPARalpha and PPAR gamma activation attenuates total free fatty acid and triglyceride accumulation in macrophages via the inhibition of Fatp1 expression. *Cell Death Dis*. 2019;10:39. doi: <https://doi.org/10.1038/s41419-018-1135-3164>
57. Lamichane S, Dahal Lamichane B, Kwon S-M. Pivotal Roles of Peroxisome Proliferator-Activated Receptors (PPARs) and Their Signal Cascade for Cellular and Whole-Body Energy Homeostasis. *Int J Mol Sci*. 2018;19(4):949. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms19040949>
58. Welch JS, Ricote M, Akiyama TE, et al. PPAR gamma and PPAR delta negatively regulate specific subsets of lipopolysaccharide and IFN-gamma target genes in macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100:6712-6717. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.1031789100>
59. Sugii S, Olson P, Sears DD, et al. PPARgamma activation in adipocytes is sufficient for systemic insulin sensitization. *Proc Natl Acad Sci*. 2009;106(52):22504-22509. doi: <https://doi.org/10.1073/pnas.0912487106>
60. Pollack RM, Donath MY, LeRoith D, Leibowitz G. Anti-inflammatory Agents in the Treatment of Diabetes and Its Vascular Complications. *Diabetes Care*. 2016;39(S2):S244-S252. doi: <https://doi.org/10.2337/dcS15-3015>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Недосугова Людмила Викторовна**, д.м.н., профессор [**Ludmila V. Nedosugova**, MD, PhD, Professor]; адрес: Россия, 119991, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2 [address: 8/2 Trubetskaya, 119991 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6823-2487>; eLibrary SPIN: 1853-0215; e-mail: profmila@mail.ru

Петунина Нина Александровна, д.м.н., профессор, член-корр. РАН [**Nina A. Petunina**, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9390-1200>; eLibrary SPIN: 9784-3616; e-mail: napetunina@mail.ru

Бочкарева Лейла Азимовна, аспирант [**Leyla A. Bochkareva**, MD, PhD student]; e-mail: lejlan@mail.ru

Тельнова Милена Эдуардовна, к.м.н., доцент [**Milena E. Telnova**, MD, PhD, associate Professor]; eLibrary SPIN: 1007-4617;
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8007-9721>; e-mail: milena.telnova@mail.ru

Гончарова Екатерина Валерьевна, к.м.н., доцент [**Ekaterina V. Goncharova**, MD, PhD, associate Professor];
eLibrary SPIN: 7148-4669; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7025-8427>; e-mail: goncharova_ev@inbox.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Бочкарева Л.А., Недосугова Л.В., Петунина Н.А., Тельнова М.Э., Гончарова Е.В. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 334-341
doi: <https://doi.org/10.14341/DM12746>

TO CITE THIS ARTICLE:

Bochkareva LA, Nedosugova LV, Petunina NA, Telnova ME, Goncharova EV. Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):334-341. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12746>

ВЛИЯНИЕ ПЕРОРАЛЬНЫХ САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ НА ПУРИНОВЫЙ ОБМЕН



© Т.С. Паневин^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой, Москва

²Консультативно-диагностический центр Генерального штаба Вооруженных сил Российской Федерации, Москва

Подагра и сахарный диабет — обменные заболевания, в основе патогенеза которых лежит избыток в организме органических молекул, в первом случае — мочевой кислоты (МК), во втором — глюкозы. Предполагается, что МК может принимать участие и в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2), а инсулинорезистентность и гипергликемия — влиять на пуриновый обмен. Оба заболевания ассоциированы с повышенным риском развития сердечно-сосудистых событий. Кроме того, хроническое микрокристаллическое воспаление, которое отсутствует при бессимптомной гиперурикемии, но является обязательным компонентом подагры, вероятно, является независимым фактором СД2, артериальной гипертензии и сердечно-сосудистых событий. Лечение обоих заболеваний стратегически схоже: при подагре целью является достижение нормального уровня МК крови, при СД2 — нормализация гликемии, а частое сочетание указанных обменных заболеваний требует учитывать влияние лекарственной терапии на сопутствующие заболевания. Большинство современных сахароснижающих препаратов может оказывать влияние на пуриновый обмен, что подтверждается результатами ряда зарубежных работ. В то же время влияние терапии СД2 на пуриновый обмен и подагру недостаточно освещено в отечественной литературе, что и стало целью настоящего обзора.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; подагра; гиперурикемия; мочевая кислота

EFFECT OF ORAL ANTIHYPERGLYCEMIC DRUGS ON PURINE METABOLISM

© Taras S. Panevin^{1,2}

¹V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow, Russia

²Advisory and Diagnostic center of the General Staff of the Armed Forces of the Russian Federation, Moscow, Russia

Gout and diabetes mellitus are metabolic diseases, the pathogenesis of which is based on an excess of organic molecules in the body, in the first case — uric acid (UA), in the second — glucose. It is assumed that UA can also be involved in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM), while insulin resistance and hyperglycemia affect purine metabolism. Both diseases are associated with an increased risk of cardiovascular events. In addition, chronic microcrystalline inflammation, which is absent in asymptomatic hyperuricemia, but is an obligatory component of gout, is probably an independent factor in T2DM, arterial hypertension, and cardiovascular events. The treatment of both diseases is strategically similar: in gout, the goal is to achieve a normal blood MC level, in T2DM — to normalize glycemia, and the frequent combination of these metabolic diseases requires taking into account the effect of drug therapy on concomitant diseases. Most modern antihyperglycemic drugs can affect purine metabolism, which is confirmed by the results of a number of foreign works. At the same time, the effect of T2DM therapy on purine metabolism and gout has not been adequately covered in the domestic literature, which was the purpose of this review.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; gout; hyperuricemia; uric acid

Подагра и сахарный диабет — обменные заболевания, в основе патогенеза которых лежит избыток в организме органических молекул, в первом случае — мочевой кислоты (МК), во втором — глюкозы. Предполагается, что МК может принимать участие и в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2), а инсулинорезистентность и гипергликемия — влиять на пуриновый обмен [1]. В условиях гиперурикемии (ГУ) уратиндуцированное снижение продукции клетками эндотелия NO сопровождается редукцией инсулиноопосредованного поглощения глюкозы, при этом происходит высвобождение активных молекул кислорода, что приводит к повышению местного парциального давления кислорода, развитию воспалительной реакции, снижению чувствительности к инсулину [2],

а также гликированию белков и снижению транскрипции генов инсулина. И наоборот, наличие нарушений углеводного обмена может способствовать ГУ: и гиперинсулинемия, и инсулинорезистентность снижают почечную экскрецию МК [3].

Проспективное 10-летнее наблюдение за 4536 лицами, исходно не страдающими СД, показало, что отношение рисков его развития, скорректированное по ряду ключевых факторов, включая индекс массы тела (ИМТ), артериальное давление (АД) и др., в верхнем квантиле (МК сыворотки >6,2 мг/дл) составило 1,68 (95% ДИ 1,22–2,30) по отношению к нижнему квантилю (МК сыворотки ≤4,5 мг/дл) [4]. В метаанализе, исследующем влияние уровня урикемии на риск развития СД2, показано, что увеличение уровня

МК в сыворотке на 1 мг/дл приводило к возрастанию риска развития СД2 в среднем на 17% [5].

Оба заболевания ассоциированы с повышенным риском развития кардиоваскулярных событий. Повышение уровня МК на каждый 1 мг/дл приводит к возрастанию риска общей смерти на 9% и риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 20% [6]. С СД2 связано увеличение смертности от ССЗ в 1,8 раза, частоты развития мозговых инсультов — в 1,8–6,0, фибрилляции предсердий — в 1,4 и госпитализаций по поводу острого коронарного синдрома — в 1,8 раза. Как минимум 68% пациентов с СД старше 65 лет умирают от заболеваний сердца, а 16% — от инсультов [7].

Кроме того, хроническое микрокристаллическое воспаление, которое отсутствует при бессимптомной ГУ, но является обязательным компонентом подагры, вероятно, является независимым фактором развития СД2, артериальной гипертензии и кардиоваскулярных событий [8].

Лечение обоих заболеваний стратегически схоже: при подагре целью является достижение нормального уровня МК крови, при СД2 — нормализация гликемии, а частое сочетание указанных обменных заболеваний требует учитывать влияние лекарственной терапии на сопутствующие заболевания. Так, например, аллопуринол и фебуксостат защищали крыс от вызванной фруктозой гиперинсулинемии и других проявлений метаболического синдрома [9]. В то же время влияние терапии СД2 на пуриновый обмен и подагру недостаточно освещено в отечественной литературе, что и стало целью настоящего обзора.

ИНГИБИТОРЫ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА

Помимо своего инсулин-независимого сахароснижающего действия, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иНГЛТ-2) характеризуются такими эффектами, как снижение массы тела и АД, а также возможным улучшением показателей липидного профиля [10]. Влияние иНГЛТ-2 на пуриновый обмен рассмотрено в двух метаанализах. В первом, который включал результаты 62 исследований среди пациентов, получавших монотерапию иНГЛТ-2 или в комбинации с другими сахароснижающими препаратами по крайней мере 4 нед, отмечено среднее снижение уровня МК на 37,73 мкмоль/л (95% ДИ -40,51–34,95) [11], причем выраженность уменьшения МК снижалась при увеличении длительности СД2, более высоком уровне гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и снижении расчетной скорости клубочковой фильтрации (pСКФ). Кроме того, только для дапаглифлозина было отмечено дозозависимое увеличение данного эффекта, но в то же время на величину эффекта любого иНГЛТ-2 не влияла длительность его приема. Результаты второго метаанализа [12], выполненного на результатах 31 работы, основной целью которых был контроль за динамикой сывороточного уровня МК при применении иНГЛТ-2 с использованием только зарегистрированных дозировок, с продолжительностью наблюдения не менее 12 нед, также показали значимое снижение уровня МК сыворотки для всех препаратов этого класса. Таким образом, хотя оба метаанализа не учитывали возможное влияние других препаратов на уровень МК, а также различный исходный уровень МК, продемонстрирован

класс-специфический уратснижающий эффект иНГЛТ-2. Post-hoc анализ, оценивающий влияние канаглифлозина на основе исследования CANVAS [13], показал снижение риска развития подагры при его применении (4,1 vs 6,6 пациентов с событием на 1000 пациентов-лет; ОР 0,53; 95% ДИ 0,40–0,71; $p < 0,0001$), а также вероятности приступов подагрического артрита (2,0 vs 2,6 на 1000 пациентов-лет; ОР 0,64; 95% ДИ 0,41–0,99; $p = 0,046$).

Механизм, с помощью которого иНГЛТ-2 уменьшают сывороточную МК, вероятно, обусловлен тем, что избыточное содержание глюкозы в первичной моче в сочетании с ингибированием НГЛТ-2 приводит к активации другого транспортера — GLUT9 для снижения глюкозурии, который является антипортом, одновременно усиливая выведение МК в обмен на глюкозу. Кроме того, как для СД2, так и для подагры важно нефропротективное действие иНГЛТ-2, которое в перспективе может стать самостоятельным показанием для их назначения даже в отсутствие нарушений углеводного обмена. Блокада НГЛТ-2 может уменьшать избыток глюкозы в проксимальных тубулярных клетках, тем самым препятствуя их апоптозу, снижать окислительное повреждение путем подавления экспрессии фермента НАДФ(Н)-оксидазы, а также выраженность альбуминурии, экскрецию KIM-1 (kidney injury molecule-1) и интерлейкина-6 (ИЛ-6) с мочой [14].

Ингибирование НГЛТ-2 может непосредственно снижать экспрессию провоспалительных медиаторов или подавлять их высвобождение. Так, эмпаглифлозин ингибировал экспрессию генов MCP-1 (macrophage chemotactic protein-1) и трансформирующего фактора роста (ТФР-β) в экспериментальной модели диабетической нефропатии [15]. Кроме того, в исследованиях на животных эмпаглифлозин снижал экспрессию мРНК и циркулирующие уровни MCP-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли-α (ФНО-α) в бляшках аорты и жировой ткани, а также ядерный фактор κВ (NF-κВ) и ИЛ-6 в почечной ткани [16]. Аналогично, дапаглифлозин подавлял экспрессию ФНО-α, ИЛ-6 и С-реактивного белка (СРБ) в клетках печени и адипоцитах мышей с диабетом [17]. Отдельный интерес представляет исследование, в котором канаглифлозин, но не другие иНГЛТ-2 (эмпаглифлозин и дапаглифлозин) в терапевтических концентрациях активировал АМРК (аденозинмонофосфат-активируемую протеинкиназу) в человеческих эндотелиальных клетках *in vitro*, которая подавляет обусловленное кристаллами моноурата воспаление и интерлейкин-1β-обусловленную секрецию ИЛ-6 и MCP-1 [18].

Среднее снижение веса, по данным РКИ длительностью 1–2 года, составляло -2,477 кг (от -2,568 до -2,385) через 1 год и -2,990 кг (от -3,642 до -2,337) через 2 года по сравнению с плацебо. Терапия иНГЛТ-2 приводит к снижению АД. Основным механизмом, вероятно, является увеличение выведения натрия с мочой. иНГЛТ-2 снижают как систолическое (-4,0 мм рт.ст., 95% ДИ -4,4–3,5), так и диастолическое АД (-1,6 мм рт.ст., 95% ДИ -1,9–1,3). Данные эффекты также могут оказывать положительное влияние в отношении ГУ [14].

Таким образом, иНГЛТ-2 на сегодняшний день являются, вероятно, одним из наилучших классов сахароснижающих препаратов в отношении уратснижающего эффекта, который может дополняться ингибированием аутовоспаления, имеющего важное значение при подагре.

БИГУАНИДЫ

Метформин (МФ) является препаратом с множеством положительных эффектов не только в отношении углеводного обмена, однако механизм действия длительное время оставался не до конца изученным. На сегодняшний день доминирующей концепцией является активация AMPK, которая приводит к множеству эффектов, в том числе ингибированию мишени рапамицина у млекопитающих (mTOR — mammalian target of rapamycin) [19]. Основной субклеточной мишенью МФ являются митохондрии, где препарат ингибирует НАДН-убихинон-оксидоредуктазу («комплекс I» цепи переноса электронов), что приводит к снижению энергетического потенциала клетки и проявляется снижением синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), а также увеличением соотношения АМФ:АТФ. Избыток аденозинмонофосфата (АМФ) приводит к активации AMPK, которая реагирует на дефицит энергии. Активация AMPK приводит к фосфорилированию молекул TSC2 и Raptor, что способствует снижению активности C1-фрагмента и образованию комплекса mTORC1. Сигнальный путь mTOR частично регулирует продукцию ИЛ-8 и ИЛ-1 β и, следовательно, может представлять интерес в качестве мишени для ингибирования хронического воспаления у пациентов с подагрой [20].

МФ может регулировать и другие пути, имеющие отношение к аутоиммунитету, включая путь NF-kB и митоген-активируемую протеинкиназу (МАРК)/с-Jun NH2-терминальную киназу (JNK), которые реализуются в первую очередь в нейтрофилах, M1-субпопуляции макрофагов и эффекторных Т-лимфоцитах, поскольку они наиболее активно используют гликолиз в качестве субстрата АТФ [21]. В макрофагах человека МФ способен подавлять индуцированную липополисахаридом (ЛПС) экспрессию ФНО- α и MCP-1 и АФК через путь AMPK [22]. Кроме того, терапия МФ, в сравнении с препаратами сульфонилмочевины, значительно снижает нейтрофил/лимфоцитарное соотношение через 8–16 мес, а также ингибирует образование нейтрофильных внеклеточных ловушек (NET — Neutrophil extracellular traps) вне зависимости от уровня гликемии [23].

Использование комбинации аллопуринол+метформин ассоциировалось с более низкой частотой приступов подагры в сравнении с группой, получающей только аллопуринол ($p=0,010$). Средняя частота возникновения приступов составила 2,04 (95% ДИ 1,29–2,38) в год в группе аллопуринол+метформин и 4,00 (95% ДИ 2,57–5,43) в год в группе сравнения [24]. Другое большое ретроспективное исследование «случай-контроль» 7536 пациентов с СД2 показало, что использование МФ снижает отношение шансов (ОШ) развития подагры по сравнению с пациентами, не использующими МФ [25].

Активирование AMPK-зависимых механизмов МФ приводит к ингибированию синтетазы жирных кислот (FAS), что способствует снижению уровня свободных жирных кислот (СЖК) и синтеза пуринов *de novo* [26]. В отечественном исследовании [27] влияния МФ (1500 мг/сут) на пуриновый обмен и инсулинорезистентность у 30 пациентов в межприступном периоде подагры со средней длительностью заболевания 6 лет, не имеющих СД2, показано снижение уровня МК с $569,5 \pm 109,5$ до $442,8 \pm 107,4$ мкмоль/л ($p < 0,01$) через 12 мес терапии. Отмечено достижение

нормоурикемии (< 360 мкмоль/л) у 11 пациентов, достоверное снижение уровня инсулина крови натощак ($c 23,9 [14,3; 33,8]$ мкЕд/мл до $15,9 [11,5; 24,0]$ мкЕд/мл; $p < 0,01$), индекса НОМА ($c 6,5 [3,7; 9,1]$ до $3,7 [2,9; 5,6]$; $p < 0,01$), ЛПНП и триглицеридов. При этом гипоурикемический эффект МФ не был связан с почечной экскрецией МК, снижением АД и уменьшением массы тела. Ограничениями данного исследования являлись отсутствие группы контроля, а также то, что не было изучено влияние различных доз МФ. Важным преимуществом является отсутствие у исследуемых пациентов нарушений углеводного обмена.

Показано, что кристаллы моноурата натрия (МУН) активируют неспецифические воспалительные реакции, взаимодействуя с Toll-подобными рецепторами (ТПР) -2 и -4, а также его корецептором CD14 на мембране иммунных клеток. Взаимодействие МУН с ТПР приводит к последующему эндоцитозу данного комплекса и активации инфламмосомы криопирин (NLPR3), что способствует активации каспазы-1 и, в последующем, увеличению выработки ИЛ-1 β и ИЛ-18 [28]. ИЛ-1 β стимулирует продукцию простагландина E2, оксида азота (NO), матриксных металлопротеиназ и дезинтеграторов и металлопротеиназ с тромбоспондиновыми мотивами (ADAMTS) [29]. Однако для активации данного воспалительного пути необходимо наличие не только МУН, но и кофакторов, таких как липополисахарид кишечного микробиома или СЖК. Данные кофакторы взаимодействуют с ЛПС-связывающим белком, расположенным в тесной связи с ТПР и CD14. В экспериментах на животных показано, что при более высоком содержании ЛПС в плазме отмечено увеличение содержания провоспалительных молекул в синовиальной жидкости и крови [30]. Отмечено, что МФ, вероятно, способен модифицировать состав кишечного микробиома, оказывая иммуномодулирующее действие, что может приводить к предотвращению активации провоспалительных путей и снижению инсулинорезистентности [31].

В целом имеющиеся данные говорят о положительном влиянии МФ в отношении снижения как уровня МК, так и подагрического воспаления вне зависимости от наличия СД2.

ТИАЗОЛИДИНОНЫ

Тиазолидиндионы (ТДД) являются активаторами PPAR (рецепторов, активируемых пролифераторами пероксисом) — центральных регуляторов энергетического гомеостаза, естественными агонистами которых являются полиненасыщенные короткоцепочечные жирные кислоты и некоторые эйкозаноиды. Активация PPAR γ улучшает чувствительность к инсулину в печени и мышцах, снижает внутриклеточный уровень липидов в печени и мышцах и оказывает антигипергликемический эффект [32]. Механизм противоподагрического эффекта реализуется так же, как и при применении МФ, через активацию AMPK, что приводит к ингибированию mTOR, который способствует дестабилизации комплекса NF-kB и ингибирующего его фактора. Активация NF-kB приводит к реализации системного воспаления, усилению выработки провоспалительных цитокинов, а именно ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18, а также фактора некроза опухоли альфа (ФНО- α). Кроме того, активация AMPK предотвращает

МУН-опосредованную активацию инфламмосомы NLRP3, которая способствует созреванию, активации и поляризации макрофагов [33].

Первая работа о влиянии ТДД на уровень МК датирована 2000-м годом, когда было показано, что применение троглитазона (в настоящее время запрещен к применению ввиду гепатотоксичности) в дозе 200 мг 2 раза в сутки в течение 6 мес приводило к значимому снижению уровня МК с 327 ± 71 мкмоль/л до 298 ± 71 мкмоль/л ($p < 0,0001$), что сопровождалось уменьшением уровней HbA_{1c} (с $8,4 \pm 1,3$ до $7,8 \pm 1,3\%$, $p < 0,0001$) и триглицеридов (ТГ) (с $2,2 \pm 1,3$ до $1,9 \pm 1,2$ ммоль/л, $p < 0,01$), тенденцией к нормализации уровня инсулина и индекса инсулинорезистентности HOMA-IR [34].

После терапии пиоглитазоном в дозе от 7,5 до 30 мг/сут в течение 12 нед отмечено значимое снижение уровня МК с $6,87 \pm 0,73$ до $5,9 \pm 0,77$ мг/дл в группе пациентов с исходным уровнем МК более 6,0 мг/дл ($n=19$), в то время как в группе с исходно низким содержанием МК сыворотки (менее 3,7 мг/дл, $n=14$) наблюдалось статистически незначимое ее повышение. В группе с исходно высоким уровнем МК снижение ее положительно коррелировало с уменьшением уровня инсулина и индекса HOMA-IR [35]. В то же время назначение пиоглитазона 30 мг/сут в течение 1 мес у пациентов без СД2 приводило к незначимому снижению МК [36]. В многоцентровом исследовании P. Gerber и соавт. [37] при использовании пиоглитазона в дозе до 45 мг/сут у пациентов с СД2 и АГ ($n=234$) отмечено снижение АД: систолического — на 10 мм рт. ст., а диастолического — на 8 мм рт. ст. ($p < 0,001$). Результаты других исследований показали менее выраженное снижение АД, достигая уменьшения систолического и диастолического АД до 4 мм рт. ст. [38]. Снижение АД может быть обусловлено повышением чувствительности к инсулину, что приводит к снижению активации симпатической нервной системы, увеличивает выведение натрия с мочой, а также ингибирует пролиферацию гладких миоцитов сосудов. Кроме того, активация PPAR γ приводит к увеличению высвобождения оксида азота (NO), а также ингибирует входящий ток кальция через каналы L-типа.

В исследовании 40 пациентов с СД2 отмечено снижение уровня ТГ через 12 нед терапии росиглитазоном 4 мг/сут на 19%, а также на 33% после 12 нед комбинированной терапии росиглитазон 4 мг/сут + фенофибрат 200 мг/сут без снижения уровня МК, что может быть объяснено исходным нормальным уровнем МК и высоким средним уровнем HbA_{1c} ($9,95 \pm 9,7\%$) [39].

Отмечено и положительное влияние пиоглитазона (30 мг/сут, 24 нед) на динамику течения мочекаменной болезни, что проявлялось в виде увеличения pH мочи на 0,22 при отсутствии увеличения экскреции МК [40]. Продемонстрировано, что низкий уровень pH мочи, патогенетически связанный с образованием уратных камней, может быть обусловлен, в том числе, инсулинорезистентностью, которая способствует нарушению аммионогенеза и ингибирует выведение протонов водорода. Данное увеличение pH, вероятно, не носит значимый характер, учитывая то, что в схожих условиях разница pH при применении фенофибрата составляла 0,6 [41].

Показан положительный эффект ТДД в отношении воспаления. В исследованиях отмечено снижение уровней С-реактивного белка, матричной металлопротеиназы-9,

ИЛ-6, ИЛ-18, резистина и повышение уровня адипонектина, обладающего противовоспалительным эффектом [42]. Применение пиоглитазона в исследовании на модели подагрического артрита у крыс сопровождалось достоверным снижением уровней ФНО α и интерферона- γ , в то время как уменьшение ИЛ1 β не было достоверным [43]. При изучении влияния пиоглитазона на развитие подагры у пациентов с СД2 отмечено, что частота ее развития была ниже при применении пиоглитазона на 19% [скорректированное ОР 0,81 (95% ДИ 0,78–0,85)] вне зависимости от пола, усиливалась в течение всего 5-летнего периода наблюдения и имела дозозависимый характер [44].

К сожалению, применение ТДД ассоциировано с отдаленными побочными эффектами, включая увеличение веса, в том числе обусловленное задержкой жидкости, увеличение риска прогрессирования сердечной недостаточности, а также снижение минеральной плотности костной ткани [45], в связи с чем в настоящее время данная группа препаратов не находит широкого применения. Потенциальный интерес представляет другой активатор PPAR с урикозурическим эффектом, который в настоящее время проходит III фазу клинических испытаний — архалофенат.

ИНГИБИТОРЫ ДИПЕПТИДИЛПЕПТИДАЗЫ-4

Помимо своего влияния на углеводный обмен, дипептидилпептидаза-4 (ДПП-4) принимает участие в регуляции пуринового обмена, способствуя распаду нуклеиновых кислот, конечным продуктом которых является МК. ДПП-4 способна образовывать комплекс с ферментом аденозиндезаминазой (АДА), что приводит к активации последнего. АДА катализирует реакцию превращения пуринового азотистого основания аденозина в инозин, который в последующем превращается в гипоксантин, и далее, под действием фермента ксантиноксидазы, в МК. При отсутствии реакции дезаминирования с участием АДА аденозин перефосфорилируется до 5-АМФ и АТФ с помощью аденозинкиназы. Линаглиптин в своей химической структуре имеет ксантиновый каркас, который отсутствует у других иДПП-4, что может способствовать дополнительному конкурентному ингибирующему эффекту в отношении ксантиноксидазы [46].

Повышенная активность ДПП-4 также ассоциирована с ИР и накоплением ТГ [47], что также может приводить к увеличению уровня МК за счет активации ксантиноксидазы и увеличения синтеза пуринов *de novo* соответственно [48]. В исследовании, где сравнивалось влияние различных комбинаций сахароснижающей терапии на показатели липидного обмена, как монотерапия вилдаглиптином, так и его комбинация с метформинном в стандартных терапевтических дозах приводили к значимому снижению уровня ТГ сыворотки через 6 мес, тогда как у получавших комбинацию метформин+гликлазид МВ сывороточный уровень ТГ не снижался [49]. Применение ингибиторов ДПП4 (идДПП-4) в комбинации с иНГЛТ-2 в течение 6 мес сопровождалось снижением уровня МК (с $5,5 \pm 1,2$ мг/дл до $5,0 \pm 1,2$ мг/дл, $p < 0,01$) [50] при исходных средних значениях HbA_{1c} 6,8–7,5%.

Также идДПП-4 могут обладать нефропротективным эффектом вне зависимости от снижения уровней АД и глюкозы [51], которое может быть обусловлено

стимуляцией рецептора глюкагоноподобного пептида-1 (ГПП-1), что способствует регуляции синтеза предсердного натрийуретического пептида и системы ренин-ангиотензин-альдостерон (РАС) [52], а также блокируя образование супероксида, индуцированного ангиотензином II, снижая содержание молекул межклеточной адгезии-1 (ICAM-1), ингибиторов активатора плазминогена и угнетая сигнальный путь NF-κB в мезангиальных клетках [53]. На животных моделях СД1 и СД2 с повышенным уровнем ДПП-4 сыворотки линаглиптин, независимо от нормализации уровня гликемии, снижал концентрацию конечных продуктов гликирования (AGE) и их рецепторов (RAGE), уменьшал альбуминурию, лимфоцитарную инфильтрацию в клубочках, а также ингибировал тубулоинтерстициальный фиброз при наличии диабетической нефропатии [54]. В исследовании CARMELINA показано, что у 8,8–9,4% пациентов, получавших линаглиптин, наблюдались лучшие почечные исходы [55].

Кроме того, иДПП-4 могут представлять интерес как препараты, влияющие на аутовоспаление — основное патогенетическое звено подагры. Терапия иДПП-4 может приводить к угнетению пути NF-κB и экспрессии iNOS, ФНО-α, ИЛ-10, ТПР-4 и NF-κB [56].

АГОНИСТЫ РЕЦЕПТОРОВ ГЛЮКАГОНОПОДОБНОГО ПЕПТИДА-1

Одной из наиболее перспективных групп как с точки зрения контроля СД2, так и в рамках коррекции сопутствующих метаболических нарушений являются агонисты рецепторов ГПП-1 (арГПП-1). Важное значение, в том числе для пациентов с ГУ и подагрой, имеют результаты исследований положительного влияния на сердечно-сосудистую систему, сердечно-сосудистые исходы и почечную функцию при продолжительной терапии арГПП-1 [57]. Снижение АД и массы тела при продолжительном применении препаратов данной группы также может оказывать положительное влияние на пуриновый обмен, что в совокупности с вышеупомянутым делает арГПП-1 потенциально привлекательными для назначения при сочетании СД2 с нарушениями пуринового обмена.

Апостериорный анализ [58] четырех контролируемых клинических исследований влияния введения арГПП-1 на уровень МК, медиана исходных уровней МК сыворотки в которых составляла от 5,39 до 6,33 мг/дл и 17–22% субъектов имели ГУ, показал небольшое увеличение экскреции МК непосредственно после введения эксенатида ($+1,58 \pm 0,65$ мг/мин/ $1,73$ м², $p=0,02$) в первом исследовании у пациентов с избыточной массой тела и СД2 [59].

Во втором исследовании среди пациентов с избыточной массой тела в сочетании с СД2 ($n=52$) или без него ($n=9$) введение эксенатида также приводило к увеличению экскреции МК ($+0,75 \pm 0,27$ мг/мин/ $1,73$ м², $p=0,007$) в сравнении с плацебо [60].

В третьем исследовании ($n=36$; среднее исходное значение МК $5,39 \pm 1,07$ мг/дл; 6 пациентов с ГУ) терапия лираглутидом в течение 12 нед не влияла на показатели пуринового обмена по сравнению с плацебо [61], несмотря на снижение HbA_{1c} на $1,3 \pm 0,2\%$ ($p=0,001$) и массы тела на $1,9 \pm 0,7$ кг ($p=0,009$).

В последнем исследовании ($n=35$; среднее исходное значение МК $5,68 \pm 1,19$ мг/дл; 7 пациентов с ГУ)

терапии ликсисенатидом в течение 8 нед в сравнении с инсулином глулизин 1 р/сут у пациентов с СД2 и избытком массы тела также не было отмечено влияния как на сывороточный уровень МК, так и на его почечную экскрецию [62].

Среди механизмов, которые могут способствовать повышению экскреции МК при введении арГПП-1, предполагается ингибирование Na^+/H^+ -транспортера 3 типа (NHE3) в проксимальных канальцах, что способствует выведению натрия и увеличению pH мочи, а также pH-зависимой активации транспортера органических кислот 4 типа (OAT-4), который уменьшает реабсорбцию МК [63].

Противовоспалительные эффекты арГПП-1, являющиеся патогенетическими компонентами подагры, также были отмечены в ряде исследований и включают ингибирование ТПР-4, инфламмосомы NLRP3 и NF-κB-обусловленной продукции ИЛ-1 [64–66]. К сожалению, работ о влиянии арГПП-1 непосредственно на течение подагры к настоящему времени не проводилось. Ретроспективное исследование популяции 295 907 пациентов с СД2 показало, что назначение иНГЛТ-2 ассоциировалось с меньшим риском развития подагры (4,9 события на 1000 пациенто-лет) по сравнению с теми, кому были назначены арГПП-1 (7,8 события на 1000 пациенто-лет) с отношением рисков 0,64 (95% ДИ 0,57–0,72) [67], что, однако, не позволяет утверждать, что само по себе назначение арГПП-1 не снижает риск развития подагры по сравнению с теми, кто его не получает.

Отсутствие динамики уровня МК при продолжительном применении арГПП-1 может быть обусловлено несколькими причинами. Нельзя исключить, что снижение массы тела, обусловленное продолжительным применением арГПП-1, может нивелировать положительный урикозурический эффект, поскольку любое снижение массы тела в его активном периоде сопровождается повышением МК. Кроме того, исходный уровень МК у большинства пациентов был в пределах нормальных значений, что препятствует экстраполированию результатов данных исследований на популяции с ГУ и подагрой. Снижение уровня гликемии и, соответственно, ее почечной экскреции может сопровождаться снижением урикозурии. Наконец, индуцируемое данной группой препаратов постпрандиальное повышение уровня инсулина также может стимулировать реабсорбцию МК. Для объективизации влияния арГПП-1 на пуриновый обмен и подагру необходимо проведение длительных проспективных исследований на соответствующих популяциях. Серьезной проблемой в настоящее время является и высокая стоимость препаратов данной группы, однако используемые фармацевтическими фирмами «программы лояльности» на фоне конкуренции частично снижают финансовую нагрузку.

СТИМУЛЯТОРЫ СЕКРЕЦИИ ИНСУЛИНА

Секретагоги (препараты сульфонилмочевины и глиниды) в целом оказывают негативное влияние на пуриновый обмен, что обусловлено их непосредственным сахароснижающим механизмом. С одной стороны, увеличивается уровень эндогенного инсулина, что приводит к увеличению синтеза ксантиноксидазы, снижению реабсорбции глюкозы. Кроме того, при достижении

целевых показателей глюкозы крови уменьшается или полностью исчезает урикозурический эффект гипергликемии [68]. Увеличение массы тела, наблюдаемое при применении стимуляторов секреции инсулина, а также нестабильные показатели АД вследствие возможных гликемий также могут оказывать влияние на повышение уровня МК [69, 70].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Влияние назначаемых препаратов в рамках терапии метаболического синдрома на сопутствующие состояния имеет важное значение и должно быть учтено. Назначение большинства сахароснижающих препаратов

оказывает положительное или нейтральное влияние на пуриновый обмен. При выборе рациональной сахароснижающей терапии у пациентов с СД2 и подагрой предпочтение, вероятно, должно отдаваться комбинации метформина и иНГЛТ-2, которая при необходимости может быть дополнена иДПП-4 или аРГПП-1.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Поисково-аналитическая работа выполнена по инициативе авторов без привлечения финансирования.

Конфликт интересов. Автор декларирует отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zhang Y, Yamamoto T, Hisatome I, et al. Uric acid induces oxidative stress and growth inhibition by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase and extracellular signal-regulated kinase signal pathways in pancreatic β cells. *Mol Cell Endocrinol*. 2013;375(1-2):89-96. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mce.2013.04.027>
- Johnson RJ, Perez-Pozo SE, Sautin YY, et al. Hypothesis: could excessive fructose intake and uric acid cause type 2 diabetes? *Endocr Rev*. 2009;30(1):96-116. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2008-0033>
- Facchini F, Chen YD, Hollenbeck CB, Reaven GM. Relationship between resistance to insulin-mediated glucose uptake, urinary uric acid clearance, and plasma uric acid concentration. *JAMA*. 1991;266(21):3008-3011. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.1991.03470210076036>
- Dehghan A, van Hoek M, Sijbrands EJ, et al. High serum uric acid as a novel risk factor for type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2008;31(2):361-362. doi: <https://doi.org/10.2337/dc07-1276>
- Kodama S, Saito K, Yachi Y, et al. Association between serum uric acid and development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(9):1737-1742. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0288>
- Zuo T, Liu X, Jiang L, et al. Hyperuricemia and coronary heart disease mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Cardiovasc Disord*. 2016;16(1):207. doi: <https://doi.org/10.1186/s12872-016-0379-z71>
- Кобалава Ж.Д., Киякбаев Г.К. Влияние сахароснижающих препаратов на риск сердечно-сосудистых осложнений при сахарном диабете 2-го типа: реалии и перспективы // *Кардиология*. — 2018. — Т. 58. — №1. — С. 53-65. [Kobalava ZD, Kiyakbaev GK. Effects of Glucose Lowering Drugs on Cardiovascular Risk in Type 2 Diabetes Mellitus: Realities and Perspectives. *Kardiologiya*. 2018;58(1):53-65. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18087/cardio.2018.1.10082>
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Prevalence of gout and hyperuricemia in the US general population: The National Health and Nutrition Examination Survey 2007-2008. *Arthritis & Rheumatism*. 2011;63(10):3136-3141. doi: <https://doi.org/10.1002/art.30520>
- Sánchez-Lozada LG, Tapia E, Bautista-García P, et al. Effects of febuxostat on metabolic and renal alterations in rats with fructose-induced metabolic syndrome. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008;294(4):F710-F718. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00454.2007>
- Kalra S. Sodium Glucose Co-Transporter-2 (SGLT2) Inhibitors: A Review of Their Basic and Clinical Pharmacology. *Diabetes Therapy*. 2014;5(2):355-366. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-014-0089-4>
- Zhao Y, Xu L, Tian D, et al. Effects of sodium-glucose co-transporter 2 (SGLT2) inhibitors on serum uric acid level: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2017;20(2):458-462. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13101>
- Xin Y, Guo Y, Li Y, et al. Effects of sodium glucose cotransporter-2 inhibitors on serum uric acid in type 2 diabetes mellitus: A systematic review with an indirect comparison meta-analysis. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 2019;26(2):421-426. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2018.11.013>
- Li J, Badve SV, Zhou Z, et al. The effects of canagliflozin on gout in type 2 diabetes: a post-hoc analysis of the CANVAS Program. *The Lancet Rheumatology*. 2019;1(4):e220-e228. doi: [https://doi.org/10.1016/s2665-9913\(19\)30078-5](https://doi.org/10.1016/s2665-9913(19)30078-5)
- Паневин Т.С., Елисеев М.С., Шестакова М.В., Насонов Е.Л. Преимущества терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с гиперурикемией и подагрой // *Терапевтический архив*. — 2020. — Т. 92. — №5. — С. 110-118. [Panevin TS, Eliseev MS, Shestakova MV, Nasonov EL. Advantages of therapy with sodium glucose cotransporter type 2 inhibitors in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with hyperuricemia and gout. *Therapeutic Archive*. 2020;92(5):110-118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.05.000633>
- Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease – A Systematic Review and Meta-Analysis. Remuzzi G, editor. *PLOS ONE*. 2016;11(7):e0158765. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158765>
- Vallon V, Gerasimova M, Rose MA, et al. SGLT2 inhibitor empagliflozin reduces renal growth and albuminuria in proportion to hyperglycemia and prevents glomerular hyperfiltration in diabetic Akita mice. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*. 2014;306(2):F194-F204. doi: <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00520.2013>
- Liao X, Wang X, Li H, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 (SGLT2) Inhibitor Increases Circulating Zinc-A2-Glycoprotein Levels in Patients with Type 2 Diabetes. *Scientific Reports*. 2016;6(1):32887. doi: <https://doi.org/10.1038/srep32887>
- Mancini SJ, Boyd D, Katwan OJ, et al. Canagliflozin inhibits interleukin-1 β -stimulated cytokine and chemokine secretion in vascular endothelial cells by AMP-activated protein kinase-dependent and -independent mechanisms. *Scientific Reports*. 2018;8(1):5276. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-23420-4>
- Coperchini F, Leporati P, Rotondi M, Chiovato L. Expanding the therapeutic spectrum of metformin: from diabetes to cancer. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2015;38(10):1047-1055. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-015-0370-z>
- Lin HY-H, Chang K-T, Hung C-C, et al. Effects of the mTOR inhibitor Rapamycin on Monocyte-Secreted Chemokines. *BMC Immunol*. 2014;15(1):37. doi: <https://doi.org/10.1186/s12865-014-0037-0>
- O'Neill LAJ, Hardie DG. Metabolism of inflammation limited by AMPK and pseudo-starvation. *Nature*. 2013;493(7432):346-355. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11862>
- Buldak L, Machnik G, Buldak RJ, et al. Exenatide and metformin express their anti-inflammatory effects on human monocytes/macrophages by the attenuation of MAPKs and NF κ B signaling. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 2016;389(10):1103-1115. doi: <https://doi.org/10.1007/s00210-016-1277-8>
- Menegazzo L, Scattolini V, Cappellari R, et al. The antidiabetic drug metformin blunts NETosis in vitro and reduces circulating NETosis biomarkers in vivo. *Acta Diabetologica*. 2018;55(6):593-601. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-018-1129-8>
- Vazirpanah N, Ottria A, van der Linden M, et al. mTOR inhibition by metformin impacts monosodium urate crystal-induced inflammation and cell death in gout: a prelude to a new add-on therapy? *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2019;78(5):663-671. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-214656>

25. Bruderer SG, Bodmer M, Jick SS, Meier CR. Poorly controlled type 2 diabetes mellitus is associated with a decreased risk of incident gout: a population-based case-control study. *Annals of the Rheumatic Diseases*. 2014;74(9):1651-1658. doi: <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2014-205337>
26. Шестаков А.В., Саприна Т.В., Ануфрак И.А., и др. Метформин: новые перспективы в химиопрофилактике и терапии рака // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2018. — Т. 17. — №3. — С. 12-19. [Shestakov AV, Saprina TV, Anufrak IA, et al. Metformin: new perspectives in chemoprevention and therapy of cancer. *Russian Journal of Biotherapy*. 2018;17(3):12-19 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2018-17-3-12-19>
27. Барскова В.Г., Елисеев М.С., Кудяева Ф.М., и др. Влияние метформина на течение подагры и инсулинорезистентность // *Клиническая медицина*. — 2009. — Т. 87. — №7. — С. 41-46. [Barskova VG, Eliseev MS, Kudaeva FM, et al. Effect of metformine on the clinical course of gout and insulin resistance. *Clinical medicine*. 2009;87(7):41-46 (In Russ.)].
28. Martinon F, Pétrilli V, Mayor A, et al. Gout-associated uric acid crystals activate the NALP3 inflammasome. *Nature*. 2006;440(7081):237-241. doi: <https://doi.org/10.1038/nature04516>
29. Jacques C, Gosset M, Berenbaum F, Gabay C. The role of IL-1 and IL-1Ra in joint inflammation and cartilage degradation. *Vitam Horm*. 2006;74:371-403. doi: [https://doi.org/10.1016/S0083-6729\(06\)74016-X](https://doi.org/10.1016/S0083-6729(06)74016-X)
30. Collins KH, Paul HA, Reimer RA, et al. Relationship between inflammation, the gut microbiota, and metabolic osteoarthritis development: studies in a rat model. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015;23(11):1989-1998. doi: <https://doi.org/10.1016/j.joca.2015.03.014>
31. De la Cuesta-Zuluaga J, Mueller NT, Corrales-Agudelo V, et al. Metformin Is Associated With Higher Relative Abundance of Mucin-Degrading Akkermansia muciniphila and Several Short-Chain Fatty Acid-Producing Microbiota in the Gut. *Diabetes Care*. 2016;40(1):54-62. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1324>
32. Coletta DK, Sriwijitkamol A, Wajsbjerg E, et al. Pioglitazone stimulates AMP-activated protein kinase signalling and increases the expression of genes involved in adiponectin signalling, mitochondrial function and fat oxidation in human skeletal muscle in vivo: a randomised trial. *Diabetologia*. 2009;52(4):723-732. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1256-9>
33. Lage R, Diéguez C, Vidal-Puig A, López M. AMPK: a metabolic gauge regulating whole-body energy homeostasis. *Trends Mol Med*. 2008;14(12):539-549. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2008.09.007>
34. Iwatani M, Wasada T, Katsumori K. Troglitazone decreases serum uric acid concentrations in Type II diabetic patients and non-diabetics. *Diabetologia*. 2000;43(6):814-815. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051380>
35. Cook DG, Shaper AG, Thelle DS, Whitehead TP. Serum uric acid, serum glucose and diabetes: relationships in a population study. *Postgrad Med J*. 1986;62(733):1001-1006. doi: <https://doi.org/10.1136/pgmj.62.733.1001>
36. González-Ortiz M, Hernández-Salazar E, Kam-Ramos AM, Martínez-Abundis E. Effect of pioglitazone on insulin secretion in patients with both impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(1):115-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2006.05.003>
37. Gerber P, Lübben G, Heusler S, Dodo A. Effects of pioglitazone on metabolic control and blood pressure: a randomised study in patients with type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin*. 2003;19(6):532-539. doi: <https://doi.org/10.1185/030079903125002180>
38. Bakris GL, Ruilope LM, McMorn SO, et al. Rosiglitazone reduces microalbuminuria and blood pressure independently of glycemia in type 2 diabetes patients with microalbuminuria. *J Hypertens*. 2006;24(10):2047-2055. doi: <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000244955.39491.88>
39. Seber S, Ucak S, Basat O, Altuntas Y. The effect of dual PPAR α/γ stimulation with combination of rosiglitazone and fenofibrate on metabolic parameters in type 2 diabetic patients. *Diabetes Res Clinical Pract*. 2006;71(1):52-58. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2005.05.009>
40. Maalouf NM, Poindexter JR, Adams-Huet B, et al. The increased production and reduced urinary buffering of acid in uric acid stone formers is ameliorated by pioglitazone. *Kidney Int*. 2019;95(5):1262-1268. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2018.11.024>
41. Maalouf NM, Sakhaee K, Parks JH, et al. Association of urinary pH with body weight in nephrolithiasis. *Kidney Int*. 2004;65(4):1422-1425. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2004.00522.x>
42. Haffner SM, Greenberg AS, Weston WM, et al. Effect of Rosiglitazone Treatment on Nontraditional Markers of Cardiovascular Disease in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2002;106(6):679-684. doi: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000025403.20953.23>
43. Wang RC, Jiang DM. PPAR- γ agonist pioglitazone affects rat gouty arthritis by regulating cytokines. *Genet Mol Res*. 2014;13(3):6577-6581. doi: <https://doi.org/10.4238/2014.august.28.2>
44. Niu SW, Chang KT, Lin HY, et al. Decreased incidence of gout in diabetic patients using pioglitazone. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;57(1):92-99. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kex363>
45. Davidson MA, Mattison DR, Azoulay L, Krewski D. Thiazolidinedione drugs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: past, present and future. *Crit Rev Toxicol*. 2017;48(1):52-108. doi: <https://doi.org/10.1080/10408444.2017.1351420>
46. Паневин Т.С., Желябина О.В., Елисеев М.С., Шестакова М.В. Уратснижающие эффекты ингибиторов дипептидилпептидазы-4 // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 349-356 [Panevin TS, Zhelyabina OV, Eliseev MS, Shestakova MV. Urate-lowering effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):349-356. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12412>
47. Ruffinatscha K, Radlinger B, Dobner J, et al. Dipeptidyl peptidase-4 impairs insulin signaling and promotes lipid accumulation in hepatocytes. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2017;485(2):366-371. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.02.071>
48. Itou M. Dipeptidyl peptidase-4: A key player in chronic liver disease. *World J Gastroenterol*. 2013;19(15):2298. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i15.2298>
49. Исмаилова Г.А. Влияние ингибиторов дипептидилпептидазы-4 на показатели липидного обмена у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа в сочетании с метаболическим синдромом // *Кардиология в Беларуси*. — 2016. — Т. 1. — №44. — С. 138-147. [Ismailova G.A. Vliyanie ingibitorov dipeptidilpeptidazy-4 na pokazateli lipidnogo obmena u patientsov s sakharnym diabetom 2-go tipa v sochetanii s metabolicheskim sindromom // *Kardiologiya v Belarusi*. — 2016. — Т. 1. — №44. — С. 138-147.
50. Kusunoki M, Natsume Y, Miyata T, et al. Effects of Concomitant Administration of a Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor in Japanese Patients with Type 2 Diabetes Showing Relatively Good Glycemic Control Under Treatment with a Sodium Glucose Co-Transporter 2 Inhibitor. *Drug Research*. 2018;68(12):704-709. doi: <https://doi.org/10.1055/a-0585-0145>
51. Hasan AA, Hoher B. Role of soluble and membrane-bound dipeptidyl peptidase-4 in diabetic nephropathy. *Journal of Molecular Endocrinology*. 2017;59(1):R1-R10. doi: <https://doi.org/10.1530/jme-17-0005>
52. Skov J. Effects of GLP-1 in the Kidney. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014;15(3):197-207. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-014-9287-7>
53. Ishibashi Y, Matsui T, Ojima A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits angiotensin II-induced mesangial cell damage via protein kinase A. *Microvascular Research*. 2012;84(3):395-398. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mvr.2012.06.008>
54. Sharkovska Y, Reichetzeder C, Alter M, et al. Blood pressure and glucose independent renoprotective effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibition in a mouse model of type-2 diabetic nephropathy. *J. Hypertens*. 2014;32(11):2211-2223. doi: <https://doi.org/10.1097/hjh.0000000000000328>
55. Rosenstock J, Perkovic V, Johansen OE, et al. Effect of Linagliptin vs Placebo on Major Cardiovascular Events in Adults With Type 2 Diabetes and High Cardiovascular and Renal Risk. *JAMA*. 2019;321(1):69. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2018.18269>
56. Kabel AM, Omar MS, Alhadhrani A, et al. Linagliptin potentiates the effect of l-dopa on the behavioural, biochemical and immunohistochemical changes in experimentally-induced Parkinsonism: Role of toll-like receptor 4, TGF- β 1, NF- κ B and glucagon-like peptide 1. *Physiology & Behavior*. 2018;188:108-118. doi: <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2018.01.028>
57. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>
58. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Effect of immediate and prolonged GLP-1 receptor agonist administration on uric acid and kidney clearance: Post-hoc analyses of four clinical trials. *Diabetes Obes Metab*. 2018;20(5):1235-1245. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13223>

59. Muskiet MH, Tonneijck L, Smits MM, et al. Acute renal haemodynamic effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonist exenatide in healthy overweight men. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):178-185. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12601>
60. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MHA, et al. Acute renal effects of the GLP-1 receptor agonist exenatide in overweight type 2 diabetes patients: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Diabetologia*. 2016;59(7):1412-1421. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3938-z>
61. Tonneijck L, Smits MM, Muskiet MH, et al. Renal Effects of DPP-4 Inhibitor Sitagliptin or GLP-1 Receptor Agonist Liraglutide in Overweight Patients With Type 2 Diabetes: A 12-Week, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Diabetes Care*. 2016;39(11):2042-2050. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1371>
62. Tonneijck L, Muskiet MHA, Smits MM, et al. Postprandial renal haemodynamic effect of lixisenatide vs once-daily insulin-glulisine in patients with type 2 diabetes on insulin-glargine: An 8-week, randomised, open-label trial. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(12):1669-1680. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12985>
63. Hagos Y, Stein D, Ugele B, et al. Human renal organic anion transporter 4 operates as an asymmetric urate transporter. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(2):430-439. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2006040415>
64. Chen X, Huang Q, Feng J, et al. GLP-1 alleviates NLRP3 inflammasome-dependent inflammation in perivascular adipose tissue by inhibiting the NF- κ B signalling pathway. *J Int Med Res*. 2021;49(2):030006052199298. doi: <https://doi.org/10.1177/0300060521992981>
65. Liu X, Huang J, Li J, et al. Effects of Liraglutide Combined with Insulin on Oxidative Stress and Serum MCP-1 and NF- κ B Levels in Type 2 Diabetes. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2019;29(3):218-221. doi: <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2019.03.218>
66. Dai Y, Dai D, Wang X, et al. DPP-4 inhibitors repress NLRP3 inflammasome and interleukin-1 beta via GLP-1 receptor in macrophages through protein kinase C pathway. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2014;28(5):425-432. doi: <https://doi.org/10.1007/s10557-014-6539-4>
67. Fralick M, Chen SK, Paterno E, Kim SC. Assessing the Risk for Gout With Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors in Patients With Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study. *Ann Intern Med*. 2020;172(3):186-194. doi: <https://doi.org/10.7326/M19-2610>
68. Yanardag R, Ozsoy-Sacan O, Orak H, Ozgey Y. Protective effects of glurenorm (gliquidone) treatment on the liver injury of experimental diabetes. *Drug Chem Toxicol*. 2005;28(4):483-497. doi: <https://doi.org/10.1080/01480540500262961>
69. Hussain A, Latiwesh OB, Ali F, et al. Effects of Body Mass Index, Glycemic Control, and Hypoglycemic Drugs on Serum Uric Acid Levels in Type 2 Diabetic Patients. *Cureus*. 2018;10(8):e3158. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.3158>
70. Athinarayanan SJ, Adams RN, Hallberg SJ, et al. Long-Term Effects of a Novel Continuous Remote Care Intervention Including Nutritional Ketosis for the Management of Type 2 Diabetes: A 2-Year Non-randomized Clinical Trial. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:348. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00348>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н. [Taras S. Panevin, MD, PhD]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34А [address: 34A Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN-код: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Паневин Т.С. Влияние пероральных сахароснижающих препаратов на пуриновый обмен // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 342-349. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12756>

TO CITE THIS ARTICLE:

Panevin TS. Effect of oral antihyperglycemic drugs on purine metabolism. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):342-349. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12756>

Директор ФГБУ НМИЦ эндокринологии –
член-корр. РАН Мокрышева Наталья Георгиевна

Основные направления деятельности Института:
диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета

Преимущества лечения в Институте диабета ФГБУ НМИЦ эндокринологии

Принцип системного обследования и лечения / комплексная
помощь всех специалистов в области диабетологии и смежных
специальностей

Принцип максимальной органопротекции / максимально
эффективные методы лечения при минимальной травматизации

Принцип непрерывного наблюдения / возможность
пожизненного амбулаторного наблюдения и профилактической
помощи в условиях НМИЦ эндокринологии

Отдел прогнозирования и инноваций диабета

- Обучение пациентов, врачей, медицинских сестер принципам
управления сахарным диабетом и его осложнениями
- Обучение принципам помповой инсулинотерапии
(в том числе беременных с сахарным диабетом)
- Наблюдение психотерапевта и психосоциальная реабилитация

Отделение эпидемиологии и регистра сахарного диабета

- Организационно-методическое сопровождение мониторинга
сахарного диабета на территории Российской Федерации
- Информационно-аналитическая база данных всех
клинических сведений о пациентах с сахарным диабетом в РФ
- Изучение ключевых демографических показателей
(распространенности, заболеваемости, смертности)
у пациентов с сахарным диабетом
- Программы обследования пациентов с сахарным диабетом
в регионах РФ в мобильном лечебно-диагностическом модуле
«Диабет-центр»

Отделение диабетической ретинопатии и офтальмохирургии

- Лазерная коагуляция сетчатки
(90–95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое лечение катаракты методом
факоэмульсификации хрусталика с имплантацией
современных моделей
эластичных интраокулярных линз
- Операции при глаукоме



Действуем

ДИАБЕТА

и его осложнений с использованием
высокотехнологичных методов медицинской
помощи

Директор института диабета –
д.м.н., проф., акад. РАН
Шестакова Марина Владимировна



Отдел кардиологии и сосудистой хирургии

- Современная диагностика сердечно-сосудистой патологии, включая коронарографию
- Интервенционные методы лечения (баллонная ангиопластика со стентированием коронарных артерий)
- Программа клиничко-диспансерного наблюдения и лечения больных с прогрессирующей сердечной недостаточностью



Отделение диабетической стопы

- Консервативное лечение ран стопы и голеней, профилактика ампутаций (90-95% эффективности при своевременном обращении)
- Хирургическое закрытие и пластика длительно не заживающих ран стопы
- Внутрисосудистое восстановление кровотока по артериям нижних конечностей
- Консультация врача-ортопеда с изготовлением индивидуальных стелек и обуви, подиатрический уход за кожей стопы



Отделение диабетической болезни почек и посттрансплантационной реабилитации

- Определение генетического риска, ранняя диагностика диабетической нефропатии и других заболеваний почек
- Профилактика прогрессирования диабетической нефропатии
- Заместительная почечная терапия (хронический гемодиализ)
- Посттрансплантационная реабилитация

на опережение!

117036, Москва,
ул. Дмитрия Ульянова, 11
м. Академическая
+7495 500-00-90
www.endocrincentr.ru

Эндокринологическая помощь в домашних условиях



ФГБУ НМИЦ эндокринологии – уникальный ведущий в Российской Федерации и странах СНГ современный лечебно-диагностический и научно-исследовательский комплекс эндокринологического профиля

Центр аккумулирует самые современные научные достижения отечественных и зарубежных специалистов в области эндокринологии, проводит экспертный анализ научных достижений и координирует работу региональных эндокринологических – диабетологических центров

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии предлагает услуги по предоставлению медицинской помощи на дому врача-эндокринолога

Консультации оказывают специалисты в области диагностики и лечения заболеваний щитовидной железы, сахарного диабета, синдрома диабетической стопы, а также детские эндокринологи. В домашних условиях пациентам выполняются УЗИ щитовидной железы, УЗДГ артерий нижних конечностей, ЭКГ и необходимые лабораторные исследования.

Консультации на дому проводят специалисты, имеющие степени **доктора медицинских наук, кандидата медицинских наук**, а также врачи высшей категории.



В домашних условиях пациентам проводятся:

- лабораторная **диагностика нарушений углеводного обмена** (включая гликозилированный гемоглобин – HbA_{1c});
- **коррекция таблетированной сахароснижающей терапии** и инсулинотерапии;
- **лечение трофических язв** различной природы, в том числе при развитии синдрома диабетической стопы;
- терапия **диабетической остеоартропатии** (стопы Шарко) с наложением индивидуальной разгрузочной гипсовой повязки;
- **диагностика и лечение заболеваний щитовидной железы**, включая ультразвуковое и гормональные исследования;
- **консультирование** по всему спектру **эндокринной патологии** (заболеваний гипопифиза, надпочечников, половых желез) и др.

Вызов врача на дом возможен по Москве и Московской области ежедневно с 8.30 до 16.00, кроме субботы и воскресенья.

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно по телефону:

8 (916) 996-74-60 или 8 (499) 500-00-90.

НИЗКИЙ РИСК ГИПОГЛИКЕМИИ И ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ГЛИКЛАЗИДА МВ: РЕЗУЛЬТАТЫ ПОСЛЕДНИХ ИССЛЕДОВАНИЙ



© И.В. Кононенко*, О.М. Смирнова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Производные сульфонилмочевины по-прежнему занимают ведущее место в лечении сахарного диабета 2 типа во всем мире во многом благодаря своей высокой эффективности. Вместе с тем гетерогенность группы очевидна, прежде всего в отношении влияния препаратов на риск развития гипогликемических состояний. В обзоре приведены результаты новых исследований, в том числе исследования «Сравнительная эффективность гликлазида МВ и ситаглиптина в реальной практике в качестве препаратов 2-й линии после монотерапии метформинном у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом 2 типа», и данные метаанализа 24 сахароснижающих препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа, подтверждающие более высокую эффективность гликлазида модифицированного высвобождения (гликлазида МВ) по сравнению с ингибиторами дипептидилпептидазы 4, наряду с низким риском гипогликемических состояний. Результаты последних исследований, а также исследований ADVANCE и ADVANCE-ON позволяют говорить о безопасном применении гликлазида МВ в качестве препарата второй линии, особенно у пациентов с хронической болезнью почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гликлазид модифицированного высвобождения; эффективность; безопасность; гипогликемические состояния; Рамадан

LOW RISK OF HYPOGLYCEMIA AND HIGH EFFICACY OF GLICLAZIDE MB: RESULTS OF RECENT STUDIES

© Irina V. Kononenko*, Olga M. Smirnova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Sulfonylureas are widely prescribed all over the world, mainly because of their high effectiveness. At the same time, the heterogeneity of the group is obvious, primarily in relation to the effect of drugs on the risk of developing hypoglycemic events. The review presents the results of new studies, including «Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes» and results of a model-based meta-analysis of 24 antihyperglycemic drugs for type 2 diabetes, confirming the higher efficacy of modified release gliclazide (gliclazide MB) compared to DPP-4, as well as a low risk of hypoglycemic conditions. The results of recent studies, as well as the results of the ADVANCE and ADVANCE-ON studies, suggest that gliclazide MB is safe to use as a second-line drug, especially in patients with chronic kidney disease.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; modified release gliclazide; efficacy; safety; hypoglycemic events; Ramadan

Достижение адекватного гликемического контроля составляет основу профилактики микрососудистых осложнений и является обязательным для снижения риска развития макрососудистых осложнений, прежде всего атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний. По данным Федерального регистра сахарного диабета РФ, лишь 52% больных достигают уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 7%, что является целевым значением гликемического контроля для большинства пациентов [1].

Возможно, именно тактика последовательного назначения лекарственных препаратов ошибочна. Монотерапия метформинном становится неэффективной у 42% пациентов через 2–5 лет от начала приема (в среднем через 2 года 2 мес), при этом чем позже от момента диагностики заболевания назначается метформин, тем в более ранние сроки наблюдается его неэффективность [2]. Несмотря на международные рекомендации по интенсификации лечения каждые 3 мес, в реальной клинической

практике у пациентов с HbA_{1c} более 8% на монотерапии проходит в среднем 1,6 года до назначения второго препарата. Назначение третьего препарата при декомпенсации углеводного обмена (HbA_{1c} более 8%) у пациентов, получающих уже два сахароснижающих препарата, происходит вообще через 6,9 года [3–6]. Некоторые исследования показывают, что от постановки диагноза до назначения препаратов второй линии проходит более 4 лет [7]. Вместе с тем задержка интенсификации сахароснижающей терапии («клиническая инерция») увеличивает риск сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов с сахарным диабетом 2 типа (СД2). Анализ базы данных CPRD (Clinical Practice Research Datalink) в Великобритании показал, что пациенты, не достигшие через 12 мес от начала заболевания HbA_{1c} менее 7% из-за отсутствия интенсификации терапии, имели более высокий риск развития инфаркта миокарда (ИМ) и сердечно-сосудистых

заболеваний (СС3) уже через 5 лет от начала заболевания. Отсрочка терапии приводила к повышенному риску ИМ (ОР 1,26; ДИ 1,13–1,40; $p < 0,01$) и СС-событий (ОР 1,20; 95% ДИ 1,13–1,28; $p < 0,01$) [8, 9].

Согласно клиническим рекомендациям по лечению СД2, тактика лечения в дебюте заболевания стратифицируется в зависимости от исходного уровня метаболического контроля. В зависимости от того, насколько исходный уровень превышает индивидуальный целевой показатель HbA_{1c} конкретного пациента, на старте лечения могут быть избраны либо монотерапия, либо комбинированное лечение. Рекомендуется использование метформина в качестве приоритетного препарата при инициации сахароснижающей терапии. Выбор препаратов в составе комбинации или при непереносимости метформина проводится согласно рекомендациям по персонализированному выбору с учетом наличия сердечно-сосудистых факторов риска, атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний (АСС3), хронической сердечной недостаточности (ХСН), ожирения, риска гипогликемий, хронической болезни почек (ХБП). Мониторинг эффективности терапии осуществляется каждые 3 мес по уровню HbA_{1c} . Изменение (интенсификация) сахароснижающей терапии при отсутствии достижения индивидуальных целей HbA_{1c} выполняется не позднее чем через 6 мес, а у лиц с низким риском гипогликемий — не позже чем через 3 мес. В настоящее время в качестве препаратов второй линии более предпочтительны препараты с низким риском гипогликемий, а при наличии АСС3, ХСН или ХБП — классы сахароснижающих средств (либо отдельные препараты), имеющие доказанные преимущества при данных состояниях [10, 11]. Дальнейшая интенсификация терапии проводится с целью достижения индивидуальных целевых значений гликемического контроля путем добавления препаратов других классов. Но всегда ли добавление второго препарата позволяет достичь индивидуальных целей гликемического контроля? Несомненно, что при выборе сахароснижающего препарата наряду с риском гипогликемии и влиянием препарата на прибавку массы тела важным является сахароснижающая эффективность препарата, его влияние на HbA_{1c} .

Результаты ретроспективного когортного исследования с анализом базы данных пациентов из Великобритании и Германии ($n=10\ 256$) показали, что при неэффективности метформина большинству пациентов в качестве второго препарата были назначены производные сульфонилмочевины (ПСМ; 40,9%) или ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (иДПП-4; 30,7%) [12, 13] (рис. 1). Но сопоставима ли сахароснижающая эффективность этих двух классов? В связи с чем несомненное практическое значение имеют результаты исследования «Сравнительная эффективность гликлазида МВ и ситаглиптина в реальной практике в качестве препаратов 2-й линии после монотерапии метформином у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом 2 типа». Исследование имело ретроспективный характер и заключалось в анализе базы данных для изучения клинической практики Великобритании (Clinical Practice Research Datalink — CPRD), которая содержит обезличенные данные пациентов из учреждений первичного звена здравоохранения

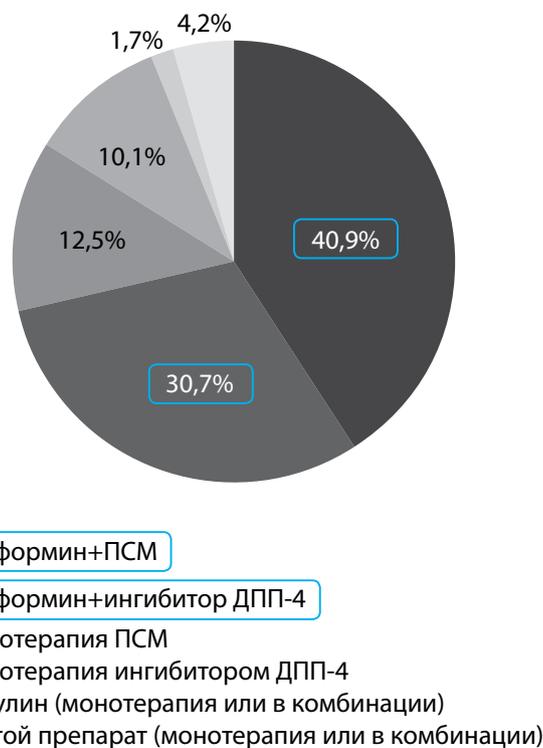


Рисунок 1. Наиболее часто назначаемые препараты 2-й линии по данным ретроспективного когортного исследования с анализом базы данных пациентов из Великобритании и Германии ($n=10\ 256$) [14, 15].

Великобритании. Это первое прямое сравнительное исследование двух наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов гликлазида МВ и ситаглиптина в реальной клинической практике [14].

Целью исследования являлось сравнение сахароснижающей эффективности гликлазида МВ и ситаглиптина в качестве терапии второй линии в дополнение к метформином у пациентов с неконтролируемым СД2 в реальной клинической практике. Не менее важной задачей было сравнить риск развития гипогликемических состояний на фоне приема данных препаратов в реальной клинической практике. В исследование были включены пациенты с СД2 и $HbA_{1c} > 7,0\%$, которые впервые начали принимать гликлазид МВ или ситаглиптин в качестве терапии второй линии в дополнение к монотерапии метформином и продолжали эту терапию не менее 1 года. Для пациентов, которые впервые начали получать гликлазид МВ, подбирали пару из группы пациентов, которые впервые начали получать ситаглиптин, в фиксированном отношении 1:1. С целью подбора пары для пациентов, начавших лечение гликлазидом МВ, из тех, кто начал лечение ситаглиптином, использовали метод высокоразмерного отбора подобного по вероятности (или «метод отбора подобного по коэффициенту склонности»). Метод отбора подобного по вероятности основывается на модели логистической регрессии с включением всех исходных независимых переменных, которые были расценены *a priori* как факторы, значимо влияющие на зависимость между лечением и исходом. В анализ включали популяцию пациентов, полностью соответствующих критериям включения и не имевших никаких пропущенных данных. О высоком качестве исследования свидетельствует тот факт, что из первоначально отобранных за 9 лет 45 534 пациентов окончательно в группы сравнения

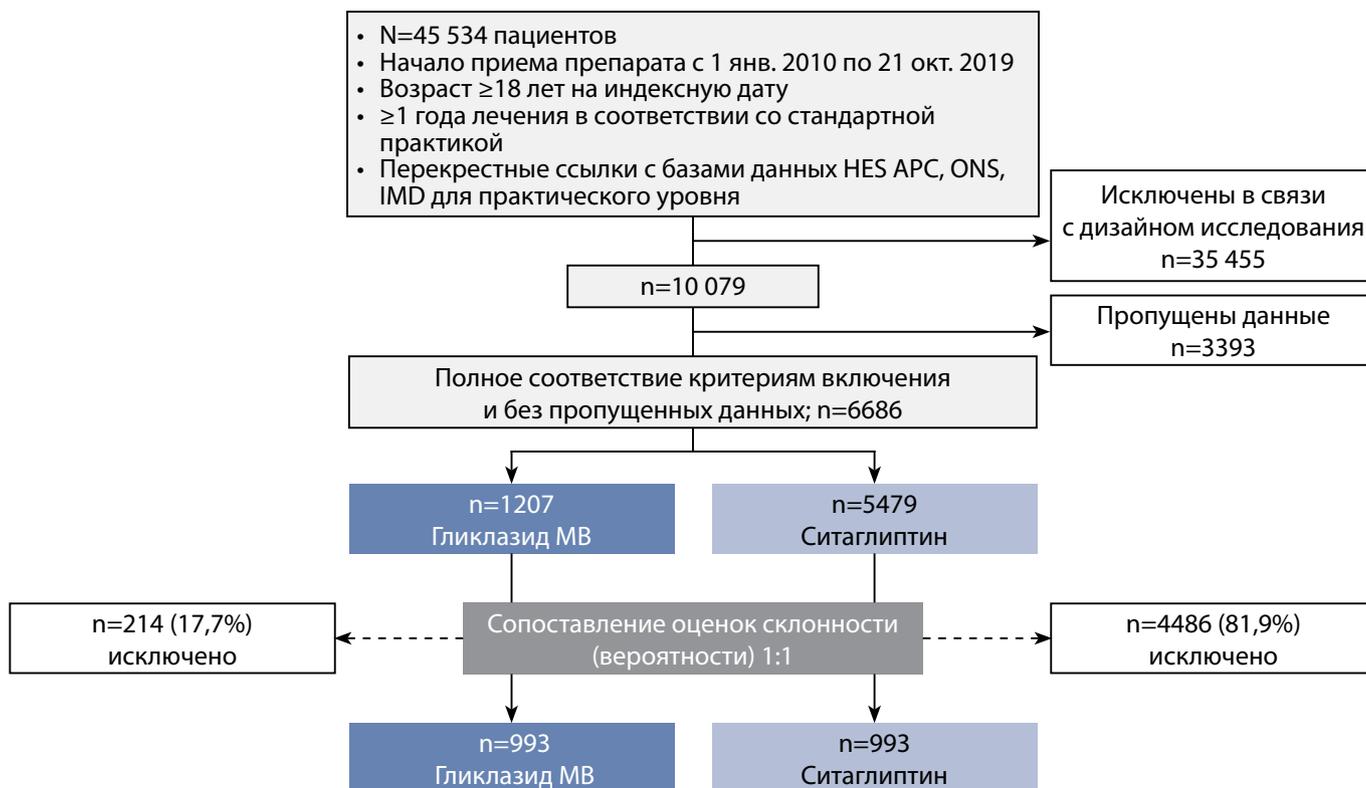


Рисунок 2. Схема формирования групп пациентов в исследовании «Сравнительная эффективность гликлазида МВ и ситаглиптина в реальной практике в качестве препаратов 2-й линии после монотерапии метформином у пациентов с неконтролируемым сахарным диабетом 2 типа».

вошли 993 пациента, принимавших гликлазид МВ, и 993, принимавших ситаглиптин (рис. 2).

В качестве первичной конечной точки оценивалось время до достижения $HbA_{1c} < 7\%$. Вторичными точками исследования были:

- время до достижения уровня $HbA_{1c} \leq 6,5\%$;
- время до достижения снижения уровня $HbA_{1c} \geq 1\%$ от исходного значения;
- долгосрочная эффективность/надежность лечения: оценивали по двум критериям — сохранение эффективности на долгосрочном этапе и постоянство в лечении препаратом;
- частота эпизодов гипогликемии.

Результаты исследования CPRD, проведенного в реальной клинической практике, показали более высокую эффективность гликлазида МВ в качестве 2-й линии терапии в сравнении с ситаглиптином в снижении уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}). Вероятность достижения целевого уровня $HbA_{1c} < 7\%$ у пациентов, принимающих гликлазид МВ, была на 35% выше, чем у пациентов, принимающих ситаглиптин. Одна из вторичных конечных точек исследования была определена как доля пациентов, достигших значения $HbA_{1c} 6,5\%$ (48 ммоль/моль) и менее. Вероятность достижения этой цели была на 50% выше у пациентов, получавших терапию гликлазидом МВ, в сравнении с группой пациентов, получавших терапию ситаглиптином.

В целом обе группы продемонстрировали низкую частоту случаев развития гипогликемии на протяжении всего исследования. При этом большее число случаев было зарегистрировано в группе пациентов, получавших терапию гликлазидом МВ (4,7 случая на 1000 пациенто-лет) по сравнению с группой ситаглиптина (2,6 слу-

чая на 1000 пациенто-лет). Достижение вышеописанных целей оценивалось с учетом продолжительности лечения (время до замены лекарственного препарата, добавления нового метода лечения или прекращения сахароснижающей терапии) и приверженности терапии (время, прошедшее до внесения любых изменений в сахароснижающую терапию) с учетом обычных ограничений для исследований такого рода. Ретроспективный анализ показал, что отмечались схожая эффективность на долгосрочном этапе и постоянство в лечении. Разница по эффективности между гликлазидом МВ и ситаглиптином сохранялась независимо от исходного уровня HbA_{1c} , возраста, длительности диабета.

Таким образом, результаты исследования показали, что гликлазид МВ — более эффективный сахароснижающий препарат по сравнению с ситаглиптином, и при этом характеризуется схожими рисками развития гипогликемии и сохранением эффективности на долгосрочном этапе.

С целью сравнения эффективности, влияния на массу тела и риска развития гипогликемии американскими экспертами впервые был проведен метаанализ 24 сахароснижающих препаратов из 6 фармакологических классов [15].

Были использованы данные 121 914 пациентов из 229 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ). В ходе анализа вносили соответствующие поправки на влияние значимых факторов, таких как продолжительность лечения, исходный уровень HbA_{1c} , исходная масса тела, основное лечение (без медикаментозного лечения в прошлом или прием метформина) и режим дозирования. Это первый всесторонний и основанный на модели метаанализ с изучением трех

конечных точек при СД2, который позволил выявить значимые различия как между классами препаратов, так и между препаратами внутри каждого класса. Важно не то, к какому классу принадлежит препарат, а то, какой именно это препарат и какова его доза.

Результаты метаанализа показали, что при использовании в разрешенных дозах наибольшей сахароснижающей эффективностью (влияние на HbA_{1c}) обладали агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида 1 (ГПП-1) (снижение на 1,77%, но с различием в классе), а наименьшей — иДПП-4 (снижение на 0,58–0,72%). Снижение HbA_{1c} на фоне приема ПСМ, в частности гликлазида (1,04%), было более значимым, чем на иДДП-4 (0,58–0,72%), ингибиторах натрий-глюкозного ко-транспортера 2 типа (иНГЛТ-2) (0,65–1,01%) и тиазолидинонах (ТЗД) (0,62–0,98%).

Величина снижения массы тела сильно варьировала в группе агонистов рецепторов ГПП-1 — от 0,4 кг до 3,8 кг, но была одинаковой при использовании группы иНГЛТ-2 (от 1,7 до 2,4 кг). Метформин незначительно снижал массу тела (в среднем на 0,5 кг). Увеличение массы тела наблюдалось при использовании ПСМ и ТЗД. Так, для гликлазида было выявлено увеличение массы тела в среднем на 2,4 кг.

Риск гипогликемии был самым высоким при использовании ПСМ, однако наблюдались выраженные различия между препаратами внутри класса. Так, для гликлазида увеличение относительного риска развития гипогликемии было заметно меньше (3,6), чем для глимегирида (8,9), глибенкламида (10,2) и глипизид (13,9).

Таким образом, были выявлены значимые различия как между классами препаратов, так и между препаратами внутри каждого класса.

ПСМ получили широкое признание благодаря своей высокой сахароснижающей эффективности. Результаты метаанализа показали, что гликлазид четко отличается от других представителей класса ПСМ низким риском развития гипогликемии, при этом обладает высокой сахароснижающей эффективностью по сравнению с препаратами других классов.

Риск гипогликемии часто связан с увеличением временных промежутков между приемами пищи (или при отсутствии регулярных приемов пищи), с физическими нагрузками, соблюдением низкоуглеводной диеты. Значительно увеличивается риск гипогликемии у пациентов с СД2, соблюдающих религиозный пост Рамадан, в течение которого существенно изменяются привычки питания, и люди полностью воздерживаются от приема пищи и питья от рассвета до заката.

Хорошо известны результаты ранее проведенных исследований оценки риска развития гипогликемии в этот период у пациентов, принимавших гликлазид МВ, в сравнении с пациентами, принимавшими другие ПСМ и ситаглиптин. Только 6,6% пациентов, получавших гликлазид МВ, сообщали о симптоматических эпизодах гипогликемии, по сравнению с 12,4% при лечении глимегиридом и 19,7% при лечении глибенкламидом. В исследовании Al Sifri (1066 пациентов) риск гипогликемии на фоне приема гликлазида МВ был сравним с таковым при приеме ситаглиптина (6,6% и 6,7%) [16].

В другом исследовании пропорция пациентов, получавших гликлазид/гликлазид МВ и отметивших ≥ 1 симпто-

матических эпизодов гипогликемии во время Рамадана, составила всего 1,8% по сравнению с пациентами, получавшими глибенкламид [5,2%] или глимегирид [9,1%] [17].

С целью изучения безопасности и эффективности гликлазида МВ 60 мг у пациентов, планирующих поститься во время Рамадана, в условиях повседневной практики в разных регионах мира было проведено проспективное международное многоцентровое исследование Dia-Ramadan. В исследование были включены пациенты с СД2, уже получающие гликлазид МВ 60 мг в течение не менее 90 дней на момент начала исследования, не нуждающиеся в инсулинотерапии, с $HbA_{1c} < 9\%$ и имеющие опыт самоконтроля глюкозы крови. Пациенты продолжали получать назначенное им лечение СД2 в соответствии с обычной практикой и рекомендациями врача. В начале исследования пациентам выдавали дневники для регистрации эпизодов гипогликемии и нежелательных явлений. Период наблюдения был разделен на три части: период до Рамадана (6–8 нед), Рамадан (4,5 нед) и период после Рамадана (4–6 нед). Средний период наблюдения в исследовании составил 104,8 дня (3,5 мес).

В зависимости от страны число дней поста варьировало от 29 до 30 дней, а длительность поста в течение суток — от 13,5 до 15,5 ч. Пациенты постились в среднем $28,7 \pm 3,5$ дня, средняя продолжительность поста в сутки составила $14,7 \pm 1,5$ ч. Хотя 494 из 1214 пациентов (40,7%) сообщили о нарушениях поста за время Рамадана, всего 62 человека (5,1%) не соблюдали его более 3 дней подряд. Из 62 пациентов, нарушивших пост в течение 3 дней подряд, только 3 нарушили пост из-за гипогликемии. Другими причинами, по которым пациенты нарушали свой пост, были «немедицинские причины» (45 пациентов) и «другие медицинские причины» (15 пациентов). Из 1214 пациентов около трети (375 пациентов) сообщили, что изменили свой пищевой рацион, а именно, около половины из них стали употреблять больше углеводов. В целом 94,9% пациентов получали лечение гликлазидом МВ в дозе ≥ 60 мг (дозу 60 мг получали 65,7%, 90 мг получали 6,9% и 120 мг получали 22,3% пациентов). Приверженность режиму лечения была высокой (99,5%).

До начала Рамадана пациенты принимали гликлазид МВ один раз в день во время завтрака. Только 2 пациента (0,2%) сообщили об эпизоде симптоматической гипогликемии до начала Рамадана. В соответствии с рекомендациями IDF-DAR [18] по стандартной клинической практике лечения диабета во время Рамадана лечащий врач советовал пациентам принимать гликлазид МВ во время ифтара (вечернего разговения после заката). Исследователь определял суточную дозу гликлазида МВ в соответствии с индивидуальными потребностями пациента и местными рекомендациями. Коррекция дозы осуществлялась по усмотрению исследователя в соответствии с обычной практикой и местными протоколами, если это требовалось. После Рамадана время приема гликлазида возобновляли в соответствии со временем его приема до Рамадана.

В качестве первичной конечной точки оценивалась пропорция пациентов, у которых возник как минимум один симптоматический эпизод гипогликемии (с подтверждением путем выявления концентрации глюкозы крови $\leq 3,9$ ммоль/л или без подтверждения).

Вторичные конечные точки включали: количество пациентов, у которых возникло 2 или более подтвержденных эпизода гипогликемии, и количество пациентов, у которых возник как минимум один тяжелый эпизод гипогликемии.

В исследовании приняли участие 1214 пациентов с СД2 из 9 стран: Индия, Индонезия, Малайзия, Бангладеш, Пакистан, Египет, Саудовская Аравия, ОАЭ, Кувейт. Средний возраст составил 54,1 ($\pm 10,5\%$), длительность заболевания 5,4 года, ИМТ — 28,2 ($\pm 4,3$) кг/м², HbA_{1c} — 7,5% ($\pm 0,9$). Гликлазид МВ в виде монотерапии принимали 40,8% пациентов, 29,8% принимали препарат в виде двойной комбинации (как правило, с метформинном) и у 29,4% гликлазид МВ входил в комбинацию из 3 и более препаратов.

Результаты исследования показали, что непосредственно период Рамадана сопровождается увеличением эпизодов гипогликемии, однако только 27 пациентов (2,2%) отметили как минимум один эпизод симптоматической гипогликемии (подтвержденный или нет) (табл. 1). Подтвержденные эпизоды гипогликемии ($\leq 3,9$ ммоль/л) в период Рамадана, симптоматические или бессимптомные, были зарегистрированы только у 19 пациентов (1,6%). Не было зарегистрировано ни одного эпизода тяжелой гипогликемии.

Таким образом, впервые в условиях повседневной практики было показано, что у пациентов с СД2, которые постились в течение месяца Рамадан и при этом получали гликлазид МВ 60 мг, не было тяжелой гипогликемии и отмечалась очень низкая частота симптоматических эпизодов гипогликемии, что еще раз доказывает безопасность терапии гликлазидом МВ. Перевод пациентов с СД2, получающих гликлазид МВ в виде монотерапии утром, на вечерний прием препарата характеризовался низким процентом пациентов, сообщивших об эпизодах гипогликемии (2,2%). Важным наблюдением было то, что большинство пациентов, у которых возникли эпизоды гипогликемии, сообщили, что принимали пищу в среднем ≤ 2 раз в сутки во время Рамадана. Эпизоды гипогликемии возникали в среднем через $8,3 \pm 4,7$ ч после последнего приема пищи, что подчеркивает важность приема пищи перед рассветом (сухур). Таким образом, очень важно перед началом Рамадана советовать пациентам строго соблюдать рекомендации по питанию. Пациенты, получавшие лечение гликлазидом, могут продолжать во время Рамадана принимать препарат в прежней дозе, как перед Рамаданом. Это первое в мире исследование в повседневной практике, которое показало, что пациенты с СД2, получающие гликлазид МВ без коррекции дозы во время Рамадана, могут безопасно поститься на фоне низкого риска гипогликемии и отсутствия риска тяже-

лой гипогликемии даже в течение длительного периода голодания, сохраняя при этом гликемический контроль и массу тела на прежнем уровне.

ПСМ по-прежнему занимают ведущее место в лечении СД2 во всем мире. Интересны результаты трехлетней глобальной программы, проводимой в 38 странах мира, целью которой является изучение основных моделей терапии СД2, применяемых в мире, и связанных с ними исходов. В анализ включены данные 14 668 пациентов из 38 стран, включая страны Африки, Америки, Юго-Восточной Азии. Европы, Восточного Средиземноморья, Западной части Тихого океана. Первые результаты анализа показали, что наиболее распространенными препаратами второго ряда были иДПП-4 (32,8%) или ПСМ (30,0%). Комбинация ПСМ с метформинном наиболее часто использовалась в Африке (63,6%), Северной и Южной Америке (34,2%) и Юго-Восточной Азии (41,2%), тогда как иДПП-4 в сочетании с метформинном чаще назначались в странах Европы (34,9%), на востоке Средиземноморского региона (51,3%) и в Западной части Тихого океана (41,3%). Ожидаемая эффективность была наиболее частой причиной выбора терапии второй линии во всех регионах (43,4–88,6%). Уровень HbA_{1c} не менее 9,0% был предиктором назначения ПСМ в дополнение к метформину относительно иДПП-4 или ингибиторов НГЛТ-2. Анализ также показал, что наиболее часто ПСМ назначаются врачами первичной медико-санитарной помощи по сравнению с эндокринологами или диабетологами [19]. Результаты анализа продемонстрировали, что доля новых препаратов с доказанной эффективностью в отношении снижения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов пока остается невысокой во всем мире.

Учитывая высокую распространенность ССЗ у пациентов с СД2, их ведущую роль в инвалидизации и смертности, кардиоваскулярная безопасность является обязательным условием для любого сахароснижающего препарата. Споры в отношении кардиоваскулярной безопасности класса ПСМ продолжают по сей день, однако ни один из препаратов данного класса не имеет такой убедительной доказательной базы, как гликлазид МВ. Исследование ADVANCE не только доказало отсутствие увеличения сердечно-сосудистого риска при тактике интенсивного контроля гликемии, основанной на терапии гликлазидом МВ (с достижением уровня HbA_{1c} менее 6,5%), но и продемонстрировало четкие благоприятные нефропротективные эффекты данной терапии:

- относительный риск возникновения или утяжеления нефропатии снизился на 21%;
- риск впервые возникшей микроальбуминурии — на 9%.

Таблица 1. Зарегистрированные эпизоды симптоматической гипогликемии в исследовании Dia-Ramadan

	Перед Рамаданом	Во время Рамадана	После Рамадана
Пациенты с как минимум одним эпизодом симптоматической гипогликемии* (подтвержденным или нет), n (%)	2 (0,2)	27 (2,2)	4 (0,3)

Примечания: * Симптоматическую гипогликемию определяли как наличие как минимум одного из следующих симптомов: потливость, бледность кожных покровов, тремор, сильный голод, сильное сердцебиение, нарушения зрения, сонливость, слабость, головокружение, трудности с концентрацией внимания, трудности с речью или письмом, нарушение координации движений, необъяснимое изменение поведения или настроения, спутанность сознания, тошнота, головная боль; с подтверждением путем выявления измеренной концентрации глюкозы крови ≤ 70 мг/дл ($\leq 3,9$ ммоль/л) (подтвержденный эпизод) или без подтверждения (неподтвержденный эпизод).

Исследование ADVANCE-ON продемонстрировало реальную возможность сохранения полученных результатов [20, 21]. Высокая значимость результатов исследований ADVANCE и ADVANCE-ON позволила внести дополнения в инструкцию к препарату, а именно, что показанием к назначению гликлазида МВ является «Профилактика осложнений сахарного диабета: снижение риска микрососудистых (нефропатия, ретинопатия) и макрососудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) у пациентов с сахарным диабетом 2 типа путем интенсивного гликемического контроля» [22]. Спустя 20 лет после завершения исследования ADVANCE результаты новых исследований в очередной раз доказывают эффективность и безопасность терапии гликлазидом МВ у пациентов с СД2, а доказанные в исследованиях ADVANCE

и ADVANCE-ON нефропротективные свойства препарата делают его препаратом выбора у пациентов с ХБП.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Данная работа проведена без привлечения дополнительного финансирования.

Конфликт интересов. Кононенко И.В., Смирнова О.М. — лекторы, участники экспертных советов компании Servier.

Участие авторов. Смирнова О.М., Кононенко И.В. — концепция и дизайн статьи, написание текста, утверждение рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. 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. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9686>
2. Brown JB, Conner C, Nichols GA. Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice. *Diabetes Care*. 2010;33(3):501-506. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1749>
3. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, 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(1):140-149. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-2441>
4. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, et al. Consensus Statement By The American Association Of Clinical Endocrinologists And American College Of Endocrinology On The Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2016 EXECUTIVE SUMMARY. *Endocr Pract*. 2016;22(1):84-113. doi: <https://doi.org/10.4158/EP151126.CS>
5. Khunti K, Wolden ML, Thorsted BL, et al. Clinical Inertia in People With Type 2 Diabetes: A retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3411-3417. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-0331>
6. Zafar A, Stone MA, Davies MJ, Khunti K. Acknowledging and allocating responsibility for clinical inertia in the management of Type 2 diabetes in primary care: a qualitative study. *Diabet Med*. 2015;32(3):407-413. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12592>
7. Cook MN, Girman CJ, Stein PP, Alexander CM. Initial monotherapy with either metformin or sulphonylureas often fails to achieve or maintain current glycaemic goals in patients with Type 2 diabetes in UK primary care. *Diabet Med*. 2007;24(4):350-358. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02078.x>
8. Paul SK, Klein K, Thorsted BL, et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol*. 2015;14(1):100. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>
9. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(15):1577-1589. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>
10. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №S1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
11. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, et al. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):S111-S124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
12. Datta-Nemdharry P, Thomson A, Beynon J, Donegan K. Patterns of anti-diabetic medication use in patients with type 2 diabetes mellitus in England and Wales. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2017;26(2):127-135. doi: <https://doi.org/10.1002/pds.4092>
13. Khunti K, Godec TR, Medina J, et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10 256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(2):389-399. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13083>
14. Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V, et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(12):2417-2426. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14169>
15. Maloney A, Rosenstock J, Fonseca V. A Model-Based Meta-Analysis of 24 Antihyperglycemic Drugs for Type 2 Diabetes: Comparison of Treatment Effects at Therapeutic Doses. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(5):1213-1223. doi: <https://doi.org/10.1002/cpt.1307>
16. Al Sifri S, Basiouny A, Ecthay A, et al. The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int J Clin Pract*. 2011;65(11):1132-1140. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2011.02797.x>
17. Aravind SR, Tayeb K AI, Ismail SB, et al. Hypoglycaemia in sulphonylurea-treated subjects with type 2 diabetes undergoing Ramadan fasting: a five-country observational study. *Curr Med Res Opin*. 2011;27(6):1237-1242. doi: <https://doi.org/10.1185/03007995.2011.578245>
18. Hassanein M, Al-Arouj M, Hamdy O, et al. Diabetes and Ramadan: Practical guidelines. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:303-316. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.03.003>
19. Nicolucci A, Charbonnel B, Gomes MB, et al. Treatment patterns and associated factors in 14 668 people with type 2 diabetes initiating a second-line therapy: Results from the global DISCOVER study programme. *Diabetes, Obes Metab*. 2019;21(11):2474-2485. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13830>
20. Matthews DR. ADVANCE. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(S2):3-4. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14014>
21. Not Available NA, Committee AM. Study Rationale and Design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular disease - preterax and diamicron MR controlled evaluation. *Diabetologia*. 2001;44(9):1118-1120. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250100612>
22. Инструкция по медицинскому применению препарата Диабетон МВ. [Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu preparata Diabeton MV]. Доступно по: http://grls.rosminzdrav.ru/Grls_View_v2.aspx?routingGuid=c7ca665a-12a9-44d6-a6f5-672069650494&t=. Ссылка активна на 18.05.2021.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кононенко Ирина Владимировна**, к.м.н., в.н.с. [**Irina V. Kononenko**, MD, PhD, leading research associate]; адрес: Россия, 117036 Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; eLibrary SPIN 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Смирнова Ольга Михайловна, д.м.н., профессор, гл.н.с. [Olga M. Smirnova, MD, PhD, Professor, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3885-8988>; eLibrary SPIN: 9742-8875 e-mail: dr_smr@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кононенко И.В., Смирнова О.М. Низкий риск гипогликемии и высокая эффективность гликлазида МВ: результаты последних исследований // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т.24. — №4. — С.350-356. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12768>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kononenko IV, Smirnova OM. Low risk of hypoglycemia and high efficacy of gliclazide MB: results of recent studies. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):350-356. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12768>

НЕОВАСКУЛЯРНАЯ ГЛАУКОМА У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ — СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ



© В.А. Билецкая¹, Д.В. Липатов^{1,2}, М.А. Фролов¹, К.А. Казакова¹

¹Российский университет дружбы народов, Москва

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

На сегодняшний день сахарный диабет является одной из ведущих медико-социальных проблем. Это обусловлено пандемическим ростом развития заболевания. Глазные осложнения, возникающие на фоне сахарного диабета, носят комплексный характер. Диабетическое поражение органа зрения является основной причиной нарушения остроты зрения у таких пациентов. Одним из серьезных осложнений пролиферативной диабетической ретинопатии является вторичная неоваскулярная глаукома, которая зачастую рефрактерна к лечению и ведет в конечном итоге к необратимой слепоте. В настоящее время неоваскулярная глаукома является важной и актуальной проблемой, так как приводит большое количество пациентов к инвалидизации и нарушению социальной адаптации. В работе представлен обзор литературы по современному состоянию проблемы неоваскулярной глаукомы и приведены результаты крупных международных исследований.

Основываясь на данных отечественной и зарубежной литературы, авторы приводят актуальную информацию по заболеваемости, оценивают клинические проявления болезни, обращая внимание на новые методы диагностики и лечения. Приведенные данные позволяют оценить эффективность современного терапевтического и хирургического подхода в лечении неоваскулярной глаукомы, а также различные ее осложнения и меры их профилактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; диабетическая ретинопатия; неоваскулярная глаукома; дренажная хирургия

NEOVASCULAR GLAUCOMA IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS — THE CURRENT STATE OF THE PROBLEM

© Valeriya A. Biletskaya¹, Dmitriy V. Lipatov^{1,2}, Mikhail A. Frolov¹, Kseniya A. Kazakova¹

¹Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

Today, diabetes is one of the leading medical and social problems. This is due to a pandemic increase in the development of the disease. Eye complications that occur against the background of diabetes are complex. Diabetic damage to the visual organ is the main cause of visual acuity in these patients. One of the serious complications of proliferative diabetic retinopathy is secondary neovascular glaucoma, which is often refractory to treatment and eventually leads to irreversible blindness. Currently, neovascular glaucoma is an important and urgent problem in modern society, as it leads a large number of patients to disability and impaired social adaptation. The paper presents a review of the literature on the current state of the problem of neovascular glaucoma and presents the results of major international studies.

Based on the data of domestic and foreign literature, the authors provide up-to-date information on the incidence, evaluate the clinical manifestations of the disease, paying attention to new methods of diagnosis and treatment. These data allow us to evaluate the effectiveness of modern therapeutic and surgical approaches in the treatment of neovascular glaucoma, as well as its various complications and measures for their prevention.

KEYWORDS: diabetes mellitus; diabetic retinopathy; neovascular glaucoma; drainage surgery

Количество больных сахарным диабетом (СД) на 2019 г., по данным Международной Федерации Диабета (IDF), превысило 463 млн человек [1]. В России, по данным Государственного регистра пациентов с СД за 2018 г., их насчитывалось 4,58 млн человек, что составляет 3,1% населения страны. Эти данные показывают лишь количество пациентов, которые состоят на диспансерном учете, однако, по данным Всероссийского эпидемиологического исследования СД 2 типа NATION, существует значительно большая группа людей, которые не подозревают о своем заболевании [2]. Количество недиагностирован-

ных случаев достигает порядка 46%, увеличивая общую численность пациентов с СД в России до 8,5–9 млн человек, что составляет уже около 6% населения [3]. Пациенты указанной категории не принимают необходимой терапии и не предупреждены об осложнениях, которые может давать СД. В их число входят пациенты с глазной патологией как переднего отрезка глаза — вторичной неоваскулярной глаукомой (НГ), осложненной катарактой, язвой роговицы и др., так и заднего — гемофтальмом и отслойкой сетчатки, обусловленными неблагоприятным развитием диабетической ретинопатии (ДР) [4].



ДР характеризуется поражением сосудов сетчатки и является одним из тяжелых осложнений СД. Очень высока медико-социальная значимость этой проблемы из-за высокого риска инвалидизации пациентов. Так, по данным проведенного исследования «Барометр диабетической ретинопатии», 83% опрошенных пациентов с СД знают о таком грозном осложнении как потеря зрения. При этом каждый 7-й пациент связывает свое нарушение зрения с возрастными изменениями, не думая, что причиной является основное заболевание [5]. В России по состоянию на 01.01.2019 г. ДР зарегистрирована более чем у 850 тыс. пациентов [6].

В 1963 г. D.I. Weiss и его коллеги впервые предложили термин «неоваскулярная глаукома» (НГ). G. Coats впервые описал новообразованные сосуды на радужной оболочке у пациента с окклюзией центральной вены сетчатки. С введением в клиническую практику гониоскопии — осмотра угла передней камеры (УПК) глаза — стала возможной визуализация новообразованных сосудов в проекции трабекулярной зоны, а повышение внутриглазного давления (ВГД) было объяснено механическим закрытием иридокорнеального угла [7]. Из-за высокой инвалидизации многие авторы считают НГ важной и актуальной проблемой современной офтальмологии [8].

В настоящее время общепризнанной классификацией ДР является классификация ВОЗ, предложенная E. Kohner и M. Porta в 1991 г., в которой вторичная НГ является не отдельной стадией пролиферативной ДР, а осложнением далеко зашедшего процесса (наряду с тракционной отслойкой сетчатки). Эти тяжелые осложнения часто приводят к слепоте.

В России офтальмологи чаще пользуются классификацией ДР, принятой на III Всероссийском семинаре «Макула — 2008», проходившем в Ростове-на-Дону. [9], которая включает в себя непролиферативную, препролиферативную и пролиферативную стадии развития процесса. В научных исследованиях специалисты используют классификацию ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study, 1991), которая оценивает состояние сетчатки по результатам фотографирования глазного дна в семи полях, выполненного на фундус-камере [10]. По шкале ETDRS НГ не выделена в отдельную группу и относится к далекозашедшей пролиферативной ДР.

По данным исследований, проведенных в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» МЗ РФ, частота встречаемости НГ составляет 0,3% у пациентов, которые обратились к офтальмологу по поводу осложнений СД [7]. Вероятно, эти количественные данные нельзя экстраполировать на всю популяцию больных диабетом в целом, так как в ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России сосредоточены более тяжелые пациенты со всей нашей страны, которым по месту жительства не была оказана нужная лечебная помощь в силу различных причин.

Известно, что более 50% больным глаукомой до момента постановки диагноза ранее никогда не измеряли ВГД, при этом у 12% из них уже имелся в анамнезе СД [7]. В связи с этим становится очевидным тот факт, что сочетание СД и НГ очень опасно и резко снижает вероятность положительного прогноза в отношении зрения.

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Причины возникновения неоваскуляризации у пациентов с СД остаются не до конца изученными. По данным многих авторов, возникновение НГ связано с хронической диффузной хориоретинальной гипоксией и ишемией. Частыми причинами возникновения неоваскуляризации, помимо СД, могут быть: первичное поражение артерий (синдром дуги аорты, окклюзия сонной артерии, окклюзия центральной артерии сетчатки и др.), сосудистая недостаточность переднего сегмента глаза в связи с венозными нарушениями (каротидно-кавернозная фистула, тромбоз вен сетчатки, болезнь Илза), пролиферативные сосудистые заболевания (хориоидальная гемангиома, болезнь Коатса, милиарные микроаневризмы Лебера, телеангиэктазия Риза), а также новообразования, воспаления и травмы (меланома хориоидеи, ретинобластома, синдром Марфана, увеиты, эндофтальмиты, отслойка сетчатки, терминальная глаукома, опухоли и дистрофические процессы в радужной оболочке) [11].

В настоящее время выделяют четыре стадии процесса развития НГ [12]. В первую, прерубеотическую стадию, происходят отграниченная ишемия зон сетчатки, неоваскуляризация диска зрительного нерва (ДЗН). Вторая стадия — преглаукома — так называемый рубез радужки. При биомикроскопии можно видеть появление тонких пучков капилляров по зрачковому краю. Иногда наблюдаются толстые, расширенные радиальные сосуды, которые растут в направлении УПК. Опасность этих сплетений в том, что они, распространяясь по всей площади радужки, постепенно разрастаясь на трабекулярную зону, занимают всю площадь радужной оболочки. Третья стадия — открытоугольная глаукома — характеризуется явным рубезом радужки и УПК, а также повышением ВГД из-за разрастания фиброваскулярной ткани и механического препятствия оттоку внутриглазной жидкости [13].

На последней, четвертой стадии — закрытоугольной глаукомы — обращают на себя внимание жалобы больного на снижение остроты зрения и болевой синдром. При осмотре и биомикроскопии выявляются стойкое повышение ВГД, застойная инъекция глазного яблока, уплощение радужки, отек роговицы, внутриглазная жидкость становится мутной из-за наличия фибрина и глобулина в ней, виден явный рубез радужки. Фиброваскулярная соединительная ткань начинает сокращаться, вследствие чего происходит закрытие УПК, изменение формы зрачка, появляется выворот листка пигментного эпителия радужки.

Хроническая гипергликемия, характеризующаяся повреждением эндотелия сосудов, является ведущим фактором в прогрессировании ДР. Для компенсации поврежденного эндотелия стимулируется выработка различных факторов роста, провоспалительных цитокинов и молекул адгезии. Тем временем в клетках сетчатки происходит повышение HIF-1 (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) — фактора, индуцируемого гипоксией. Повышение HIF-1 в клетках сетчатки стимулирует выработку фактора роста эндотелия сосудов (Vascular Endothelial Growth Factor — VEGF), секретлируемого клетками пигментного эпителия сетчатки, который

приводит к пролиферации и патологической неоваскуляризации [14]. Кроме того, в процесс вовлечены многие проангиогенные факторы: фактор роста фибробластов, трансформирующий фактор роста, фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и тромбоцитарный фактор роста.

Неполноценность этих новообразованных сосудов обусловлена несостоятельностью сосудистой стенки из-за патологии перicyтов, что приводит к их повышенной ломкости. В результате нарушения целостности сосудов у пациентов часто возникают геморрагии, гипема, гемофтальм. Кроме того, помимо явлений неоваскуляризации, VEGF индуцирует отек сетчатки, опасность которого нарастает при вовлечении макулярной области.

Некоторые авторы, опираясь на данные собственных исследований, полагают, что у пациентов, которые не знают своего диагноза и не получают необходимого лечения, прогрессирование патологического процесса от новообразованных сосудов радужки до развития НГ проходит достаточно быстро — к концу года наблюдения в 41,4% случаев (глаз) в контрольной группе (без лечения) развилась НГ [15].

Специфическая клиническая картина (рост патологических сосудов в УПК глаза и на радужной оболочке) позволяет дифференцировать НГ от других глазных осложнений пролиферативной ДР, но все же офтальмологи часто сталкиваются с трудностями на пути постановки точного диагноза из-за сочетанного поражения различных структур глаза.

ДИАГНОСТИКА

Измерение ВГД является одним из наиболее значимых факторов в диагностике глаукомы и динамике ее компенсации. Существуют контактные и бесконтактные способы измерения. Один из самых распространенных контактных методов — тонометрия по Маклакову. Преимуществами этого метода являются точность результатов, бюджетность и возможность применения в амбулаторно-поликлиническом звене, а недостатками — необходимость анестезии, приготовление и ограниченный срок хранения используемой краски, а также применение антисептиков для профилактики инфицирования.

Техника измерения ВГД по Гольдману дает более точные результаты и считается золотым стандартом тонометрии, но использование анестезирующих капель и возможность инфицирования также являются минусами этого метода [16]. Бесконтактный метод характеризуется быстротой проведения процедуры, отсутствием анестезии и физического контакта с роговицей. Однако его главным недостатком является еще большая погрешность результатов (до 3 мм рт.ст.), так как существует корреляция между толщиной роговицы и уровнем ВГД [17].

Метод визуального исследования УПК глаза — гониоскопия. Он незаменим в ранней диагностике начала неоваскуляризации, когда тонкие ниточки сосудов располагаются лишь по трабекулярной зоне и еще не визуализируются при биомикроскопии. Правда, гониоскопию не всегда удается выполнить из-за отека роговицы при высоком ВГД.

Способ оценки состояния периферического зрения — периметрия. Компьютерная статическая периметрия доказала свою эффективность в ранней диагностике и мониторинге глаукомного процесса, а методика «синее-на-желтом» показала более достоверные результаты относительно стандартной программы на белом фоне [18].

Флуоресцентная ангиография (ФАГ) наиболее часто используется для диагностики сосудистых изменений на сетчатке (выявление неперфузированных зон и точек ликвиджа) для проведения последующей лазерной коагуляции сетчатки (ЛКС). Также с его помощью можно оценить активность неоваскулярного процесса и выявить наличие пролиферативных мембран [19, 20]. Однако его можно использовать для выявления еще незаметных глазу при биомикроскопии патологических новообразованных сосудов радужной оболочки, если сразу после введения в вену контраста навести фокус фундус-камеры на радужку и сделать снимок [7].

Оптическая когерентная томография (ОКТ) основывается на различии светоотражающих волн структурами сетчатки. Метод в основном применяется при патологии макулярной области с задачей оценить диабетический макулярный отек (ДМО), его распространение и динамику. Также имеются специализированные программы для визуализации нервных волокон ДЗН при глаукоме. Существенно снижает зрение пациентов с СД не только пролиферативный процесс в сетчатке, но и возникновение ДМО.

ОКТ-ангиография (ОКТ-А) позволяет послойно анализировать изменения в сосудистом русле глазного дна. Суть этого метода отличается от ФАГ тем, что ОКТ-А в качестве контрастного вещества использует собственный кровоток. Таким образом, нет ограничения по времени проведения диагностики, более точная разрешающая способность и отсутствие тканевого прокрашивания делают этот метод перспективным.

В последнее время появился новый режим мультиспектральной сканирующей лазерной офтальмоскопии Spectralis SD-OCT, позволяющий оценивать структуры глазного дна на разных уровнях, даже если у пациента непрозрачные среды глазного яблока [21, 22]. Использование двух последних методик при вторичной НГ пока неспецифично для этой патологии и требует дальнейшего изучения.

Метод Гейдельбергской ретинальной томографии (HRT) включает в себя исследование размера, контура и формы ДЗН, его экскавацию, морфометрические параметры нейроретинального пояса и слоя нервных волокон сетчатки. Исследуя эти параметры во времени, можно судить о наличии патологических процессов и динамике прогрессирования глаукомы.

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА НЕОВАСКУЛЯРНОЙ ГЛАУКОМЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Клиническая картина НГ обусловлена ростом патологических новообразованных сосудов по радужной оболочке, которые склонны к кровоизлияниям. Рост сосудов в УПК и их фиброз приводят к его изменению, нарушению оттока внутриглазной жидкости, повышению ВГД и, как следствие, развитию вторичной НГ [19]. Резкое

повышение уровня ВГД приводит к появлению выраженного болевого синдрома, который часто является единственным неблагоприятным симптомом для пациента.

НГ характеризуется стойкой офтальмогипертензией, плохо поддающейся медикаментозной терапии. НГ, помимо «классической» клинической картины, часто сопровождается передними и задними синехиями, в ряде случаев вплоть до зарращения зрачка и бомбажа радужки, дистрофическими изменениями роговицы (вплоть до развития эпителиально-эндотелиальной дистрофии), а также развитием осложненной катаракты с выраженной несостоятельностью связочно-капсулярного аппарата хрусталика и тракционным синдромом вплоть до отслойки сетчатки. У одного пациента возможно развитие нескольких перечисленных проблем. Все вышеперечисленное позволило некоторым авторам выделить так называемую диабетическую глаукому как отдельную нозологическую единицу [7].

Кроме того, надо отметить, что в редких случаях патологическая неоваскуляризация идет не только в углу передней камеры, но и по патологически измененной передней гиалоидной мембране стекловидного тела (так называемая «средняя пролиферация») [22].

ЛЕЧЕНИЕ

Только компенсация всех видов обмена (углеводного, липидного) при регулярном совместном врачебном контроле может дать положительный результат. Важно помнить, что даже при отсутствии жалоб на снижение зрения (а при глаукоме они иногда появляются в терминальной фазе развития патологического процесса) пациенты с СД должны регулярно проходить комплексное обследование. Так как именно профилактика является важным звеном предупреждения возникновения осложнений, пациенты с СД должны регулярно наблюдаться не только у эндокринолога, но и у специалистов, занимающихся лечением органов-мишеней при СД (офтальмолога, кардиолога, нефролога и подиатра).

В основе лечения НГ лежат следующие краеугольные камни: медикаментозные препараты, лазерные и хирургические методы лечения. Однако у пациентов с СД каждый из этих методов имеет свои особенности.

Использование однокомпонентных глазных капель при НГ у пациентов с СД неэффективно. Многими исследованиями показано, что только использование комбинированных препаратов оказывает необходимый терапевтический эффект [23–25]. Используя эти комбинации, в дооперационном периоде у многих пациентов (60–75%) удалось избежать хирургического вмешательства и купировать болевой синдром.

В настоящий момент многими исследованиями показано, что лазерную иридотомию, гониопластику и десцеметогониопунктуру нецелесообразно проводить пациентам с НГ, так как они неэффективны, а в случае успеха результат их держится недолго [26]. Эти методики можно рассматривать как симптоматическое лечение во время подготовки пациента к основной антиглаукомной операции.

Многими авторами показано, что при наличии рубцеоза радужной оболочки (третья стадия развития про-

цесса) рекомендуется выполнение панретинальной ЛКС (если она не была выполнена ранее) и витреоретинальной хирургии [27]. Единственным явным ограничением для проведения панретинальной ЛКС является отсутствие возможности расширения зрачка из-за возникновения острого приступа глаукомы. Панретинальная ЛКС отграничивает ишемизированные зоны сетчатки, снижает ее потребность в кислороде, что благоприятно сказывается на прогнозе сохранения зрительных функций [28] за счет уменьшения выработки вазопродлиферативных факторов [29]. Важно помнить о том, что ЛКС должна быть оптимизирована не только по срокам проведения (сразу после появления интравитреальных микроангиопатий), но и проводиться в достаточном объеме (не менее 1800–2200 коагулятов на один глаз). В случаях отсутствия ранее выполненной панретинальной ЛКС, при выполнении витрэктомии необходимо провести эндолазерную коагуляцию сетчатки в полном объеме интраоперационно.

Для НГ с выраженным болевым синдромом используют методику контактной транссклеральной диод-лазерной циклокоагуляции (ТДЛЦК) [30]. За счет воздействия на цилиарное тело и его отростки происходит его частичная атрофия и снижение выработки внутриглазной жидкости. Основные задачи этого метода — снижение ВГД и купирование болевого синдрома [31, 32]. На сегодняшний день контактная ТДЛЦК у пациентов с тяжелым соматическим статусом может рассматриваться как монотерапия [33, 34].

В клинической практике лазерные методики используются достаточно широко как отдельно, так и в комбинации. Широкое распространение получили диодные и YAG-лазерные транссклеральные трансконъюнктивальные циклофотокоагуляции, эндофотокоагуляции, циклодиализ и ультразвуковая склероциклодеструкция [35]. В историческом плане необходимо упомянуть об использовании комбинированного метода лечения НГ — гелий-неонового лазера и ТДЛЦК [36, 37], а также диатермии передних цилиарных артерий.

Такое большое количество существующих методик лазерного лечения говорит о поиске новых модифицированных лучевых воздействий для получения более стойкого эффекта процедуры и снижения возможных осложнений после проводимого лечения. Кроме того, необходимым условием выполнения почти всех лазерных воздействий является прозрачность сред глазного яблока. Это зачастую становится невозможным из-за наличия у пациентов отека стромы роговицы, гифомы, осложненной катаракты и гемофтальма.

Переходя к чисто хирургическим методикам, необходимо сказать о том, что специалисты до сих пор не оставляют попыток найти единственный способ, который был бы удобным, максимально результативным и предсказуемым по течению послеоперационного периода. В хирургическом лечении НГ раньше широко использовали фистулизирующие операции типа синустрабекулэктомии. Такие операции у пациентов с СД не всегда были успешны из-за быстрого зарастания путей оттока внутриглазной жидкости. Кроме того, в 40% случаев у них встречались геморрагические осложнения, особенно в раннем послеоперационном

периоде [38]. Такой высокий процент гифем и гемофтальмов [39] обусловлен повреждением неоваскулярной мембраны, расположенной в претрабекулярной зоне, и патологической реакцией новообразованных сосудов (профузное кровотечение) в ответ на снижение исходно высокого ВГД. В некоторых странах для увеличения эффективности синустрабекулэктомии применяют антиметаболиты 5-фторурацил или митомоцин С (в России эти препараты не имеют разрешения Минздрава РФ для использования в глазной практике) [40]. Однако даже с их использованием эффективность фистулизирующих операций у пациентов с НГ в отдаленные сроки не превышает 40–50% [41].

В связи с этим были разработаны и используются до настоящего времени двухэтапные методики. Вначале осуществляют транссклеральную криопексию цилиарного тела, а потом проводят фистулизирующую операцию. Эффект от такой методики, согласно данным некоторых авторов, составляет более 80% [42].

В некоторых исследованиях было показано, что НГ и длительная гипотензивная терапия в анамнезе приводят к избыточному рубцеванию зоны антиглаукомной операции [43], что и является причиной недолгого эффекта после фистулизирующих операций у пациентов с СД. Именно поэтому указанные выше методики не получили широкого распространения в настоящее время, а офтальмохирурги продолжили поиск золотого стандарта в хирургическом лечении вторичной некомпенсированной НГ.

В последнее время все больше специалистов в лечении НГ прибегают к использованию дренажей. Большое количество их видов и модификаций позволяет выбрать наиболее удобный для данного пациента. Все дренажи имеют примерно схожее устройство. Самые распространенные на сегодняшний день — это модели Molteno, Ahmed, Schocket, Krupin и Baerveldt [44].

Первым в историческом аспекте был разработан клапан Molteno, предложенный в 1969 г. Механизм его работы состоял в том, что при повышении ВГД тенонова капсула над пластиной приподнималась и создавала вакуум, куда перемещалась капля влаги из передней камеры глаза.

Дренаж Krupin был несколько больше по размерам клапана Molteno, имел откалиброванный по диаметру канал, который открывался при давлении 10–12 мм рт.ст. и закрывался при 8–10 мм рт.ст. Клапан Schocket имел такую особенность (и неудобство с позиции современных представлений), что крепился в субтеноновом пространстве к круговой циркулярной ленте. Клапан Baerveldt по большому счету не был собственно клапаном, так как имел только широкий выбор площади овальной пластинки (в зависимости от желаемого уровня объема дренируемой жидкости).

Дренаж Ахмеда, который широко используется в настоящее время, представляет собой наиболее сложную конфигурацию и применяется при самых тяжелых рефрактерных видах глаукомы (в том числе и при НГ у пациентов с СД). Его силиконовая клапанная система открывается при повышении давления выше 10 мм рт.ст. Проведенные исследования в использовании дренажей в хирургии рефрактерных глауком и полученные высокие результаты показали, что дренажная хирургия —

один из самых эффективных методов лечения этой тяжелой патологии [45, 46].

Несмотря на это, продолжается поиск новых методик. Так, недавно была предложена новая бесшовная методика имплантации клапана при помощи цианакрилатного клея. Этот метод показал высокий результат, а также уменьшил количество тяжелых осложнений дренажной хирургии [47], к которым относятся: мелкая передняя камера, дислокация клапана, прорезывание трубки дренажа, дистрофия роговицы и цилиохориоидальная отслойка, которая ведет к стойкой гипотонии [48, 49].

В последнее время многие офтальмологи используют введение анти-VEGF-препаратов интравитреально, подконъюнктивально или непосредственно в переднюю камеру глаза перед проведением антиглаукомного вмешательства для профилактики (уменьшения количества) геморрагических осложнений [29]. Положительный результат после инъекции анти-VEGF-препаратов в среднем длится 4–6 нед, чего бывает достаточно для частичного регресса патологической неоваскуляризации [50, 51], и послеоперационный период у этих пациентов проходит с гораздо меньшим количеством геморрагических осложнений (гифема, гемофтальм) [52]. Необходимо отметить, что для этих целей анти-VEGF-препараты в России используются off label и не имеют официального показания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с сочетанием НГ и СД представляют для врачей большие сложности, так как им приходится бороться сразу с двумя серьезными заболеваниями — диабетом и глаукомой. Наличие современной, высокотехнологической диагностической и лечебной аппаратуры существенно расширяет возможности терапии этих пациентов, но не снимает вопроса поиска новых методов лечения. Тесный контакт специалистов различных профилей (офтальмологов, эндокринологов и других) в лечении этой патологии может дать существенный прогресс в решении этой проблемы.

Вопросы патогенеза, классификации, диагностики, лечения и профилактики вторичной НГ у пациентов с СД актуальны и требуют дальнейшего изучения для улучшения социальной адаптации и интеграции этих пациентов в современном обществе.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Авторы заявляют об отсутствии финансирования этой работы.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Билецкая В.А. — концепция обзора, сбор и анализ материала, написание текста рукописи; Липатов Д.В. — написание и редактирование текста рукописи; Фролов М.А., Казакова К.А. — редактирование текста рукописи. Каждый член авторского коллектива внес равнозначный существенный вклад в поисково-аналитическую работу и написание статьи, прочел и одобрил финальную версию рукописи до направления на публикацию, разделил ответственность за изложенные данные с коллективом авторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- International Diabetes Federation [Internet]. IDF Diabetes Atlas, 9th edition, p. 4. Brussels, Belgium, 2019. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №S1. — С. 1-144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
- Sayin N, Kara N, Pekel G. Ocular complications of diabetes mellitus. *World Journal of Diabetes*, 2015;6(1):92-108. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i1.92>
- Ходжаев Н.С. Международный проект «Барометр диабетической ретинопатии» определил главные приоритеты в глобальной борьбе с потерей зрения при сахарном диабете // *Новое в офтальмологии*. — 2015. — № 4. — С. 56-60. [Khodzhaev NS. Mezhdunarodnyy proekt «Barometr diabeticeskoy retinopatii» opredelil glavnye priorityety v global'noy bor'be s poterey zreniya pri sakharnom diabete. *Novoe v oftal'mologii*. 2015(4):56-60. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Атлас регистра сахарного диабета Российской Федерации. Статус 2018 г. // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №2S. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes mellitus*. 2019;22(2S):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12208>
- Липатов Д.В. *Диабетическая глаукома. Практическое руководство для врачей / Под ред. Дедова И.И., Шестаковой М.В.* — М.: Медицинское информационное агентство; 2019. [Lipatov DV. *Diabeticeskaya glaucoma*. Ed by Dedov II, Shestakova MV. Moscow: Medicinskoe informacionnoe agens'tvo; 2019. (In Russ.)].
- Кански Дж. *Клиническая офтальмология: систематизированный подход*. — М.: Логосфера; 2010. [Jack J. Kanski. *Klinicheskaya oftal'mologiya: sistemizirovannii podhod*. Moscow: Logosfera; 2010. (In Russ.)].
- Материалы III Всероссийского семинара — круглого стола «Макула — 2008». Ростов-на-Дону, 16-18 мая 2008 года. [Materialy III Vserossiiskogo seminar — kruglogo stola «Makula — 2008». Rostov-na-Donu. May 16-18 2008. (In Russ.)].
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics. *Ophthalmology*. 1991;98(5):741-756. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(13\)38009-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(13)38009-9)
- Салдан И.Р., Артемов А.В. Неоваскуляризация сетчатой оболочки // *Офтальмологический журнал*. — 1987. — №1. — С. 58-62. [Saldan IR, Artemov AV. Neovascularizatsiya setchatoi obolochki. *Oftalmologicheskii jurnal*. 1987;1:58-62 (In Russ.)].
- Shields MB. *Textbook of glaucoma*. 3 ed. Baltimore etc.: Williams & Wilkins, Corp.; 1997. P. 269-286.
- Yang H, Yu X, Sun X. Neovascular glaucoma: Handling in the future. *Taiwan J Ophthalmol*. 2018;8(2):60. doi: https://doi.org/10.4103/tjo.tjo_39_18
- Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA, et al. Biomarkers in Diabetic Retinopathy. *Rev Diabet Stud*. 2015;12(1-2):159-195. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2015.12.159>
- Fernández-Vigo J, Castro J, Macarro A. Diabetic iris neovascularization. Natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 2009;75(1):89-93. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1997.tb00258.x>
- Егоров Е.А., Еричев В.П., Куроедов А.В., и др. Показатели офтальмотонометрии в здоровой популяции // *Национальный журнал глаукома*. — 2018. — Т. 17. — №2. — С. 91-98. [Egorov EA, Erichev VP, Kuroedov AV, et al. Tonometric intraocular pressure reference values in healthy population. *National Journal glaucoma*. 2018;17(2):91-98. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.02.09>
- Куроедов А.В., Брежнев А.Ю., Ловпаче Д.Н., и др. Целесообразность применения дифференцированных («ступенчатых») стартовых подходов к лечению больных с разными стадиями глаукомы // *Национальный журнал глаукома*. — 2018. — Т. 17. — №4. — С. 27-54. [Kuroedov AV, Brezhnev AY, Lovpache JN, et al. The feasibility of adopting «stepwise» initial approaches in treatment of patients with different stages of glaucoma. *National Journal glaucoma*. 2018;17(4):27-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25700/NJG.2018.04.03>
- Паль Н.И., Баталина М.В., Сергеев В.П. Значение коротковолновой периметрии в ранней диагностике и мониторинге глаукомы в клинической практике медицинских оптометристов // *Современные технологии в офтальмологии*. — 2017. — №7. — С. 68-70. [Pal' NI, Batalina MV, Sergeev VP. Znachenie korotkovolnovnoy perimetrii v rannei diagnostike i monitoring glaucomi v klinicheskoi practice medicinskih optometristov. *Sovremennye tehnologii v oftal'mologii*. 2017;7:68-70. (In Russ.)].
- Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Толкачева А.А., и др. Клинические особенности пролиферативного процесса у пациентов с диабетической ретинопатией // *Consilium Medicum*. — 2016. — Т. 18. — №4. — С. 31-34. [Lipatov DV, Chistyakov TA, Tolкачева AA, et al. Features of proliferative process in patients with diabetic retinopathy. *Consilium Medicum*. 2016;18(4):31-34. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.26442/2075-1753_2016.4.31-34
- Нероев В.В., Зайцева О.В., Охочимская Т.Д., и др. Лазерная мультиколор-офтальмоскопия в комплексной диагностике тяжелой пролиферативной диабетической ретинопатии // *Вестник офтальмологии*. — 2019. — Т.135. — № 2. — С. 22-31. [Neroev VV, Zaytseva OV, Okhotsimskaya TD, et al. Possibilities of multicolor confocal scanning laser ophthalmoscopy in complex diagnostics of severe proliferative diabetic retinopathy. *Vestnik oftal'mologii*. 2019;135(2):22-31. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/oftalma201913502122>
- Muftuoglu IK, Bartsch DU, Barteselli G, et al. Visualization of Macular Pucker by Multicolor Scanning Laser Imaging. *Retina*. 2018;38(2):352-358. doi: <https://doi.org/10.1097/IAE.0000000000001525>
- Липатов Д.В., Кузьмин А.Г., Толкачева А.А., и др. Особенности пролиферативного процесса у пациентов с диабетической ретинопатией // *Сахарный диабет*. — 2012. — Т. 15. — №2. — С. 99-102. [Lipatov DV, Kuz'min AG, Tolкачева AA, et al. Features of proliferative process in patients with diabetic retinopathy. *Diabetes mellitus*. 2012;15(2):99-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5526>
- Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г., и др. Оценка эффективности терапии препаратом Ганфорт у пациентов с вторичной неоваскулярной глаукомой при сахарном диабете // *Вестник офтальмологии*. — 2014. — Т. 130. — №3. — С. 45-48. [Lipatov DV, Chistyakov TA, Kuz'min AG, et al. Evaluation of the effectiveness of Ganfort treatment in patients with secondary neovascular glaucoma associated with diabetes mellitus. *Vestnik oftal'mologii*. 2014;130(3):45-48 (In Russ.)].
- Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г., и др. Диабетическая глаукома: особенности клиники и лечения // *Эндокринная хирургия*. — 2011. — Т. 5. — №1. — С. 21-28. [Lipatov DV, Chistyakov TA, Kuz'min AG, et al. Diabetic glaucoma: clinical and treatment features. *Endocrine Surgery*. 2011(1):21-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2306-3513-2011-1-21-28>
- Kashiwagi K, Chono E, Koesters S, Yap PS. Persistence and treatment patterns of fixed combination drugs for glaucoma: a retrospective claims database study in Japan. *BMC Ophthalmol*. 2020;20(1):223. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-020-01508-8>
- Национальное руководство по офтальмологии / Под ред. Аветисова С.Э., Егорова Е.А., Мошетовой Л.К., и др.* — М.: ГЭОТАР-Медиа; 2018. [Nacionalnoe rucovodstvo po oftal'mologii. Ed by Avetisov SE, Egorova EA, Moshetova LK, et al. Moscow: GEOTAR-Media; 2018. (In Russ.)].
- Робустова О.В., Бессмертный А.М. Современные представления об этиологии и патогенезе неоваскулярной глаукомы // *Глаукома*. — 2003. — №4. — С. 7-12. [Robustova OV, Bessmertnyi AM. Sovremennye predstavleniya ob etiologii i patogenezе neovascularnoi glaucomi // *Glaucoma*. 2002;4:7-12. (In Russ.)].

28. Anchala AR, Pasquale LR. Neovascular Glaucoma: A Historical Perspective on Modulating Angiogenesis. *Semin Ophthalmol*. 2009;24(2):106-112. doi: <https://doi.org/10.1080/08820530902800959>
29. Межнациональное руководство по глаукоме. Том 2. Клиника глаукомы // Егоров Е.В., Ботабекова Т.К., Веселовская З.Ф., и др. — М.: Офтальмология; 2016. [Межнациональное руководство по глаукоме. Том 2. Клиника глаукомы. Ed by Egorov EV, Botabecova TK, Veselovskaya ZF, et al. Moscow: Oftal'mologiya; 2016. (In Russ.)].
30. Нестеров А.П., Егоров Е.А., Новодережкин В.В. Лазерные способы активации оттока внутриглазной жидкости // *Русский медицинский журнал «Клиническая Офтальмология»*. — 2005. — №1. — С. 16-17. [Nesterov AP, Egorov EA, Novoderezhkin VV. Laser methods of hydrodynamic activation of intraocular fluid outflow. // *Russkii medicinskii jurnal «Klinicheskaya oftal'mologiya»*. 2005;1:16-17. (In Russ.)].
31. Алексеев И.Б., Бабаева А.А. Клинико-функциональные аспекты патогенеза вторичной посттравматической глаукомы // *Русский медицинский журнал «Клиническая Офтальмология»*. — 2004. — №2. — С. 58. [Alekseev IB, Babaeva AA. Clinical and functional aspects of pathogenesis of secondary posttraumatic glaucoma. *Russkii medicinskii jurnal «Klinicheskaya oftal'mologiya»*. 2004;2:58. (In Russ.)].
32. Fong AW, Lee GA, O'Rourke P, Thomas R. Management of neovascular glaucoma with transscleral cyclophotocoagulation with diode laser alone versus combination transscleral cyclophotocoagulation with diode laser and intravitreal bevacizumab. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2011;39(4):318-323. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1442-9071.2010.02449.x>
33. Kiuchi Y, Nakae K, Saito Y, et al. Pars plana vitrectomy and panretinal photocoagulation combined with trabeculectomy for successful treatment of neovascular glaucoma. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(12):1627-1632. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0321-7>
34. Еричев В.П. Хирургическое и ультразвуковое лечение основных форм рефрактерной глаукомы: Дисс. ... д-ра мед. наук. — Москва; 1997. [Erichiev VP. *Hirurgicheskoe i ul'trazvukovoe lechenie osnovnykh form refrakternoi glaucomi*. [dissertation] Moscow; 1997. (In Russ.)].
35. Delgado MF, Dickens CJ, Iwach AG, et al. Long-term results of noncontact neodymium:yttrium–aluminum–garnet cyclophotocoagulation in neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 2003;110(5):895-899. doi: [https://doi.org/10.1016/S0161-6420\(03\)00103-9](https://doi.org/10.1016/S0161-6420(03)00103-9)
36. Нестеров А.П. Глаукома. издание 2-е, переработанное. — М.: МИА; 2008. [Nesterov AP. *Glaucoma*. Moscow: MIA; 2008. (In Russ.)].
37. Большунов А.В., Ильина Т.С., Полева Р.П. Современные технологии лазерного лечения глауком/ Актуальные проблемы в офтальмологии: тезисы докладов ГУ НИИ ГБ. — М.; 2003. — С. 17-19. [Bol'shunov AV, Il'ina TS, Poleva RP. *Modern technologies of laser therapy in glaucoma*. In: *Current problems in ophthalmology*. Moscow; 2003:17-19. (In Russ.)].
38. Расческов А.Ю., Лоскутов И.А. Современные технологии хирургического лечения рефрактерной глаукомы. Обзор литературы // *Офтальмология*. — 2012. — Т. 9. — №1. — С. 4-9. [Raschekov AY, Loskoutov IA. Modern technologies of refractory glaucoma treatment. Review. *Ophthalmology in Russia*. 2012;9(1):4-9. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2012-1-54-62>
39. Белый Ю.А., Терещенко А.В., Молоткова И.А. Применение анти-VEGF препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы // *Точка зрения. Восток-Запад*. 2011. [Belii UA, Tereshchenko AV, Molotkova IA. *Primenenie anti-VEGF v lechenii neovascularnoi glaucoma*. *Tochka zreniya. East-West*. 2011. (In Russ.)].
40. Петров С.Ю. Современная концепция борьбы с избыточным рубцеванием после фистулизирующей антиглаукомной операции. Факторы риска и антиметаболические препараты // *Офтальмология*. — 2017. — Т. 14. — №1. — С. 5-11. [Petrov SY. Modern Methods of Controlling Wound Healing after Fistulizing Glaucoma Surgery. Risk Factors and Antimetabolites. *Ophthalmology in Russia*. 2017;14(1):5-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.18008/1816-5095-2017-1-5-11>
41. Робустова О.В. Комбинированное хирургическое лечение неоваскулярной глаукомы: Дис. ... канд. мед. наук. — М.: 2005. [Robustova O.V. *Kombinirovannoe hirurgicheskoe lechenie neovascularnoi glaucomi*. [dissertation]. Moscow; 2005. (In Russ.)]. Доступно по: https://rusneb.ru/catalog/000200_000018_RU_NLR_bibl_1073331/viewer/. Ссылка активна на 21.06.2020.
42. Бессмертный А.М. К вопросу о дифференцированном хирургическом лечении основных форм рефрактерной глаукомы // *Русский медицинский журнал «Клиническая Офтальмология»*. — 2005. — №2. — С. 80-82. [Bessmertnyj A.M. On differentiated surgical treatment of principal forms of refractory glaucoma. *Russkii medicinskii jurnal «Klinicheskaya oftal'mologiya»* 2005;2:80-82. (In Russ.)].
43. Delgado MF, Dickens CJ, Iwach AG, et al. European Glaucoma Society Terminology and Guidelines for Glaucoma, 4th Edition - Chapter 2: Classification and terminology Supported by the EGS Foundation. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(5):73-127. doi: <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-EGSguideline.002>
44. Patel S, Pasquale LR. Glaucoma Drainage Devices: A Review of the Past, Present, and Future. *Semin Ophthalmol*. 2010;25(5-6):265-270. doi: <https://doi.org/10.3109/08820538.2010.518840>
45. Липатов Д.В., Чистяков Т.А., Кузьмин А.Г. Дренажная хирургия вторичной рубцозной глаукомы у пациентов с сахарным диабетом // *Русский медицинский журнал «Клиническая Офтальмология»*. 2009. — №4. — С. 137. [Lipatov DV, Chistyakov TA, Kuzmin AG. *Drenajnyaya hirurgiya vtorichnoi rubeoznoi glaucomi u pacientov s saharnim diabetom*. *Russkii medicinskii jurnal «Klinicheskaya oftal'mologiya»*. 2009;4:137. (In Russ.)].
46. Бикбов М.М., Суркова В.К., Хуснитдинов И.И., и др. Роль дренажа Ahmed в хирургии рефрактерной глаукомы // *Точка зрения. Восток-Запад*. — 2014. — № 1. — С. 103-106. [Bikbov MM, Surkova VK, Husnitdinov II. Rol' drenaja Ahmed v hirurgii refrakternoi glaucomi. // *Tochka zreniya. East-West*. 2014;1:103-106. (In Russ.)].
47. García-Delpech S, Sanz-Marco E, Martinez-Castillo S, et al. Ahmed valve, suture-less implantation: A new approach to an easier technique. *Journal of Glaucoma*. 2013;22(9):750-756. doi: <https://doi.org/10.1097/JG.0b013e318264ba4d>
48. Чайка О.В., Хуснитдинов И.И., Суркова В.К., и др. Отдаленные результаты имплантации клапана Ahmed при рефрактерной глаукоме // *Точка зрения. Восток-Запад*. — 2015. — № 1. — С. 107-109. [Chaika OV, Husnitdinov II, Surkova VK, et al. Otdalennye rezultati implantacii klapana Ahmed pri refrakternoi glaucome. *Tochka zreniya. East-West*. 2015;1:107-105. (In Russ.)].
49. Hermann C, Pillunat K, Pillunat LE. Retinal Blutungen nach Ahmed-Drainage-Implantation. *Der Ophthalmol*. 2013;110(10):978-981. doi: <https://doi.org/10.1007/s00347-012-2762-1>
50. Eid TM, Radwan A, El-Manawy W, El-Hawary I. Intravitreal bevacizumab and aqueous shunting surgery for neovascular glaucoma: safety and efficacy. *Can J Ophthalmol*. 2009;44(4):451-456. doi: <https://doi.org/10.3129/109-108>
51. Zhang HT, Yang YX, Xu YY, et al. Intravitreal bevacizumab and Ahmed glaucoma valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *International Journal of Ophthalmology*. 2014;7(5):837-842. doi: <https://doi.org/10.3980/j.issn.2222-3959.2014.05.18>
52. Бикбов М.М., Бабушкин А.Э., Оренбуркина О.И. Применение анти-VEGF-препаратов в лечении неоваскулярной глаукомы // *Вестник офтальмологии*. — 2012. — Т. 128. — №5. — С. 50-53. [Bikbov MM, Babushkin AE, Orenburkina OI. *Primenenie anti-VEGF preparatov v lechenii neovascularnoi glaucomi*. *Vestnik oftalmologii*. 2012;128(5):50-53. (In Russ.)].

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Билецкая Валерия Александровна, аспирант [Valeriya A. Biletskaya, PhD student]; адрес: 115516, Москва, ул. Бакинская, 26 [address: Bakinskaya st. 26, 115516 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5636-2380>; e-mail: dr.biletskaya@mail.ru

Липатов Дмитрий Валентинович, д.м.н., профессор [Dmitriy V. Lipatov, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 9601-3993; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2998-3392>; e-mail: glas1966@rambler.ru

Фролов Михаил Александрович, д.м.н., профессор [Mikhail A. Frolov, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 1697-6960; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9833-6236>; e-mail: frolovma@rambler.ru

Казакова Ксения Александровна, к.м.н. [Kseniya A. Kazakova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 2565-0685; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2747-1852>; e-mail: ponomareva_kseni@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Билецкая В.А., Липатов Д.В., Фролов М.А., Казакова К.А. Неоваскулярная глаукома у пациентов с сахарным диабетом — современное состояние проблемы // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 357-364. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12490>

TO CITE THIS ARTICLE:

Biletskaya VA, Lipatov DV, Frolov MA, Kazakova KA. Neovascular glaucoma in patients with diabetes mellitus — the current state of the problem. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):357-364. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12490>

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА



© А.О. Торосян*, Е.В. Логинова, Ч.Г. Гагаев

Российский университет дружбы народов, Москва

Как дефицит железа (Fe), так и гипергликемия широко распространены во всем мире среди беременных женщин. По последним данным Американской ассоциации диабета (ADA), распространенность гестационного сахарного диабета (ГСД) возросла и достигает 15–20%. В настоящее время появляется все больше доказательств того, что существует связь между метаболизмом Fe и гомеостазом глюкозы. Изучение изменений показателей обмена Fe в сыворотке беременных с нарушением толерантности к глюкозе и ГСД играет важную роль в расширении понимания патогенеза данных состояний. Гипотеза о том, что избыток Fe повышает риск развития ГСД, побудила нас выполнить обзор и оценить потенциальную связь между повышенным уровнем Fe и риском развития ГСД. Цель — обобщить имеющиеся данные о корреляции статуса Fe в организме с ГСД. Становится все более общепризнанным, что избыточное накопление Fe связано с повышенным риском диабета. Данные о взаимосвязи между сывороточным ферритином и ГСД в российской популяции отсутствуют, тогда как раннее выявление риска развития ГСД будет иметь большое значение для предотвращения заболевания и связанных с ним последствий для здоровья. Роль статуса Fe в качестве биомаркера ГСД в популяциях высокого риска представляет собой интерес как для прогностических и диагностических мероприятий, так и для терапевтических вмешательств. Для лучшего понимания того, увеличивает ли избыток Fe риск развития ГСД, необходимы исследования, которые раскроют роль Fe в механизмах развития ГСД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; железо; ферритин; гемоглобин; гепсидин; факторы риска

THE ROLE OF IRON METABOLISM INDICATORS IN PREDICTING GESTATIONAL DIABETES MELLITUS

© Ayarpi O. Torosyan*, Ekaterina V. Loginova, Chelebi G. Gagaev

Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Iron (Fe) deficiency and hyperglycaemia are both widely found throughout the world among pregnant women. According to the latest data from the American Diabetes Association (ADA), the prevalence of gestational diabetes mellitus (GDM) has increased and reaches 15–20%. Nowadays, there is growing evidence that a link between Fe metabolism and glucose homeostasis exists. The study of changes in the indicators of Fe metabolism in the serum of pregnant women with glucose intolerance and GDM plays an important role in expanding the understanding of the pathogenesis of these conditions. The hypothesis that excess Fe increases the risk of developing GDM has prompted us to review and evaluate the potential relationship between elevated Fe levels and the risk of developing GDM. The aim is to integrate all available data on the correlation between GDM and Fe status in the body. It is increasingly being recognised that excess Fe accumulation in the body is associated with an increased risk of diabetes. There is no available data on the relationship between serum ferritin and GDM in the Russian population, while early identification of the risk of GDM development will be of great importance for its related health effects and prevention. The role of Fe status as a GDM biomarker in high-risk populations is of interest, both for prognostic and diagnostic measures, and for therapeutic interventions. For a better understanding of whether an excess of Fe increases the risk of developing GDM, studies are needed to reveal the role of Fe in the mechanisms of GDM development.

KEYWORDS: gestational diabetes; iron; ferritin; haemoglobin; hepcidin; risk factors

Гестационный сахарный диабет (ГСД) является наиболее распространенным нарушением обмена веществ во время беременности и влияет на перинатальные исходы и отдаленные результаты как у новорожденных, так и у их матерей [1, 2]. Согласно последним данным Американской диабетической ассоциации (ADA), его распространенность возросла и достигает 15–20% [3].

Этиология ГСД является многофакторной и до сих пор окончательно не установлена [4]. Как профилактика, так и своевременная диагностика и лечение ГСД возможны путем выявления факторов риска (ФР), в частности, тех, которые влияют на метаболизм глюкозы [5]. Изучение

изменений содержания химических элементов в сыворотке беременных с нарушением толерантности к глюкозе и ГСД играет важную роль в расширении понимания патогенеза данных состояний [6].

Как и гипергликемия, дефицит железа (Fe) широко распространен во всем мире среди беременных женщин [7, 2]. Fe является одним из микроэлементов, которые необходимы для человека, и потребность в Fe во время беременности увеличивается [8]. Выявленная связь между избытком Fe и сахарным диабетом 2 типа наталкивает на мысль, что повышение уровня Fe также играет роль в развитии ГСД [9].



ФР, связанные с ГСД, еще не полностью идентифицированы [10]. Поскольку за последние 20 лет заболеваемость ГСД увеличивалась, при этом примерно в половине случаев зарегистрирован также избыточный вес женщин, перспективен поиск других потенциально контролируемых ФР [11].

Большинство руководств и рекомендаций по диагностике ГСД предполагают скрининг на 24–28-й неделе беременности, ссылаясь на недостаток современных данных для того, чтобы рекомендовать проведение перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) на более ранних сроках [12]. ПГТТ отнимает много времени и обременителен как для пациента, так и для медицинского персонала. Кроме этого, проведение скринингового теста в конце II триместра при положительном результате оставляет мало времени для эффективной коррекции [12, 13].

Многие исследователи делают акцент на недостаточной чувствительности ПГТТ для обнаружения ГСД [2]. Поэтому предлагаются другие, потенциально более перспективные тесты (фетальный инсулин и др.) для выявления ГСД и прогнозирования неблагоприятного исхода беременности. Однако широко проводить инсулинометрию околоплодных вод у беременных женщин неприемлемо. В связи с этим актуален поиск других простых анализов крови, которые помогут неинвазивно идентифицировать женщин с высоким риском ГСД [12, 13].

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА ЖЕЛЕЗА КАК МАРКЕРЫ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Обсуждается вопрос о том, связано ли избыточное содержание эндогенного и экзогенного Fe с риском манифестации ГСД. Но до сих пор исследования были неоднородны в отношении выбора показателей для оценки уровня Fe в организме, критериев диагностики ГСД, дизайна исследования и демографических характеристик исследуемых [14]. В отличие от данных о количестве поступающего в организм Fe, его уровень в крови более достоверно отражает обмен Fe и может дать важную информацию о его роли в патогенезе ГСД [15].

Различные биомаркеры — гемоглобин (Hb), сывороточное Fe, ферритин, гепсидин — использовались для изучения взаимосвязи между состоянием Fe в организме и ГСД [16]. Исследования по этому вопросу довольно многочисленны, но противоречивы в своих выводах.

Впервые о корреляции между уровнем ферритина в сыворотке и нарушением углеводного обмена среди беременных женщин было упомянуто в работе Т. Лао и К. Там в 1997 г. [17]. Позже они же, предположив, что у женщин с железодефицитной анемией вероятность развития ГСД ниже, провели ретроспективное исследование и продемонстрировали, что железодефицитная анемия сопровождается снижением риска ГСД [18]. Напротив, значение Hb более 130 г/л при постановке на учет является независимым ФР развития ГСД [19].

S. Behboudi-Gandevani и соавт. на основе продольного проспективного исследования доказали, что содержание Fe в материнской сыворотке выше 100 мкг/дл на 14–20-й неделе беременности является оптимальным пороговым значением для прогнозирования ГСД с чувствительностью и специфичностью 80,6 и 50,7% соответственно [20].

Сывороточный ферритин широко используется в качестве показателя запасов Fe в организме [21, 22]. Однако, по результатам другого исследования, различий в уровне Fe и общей железосвязывающей способности сыворотки между женщинами с ГСД и контрольной группой обнаружено не было, хотя высокий уровень ферритина в сыворотке увеличивал риск ГСД в 2,4 раза [1].

О положительной корреляции между повышенным уровнем ферритина и показателями ПГТТ сообщали и другие исследователи [1, 8, 17, 23–26, 27]. В частности, Y. Cheng и соавт. (2020 г.) отмечают положительную линейную связь между уровнями сывороточного ферритина и гликемии через 1 ч после нагрузки глюкозой при проведении ПГТТ [8].

Учеными рассмотрена также взаимосвязь между уровнем Fe и риском развития ГСД в зависимости от триместра беременности. Rawal и соавт. исследовали уровень Fe у матери в I и II триместрах беременности с последующей оценкой риска развития ГСД. Ими отмечена значимая положительная корреляция между уровнем ферритина в 10–14 нед и манифестацией ГСД в последующем [28]. Результаты проведенного метаанализа также показали, что связь между уровнями Hb, ферритина и риском развития ГСД значительна, когда эти показатели определяются в I триместре беременности [12].

Таким образом, определение концентрации Hb и/или ферритина в ранние сроки беременности может составить основу эффективного раннего скрининга по развитию ГСД [12, 15].

Взаимосвязь биомаркеров запаса Fe в организме, определенных в I триместре беременности, с риском развития ГСД была оценена в датской популяции. На сроке беременности 9,4±3,2 нед определяли уровень ферритина и растворимого рецептора трансферрина (sTfR) с учетом системного воспаления и окислительного стресса (OC), измеряя C-реактивный белок (CRP), окисленный липопротеинами низкой плотности. Концентрация как ферритина, так и sTfR на ранних сроках беременности была значительно выше в группе с ГСД, чем в контрольной. Положительная связь концентрации sTfR с риском развития ГСД была ослаблена и стала незначительной после учета индекса массы тела (ИМТ) до беременности. Однако ферритин был положительно и значимо связан с риском развития ГСД даже после корректировки результатов в соответствии с основными ФР ГСД, включая ИМТ до беременности [21].

В исследовании «случай-контроль», помимо уровней Hb, ферритина и Fe, в основной группе с ГСД также были значительно повышены такие показатели, как средний объем эритроцитов, среднее содержание Hb в эритроците и насыщение трансферрином [23].

Однако, по данным нескольких других работ, между группами с ГСД и без него по средним значениям Hb, гематокрита, Fe, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки и трансферрина различий найдено не было [6, 29, 30]. Более того, в исследовании F. Akhlaghi и соавт. в группе женщин с ГСД концентрация Fe в сыворотке крови была значительно ниже, чем в контрольной группе [31].

Wang и соавт. [2018] также рассмотрели влияние уровня Fe на макросомию и выявили, что высокий уровень ферритина может быть независимым ФР развития

макросомии [2, 24]. Частота возникновения макросомии была выше у беременных с уровнем ферритина плазмы >70 нг/л [2].

Тем не менее, некоторое недоверие к концентрации ферритина в качестве показателя запасов Fe в организме связано с тем, что его уровень в организме также увеличивается при системном воспалении [21]. Все больше доказательств в пользу того, что ГСД обусловлен воспалительным процессом, что также может объяснить взаимосвязь между уровнем ферритина и риском развития ГСД [4]. Повышенные уровни ферритина в сыворотке женщин с ГСД, возможно, являются результатом иммунного ответа воспалительных цитокинов, а не высоким показателем запасов Fe [32]. Так, V. Soubasi и соавт., выявив более высокий уровень ферритина при родах у женщин с ГСД, связали этот факт не столько с повышенным уровнем Fe в организме, сколько с системным воспалением [25].

Концентрация sTfR также является индикатором состояния Fe, поскольку дефицит Fe приводит к избыточной экспрессии концентраций sTfR, тогда как sTfR снижается в присутствии перегрузки железом [21].

В работе Yang и соавт. уровни sTfR в материнской сыворотке были значительно повышены в группе ГСД по сравнению с группой без ГСД. Уровни ферритина в пуповинной крови в основной группе также были существенно выше. Однако уровни материнского Hb и ферритина, а также sTfR пуповины не различались между группами [32]. По результатам исследования «случай-контроль» величина соотношения sTfR/ферритин была обратно пропорциональна риску ГСД [28].

Отражает ли sTfR связь между более высокими концентрациями Fe и ГСД, в настоящее время неясно, и это требует дальнейшего изучения [21].

Результаты нескольких исследований подтверждают идею о том, что гепсидин (пептид из 25 аминокислот) является основным регулятором гомеостаза Fe, контролируя его всасывание из пищевых источников в кишечнике, рециркуляцию из макрофагов и накопление в печени [15, 33, 34]. Исследования роли гепсидина — гормона, регулирующего метаболизм Fe, в патогенезе нарушений углеводного обмена продолжают [35].

Согласно данным Derbent и соавт. [2013], уровень гепсидина в сыворотке крови был значительно повышен у беременных с ГСД. Корреляции между гепсидином и другими показателями метаболизма Fe (Hb, сывороточное Fe и ферритин) обнаружено не было, однако выявлена положительная взаимосвязь между уровнем гепсидина и параметрами метаболизма глюкозы (уровни глюкозы и инсулина в крови натощак и результаты ПГТТ) [33].

Согласно данным литературы, нарушение синтеза гепсидина у пациентов с диабетом проявлялось как снижением его продукции и синдромом перегрузки Fe, так и повышением синтеза и развитием анемии хронических заболеваний [35]. Хотя гепсидин привлекает внимание как главный регулятор гомеостаза Fe, вопрос о том, какие показатели для оценки статуса Fe являются оптимальными, остается предметом дискуссий [15].

Наиболее распространенным состоянием первичной перегрузки Fe является наследственный гемохроматоз, связанный с геном гемохроматоза (*HFE*). Повышенное

усвоение Fe, обусловленное неспособностью регулировать кишечную абсорбцию, приводит к отложению Fe в различных органах, включая поджелудочную железу. Распространенность двух наиболее распространенных мутаций, C282Y и H63D, была определена у пациентов с ГСД и сравнивалась с контрольной группой. У пациентов основной группы частота аллельных мутаций C282Y (7,7%) была выше, чем у беременных без ГСД (2,9%; $p=0,04$), в то время как частота мутаций H63D не отличалась. Таким образом, эти данные свидетельствуют о том, что мутации в гене *HFE* способствуют развитию ГСД, что позволяет предположить генетическую предрасположенность к развитию ГСД. В связи с этим носители мутации C282Y должны быть тщательно обследованы на протяжении всей беременности для своевременного выявления и лечения ГСД [36].

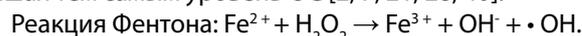
Генетическая предрасположенность также подтверждается обнаружением более высоких запасов Fe и частоты возникновения ГСД у страдающих гетерозиготной формой гемоглобинопатий (талассемия, серповидноклеточная анемия), чем в контрольной группе [37].

Роль Fe важна для ключевых процессов в поддержании метаболического гомеостаза, включая функционирование и дифференцировку адипоцитов, а также передачу сигналов инсулина в печени и мышцах. Так, имеющиеся данные свидетельствуют о том, что избыток Fe способствует дисфункции адипоцитов и нарушению передачи сигналов инсулина в мышцах и печени [38].

Экспериментальные исследования на мышах продемонстрировали влияние избытка Fe на продукцию адипокинов: повышающее в отношении резистина и понижающее в отношении адипонектина, также способствующее прогрессированию инсулинорезистентности [39].

Fe может играть роль в непереносимости глюкозы через два потенциальных механизма: воспаление и избыток Fe. Известно, что воспаление повышает уровень ферритина и является патофизиологическим процессом, лежащим в основе хронической анемии. Состояния избытка Fe в организме, такие как гемохроматоз, вызывают диабет через отложение Fe в поджелудочной железе [13].

Одной из теорий, объясняющих роль Fe в нарушении углеводного обмена, является ферротоксичность. Будучи сильным прооксидантом, свободное Fe катализирует реакции, продуктами которых являются активные формы кислорода, в том числе гидроксильные радикалы, повышая тем самым уровень ОС [2, 7, 21, 28, 40].



ОС, в свою очередь, вызывает повреждение и апоптоз β -клеток и, следовательно, способствует нарушению синтеза и секреции инсулина [28]. Учитывая низкую антиоксидантную защиту, β -клетка поджелудочной железы особенно уязвима и восприимчива к окислительному повреждению, что в итоге приводит к нарушению синтеза инсулина [12, 14, 21, 35, 38, 40, 41]. В β -клетках человека циркадные часы контролируют секрецию инсулина. Предполагается, что избыток Fe нарушает циркадные часы в β -клетках [38].

Вполне вероятно также, что избыток Fe, влияя на чувствительность к инсулину во всех тканях, способствует развитию диабета путем нарушения метаболизма глюкозы и возникновения инсулинорезистентности [38].

Животные модели показали, что перегрузка Fe приводит к инсулинорезистентности и выработке глюкозы в печени [14]. Влияя на синтез и секрецию инсулина и усиливая окисление липидов, избыток Fe снижает использование глюкозы в мышцах и увеличивает глюконеогенез в печени, что приводит к опосредованной печенью резистентности к инсулину [23]. Накопление Fe нарушает инсулин-индуцированный транспорт глюкозы в мышцы и адипоциты [28]. Кроме того, избыточное содержание Fe в крови усугубляет инсулинорезистентность за счет подавления образования адипонектина и усиления продукции резистина [35].

Известно, что в течение нескольких лет после беременности, осложненной ГСД, женщины имеют риск развития сахарного диабета 2 типа из-за прогрессирования дисфункции β -клеток, которая усугубляется инсулинорезистентностью. Канадские ученые проанализировали взаимосвязь между ферритином и гомеостазом глюкозы в первые годы после родов у женщин с ГСД и без. Согласно полученным результатам, ни исходный уровень ферритина, ни его изменение через 1 и 3 года не были связаны с какими-либо из следующих показателей через 3 года после родов: индексы инсулинорезистентности (НОМА-IR), инсулиночувствительности (Matsuda), чувствительности к секреции инсулина-2 (ISSI-2), инсулиногенный индекс (IGI)/НОМА-IR, уровень глюкозы натощак, результаты ПГТТ. Авторы пришли к заключению, что ферритин, по-видимому, не играет существенной роли в определении риска диабета в первые годы после беременности, осложненной ГСД [42].

ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ И ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Дефицит Fe широко распространен среди беременных и остается глобальной проблемой здравоохранения [14]. Анемия обычно рассматривается как ФР неблагоприятных исходов, приводящий к осложнениям как со стороны матери, так и со стороны плода [41, 43]. Однако была выдвинута гипотеза, что железодефицитная анемия (ЖДА) снижает частоту ГСД. Так, по результатам метаанализа шести исследований с участием 15 157 участников, у беременных с ЖДА вероятность развития ГСД на 39% ниже [41].

Согласно рекомендациям ВОЗ по ведению беременности, для профилактики анемии, послеродового сепсиса, рождения маловесных детей и преждевременных родов беременным необходимо ежедневное потребление 30–60 мг Fe [43].

Обнаружив значительную связь между потреблением гемового Fe и развитием ГСД ученые предположили, что беременным следует избегать употребления чрезмерного количества пищи, богатой гемовым Fe, особенно тем, у кого есть другие уже известные ФР ГСД, такие как ожирение, семейный анамнез диабета и пожилой возраст [22].

В развитых странах профилактический прием препаратов Fe назначается беременным в зависимости от их уровня сывороточного ферритина. Более того, беременным с высоким уровнем ферритина поливитамины рекомендуются с особой осторожностью [2].

Последствия рутинного введения железосодержащих добавок всем беременным требуют более тщательного изучения, поскольку обнаружена значительная связь между диабетом и повышенным уровнем ферритина в сыворотке [1].

Zhu и соавт. [2018] выявили положительную связь между приемом железосодержащих добавок до беременности и риском развития ГСД. В данной группе женщин риск развития ГСД был на 57% выше по сравнению с теми, кто не получал препараты Fe. Однако употребление железосодержащих добавок в I и II триместрах никак не повлияло на развитие ГСД [44].

Противоположные результаты получены в Финляндии. Было опубликовано крупномасштабное рандомизированное контролируемое исследование влияния приема добавок Fe на ГСД. Результаты продемонстрировали, что рутинная профилактическая добавка Fe (100 мг ежедневно в течение всей беременности независимо от наличия анемии) не увеличивала риск развития ГСД [11]. Данные метаанализа и еще одного ретроспективного исследования показали, что прием препаратов Fe не увеличивает риск развития ГСД [22, 45].

Таким образом, остается неясным, может ли окисление липидов и повреждение ДНК из-за приема препаратов и избытка Fe в организме способствовать развитию ГСД [15, 28]. Профилактические дозы Fe (≤ 60 мг в день) во время беременности для лиц с нормальным уровнем сывороточного Fe требуют дальнейших исследований [16].

В целом появляющиеся на сегодняшний день ограниченные данные свидетельствуют о том, что пищевое гемовое Fe положительно и в значительной степени связано с риском развития ГСД, тогда как результаты, касающиеся негемового Fe, в целом неубедительны [15].

Пероральное назначение препаратов Fe беременным без анемии, вероятно, не оправдано для женщины с нормальным Hb в I триместре.

Принимая во внимание вышеописанное, можно заключить, что вопрос о назначении препаратов Fe должен решаться индивидуально, основываясь на уровне ферритина в плазме крови.

В так называемых странах 3-го мира общее улучшение питания и коррекция анемии могут быть факторами, способствующими увеличению распространенности ГСД. Однако это не следует истолковывать в пользу отказа от приема препаратов Fe для коррекции материнской анемии, важность которой бесспорна [18]. Данные о взаимосвязи между сывороточным ферритином и ГСД в российской популяции отсутствуют.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раннее выявление риска развития ГСД будет иметь большое значение для предотвращения заболевания и связанных с ним последствий для здоровья [12]. Потенциальная роль статуса Fe в качестве биомаркера ГСД в популяциях высокого риска представляет собой интерес как для прогностических и диагностических мероприятий, так и для терапевтических вмешательств [5]. Для лучшего понимания того, увеличивает ли избыток Fe риск развития ГСД, необходимы дальнейшие исследования, которые раскроют роль Fe в механизмах развития ГСД [9].

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Торосян А.О. — анализ литературы, написание и исправление рукописи, ответственность за целостность всех ее частей; Логинова Е.В. — поиск и анализ литературы, сбор и интерпретация данных; Гагаев Ч.Г. — доработка, внесение принципиальных изменений, окончательное утверждение версии рукописи.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Amiri FN, Basirat Z, Omidvar S, et al. Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. *J Nat Sc Biol Med.* 2013;4:302-305. doi: <https://doi.org/10.4103/0976-9668.116977>
- Wang Z, Fan H, Yang W, et al. Correlation between plasma ferritin level and gestational diabetes mellitus and its impact on fetal macrosomia. *J Diabetes Investig.* 2018;9:1354-1359. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12836>
- Standards of medical care in diabetes-2017. American Diabetes Association. *Diabetes Care.* 2017;40:S11-S24.
- Fu S, Li F, Zhou J, Liu Z. The relationship between body iron status, iron intake and gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Medicine.* 2016;95(2):e2383. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002383>
- Zein S, Rachidi S, Hininger-Favier I. Is oxidative stress induced by iron status associated with gestational diabetes mellitus? *J Trace Elem. Med. Biol.* 2014;28:65-69. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2013.09.009>
- Wang Y, Tan M, Huang Z, et al. Elemental contents in serum of pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Biol. Trace Elem. Res.* 2002;88:113-118. doi: <https://doi.org/10.1385/BTER:88:2:113>
- Zein S, Rachidi S, Awada S, et al. High iron level in early pregnancy increased glucose intolerance. *JTEMB.* 2015;30:220-225. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2014.09.004>
- Cheng Y, Li T, He M, et al. The association of elevated serum ferritin concentration in early pregnancy with gestational diabetes mellitus: a prospective observational study. *Eur J Clin Nutr.* 2020;74(5):741-748. doi: <https://doi.org/10.1038/s41430-019-0542-6>
- Khambalia AZ, Aimone A, Nagubandi P, et al. High maternal iron status, dietary iron intake and iron supplement use in pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a prospective study and systematic review. *Diabet Med.* 2016;33(9):1211-21. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13056>
- Amiri FN, Basirat Z, Omidvar S, et al. Comparison of the serum iron, ferritin levels and total iron-binding capacity between pregnant women with and without gestational diabetes. *J Nat Sci Biol Med.* 2013;4:302-305. doi: <https://doi.org/10.4103/0976-9668.116977>
- Kinnunen TI, Luoto R, Helin A, Hemminki E. Supplemental iron intake and the risk of glucose intolerance in pregnancy: Re-analysis of a randomised controlled trial in Finland. *Matern Child Nutr.* 2016;12(1):74-84. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.12139>
- Fernández-Cao JC, Aranda N, Ribot B, et al. Elevated iron status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Matern Child Nutr.* 2017;13(4):e12400. doi: <https://doi.org/10.1111/mcn.12400>
- Powe CE. Early Pregnancy Biochemical Predictors of Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Diab Rep.* 2017; 17(2):12. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0834-y>
- Kataria Y, Wu Y, Horskjær PH, et al. Iron Status and Gestational Diabetes — A Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018;10(6):621. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10050621>
- Zhang C, Rawal S. Dietary iron intake, iron status, and gestational diabetes. *Am J Clin Nutr.* 2017;106(6):1672S-1680S. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.117.156034>
- Zhuang T, Han H, Yang Z. Iron, Oxidative Stress and Gestational Diabetes. *Nutrients.* 2014;6:3968-3980. doi: <https://doi.org/10.3390/nu6093968>
- Lao TT, Tam KF. Maternal serum ferritin and gestational impaired glucose tolerance. *Diabetes Care.* 1997;20(9):1368-1369. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.20.9.1368>
- Lao TT, Ho LF. Impact of iron deficiency anemia on prevalence of gestational diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2004;27(3):650-656. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.27.3.650>
- Lao TT, Chan LY, Tam KF, Ho LF. Maternal hemoglobin and risk of gestational diabetes mellitus in chinese women. *Obstet Gynecol.* 2002;99:807-812. doi: [https://doi.org/10.1016/s0029-7844\(02\)01941-5](https://doi.org/10.1016/s0029-7844(02)01941-5)
- Behboudi-Gandevani S, Safary K, Moghaddam-Banaem L, et al. The relationship between maternal serum iron and zinc levels and their nutritional intakes in early pregnancy with gestational diabetes. *Biol Trace Elem Res.* 2013;154:7-13. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-013-9703-y>
- Bowers KA, Olsen SF, Bao W, et al. Plasma concentrations of ferritin in early pregnancy are associated with risk of gestational diabetes mellitus in women in the Danish national birth cohort. *J Nutr.* 2016;146:1756-1761. doi: <https://doi.org/10.3945/jn.115.227793>
- Zhao L, Lian J, Tian J, et al. Dietary intake of heme iron and body iron status are associated with the risk of gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2017; 26(6):1092-1106. doi: <https://doi.org/10.6133/apjcn.022017.09>
- Afkhami-Ardekani M, Rashidi M. Iron status in women with and without gestational diabetes mellitus. *J Diabetes Complications.* 2009;23:194-198. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2007.11.006>
- Chen X, Scholl TO, Stein TP. Association of elevated serum ferritin levels and the risk of gestational diabetes mellitus in pregnant women: The camden study. *Diabetes Care.* 2006;29:1077-1082. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-0164>
- Soubasi V, Petridou S, Sarafidis K, et al. Association of increased maternal ferritin levels with gestational diabetes and intra-uterine growth retardation. *Diabetes & Metabolism.* 2010;36:58-63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2009.06.010>
- Lao TT, Chan PL, Tam KF. Gestational diabetes mellitus in the last trimester – a feature of maternal iron excess? *Diabetic Med.* 2001;18:218-223. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1464-5491.2001.00453.x>
- Yadav A, Saini V, Kataria M, Jain A. Need of iron supplementation in gestational diabetes mellitus. *Acta Endocrinologica.* 2017;XIII(1):126-128. doi: <https://doi.org/10.4183/aeb.2017.126>
- Rawal S, Hinkle SN, Bao W, et al. A longitudinal study of body iron status during pregnancy and risk of gestational diabetes: findings from a prospective, multiracial cohort. *Diabetologia.* 2017;60(2):249-257. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-4149-3>
- Al-Saleh E, Nandakumaran M, Al-Shammari M, Al-Harouny A. Maternal-fetal status of copper, iron, molybdenum, selenium, and zinc in patients with gestational diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16:15-21. doi: <https://doi.org/10.1080/14767050412331283139>
- Yenieli AO, Ergenoglu AM, Sanhal CY, et al. Does high maternal first trimester iron status have an effect on the 50 g oral glucose test? *J Obstet Gynaecol.* 2012;32:332-334. doi: <https://doi.org/10.3109/01443615.2012.658894>
- Akhlaghi F, Bagheri SM, Rajabi O. A comparative study of relationship between micronutrients and gestational diabetes. *ISRN Obstet Gynecol.* 2012;2012(470419). doi: <https://doi.org/10.5402/2012/470419.32>
- Yang A, Zhao J, Lu M, et al. Expression of Hcpidin and Ferroportin in the Placenta, and Ferritin and Transferrin Receptor 1 Levels in Maternal and Umbilical Cord Blood in Pregnant Women with and without Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2016;13(766). doi: <https://doi.org/10.3390/ijerph13080766>
- Derbent AU, Simavli SA, Kaygusuz I, et al. Serum hepcidin is associated with parameters of glucose metabolism in women with gestational diabetes mellitus. *J Matern. Fetal Neonatal Med.* 2013;26:1112-1115. doi: <https://doi.org/10.3109/14767058.2013.770462>
- Маянский Н.А., Семкина Е.Л. Гепцидин: основной регулятор обмена железа и новый диагностический маркер // *Вопросы диагностики в педиатрии.* — 2009. — №1. — С. 18–23. [Majanskij NA, Semikina EL. Gpcidin: osnovnoj reguljator obmena zheleza i novyj diagnosticheskij marker. *Voprosy diagnostiki v pediatrii.* 2009;1:18-23. (In Russ.).]

35. Саприна Т.В., Зима А.П., Мусина Н.Н., и др. Патогенетические аспекты нарушения метаболизма гепсидина и феррокинетики при патологии углеводного обмена // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 506-512. [Saprina TV, Zima AP, Musina NN, et al. Pathogenetic aspects of hepcidin metabolism and ferrocinecetics dysregulation in carbohydrate metabolism disorders. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):506-512 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9378>
36. Cauza E, Hanusch-Enserer U, Bischof M, et al. Increased c282y heterozygosity in gestational diabetes. *Fetal Diagn Ther*. 2005;20:349-354. doi: <https://doi.org/10.1159/000086811>
37. Bencaiova G, Krafft A, Burkhardt T, Zimmermann R. Hemoglobinopathies, body iron stores and gestational diabetes mellitus. *Haematologica*. 2005;90:1138-1139.
38. Backe MB, Moen IW, Ellervik C, et al. Iron regulation of pancreatic beta-cell functions and oxidative stress. *Ann Rev Nutr*. 2016;36:241-273. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-nutr-071715-050939>
39. Dongiovanni P, Ruscica M, Rametta R, et al. Dietary iron overload induces visceral adipose tissue insulin resistance. *Am J Pathol*. 2013;182(6):2254-2263. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.02.019>
40. Cejvanovic V, Kjaer LK, Bergholdt HKM, et al. Iron induced rna-oxidation in the general population and in mouse tissue. *Free Radic Biol Med*. 2018;115:127-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2017.11.013>
41. Tiongco RE, Arceo E, Clemente B, Pineda-Cortel MR. Association of maternal iron deficiency anemia with the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet*. 2019;299(1):89-95. doi: <https://doi.org/10.1007/s00404-018-4932-0>
42. Hershenfeld S, Ye C, Hanley AJ, et al. Serum Ferritin and Glucose Homeostasis in Women with Recent Gestational Diabetes. *Can J Diabetes*. 2019;43:567-572. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jcjd.2019.06.003>
43. WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience. World Health Organization. (2016). Available from: www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/anc-positive-pregnancy-experience/en/
44. Zhu B, Liang C, Xia X, et al. Iron-Related Factors in Early Pregnancy and Subsequent Risk of Gestational Diabetes Mellitus: the Ma'anshan Birth Cohort (MABC) Study. *Biol Trace Elem Res*. 2019;191(1):45-53. doi: <https://doi.org/10.1007/s12011-018-1595-4>
45. Liu X, Pang J. A retrospective study of supplemental iron intake in singleton pregnancy women with risk of developing gestational diabetes mellitus. *Medicine*. 2018;97(26):e10819. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010819>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Торосян Айарпи Овсеповна**, аспирант [**Ayarpı O. Torosyan**, PhD student]; адрес: Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, д. 6 [address: 6, Miklukho-Maklaya street, 117198 Moscow, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3403-1895>; eLibrary SPIN: 5278-5585; e-mail: dr.arev@gmail.com

Логинава Екатерина Владимировна, аспирант [Ekaterina V. Loginova, PhD student];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0274-1729>; SPIN: 2818-8941; e-mail: katya.loginova@mail.ru

Гагаев Челеби Гасанович, д.м.н., профессор [Chelebi G. Gagaev, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7213-5981>; eLibrary SPIN: 7414-7080; e-mail: gasanovich@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Торосян А.О., Логинава Е.В., Гагаев Ч.Г. Роль показателей обмена железа в прогнозировании гестационного сахарного диабета // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 365-370. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12502>

TO CITE THIS ARTICLE:

Torosyan AO, Loginova EV, Gagaev ChG. The role of iron metabolism indicators in predicting gestational diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):365-370. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12502>

ФАКТОР ТРАНСКРИПЦИИ 7 (TCF7L2): ФАКТОР РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА



© A. Jan¹, H. Jan², Z. Ullah¹

¹Кафедра фармации, университет Пешавара, Пешавар, Пакистан

²Кафедра химии, Исламия-колледж, Пешавар, Пакистан

Влияние генетических факторов на развитие сахарного диабета 2 типа (СД2) крайне многогранно и до сих пор остается одним из главных вопросов диабетологии. В 2006 г. важным шагом в поиске генетических факторов развития СД2 стала идентификация гена *TCF7L2*, который является важным маркером предрасположенности к СД2 почти у всех этнических групп. Недавние генетические исследования выявили множество новых генов, ассоциированных с повышенным риском развития СД2. Среди этих генов *TCF7L2* оказался наиболее многообещающим, связанным с СД2. Генотипы *TCF7L2* оказывают влияние на развитие бета-клеток поджелудочной железы и секрецию инсулина, воздействуя на сигнальный путь Wnt. Определенные полиморфизмы гена *TCF7L2* увеличивают риск развития СД2, изменяя экспрессию фактора транскрипции (который играет ключевую роль в регуляции уровня глюкозы в крови) в поджелудочной железе. Цель данной статьи — представить всесторонний обзор исследований по ассоциации полиморфизма *TCF7L2* с СД2, проведенных в различных этнических группах во всем мире.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фактор транскрипции-7 (*TCF7L2*); сахарный диабет 2 типа; сигнальный путь Wnt; полногеномный поиск ассоциаций (GWAS)

TRANSCRIPTION FACTOR 7-LIKE 2 (TCF7L2): A CULPRIT GENE IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Asif Jan¹, Humerah Jan², Zaki Ullah¹

¹Department of Pharmacy, University of Peshawar, Pakistan

²Department of Chemistry, Islamia College University, Peshawar, Pakistan

The genetics of Type 2 diabetes a complex metabolic disorder, characterized by decreased insulin secretion and insulin resistance resulting in impaired blood glucose homeostasis remains enigma for geneticists. In 2006 an important step while finding genetic causes of diabetes type 2 was identification of transcription factor 7-like 2 (*TCF7L2*) gene an important marker in predisposition of type 2 diabetes in almost all ethnic population. Recent genetic research identifies numerous novel type 2 diabetes susceptible genes among these genes *TCF7L2* is considered as gang head and emerged as the most promising types 2 diabetes causing gene. Risk variants in *TCF7L2* effects pancreatic beta cell development and insulin secretion by influencing Wnt Signaling pathway. Genetic variants in *TCF7L2* confer risk for type 2 diabetes by altering expression of transcription factor (which has key role in blood glucose regulation) in pancreas. The purpose of this paper is to evaluate type 2 diabetes susceptible gene the *TCF7L2* and to present a comprehensive review of studies carried out worldwide in different ethnic population on association of *TCF7L2* polymorphism with type 2 diabetes.

KEYWORDS: Transcription factor-7- like 2 (*TCF7L2*); Type 2 diabetes; Wnt signaling pathways; Genome wise association studies (GWAS)

Non communicable diseases (NCDs) are rising as the main cause of death, disability, reduced quality of life and rising health care costs worldwide. The number of people dying worldwide due to Non communicable diseases (NCDs) is twice than that of the combined infectious diseases (like HIV/AIDS, tuberculosis and malaria), maternal and prenatal conditions and nutritional deficiencies [1]. Cardiovascular diseases (CVD) cancers and chronic respiratory diseases, diabetes mellitus (DM) are the commonly NCDs, diabetes a commonly occurring NCD ranked fourth among these NCDs. Diabetes mellitus occurred in low and middle income countries especially in south Asians[2,3]. Diabetes Mellitus (DM) is a metabolic syndrome (with increased blood glucose level as a hallmark) arising from endocrine disorder that affect around 6% of the world's population [4, 5]. Diabetes is accompanied by micro- and macro-vascular complica-

tions [6]. Diabetes causing 1.5 million global deaths each year. It has two main types namely Type 1 DM (T1D) and Type 2 DM (T2D), the latter being 90–95% of total cases globally [7, 8]. Poor lipid profile, lack of exercise, improper diet habits, socio-economic problems, central adiposity, inadequate health systems and environmental factors contributes to the development of T2D. Though lifestyle and environmental factors contribute to the development of DM but it does not completely explain its increased prevalence, and genetic has a significant role in its occurrence [9].

TYPE 2 DIABETES GENETIC ARCHITECTURE AND EARLY GENETICS

Inheritance no doubt has a key role in predisposition of diabetes type 2 [10]. Geneticist argued that genomics of T2D is



explored well to understand and manage the pathogenesis of T2D [11]. These claims are premature according to others [12]; in fact, a few have doubt in contribution of genetic predisposition to T2D pathogenesis [13]. In Sixteenth century Peter Frank a physician from Montpellier for the every first time suggest that heredity is playing a role in diabetes [14]. The Frank's view was supported by subsequent finding in 1950s and it was concluded that family history and genetics heterogeneity has a principal role in the predisposition of diabetes [15]. Earlier studies were mostly carried out on specific genes (i.e. those involved in glucose homeostasis) [16]. Considerable research by the end of 2005 was carried out throughout the world in spite of vast research only two genes polymorphism were found to be associated with type 2 diabetes: were E23K in KCNJ11 and P12A in PPARG [17, 18]. Mutation in these genes causes monogenic diabetes [19, 20]. In recent years genetics of diabetes type 2 is well explored due to advancement in molecular biology and also thanks to genome wide association study (GWAS) which facilitates the researcher in identifying various loci that is associated the diabetes [21, 22]. Number of risk loci associated with diabetes type 2 is climbed up from just 3 identified in 2006 to more approximately 70 today, nevertheless up-to-date 90 genetic loci involved in the pathogenesis of T2D is identified by GWAS [23, 24].

TCF7L2; A GUILTY GENE IN TYPE 2 DIABETES

DECODE group of Iceland in the start of 2006 revealed the transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) as an unexpected suspect gene for a diabetes type 2 [25]. After 2006 this gene drawn attention of geneticists and soon it was confirm that multiple polymorphisms in this gene has strong association with diabetes type 2 in multiple ethnic population. After the initial signals from DECODE group in Iceland wide-spread study is carried in white Europeans [26], Indians and Japanese [27–29], Mexican Americans [30], Chinese [31], and West Africans [32]. Studies in all racial population shows strong association of transcription factor-7-like 2 (TCF7L2) with diabetes type 2. Tracking of guilty genes nowadays is quite easy using new technologies. Due to technological advances, genetic variants in genes found guilty in diabetes can be assessed on a single chip. Recent advancement in genetic studies and genome wide association study has completely un-mask the complete genetic makeup of diabetes type 2 and identified number of variants in TCF7L2 associated with diabetes type 2, among other guilty genes it is the most promising gene in the development if type 2 diabetes [33–37].

EXPLORING BIOCHEMISTRY OF TCF7L2

TCF7L2 gene (Alternate names (1) T-cell-specific transcription factor 4, (2) HMG box transcription factor 4) encodes a protein, the Transcription factor 7-like 2 (T-cell specific) containing a transcription factor which has key role in blood glucose regulation in humans [38]. Cytogenetic location of this polymorphic gene is 10q25.2-q25.3 [39]. It contains 18 exons, 619 amino acids and exists in helix-turn-helix structure [40]. Transcription factor 7-like 2 belongs to a family of transcription factors known as TCF/LEF family (containing TCF7 (TCF-1), TCF7L1 (TCF-3), TCF7L2 (TCF-4) and LEF1

these transcription factors binds to DNA via SOX-like high mobility group domain [41]. TCF/LEF family member specifically TCF7L2 regulate WNT pathway which has critical role in embryonic development of pancreas and islets, cell proliferation, Causation of several cancers, Regulation of adiposeness, and release of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) from intestinal endocrine L-cells which effect two things mainly first it effect insulin secretion secondly the generation of new β stem cells from the ductal precursor cells and hence has critical role in controlling glucose homeostasis [42, 43]. The TCF7L2 is distributed and expressed in brain, pancreas, liver, intestine and fat cells [44].

JOURNEY OF TCF7L2 ASSOCIATED STUDIES FROM 2006 (EARLIER GENETIC STUDIES) TO 2020 (RECENT GENETIC STUDIES)

Grant et.al and saxena et.al in 2006 for the first time correlate polymorphism in TCF7L2 with type 2 diabetes. Before that Pub-Med software was search for keyword TCF7L2 reveals 218 articles but none of that shared the term "diabetes" means the grant et al (2006) and saxena et.al (2006) are the pioneer in correlating TCF7L2 polymorphism with incidence of diabetes type 2. After that TCF7L2 replication studies were carried out word wide in different ethnic population each study conforming strong association of TCF7L2 with type 2 diabetes [45]. A comprehensive list of studies on Type 2 Diabetes Susceptibility Gene TCF7L2 rite from 2006, year of its discovery to 2019 is enlisted in the table 1.

TCF7L2 A CANDIDATE GENE FOR TYPE 2 DIABETES, CONFORMATION VIA GENOME WIDE ASSOCIATION STUDY:

Genome-wide association studies are well-powered, systemic, organized and comprehensive survey to explore and identify the link of various genetic variation (SNPs) and disease predisposition on large genomic scale [46]. Genome wide association studies as laid down spectacular advances in finding genetic cause of the diseases like cancer, diabetes, kidney failure, depression, asthma and many more. Promising Genome wide association studies also found TCF7L2 gene culprit in diabetes Type 2 [47]. In earlier genetic study era (start of 2007), two stage genome wide associations was conducted to identify different risk loci in TCF7L2. At stage first a meta analysis was conducted in 2367 French patients a consent form was signed from all patients and studied was approved by ethics committee of French general health hospital and Imperial College London, the study results show strong association of TCF7L2 with diabetes type 2 [48]. Second stage (late in year 2007) a huge genomic study was conducted in UK white population. In this study geneticist included a new parameter of association of TCF7L2 with diabetes type 1 as some geneticist in that time predict that type 1 diabetes is nothing but severe case of type 2 diabetes. All identified SNPs of TCF7L2 in this study shows strong association with type 2 diabetes but no association with type 1 diabetes confirming type 1 diabetes as an autoimmune disease [49]. Later further genome wide association studies carried out in different ethnic population stamped TCF7L2 as a guilty gene in type 2 diabetes [50, 51].

Table 1. List of studies on Type 2 Diabetes associated Gene TCF7L2 from 2006-2020

S.No	Selected population	Design	Aim of study and SNPs Explored	Reference and year of publication
1	American population	Association study	SNP rs12255372 in the TCF7L2 gene was associated with betacell function.	Munoz et al. (2006)
2	Italic population	Association study	TCF7L2 variant rs7903146 shows significant association with diabetes type 2	Melzer et al. (2006)
3	Scotland U.K	Association study. Case-control design.	rs790314 variant of TCF7L2 shows strong association with diabetes type 2.	Kimber et al. (2007)
4	Finnish population	Association study	A TCF7L2 SNP rs12255372, is strongly associated with diabetes type 2	Scot et al. (2007)
5	European Population	Association study	The presence of the TCF7L2 rs7903146 risk allele increases risk for diabetes.	Stéphane et al. (2008)
6	North India	Association study	Four TCF7L2 SNPs (rs7903146, rs11196205, rs10885409) associated with T2D	Sanghera et al. (2008)
7	Multiple ethnic group	Meta Analysis	TCF7L2 four SNPs in various ethnicities, containing rs7903146 rs7901695, rs12255372 and rs11196205 is linked with diabetes type 2	Tong et al. (2009)
8	East Asian population	Meta-analysis	rs7903146 T, rs12255372 T, rs11196205 and rs290487 of TCF7L2 confer risk of type 2 diabetes.	Luo et al. (2009)
9	Iranian population	Association study	In Iranian population TCF7L2 variant rs7903146 is associated with type 2 diabetes	Amoli et al. (2010)
10	German population	Case control study	The following SNPs rs7903146, rs12255372, rs11196205, and rs7895340 in TCF7L2 confer risk for T2D	Haupt et al. (2010)
11	Polish population	Case control study	Risk variant rs7903146 in the TCF7L2 gene show increase risk for diabetes type 2	Buraczynska et al. (2011)
12	Austria population	Association study	TCF7L2 variants rs7903146 rs12255372, and rs11196205 are associated with coronary artery disease specifically in patients with T2DM	Muendlein et al. (2011)
13	Multi ethnic population	Meta analysis	TCF7L2 SNPs rs7903146, rs12255372, rs7895340 and rs4506565 confer risk of type 2 diabetes	Peng et al. (2012)
14	Northern Chinese population	Case control study	Northern Chinese population having rs290487 in TCF7L2 is associated with type 2 diabetes	Qiao et al. (2012)
15	Southern Chinese population	Case control study	The rs7903146 SNP of the TCF7L2 gene increases susceptibility to T2DM in Chinese population	Wang et al. (2012)
16	Chinese Han population	Meta analysis	This study concluded rs7903146C/T polymorphism of the TCF7L2 gene is associated in Chinese Han population	Dou et al. (2013)
17	Southern-Brazil population	Case control study	The TCF7L2 SNP rs7903146 (C/T) Confer risk of type 2 diabetes mellitus in Southern-Brazil	Assmann et al. (2013)
18	Indian populations.	Case control study	rs7903146 variant of TCF7L2 is found guilty in Indian populations.	Hussain et al. (2014)
19	Iranian Kurdish Ethnic Group	Case control study	rs7903146, rs12255372, and rs290487 SNPs of TCF7L2 are associated with T2DM	Shokouhi et al. (2014)
18	Uyger Population china	Case control study	rs12255372, rs7901695 variants in TCF7L2 is associated with diabetes type 2.	Yao et al. (2015)
19	Chinese Hui population	Case control study	TCF7L2 varaint rs12255372 (G>T) polymorphism is genetic factors associated with Type 2 diabetes.	Yang et al. (2015)

S.No	Selected population	Design	Aim of study and SNPs Explored	Reference and year of publication
20	Tianjin Population China	Meta analysis	Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) SNP rs7903146 is associated with T2D	Guan et al. (2016)
22	Venezuela population	Pilot case control study	We find strong association of the rs7903146 SNP of TCF7L2 with T2DM	Moran et al. (2016)
23	Caucasians population	Multi ethnic Cohort study	TCF7L2 rs7903146 risk allele was associated with diabetes type 2 in Caucasians	Cropano et al. (2017)
24	Turkish population	Case control study	TCF7L2 variants rs7903146 ,rs12255372 is found culprit in T2D	Kaya et al. (2017)
25	Chinese population	Case control study	TCF7L2 variant rs7903146 increases susceptibility to DN (diabetic neuropathy) in Chinese population.	Zhuang et al. (2018)
26	Nanjing population of china	Meta analysis	TCF7L2 variant rs12255372 strongly associated with Type 2 diabetes in the Chinese population	Yan li et al. (2018)
27	Pakistani population	Case control study	TCF7L2 variant rs12255372 had strong association in regulating fasting plasma glucose	Shahzadi et al. (2019)
28	Iranians population	GWAS (genome wide association study)	TCF7L2 variants rs7903146, rs12255372 and rs11255372 is found to have promising role in the incidence of type 2 diabetes.	Kalantari et al. (2019)
29	Puerto Ricans population	Case control study	TCF7L2 –rs7903146 shows significant interaction with BMI, weight and waist circumference hence leading to Type 2 diabetes.	Mercedes et al. (2020)

PUZZLED MECHANISM OF TCF7L2 ALLELES CAUSING TYPE 2 DIABETES

The Wnt signaling pathway is greatly important in regulating carcinogenesis and embryonic development (stem cell differentiation, amplification and migration) also involved in the development of the body parts [52, 53]. Wnt signaling pathway (the canonical pathway or beta-catenin/TCF7L2-dependent pathway) is expressed in liver, pancreas, brain and adipose tissues [54]. In pancreas it helps in the development of pancreas, islet function, insulin production and secretion. In beta cells of pancreas canonical wnt signaling is modulated by two hormones namely glucagon-like peptide-1 and the chemokine stromal cell-derived factor-1, furthermore glucagon-like peptide-1 and its agonist exendin-4 restore the pancreatic beta cells mass by switching on Wnt signaling which then start proliferation to restore mass of beta cell [55]. Genome-wide association studies (GWAS) have identified several risk variants in TCF7L2 that is found culprit in type 2 diabetes. Interestingly most of these risk variants encode proteins that are involved in islet growth and functioning. Seven of them are part of genes that regulate Wnt signaling. Thus canonical Wnt signaling and beta-cell function is greatly influenced by TCF7L2 mutation. Polymorphism in TCF7L2 leads to loss in function of pancreas; impair insulin secretion, perturbations in the Wnt signaling pathway that leads to type 2 diabetes [56, 57].

CONCLUSION

Candidate gene association studies (CGAS) and genome wide association studies (GWAS) identified multiple genes associated with diabetes type 2, transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) is gang head of type 2 diabetes susceptible genes [58]. Risk variants leads to over-expression of TCF7L2 gene in beta cells of pancreas but the mechanism is not fully understood and it is a question which is still need to be answered by geneticists, resulting in reducing secretion of insulin from beta cells and hence increasing blood sugar level [59, 60]. Comprehensive knowledge about TCF7L2 have significant role in controlling diabetes, separating and identifying the prospective diabetes individuals with high risk diabetes associated loci in a population so that preventive measures can be initiated [61, 62].

ADDITIONAL INFORMATION

Funding. None.

Conflict of interest. None.

Author Contribution. Asif Jan contributed in literature search, finalizing topic, write-up, giving final shape to this review paper and submission of paper. Humerah Jan and Zaki Ullah helped in writing the manuscript.

Acknowledgement. This review paper was supported by Dr Hamayun. We are thankful for his moderation throughout the paper. We are also thankful to Dr Sidra who helped us for writing manuscript.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Adeghate E, Schattner P, Dunn E. An Update on the Etiology and Epidemiology of Diabetes Mellitus. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1084(1):1-29. doi: <https://doi.org/10.1196/annals.1372.029>
- Mayor S. Diabetes affects nearly 6% of the world's adults. *BMJ*. 2006; 28(1):21-24. <https://doi.org/10.1136/bmj.39055.608507.DB>
- Gujral UP, Pradeepa R, Weber MB, et al. Type 2 diabetes in South Asians: similarities and differences with white Caucasian and other populations. *Ann N Y Acad Sci*. 2013;1281(1):51. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0184967>
- Sherin A. National diabetes action plan of Pakistan: need and challenges. *Khyber Medical University Journal*. 2015;7(1):1-2.
- Rowley WR, Bezold C, Arikani Y, Byrne E, Krohe S. Diabetes 2030: insights from yesterday, today, and future trends. *Population health management*. 2017;20(1):6-12. doi: <https://doi.org/10.1089/pop.2015.0181>
- Cade WT. Diabetes-related microvascular and macrovascular diseases in the physical therapy setting. *Physical therapy*. 2008;88(11):1322-1335. doi: <https://doi.org/10.2522/2Fptj.20080008>
- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes care*. 2009; 1;32(Supplement 1):S62-S67. doi: <https://doi.org/10.2337/2Fdc09-S062>
- Boutayeb A. The double burden of communicable and non-communicable diseases in developing countries. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 2006;100(3):191-199. doi: <https://doi.org/10.1016/j.trstmh.2005.07.021>
- Basit A, Fawwad A, Qureshi H, Shera AS. Prevalence of diabetes, pre-diabetes and associated risk factors: second National Diabetes Survey of Pakistan (NDSP), 2016–2017. *BMJ open*. 2018;8(8):e020961. doi: <http://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-020961>
- Elbein SC. Perspective: the search for genes for type 2 diabetes in the post-genome era. *Endocrinology*. 2002;143(6):2012-8. doi: <https://doi.org/10.1210/endo.143.6.8831>
- Bell JI. The double helix in clinical practice. *Nature*. 2003;421(6921):414-6. doi: <https://doi.org/10.1038/nature01402>
- Holtzman NA, Marteau TM. Will genetics revolutionize medicine? *N Eng J Med*. 2000 ;343(2):141-4. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm200007133430213>
- Phillips DIW, Tuomilehto J. Can twin studies assess the genetic component in Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus? *Diabetologia*. 1993;36(5):471-472. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00402287>
- Cammidge PJ. Diabetes mellitus and heredity. *British medical journal*. 1928;2(3538):738. doi: <https://doi.org/10.1136/2Fbmj.2.3538.738>
- Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, et al. Can twin studies assess the genetic component in type-2 (non-insulin-dependent) diabetes-mellitus-reply. *Diabetologia*. 1993;36:472. doi: <https://doi.org/10.1007/BF02221682>
- Mueckler M. Family of glucose-transporter genes: implications for glucose homeostasis and diabetes. *Diabetes*. 1990;39(1):6-11. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.39.1.6>
- Gloyn AL, Weedon MN, Owen KR, et al. Large-Scale Association Studies of Variants in Genes Encoding the Pancreatic -Cell KATP Channel Subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) Confirm That the KCNJ11 E23K Variant Is Associated With Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2003;52(2):568-572. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.52.2.568>
- Altshuler D, Hirschhorn JN, Klannemark M, et al. The common PPAR γ Pro12Ala polymorphism is associated with decreased risk of type 2 diabetes. *Nat Gen*. 2000;26(1):76-80. doi: <https://doi.org/10.1038/79216>
- Barroso I, Gurnell M, Crowley VE, et al. Dominant negative mutations in human PPAR γ associated with severe insulin resistance, diabetes mellitus and hypertension. *Nature*. 1999;402(6764):880-3. doi: <https://doi.org/10.1038/47254>
- Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium-channel subunit Kir6. 2 and permanent neonatal diabetes. *N Eng J Med*. 2004;350(18):1838-49. doi: <https://doi.org/10.1056/nejm200407153501838>
- Kingsmore SF, Lindquist IE, Mudge J, et al. Genome-wide association studies: progress and potential for drug discovery and development. *Nat Rev Drug Discov*. 2008;7(3):221-230. doi: <https://doi.org/10.1038/nrd2519>
- Frayling TM. Genome-wide association studies provide new insights into type 2 diabetes aetiology. *Nat Rev Gen*. 2007; 8(9):657-662. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg2178>
- Kato N. Insights into the genetic basis of type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2013;4(3):233-44. doi: <https://doi.org/10.1111/2Fjdi.12067>
- Saxena R, Voight BF, Lyssenko V, et al. Genome-Wide Association Analysis Identifies Loci for Type 2 Diabetes and Triglyceride Levels. *Science* (80-). 2007;316(5829):1331-1336. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1142358>
- Grant SFA, Thorleifsson G, Reynisdottir I, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Genet*. 2006;38(3):320-323. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1732>
- Zeggini E, McCarthy MI. TCF7L2: the biggest story in diabetes genetics since HLA? *Diabetologia*. 2006;50(1):1-4. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0507-x>
- Chandak GR, Janipalli CS, Bhaskar S, et al. Common variants in the TCF7L2 gene are strongly associated with type 2 diabetes mellitus in the Indian population. *Diabetologia*. 2007;50(1):63-67. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0502-2>
- Hayashi T, Iwamoto Y, Kaku K, et al. Replication study for the association of TCF7L2 with susceptibility to type 2 diabetes in a Japanese population. *Diabetologia*. 2007;50(5):980-984. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0618-z>
- Horikawa Y, Miyake K, Yasuda K, et al. Replication of Genome-Wide Association Studies of Type 2 Diabetes Susceptibility in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3136-3141. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0452>
- Lehman DM, Hunt KJ, Leach RJ, et al. Haplotypes of Transcription Factor 7-Like 2 (TCF7L2) Gene and Its Upstream Region Are Associated With Type 2 Diabetes and Age of Onset in Mexican Americans. *Diabetes*. 2007;56(2):389-393. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-0860>
- Dou H, Ma E, Yin L, et al. The association between gene polymorphism of TCF7L2 and type 2 diabetes in Chinese Han population: a meta-analysis. *PLoS one*. 2013;8(3):e59495. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059495>
- Helgason A, Pálsson S, Thorleifsson G, et al. Refining the impact of TCF7L2 gene variants on type 2 diabetes and adaptive evolution. *Nat Gen*. 2007;39(2):218-225. doi: <https://doi.org/10.1038/ng1960>
- Florez JC, Jablonski KA, Bayley N, et al. TCF7L2 Polymorphisms and Progression to Diabetes in the Diabetes Prevention Program. *N Engl J Med*. 2006;355(3):241-250. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa062418>
- Nobrega MA. TCF7L2 and Glucose Metabolism: Time to Look Beyond the Pancreas. *Diabetes*. 2013;62(3):706-708. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1418>
- Loos RJ, Franks PW, Francis RW, et al. TCF7L2 polymorphisms modulate proinsulin levels and β -cell function in a British European population. *Diabetes*. 2007;56(7):1943-1947. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-0055>
- Sladek R, Rocheleau G, Rung J, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature*. 2007;445(7130):881-885. doi: <https://doi.org/10.1038/nature05616>
- Salonen JT, Uimari P, Aalto J-M, et al. Type 2 Diabetes Whole-Genome Association Study in Four Populations: The DiaGen Consortium. *Am J Hum Genet*. 2007;81(2):338-345. doi: <https://doi.org/10.1086/520599>
- Savic D, Ye H, Aneas I, et al. Alterations in TCF7L2 expression define its role as a key regulator of glucose metabolism. *Genome Res*. 2011;21(9):1417-1425. doi: <https://doi.org/10.1101/gr.123745.111>
- Wei L, Xiao Y, Li L, et al. The susceptibility genes in diabetic nephropathy. *Kidney Dis (Basel)*. 2018;4(4):226-37. doi: <https://doi.org/10.1159/000492633>
- Prokunina-Olsson L, Welch C, Hansson O, et al. Tissue-specific alternative splicing of TCF7L2. *Hum Mol Genet*. 2009;18(20):3795-3804. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp321>
- Castrop J, van Norren K, Clevers H. A gene family of HMG-box transcription factors with homology to TCF-1. *Nucleic Acids Res*. 1992;20(3):611. doi: <https://doi.org/10.1093/nar/20.3.611>
- Jin T, Liu L. Minireview: The Wnt Signaling Pathway Effector TCF7L2 and Type 2 Diabetes Mellitus. *Mol Endocrinol*. 2008;22(11):2383-2392. doi: <https://doi.org/10.1210/me.2008-0135>
- Migliorini A, Lickert H. Beyond association: A functional role for Tcf7l2 in β -cell development. *Mol Metabol*. 2015;4(5):365. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2015.03.002>

44. Nobrega MA. TCF7L2 and glucose metabolism: time to look beyond the pancreas. *Diabetes*. 2013;62(3):706-708. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1418>
45. Weedon MN. The importance of TCF7L2. *Diabet Med*. 2007;24(10):1062-1066. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02258.x>
46. Tam V, Patel N, Turcotte M, et al. Benefits and limitations of genome-wide association studies. *Nat Rev Gen*. 2019;20(8):467-484. doi: <https://doi.org/10.1038/s41576-019-0127-1>
47. Hirschhorn JN, Daly MJ. Genome-wide association studies for common diseases and complex traits. *Nat Rev Gen*. 2005;6(2):95-108. doi: <https://doi.org/10.1038/nrg1521>
48. Cauchi S, Meyre D, Dina C, et al. Transcription factor TCF7L2 genetic study in the French population: expression in human β -cells and adipose tissue and strong association with type 2 diabetes. *Diabetes*. 2006;55(10):2903-2908. doi: <https://doi.org/10.2337/db06-0474>
49. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, et al. The Wellcome Trust Case Control Consortium. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for Type 2 diabetes. *Science*. 2007;316:1336-1341. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1142364>
50. Luo Y, Wang H, Han X, et al. Meta-analysis of the association between SNPs in TCF7L2 and type 2 diabetes in East Asian population. *Diabet Res Clin Prac*. 2009;85(2):139-146. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.04.024>
51. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A genome-wide association study of type 2 diabetes in Finns detects multiple susceptibility variants. *Science*. 2007;316(5829):1341-1345. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1142382>
52. Jin T. Current understanding on role of the Wnt signaling pathway effector TCF7L2 in glucose homeostasis. *Endocrin Rev*. 2016;37(3):254-277. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2015-1146>
53. Shao W, Wang D, Chiang YT, et al. The Wnt signaling pathway effector TCF7L2 controls gut and brain proglucagon gene expression and glucose homeostasis. *Diabetes*. 2013;62(3):789-800. doi: <https://dx.doi.org/10.2337/2Fdb12-0365>
54. Ip W, Chiang YT, Jin T. The involvement of the wnt signaling pathway and TCF7L2 in diabetes mellitus: The current understanding, dispute, and perspective. *Cell & Bioscience*. 2012;2(1):1-2. doi: <https://doi.org/10.1186/2F2045-3701-2-28>
55. Liu Z, Habener JF. Wnt signaling in pancreatic islets. The islets of langerhans. 2010:391-419. doi: https://doi.org/10.1007/978-90-481-3271-3_17
56. Ng LF, Kaur P, Bunnag N, et al. WNT signaling in disease. *Cells*. 2019;8(8):826. doi: <https://doi.org/10.3390/cells8080826>
57. Mahajan A, Go MJ, Zhang W, et al. Genome-wide trans-ancestry meta-analysis provides insight into the genetic architecture of type 2 diabetes susceptibility. *Nat Gen*. 2014; 46(3):234-244. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.2897>
58. Hattersley AT. Prime suspect: the TCF7L2 gene and type 2 diabetes risk. *J Clin Invest*. 2007;117(8):2077-2079. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI33077>
59. Loder MK, Xavier GD, McDonald A, Rutter GA. TCF7L2 controls insulin gene expression and insulin secretion in mature pancreatic β -cells. *Biochem Soc Trans*. 2008;36(Pt 3):357-359. doi: <https://doi.org/10.1042/bst0360357>
60. da Silva Xavier G, Loder MK, McDonald A, et al. TCF7L2 regulates late events in insulin secretion from pancreatic islet β -cells. *Diabetes*. 2009;58(4):894-905. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-1187>
61. Sanghera DK, Blackett PR. Type 2 diabetes genetics: beyond GWAS. *J Diabet Metab*. 2012;3(198):6948. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2014.11>
62. Hivert MF, Vassy JL, Meigs JB. Susceptibility to type 2 diabetes mellitus—from genes to prevention. *Nat Rev Endocrinol*. 2014;10(4):198-205. doi: <https://doi.org/10.4172/2F2155-6156.1000198>

AUTHORS INFO

Asif Jan, Department of Pharmacy, University of Peshawar, Khyber Pakhtunkhwa (KP), Pakistan.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3880-5579>; e-mail: Asif.research1@gmail.com

Humerah Jan; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1792-2912>; e-mail: Humerahjan@gmail.com

Zaki Ullah; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7932-9498>; e-mail: zakiullah@uop.edu.pk

ЦИТИРОВАТЬ:

Jan A., Jan H., Ullah Z. Фактор транскрипции 7 (TCF7L2): фактор риска развития сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №4. — С. 371-376. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12313>

TO CITE THIS ARTICLE:

Jan A, Jan H, Ullah Z. Transcription factor 7-like 2 (TCF7L2): a culprit gene in Type 2 Diabetes Mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(4):371-376. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12313>

ТРЕБОВАНИЯ К РУКОПИСЯМ

При рассмотрении рукописей журнал «Сахарный диабет» руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, предоставляемым в биомедицинские журналы» (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals), разработанными Международным комитетом редакторов медицинских журналов (International Committee of Medical Journal Editors).

Полные и подробные правила оформления рукописей можно найти на сайте журнала по URL: <https://www.dia-endojournals.ru/jour/about/submissions>

Рукописи к рассмотрению принимаются только через сайт журнала <https://www.dia-endojournals.ru/>. Редакция настоятельно рекомендует использовать структурно-стилевой шаблонный WORD-документ для создания

и форматирования рукописей перед отправкой в редакцию, документ можно загрузить со страницы правил оформления.

При подаче рукописи в редакцию журнала необходимо дополнительно загрузить файлы, содержащие сканированные изображения заполненных и заверенных сопроводительных документов (в формате *.pdf). К сопроводительным документам относится сопроводительное письмо от авторского коллектива, содержащее подписи всех авторов. Желательно представить сопроводительное письмо на бланке организации (место работы руководителя авторского коллектива) с печатью и подписью руководителя организации.

Публикация рукописей осуществляется на бесплатной основе для всех авторов.

РУКОПИСИ для публикации следует подавать ЧЕРЕЗ САЙТ.
<https://www.dia-endojournals.ru/>

Редакция журнала "Сахарный диабет"
Тел./факс: +7 (499) 124-62-03
Адрес: 117036, Россия, Москва, ул. Дм.Ульянова, 11
e-mail: journal@rae-org.ru

ПОДПИСКА НА ЖУРНАЛ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Журнал «Сахарный диабет» выходит 6 раз в год – каждые 2 месяца – в печатной и электронной форме.

ПОДПИСКА НА ПЕЧАТНУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Подписаться на печатную версию журнала можно в любом отделении Почты России по каталогу «Пресса России», а также через электронный каталог на сайте <https://www.pressa-rf.ru/>.

Подписной индекс Т20795.

Форма подписки – полугодовая.

- на I полугодие подписка принимается с 1 сентября.
- на II полугодие – с 1 апреля.

ПОДПИСКА НА ЭЛЕКТРОННУЮ ВЕРСИЮ ЖУРНАЛА

Электронная версия журнала «Сахарный диабет» распространяется в сети Интернет на принципах открытого свободного доступа (Free Full Open Access). В электронной форме новые номера журнала доступны сразу после выхода.

Редакция приглашает Вас подписаться на рассылку с последними новостями журнала. Для этого нужно зарегистрироваться на сайте журнала <http://dia.endojournals.ru>. Регистрация позволит Вам стать автором и отправлять рукописи статей для публикации в журнале, а также участвовать в процессе рецензирования рукописей и получать сообщения о публикации новых номеров журнала с их содержанием.

