

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 24
выпуск 6 (2021)

научно-практический
медицинский журнал



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 (Emergence 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 Гривороновский пр-д, дом 4

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

Сдано в набор 19.11.2021 г.
Подписано в печать 17.01.2022 г.
Формат 60X90/8
Печать офсетная
Усл. печ. лист 8. Тираж 5000 экз.
Отпечатано с готовых диапозитивов

Зарегистрирован в Министерстве печати и информации РФ
Рег. № 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, №6

Ноябрь-Декабрь

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)
BATTILINO 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>

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

Diabetes Mellitus

Vol. 24 Issue 6 November-December 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
Д.Н. Лаптев, А.О. Емельянов, Е.А. Андрианова, Л.И. Зильберман, И.А. Еремина, Г.Н. Светлова, Т.Л. Титович, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова	504	Laptev D.N., Emelyanov A.O., Andrianova E.A., Zilberman L.I., Eremina I.A., Svetlova G.N., Titovich E.V., Bezlepkina O.B., Peterkova V.A.
ПРИМЕНЕНИЕ FLASH-МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ		THE USE OF FLASH GLUCOSE MONITORING IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE
И.Н. Григорьева, О.В. Ефимова, А.А. Гуражева, В.Н. Максимов	511	Grigor'eva I.N., Efimova O.V., Gurazheva A.A., Maksimov V.N.
ЧАСТОТА ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ TNF И TP53 У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ		FREQUENCY OF HYPERGLYCEMIA AND POLYMORPHISM OF TNF AND TP53 GENES IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, CHRONIC PANCREATITIS, PANCREATIC CANCER
О.В. Желябина, М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, Т.С. Паневин	521	Zhelyabina O.V., Eliseev M.S., Chikina M.N., Panevin T.S.
ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ НА ОСНОВЕ ШКАЛЫ FINDRISC		ASSESSMENT OF THE RISK OF DEVELOPING TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH GOUT BASED ON THE FINDRISC SCALE
А.Л. Калинин, Н.А. Стребкова, О.Г. Желудкова, М.А. Карева, Н.А. Мазеркина, О.Б. Безлепкина	529	Kalinin A.L., Strebkova N.A., Zheludkova O.G., Kareva M.A., Mazerkina N.A., Bezlepkina O.B.
ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ		CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN AFTER COMPLEX TREATMENT OF MEDULLOBLASTOMA
А.Н. Казанцев, Р.А. Виноградов, М.А. Чернявский, В.Н. Кравчук, Д.В. Шматов, А.А. Сорокин, А.А. Ерофеев, В.А. Луценко, Р.В. Султанов, А.Р. Шабает, И.М. Раджабов, Г.Ш. Багдавадзе, Н.Э. Заркуа, В.В. Матусевич, Е.Ф. Вайман, А.И. Солобуев, С.В. Артюхов, Р.Ю. Лидер, В.А. Порханов, Г.Г. Хубулава	536	Kazantsev A.N., Vinogradov R.A., Chernyavsky M.A., Kravchuk V.N., Shmatov D.V., Sorokin A.A., Erofeev A.A., Lutsenko V.A., Sultanov R.V., Shabaev A.R., Radjabov I.M., Bagdavadze G.S., Zarkua N.E., Matusевич V.V., Vaiman E.F., Solobuev A.I., Artyukhov S.V., Lider R.Y., Porkhanov V.A., Khubulava G.G.
РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА		RESULTS OF DIFFERENT KINDS OF CAROTID ENDARTERECTOMY IN PATIENTS WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS
Н.У. Korada, Е. Arora, S.K. Rao, М.Н. Hande, S. Shetty, G.A. Maiya	548	Korada H.Y., Arora E., Rao S.K., Hande M.H., Shetty S., Maiya G.A.
РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДОШВЕННОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ		PLANTAR PRESSURE DISTRIBUTION PROFILE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME: A HOSPITAL-BASED OBSERVATIONAL STUDY
ОБЗОРЫ		REVIEWS
О.Ю. Сухарева, З.Т. Зураева, М.Ш. Шамхалова	553	Sukhareva O.Y., Zuraeva Z.T., Shamkhalova M.S.
АКТУАЛИЗАЦИЯ ПОЗИЦИЙ ГЛИФЛОЗИНОВ В АЛГОРИТМАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ДАННЫЕ СУБАНАЛИЗОВ КРУПНЫХ РАДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		GLIFLOZINS POSITION UPDATE IN THE TREATMENT ALGORITHMS FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: NEW PATHOGENETIC MECHANISMS AND DATA FROM SUBANALYSES OF THE LARGE RANDOMISED CONTROL TRAILS
О.В. Корнюшин, И.С. Сакеев, Е.Н. Кравчук, Д.И. Василевский, И.Н. Данилов, А.Е. Неймарк	565	Kornyushin O.V., Sakeian I.S., Kravchuk E.N., Vasilevskiy D.I., Danilov I.N., Neimark A.E.
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ		PREDICTION OF REMISSION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER BARIATRIC SURGERY
А.Н. Кучер, Н.П. Бабушкина	571	Kucher A.N., Babushkina N.P.
РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ В ДЕТЕРМИНАЦИИ ОТВЕТА НА МЕТФОРМИН		ROLE OF GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN DETERMINING THE RESPONSE TO METFORMIN
М.Н. Пешков, Г.П. Пешкова, И.В. Решетов	583	Peshkov M.N., Peshkova G.P., Reshetov I.V.
ВЗАИМОСВЯЗЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА		RELATIONSHIP BETWEEN PROSTATE CANCER AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS
НЕКРОЛОГ		OBITUARY
ПАМЯТИ ЧАЗОВА ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА	592	IN MEMORY OF EVGENY IVANOVICH CHAZOV

ПРИМЕНЕНИЕ FLASH-МОНИТОРИНГА ГЛЮКОЗЫ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА В РЕАЛЬНОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ



© Д.Н. Лаптев, А.О. Емельянов, Е.А. Андрианова, Л.И. Зильберман, И.А. Еремина, Г.Н. Светлова, Т.Л. Титович, О.Б. Безлепкина, В.А. Петеркова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. В 2018 г. в России появилась система флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ) — FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring, которая стала потенциальной альтернативой традиционному самоконтролю глюкозы крови (СМГК). Проведенные к настоящему времени исследования показали преимущества ФМГ по сравнению с СМГК, однако лишь отдельные из них относятся к реальной клинической практике, особенно у детей с СД1.

ЦЕЛЬ. Оценить эффективность ФМГ у детей с сахарным диабетом 1 типа (СД1) в отношении показателей гликемического контроля, возникновения тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза, а также удовлетворенность пациентов и их родителей применением ФМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Одноцентровое проспективное обсервационное когортное исследование. К участию в исследовании были приглашены дети 4–18 лет с СД1 и уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 10,0% на интенсифицированной инсулинотерапии (путем множественных инъекций — МИИ или непрерывной подкожной инфузии инсулина — НПИИ). Длительность участия пациента в исследовании составляла 6 мес. Исходно и далее каждые 3 мес проводились очные консультации с оценкой общего состояния, исследованием HbA_{1c} , оценкой показателей гликемии, прогресса в отношении целевых показателей гликемического контроля и коррекцией проводимой терапии. Всего в исследование были включены 228 пациентов (110 мальчиков и 118 девочек), подходящих по критериям включения. Медиана возраста составила 11,2 (8,6–14,7) года, длительность СД1 — 3,8 (2–7,1) года, 136 пациентов получали инсулинотерапию путем НПИИ в течение 1,3 (0,8–2,6) года.

РЕЗУЛЬТАТЫ. В общей группе пациентов, через 3 и 6 мес после начала использования ФМГ, показатели HbA_{1c} статистически значимо снизились на 0,2%. Помимо этого, увеличилось количество детей с уровнем $HbA_{1c} < 7,5\%$ на 6,1 и 4,9% на 3-м и 6-м месяце соответственно, однако данные изменения не были статистически значимыми. Число случаев диабетического кетоацидоза при использовании ФМГ снизилось на 74%, а число случаев тяжелой гипогликемии — на 83%, таким образом, число эпизодов снизилось в 4 и 6 раз соответственно. Удобство применения и свой опыт использования ФМГ пациенты и/или их родители оценивали по шкале от 0 (полностью согласен) до 4 (совсем не согласен). Большинство детей и родителей положительно (0 или 1) оценили удобство установки и ношения датчика (72,7–98,2%) и использование системы ФМГ в целом (75,0–96,4%) по сравнению с СМГК глюкометром (92,3–98,2%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Установка и использование ФМГ являются удобными и комфортными для абсолютного большинства детей и родителей, при этом по сравнению с СМГК применение ФМГ удобнее и проще, а измерение глюкозы гораздо быстрее и менее болезненно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: СД 1 типа у детей и подростков; системы непрерывного мониторинга глюкозы; НМГ; системы флеш-мониторинга глюкозы; ФМГ; самоконтроль глюкозы крови; СМГК

THE USE OF FLASH GLUCOSE MONITORING IN CHILDREN WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS IN REAL CLINICAL PRACTICE

© Dmitry N. Laptev, Andrey O. Emelyanov, Ekaterina A. Andrianova, Lyubov I. Zilberman, Irina A. Eremina, Galina N. Svetlova, Elena V. Titovich, Olga B. Bezlepina, Valentina A. Peterkova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: In 2018, a Freestyle Libre flash glucose monitoring system (FGM) appeared in Russia and became a potential alternative to the traditional CGM. Studies carried out to date have shown the advantages of FGM over SMBG, but only a few of them relate to real clinical practice, especially in children with type 1 diabetes.

OBJECTIVE: To evaluate the efficacy of FGM in children with T1DM in relation to glycemic control indicators, the occurrence of severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis, as well as the satisfaction of patients and their parents with the use of FGM.

MATERIALS AND METHODS: Single-center, prospective, observational cohort study. Children 4–18 years old with T1DM and HbA_{1c} level less than 10.0% were invited to participate in the study on intensified insulin therapy (by MDI or CSII).



The duration of the patient's participation in the study was 6 months. At baseline and every 3 months thereafter, face-to-face consultations were conducted with an assessment of the general condition, HbA_{1c} study, an assessment of glycemic indicators, progress in relation to glycemic control targets and correction of the therapy. A total of 228 patients (110 boys and 118 girls) who met the inclusion criteria were included in the study. The median age was 11.2 (8.6–14.7) years, the duration of type 1 diabetes was 3.8 (2–7.1), 136 patients received insulin therapy by CSII for 1.3 (0.8–2.6) years.

RESULTS: In the general group of patients, 3 and 6 months after the start of FGM use, the HbA_{1c} values decreased statistically significantly by 0.2%. In addition, the number of children with $HbA_{1c} < 7.5\%$ increased by 6.1 and 4.9% at 3 and 6 months, respectively, but these changes were not statistically significant. The number of cases of DKA when using FGM decreased by 74%, and the number of cases of severe hypoglycemia by 83%, thus the number of episodes decreased by 4 and 6 times, respectively. Patients and / or their parents rated the ease of use and their experience with FGM on a scale from 0 (strongly agree) to 4 (strongly disagree). The majority of children and parents positively (0 or 1) assessed the convenience of installing and wearing the sensor (72.7–98.2%) using the FGM system in general (75.0–96.4%) and in comparison with the SMBG glucometer (92.3–98.2%).

CONCLUSION: The installation and use of FGM is convenient and comfortable for the vast majority of children and parents, while compared to SMBG, the use of FGM is more convenient and simpler, and glucose measurement is much faster and less painful.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus in children and adolescents; T1D; CGM; continuous glucose monitoring; FGM; flash glucose monitoring; SMBG; self monitoring of blood glucose

Достижение и поддержание целевых показателей гликемии является одной из ключевых целей лечения сахарного диабета 1 типа (СД1), что необходимо для предупреждения формирования осложнений [1–4]. Регулярный самоконтроль глюкозы крови (СМГК) у детей с СД1 позволяет достигать лучшего уровня гликемического контроля и до недавнего времени был единственным методом измерения глюкозы [5]. При этом СМГК предоставляет лишь частичную информацию о гликемическом профиле, а сама процедура измерения глюкозы болезненна и дискомфортна для пациента, что снижает приверженность пациентов к СМГК.

В 2018 г. в Российской Федерации появилась система флеш-мониторирования глюкозы (ФМГ) — FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring, которая стала потенциальной альтернативой традиционному СМГК, сформировав отдельное направление в непрерывном мониторинге глюкозы (НМГ) — периодически сканируемый НМГ [6]. ФМГ не требует калибровки и предоставляет информацию о текущем уровне глюкозы, тенденции (направления и скорости) изменения глюкозы, график глюкозы за последнее и предыдущее время.

Проведенные к настоящему времени исследования показали преимущества ФМГ по сравнению с СМГК, однако лишь отдельные из них относятся к реальной клинической практике, особенно у детей с СД1.

ЦЕЛЬ

Оценить эффективность ФМГ у детей с СД1 в отношении показателей гликемического контроля, возникновения тяжелой гипогликемии и диабетического кетоацидоза (ДКА), а также удовлетворенность пациентов и их родителей применением ФМГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Одноцентровое проспективное обсервационное когортное исследование. К участию в исследовании были приглашены дети в возрасте >4 и <18 лет с СД1 и уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) менее 10,0%

на интенсифицированной инсулинотерапии (путем множественных инъекций — МИИ или непрерывной подкожной инфузии инсулина — НПИИ).

Процедуры исследования и регистрация показателей

Длительность участия пациента в исследовании составляла 6 мес. Исходно при инициации ФМГ и далее каждые 3 мес проводились очные консультации с оценкой общего состояния, исследованием HbA_{1c} , оценкой показателей гликемии, прогресса в отношении целевых показателей гликемического контроля и коррекцией проводимой терапии.

Определение уровня HbA_{1c} проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе BioRad D-10 (BioRad Laboratories, США) в образцах сыворотки крови, взятой утром натощак.

Инициация ФМГ проводилась во время первой очной консультации и включала в себя обучение правилам установки и использования датчика и сканера, принципам измерения глюкозы и анализа данных.

По окончании исследования пациентам или их родителям (в зависимости от возраста ребенка) было предложено заполнить специально разработанные опросники по удобству установки и удовлетворенности использованием ФМГ.

Основной исход исследования

Изменение HbA_{1c} и доля пациентов, достигших HbA_{1c} менее 7,5% к 3-му и 6-му месяцу исследования, по сравнению с исходным уровнем. Изменение частоты случаев ДКА и тяжелой гипогликемии к концу исследования по сравнению с исходным уровнем.

Дополнительные исходы исследования

Изменение HbA_{1c} в зависимости от его исходного уровня: $<7,5\%$ и $\geq 7,5\%$. Удовлетворенность применением ФМГ детей и родителей.

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Комитетом по этике ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России, протокол №3 от 14.02.2018. До включения

Таблица 1. Клинические исходы через 3 и 6 месяцев после инициации флеш-мониторинга глюкозы

Показатель	Исходно	3 мес	P	6 мес	P
HbA _{1c} , %	7,6 (6,8–8,9)	7,4 (6,8–8,3)	<0,001	7,4 (6,8–8,4)	0,042
Пациенты с уровнем <7,5%, %	46,1	52,2	0,095	50	0,201
ДКА					
Пациенты с ≥1 эпизодом, %	3	-	-	0,9	0,343
Случаев на 100 пациенто-лет (95% ДИ)	7,0 (3,0, 13,8)	-	-	1,8 (0,2, 6,3)	0,033
Тяжелая гипогликемия					
Пациенты с ≥1 эпизодом, %	4	-	-	0,4	0,108
Случаев на 100 пациенто-лет (95% ДИ)	5,3 (1,9, 11,5)	-	-	0,9 (0,1, 4,9)	0,035

Примечание: ДКА - диабетический кетоацидоз

в исследование законные представители пациентов подписали информированное согласие на участие в нем.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Обработка и анализ статистических данных проводились с использованием TIBCO Software Inc. (2017), Statistica (data analysis software system), version 13 и OpenEpi (Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health, Atlanta, GA, USA; <http://www.openepi.com>). Количественные данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха Me (25–75 перцентиль); качественные данные представлены в виде абсолютных значений (n) и/или частот (%), данные о частоте эпизодов ДКА и тяжелой гипогликемии представлены в виде частоты эпизодов в пересчете на 100 пациентов в год. Различия между количественными признаками в зависимых выборках оценивалось с помощью Т-критерия Вилкоксона. В случае множественных сравнений использовалась поправка Бонферрони. Различия между качественными признаками оценивалось с помощью точного критерия Фишера, различия между частотой случаев — с помощью точного критерия Mid-P. Значение p менее 0,05 считалось статистически значимым.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Всего в исследование были включены 228 пациентов (110 мальчиков и 118 девочек), подходящих по критериям включения. Медиана возраста составила

11,2 (8,6–14,7) года, длительность СД1 3,8 (2–7,1) года, 136 пациентов получали инсулинотерапию путем НПИИ в течение 1,3 (0,8–2,6) года.

Гликемический контроль

В общей группе пациентов через 3 и 6 мес после начала использования ФМГ показатели HbA_{1c} статистически значительно снизились на 0,2% (табл. 1). Помимо этого, увеличилось количество детей с уровнем HbA_{1c} <7,5% на 6,1 и 4,9% на 3-м и 6-м месяце соответственно, однако данные изменения не были статистически значимыми.

Диабетический кетоацидоз и тяжелые гипогликемии

Количество пациентов с ≥1 эпизодом ДКА и тяжелой гипогликемии за 6 мес наблюдения по сравнению с аналогичным периодом до начала использования ФМГ изменилось не значительно (см. табл. 1). В то же время число случаев ДКА при использовании ФМГ снизилось на 74%, а число случаев тяжелой гипогликемии — на 83%, таким образом, число эпизодов снизилось в 4 и 6 раз соответственно.

Динамика HbA_{1c} в зависимости от его исходного уровня

Динамика уровня HbA_{1c} также была отдельно проанализирована в двух группах пациентов, имевших исходно разный уровень гликемического контроля: HbA_{1c} <7,5% (n=105), HbA_{1c} ≥7,5% (n=123). У пациентов с исходной компенсацией гликемического контроля (HbA_{1c} <7,5%) HbA_{1c} значительно не изменился ни через 3, ни через 6 мес

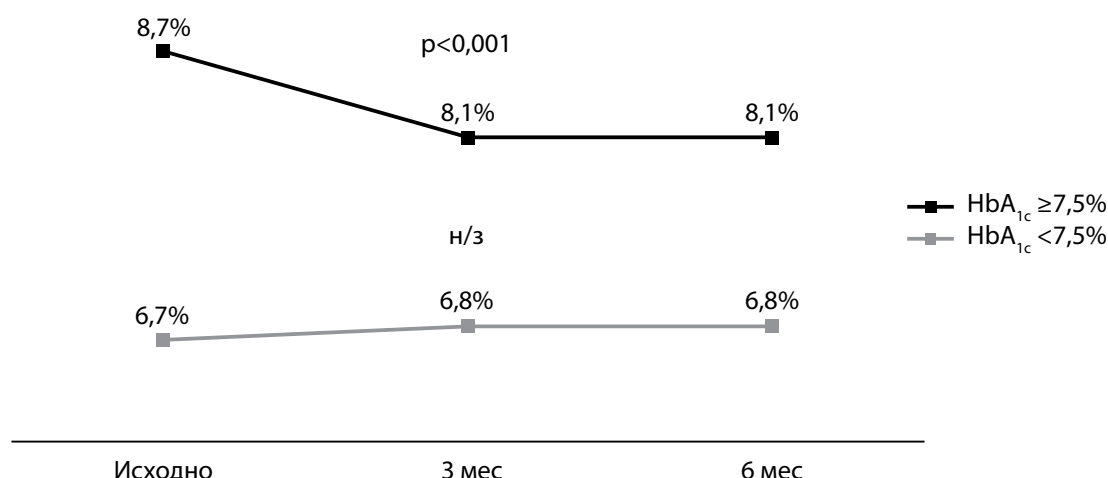


Рисунок 1. Изменение уровня гликированного гемоглобина в зависимости от исходного уровня: <7,5% (n=105), ≥7,5% (n=123).

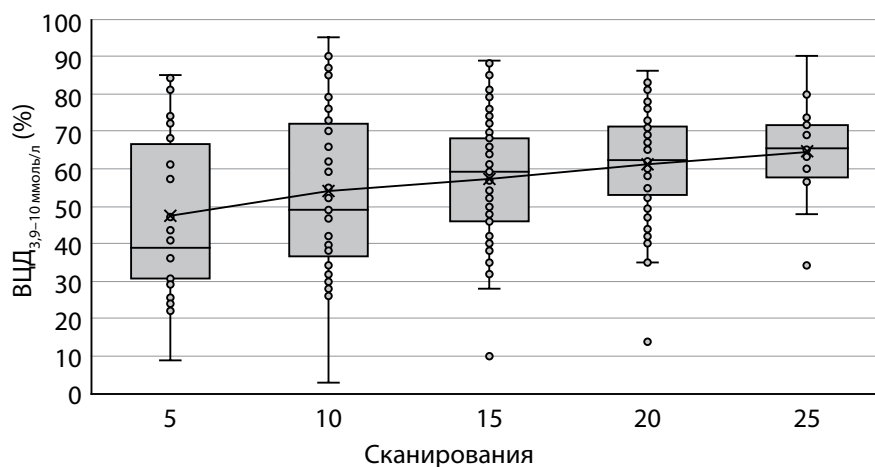


Рисунок 2. Время в целевом диапазоне (ВЦД) 3,9–10 ммоль/л в зависимости от частоты сканирования датчика за сутки.

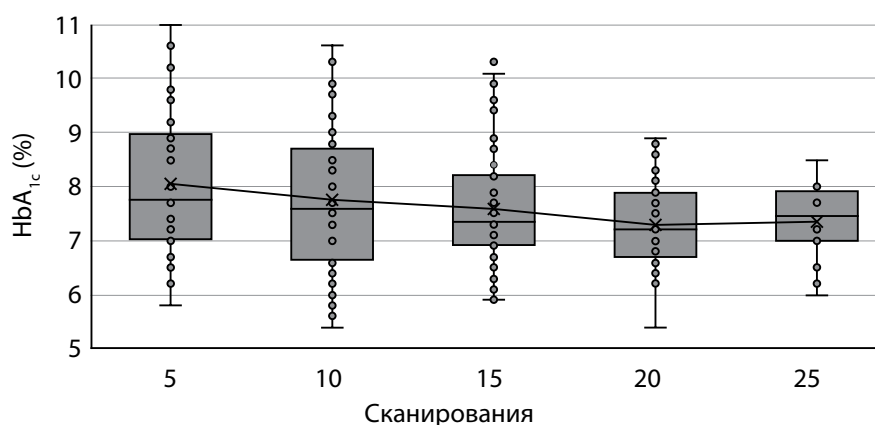


Рисунок 3. Уровень гликированного гемоглобина в зависимости от частоты сканирования датчика за сутки.

использования ФМГ, при этом оставаясь на уровне $<7\%$ (рис. 1). В свою очередь, у пациентов с декомпенсацией углеводного обмена ($\text{HbA}_{1c} \geq 7,5\%$) HbA_{1c} существенно снизился на $0,6\%$ к 3-му месяцу наблюдения и сохранился на этом уровне к концу исследования.

Частота сканирования и СМГК

Во время исследования пациенты сканировали датчик от 5 до 35 раз в течение дня, что в среднем составило 14,9 раза в сутки. Большая частота сканирования была связана с более низкими показателями HbA_{1c} , а также большим временем в целевом диапазоне 3,9–10,0 ммоль/л, при этом такая закономерность сохранялась при частоте сканирований более 15 раз в сутки (рис. 2, 3).

После инициации ФМГ средняя частота СМГК с помощью глюкометра значимо снизилась с 8,6 до 1,8 измерения гликемии в сутки ($p < 0,001$). Таким образом, на фоне использования ФМГ потребность в СМГК с помощью глюкометров снизилась в 4,9 раза.

Оценка удовлетворенности использования ФМГ

Удобство применения и свой опыт использования ФМГ пациенты и/или их родители оценивали по шкале от 0 (полностью согласен) до 4 (совсем не согласен) (рис. 4). Большинство детей и родителей положительно (0 или 1) оценили удобство установки и ношения датчика (72,7–98,2%) и использование системы ФМГ в целом (75,0–96,4%) по сравнению с СМГК глюкометром (92,3–98,2%).

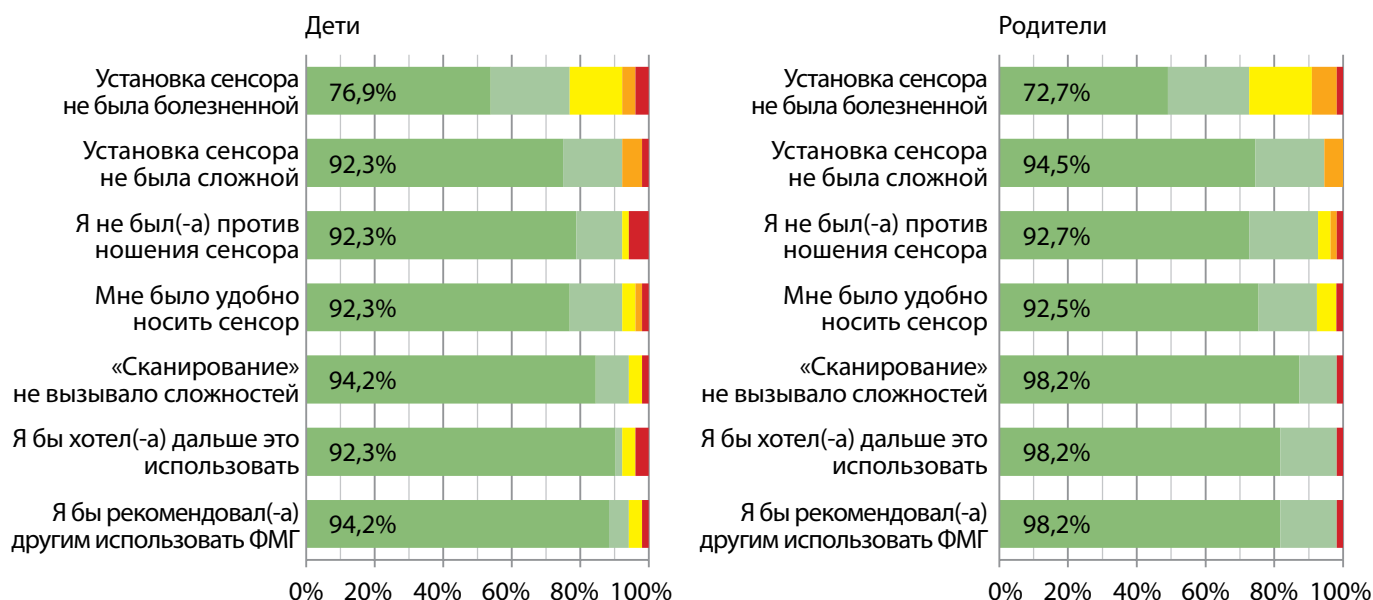
ОБСУЖДЕНИЕ

Данное исследование демонстрирует, что у детей с СД1 в возрасте от 4 до 18 лет использование ФМГ, по сравнению с СМГК, позволяет улучшить показатели HbA_{1c} в том числе в подгруппе пациентов с недостаточным уровнем гликемического контроля, уменьшить число эпизодов тяжелой гипогликемии и ДКА и сократить частоту СМГК, повысить приверженность пациентов к самоконтролю глюкозы, являясь при этом удобным в использовании инструментом контроля глюкозы. В целом эти результаты отражают данные, полученные в других клинических исследованиях и сложившуюся практику клинического применения ФМГ.

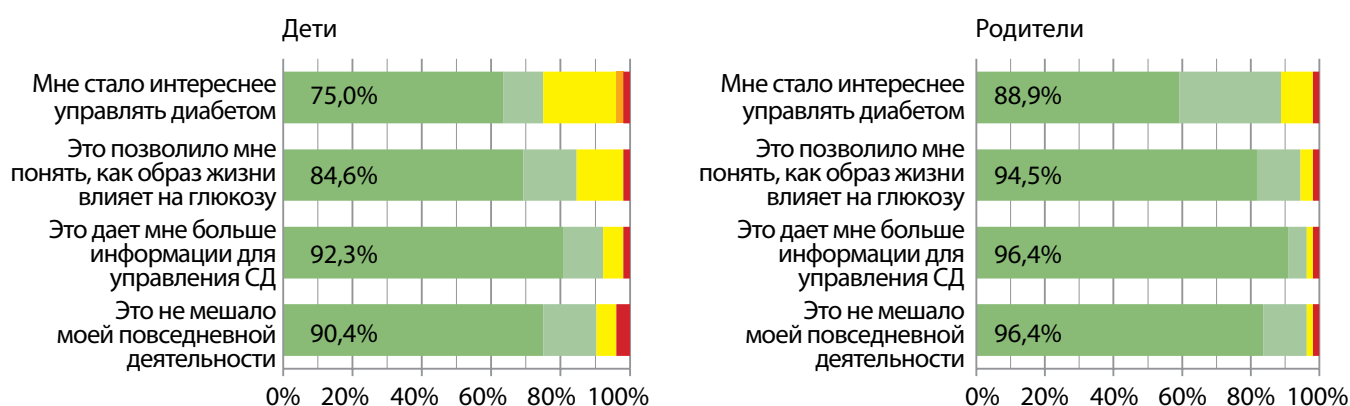
В проспективном наблюдательном исследовании SELFY у детей в возрасте 4–17 лет ($n=76$) с СД1 через 8 нед от начала использования ФМГ отмечалось снижение HbA_{1c} на $0,4\%$ исходного уровня ($p < 0,0001$), время в целевом диапазоне увеличилось на $0,9$ ч в сутки ($p=0,005$), частота СМГК при помощи глюкометра сократилась с $7,7 \pm 2,5$ до $1,6 \pm 0,9$ раза в сутки. Применение ФМГ ассоциировалось с улучшением показателей общей удовлетворенности терапией при оценке по опроснику The Diabetes Treatment Satisfaction Questionnaire (DTSQ) в сравнении с исходными показателями ($p < 0,0001$) [7].

По данным проспективного наблюдательного исследования, проведенного А. Messaoui и соавт. [8], применение ФМГ у детей с СД1 в возрасте 4–20 лет ($n=334$)

Установка/ношение ФМГ



Использование ФМГ



Использование ФМГ по сравнению с глюкометром

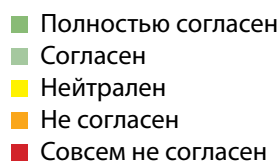
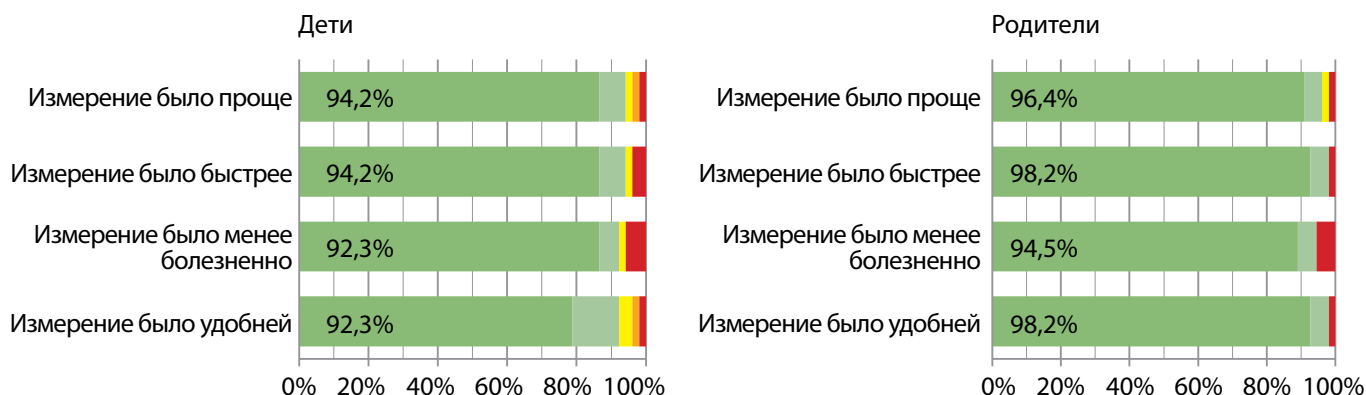


Рисунок 4. Принятие и удовлетворенность флеш-мониторинга глюкозы детьми и родителями.
ФМГ — флеш-мониторирование глюкозы

в условиях реальной практики в течение 12 мес позволяет уменьшить число эпизодов тяжелой гипогликемии на 53% в сравнении с СМГК ($p=0,012$). В другом проспективном наблюдательном исследовании А. Nayek и соавт. [9] у детей и молодых людей 13–19 лет с СД1 ($n=47$) применение ФМГ в течение 3 мес сопровождалось уменьшением тревожности, связанной со страхом развития гипогликемии ($p=0,0001$), повышением качества жизни ($p=0,002$), снижением уровня HbA_{1c} в среднем на 0,66% ($p=0,008$), а также уменьшением частоты возникновения эпизодов гипогликемии ($p=0,023$) от исходных значений.

В наблюдательном исследовании, проведенном в Испании у детей 4–18 лет ($n=145$) с СД1, отмечалось снижение HbA_{1c} на 1,96% ($p=0,04$) в группе пациентов с недостаточным уровнем гликемического контроля ($HbA_{1c} 9,7\%$) через 3 мес от начала применения ФМГ. Общая частота эпизодов тяжелой гипогликемии сократилась с 4,2 до 0,2 на 100 пациентов в год через 12 мес от начала применения ФМГ. При этом наименьшая частота легких гипогликемий отмечалась у пациентов с частотой ежедневных сканирований >10 раз ($p=0,05$) [10].

В исследовании J. Suzuki и соавт. [11] у 85 детей с СД1 была выявлена положительная корреляция частоты сканирований с продолжительностью времени в целевом диапазоне ($r=0,719$; $P<0,0001$) и обратная корреляция с временем выше диапазона ($r=-0,743$; $P<0,0001$), средним уровнем глюкозы и уровнем HbA_{1c} и расчетным значением HbA_{1c} ($r=-0,765$, $-0,815$, $-0,793$ соответственно, $p<0,0001$).

Применение ФМГ позволяет пациентам и родителям лучше выявлять гипогликемии, в том числе возникающие в ночной период, а также повышать приверженность к регулярному измерению уровня глюкозы. В проспективном наблюдательном исследовании А. Деев и соавт. [12] у детей (средний возраст 11,2 года) с СД1 ($n=75$) при использовании ФМГ эпизоды ночной гипогликемии были выявлены у 90% пациентов, в то время как при использовании глюкометров — только у 16,6% пациентов ($p<0,001$). Во время применения ФМГ отмечалось увеличение частоты самоконтроля глюкозы пациентами: средняя частота сканирований составила 11,6 раза в сутки по сравнению с 2,87 раза в сутки ($p<0,001$) при использовании глюкометров.

Дети с СД1, применявшие ФМГ ($n=347$), отмечают, что использование данной технологии позволяет не только избегать проколов пальцев (85,9% пациентов), но и получать больше информации об уровне глюкозы, в частности, в ночной период (60,4% пациентов), легче изменять свои привычки и корректировать образ жизни (89,5% пациентов), чаще определять свой уровень глюкозы (70,6% пациентов) [13].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение ФМГ у детей в возрасте от 4 до 18 лет с СД1 имеет следующие клинические преимущества по сравнению с СМГК:

- улучшение показателей HbA_{1c} на 0,2% в общей группе пациентов;
- более выраженное снижение HbA_{1c} на 0,6% в группе пациентов с недостаточным уровнем гликемического контроля ($HbA_{1c} >7,5\%$);
- снижение риска тяжелой гипогликемии на 83% и ДКА на 74%;
- уменьшение потребности в инвазивном СМГК в 5 раз и повышение приверженности пациентов к измерению глюкозы в 1,7 раза до 15 сканирований в день.

Эффективность использования ФМГ во многом зависит от интенсивности и времени использования системы. Большая частота сканирования способствует увеличению времени в целевом диапазоне и снижению уровня HbA_{1c} .

Установка и использование ФМГ являются удобными и комфортными для абсолютного большинства детей и родителей, при этом по сравнению с СМГК применение ФМГ удобнее и проще, а измерение глюкозы гораздо быстрее и менее болезненно.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование проекта. Работа выполнена в рамках клинической апробации «Оказание специализированной медицинской помощи детям и подросткам с сахарным диабетом 1 типа с использованием системы Flash-мониторинга глюкозы».

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

Участие авторов. Петеркова В.А. — научное руководство, дизайн и планирование исследования; Лаптев Д.Н. — выгрузка данных из регистра, анализ и статистическая обработка полученных данных, написание текста; Емельянов А.О. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра, написание и редактирование текста; Андрианова Е.А. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Зильберман Л.И. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Еремина И.А. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Светлова Г.Н. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Титович Е.В. — ведение регистра пациентов, выгрузка данных из регистра; Безлепкина О.Б. — научное руководство, дизайн и планирование исследования. 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., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова 9-й выпуск // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1S1. — С. 1-144 [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. Ed. by II Dedov, MV Shestakova, AY Mayorov. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
2. Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1S. — С. 4-40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepkin OB, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):4-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>
3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. Сахарный диабет 1 типа у взрослых // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №1S. — С. 42-114. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Diabetes mellitus type 1 in adults. *Diabetes mellitus*. 2020;23(1S):42-114. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12505>

4. DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19:105-114. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12737>
5. Miller KM, Beck RW, Bergenstal RM, et al. Evidence of a Strong Association Between Frequency of Self-Monitoring of Blood Glucose and Hemoglobin A1c Levels in T1D Exchange Clinic Registry Participants. *Diabetes Care*. 2013;36(7):2009-2014. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-1770>
6. Danne T, Nimri R, Battelino T, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1600>
7. Campbell FM, Murphy NP, Stewart C, et al. Outcomes of using flash glucose monitoring technology by children and young people with type 1 diabetes in a single arm study. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7):1294-1301. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12735>
8. Messaoui A, Tenoutasse S, Crenier L. Flash Glucose Monitoring Accepted in Daily Life of Children and Adolescents with Type 1 Diabetes and Reduction of Severe Hypoglycemia in Real-Life Use. *Diabetes Technol Ther*. 2019;21(6):329-335. doi: <https://doi.org/10.1089/dia.2018.0339>
9. Al Hayek AA, Robert AA, Al Dawish MA. Evaluation of FreeStyle Libre Flash Glucose Monitoring System on Glycemic Control, Health-Related Quality of Life, and Fear of Hypoglycemia in Patients with Type 1 Diabetes. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2017;10:117955141774695. doi: <https://doi.org/10.1177/1179551417746957>
10. Leiva-Gea I, Vázquez JG, Jurado FRL, et al. Introduction of flash glucose monitoring in children with Type 1 diabetes: experience of a single-centre in Spain. *ESPE Abstracts*. 2019;92:LB-20.
11. Suzuki J, Urakami T, Yoshida K, et al. Association between scanning frequency of flash glucose monitoring and continuous glucose monitoring-derived glycemic makers in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Int*. 2021;63(2):154-159. doi: <https://doi.org/10.1111/ped.14412>
12. Deeb A, Yousef H, Al Qahtani N, et al. Novel ambulatory glucose-sensing technology improves hypoglycemia detection and patient monitoring adherence in children and adolescents with type 1 diabetes. *J Diabetes Metab Disord*. 2019;18(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-018-0351-9>
13. Vergier J, Samper M, Dalla-Vale F, et al. Evaluation of flash glucose monitoring after long-term use: A pediatric survey. *Prim Care Diabetes*. 2019;13(1):63-70. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2018.08.004>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Емельянов Андрей Олегович**, к.м.н. [Andrey O. Emelyanov, MD, PhD]; адрес: Россия, 117036, г. Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., 117036, Moscow, Russia], ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3742-0231>; eLibrary SPIN: 8110-5540; e-mail: endiab@mail.ru

Лаптев Дмитрий Никитич, д.м.н. [Dmitry N. Laptev, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4316-8546>; eLibrary SPIN: 2419-4019; e-mail: laptevdn@ya.ru

Андрианова Екатерина Андреевна, к.м.н. [Ekaterina A. Andrianova, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 7496-4580; e-mail: katandr13@list.ru

Зильберман Любовь Иосифовна, к.м.н. [Lubov I. Zilberman, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0316-8314>; eLibrary SPIN: 4488-7724; e-mail: zilbermanl@yandex.ru

Еремина Ирина Александровна, к.м.н. [Irina A. Eremina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2333-3935>; eLibrary SPIN: 9411-4710; e-mail: ieremina58@gmail.com

Светлова Галина Николаевна, к.м.н. [Galina N. Svetlova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4328-2090>; eLibrary SPIN: 9356-2673; e-mail: g_svetlova@mail.ru

Титович Елена Витальевна, к.м.н., в.н.с. [Elena V. Titovich, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7821-3979>; eLibrary SPIN: 7994-0797; e-mail: lenatitovich@mail.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepkina@mail.ru

Петеркова Валентина Александровна, д.м.н., профессор, академик РАН [Valentina A. Peterkova, MD, PhD, Professor, academician of Russian Academy of Medical Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5507-4627>; eLibrary SPIN: 4009-2463; e-mail: peterkovava@hotmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Лаптев Д.Н., Емельянов А.О., Андрианова Е.А., Зильберман Л.И., Еремина И.А., Светлова Г.Н., Титович Е.В., Безлепкина О.Б., Петеркова В.А. Применение Flash-мониторинга глюкозы у детей с сахарным диабетом 1 типа в реальной клинической практике // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 504-510. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12817>

TO CITE THIS ARTICLE:

Laptev DN, Emelyanov AO, Andrianova EA, Zilberman LI, Eremina IA, Svetlova GN, Titovich EV, Bezlepkina OB, Peterkova VA. The use of Flash glucose monitoring in children with type 1 diabetes mellitus in real clinical practice. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):504-510. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12817>

ЧАСТОТА ГИПЕРГЛИКЕМИИ И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ *TNF* И *TP53* У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ПАНКРЕАТИТОМ, ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ, РАКОМ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ



© И.Н. Григорьева¹, О.В. Ефимова^{1,2*}, А.А. Гуражева¹, В.Н. Максимов¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

²Клинический госпиталь Федерального казенного учреждения здравоохранения «Медико-санитарная часть Министерства внутренних дел Российской Федерации по городу Москве», Москва

ОБОСНОВАНИЕ. «Порочный круг» ассоциаций сахарного диабета (СД) с патологией поджелудочной железы (ПЖ), когда заболевания ПЖ могут инициировать СД, а СД 2 типа (СД2) может вызвать функциональную и органическую патологию ПЖ, обуславливает поиск возможных ассоциаций. Отдельные исследования установили связь полиморфизма *TNF*, *TP53* или с СД, или с заболеваниями ПЖ.

ЦЕЛЬ. Оценить и сравнить показатели глюкозы плазмы натощак и частоту гипергликемии у больных острым панкреатитом (ОП), хроническим панкреатитом (ХП), раком поджелудочной железы (РПЖ) в зависимости от пола, формы, этиологии или стадии заболевания, полиморфизма -308G/A гена *TNF* у всех больных и полиморфизма 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ.

МЕТОДЫ. В ходе наблюдательного многоцентрового клинического кросс-секционного неконтролируемого исследования обследованы 44 больных ОП, 97 больных ХП и 45 больных РПЖ, группы были сравнимы по полу/возрасту. Письменное информированное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента. Основной исход исследования: частота гипергликемии у больных ОП, ХП, РПЖ с учетом полиморфизма генов *TNF* и *TP53*.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Наиболее низкие стандартизованные по возрасту показатели глюкозы плазмы натощак (ГПН) определены у больных ХП ($6,2 \pm 0,2$ ммоль/л), чем у больных ОП ($6,7 \pm 0,2$ ммоль/л; $p=0,041$). У больных РПЖ ($6,6 \pm 0,2$ ммоль/л) средние уровни ГПН существенно не различались при сравнении с больными ОП ($p=0,749$) или ХП ($p=0,092$). У больных ОП норму ГПН выявляли реже (31,8%), чем у больных ХП (54,6%; $\chi^2=6,3$; $p=0,012$), у больных РПЖ частота нормы ГПН (48,9%) практически не различалась с таковой у больных ОП или ХП. Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП (20,5%), ХП (9,3%) или РПЖ (17,8%). Частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ: 47,7, 36,1, 33,3%. Логистический регрессионный анализ у больных РПЖ выявил тенденцию к повышению шанса наличия 3–4 стадии РПЖ при ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л ($\text{Exp}(B)=3,205$; 95% ДИ 0,866–11,855; $p=0,081$), но не у больных с панкреонекрозом или «определенным» ХП. Частоты генотипов G/G (71,4, 74,7, 76,2%), G/A (26,2, 24,1, 23,8%) полиморфизма -308G/A *TNF* не различались у больных ОП, ХП или РПЖ; $p>0,05$. У больных РПЖ генотипы Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro гена полиморфизма 72 Arg/Pro *TP53* определены в 2,4, 35,7, 61,9% случаев. Не выявлено ассоциаций между уровнем ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л и полиморфизмом гена *TNF* у больных ОП, ХП, РПЖ или полиморфизмом гена *TP53* — у больных РПЖ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не отличалась при различной патологии ПЖ и не была ассоциирована с риском панкреонекроза и «определенного» ХП. Полиморфизм -308G/A гена *TNF* не различался у больных ОП, ХП или РПЖ и не был ассоциирован с нарушением углеводного обмена. Полиморфизм 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ не был ассоциирован с нарушением углеводного обмена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острый панкреатит; хронический панкреатит; рак поджелудочной железы; глюкоза плазмы натощак, полиморфизм *TNF*, *TP53*

FREQUENCY OF HYPERGLYCEMIA AND POLYMORPHISM OF *TNF* AND *TP53* GENES IN PATIENTS WITH ACUTE PANCREATITIS, CHRONIC PANCREATITIS, PANCREATIC CANCER

© Irina N. Grigor'eva¹, Olga V. Efimova^{1,2*}, Anna A. Gurazheva¹, Vladimir N. Maksimov¹

¹Research Institute of Internal and Preventive Medicine — Branch of the Institute of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

²Clinical Hospital of the Ministry of Internal Affairs of the Russian Federation in Moscow, Russia

BACKGROUND: «The vicious circle» of associations of diabetes mellitus (DM) with pancreatic pathology, when pancreatic diseases can initiate DM, and type 2 DM — cause functional and organic pancreatic pathology, determines the search for possible associations. Some studies have established a relationship between *TNF* or *TP53* polymorphisms with DM or with pancreatic diseases.

AIMS: to determine and compare fasting plasma glucose and the frequency of hyperglycemia in patients with acute pancreatitis (APp), chronic pancreatitis (CPp), pancreatic cancer (PCp) depending on gender, etiology or stage of the disease, polymorphism -308G/A *TNF* gene in all patients, and polymorphism 72Arg/Pro gene *TP53* in PCp..

MATERIALS AND METHODS: At the observational multicenter clinical cross-sectional uncontrolled case-study 44 APp, 97 CPp and 45 PCp were examined; the groups were comparable by sex/age. Informed consent form for participate in the study was obtained from all patients. The main outcome of the study: frequency of hyperglycemia in APp, CPp, PCp, considering the polymorphism *TNF* and *TP53* genes.

RESULTS: The lowest age-standardized fasting plasma glucose (FPG) was found in CPp ($6,2 \pm 0,2$ mmol/l) than in APp ($6,7 \pm 0,2$ mmol/l, $p=0,041$). In PCp ($6,6 \pm 0,2$ mmol/l), the average levels of FPG did not differ substantially when compared with APp ($p=0,749$) or CPp ($p=0,092$). In APp, the norm of GP was detected less frequently (31,8%) than in CPp (54,6%, $\chi^2=6,3$, $p=0,012$), and the frequency of the norm of GP in PCp (48,9%) did not differ with that in APp or CPp. The frequency of $FPG \geq 6,1 < 7,0$ mmol/l did not differ in APp (20,5%), CPp (9,3%) or PCp (17,8%). The frequency of $FPG \geq 7,0$ mmol/l did not differ in APp CPp and PCp: 47,7, 36,1, 33,3%. Logistic regression analysis revealed a tendency for an increased chance of having stage 3–4 PC with $FPG \geq 7,0$ mmol/l (Exp (B)=3,205 95%CI 0,866–11,855, $p=0,081$) in PCp, but not in patients with pancreatic necrosis or «definite» CP. The frequencies of G/G (71,4, 74,7, 76,2%), G/A (26,2, 24,1, 23,8%) of *TNF* genotypes did not differ in APp, CPp or PCp, $p>0,05$. In PCp genotypes Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro polymorphism gene 72Arg/Pro *TP53* in 2,4, 35,7, 61,9% of cases. No associations of $GP \geq 7,0$ mmol/l with *TNF* polymorphism in APp, CPp, PCp and with *TP53* polymorphism in PCp were obtained.

CONCLUSIONS: The frequency of $FPG \geq 7,0$ mmol/l did not differ for various pancreatic disease and was not associated with the risk of pancreatic necrosis and «defined» CP. The -308G/A polymorphism *TNF* gene did not differ in APp, CPp or PCp and was not associated with impaired carbohydrate metabolism. The 72Arg/Pro polymorphism *TP53* gene in PCp was not associated with impaired carbohydrate metabolism.

KEYWORDS: acute pancreatitis; chronic pancreatitis; pancreas cancer; fasting plasma glucose, *TNF*, *TP53* polymorphism

Сахарный диабет (СД), вызванный заболеваниями экзокринной части поджелудочной железы (ПЖ), относится к другим специфическим типам СД; его частота составляет около 6 на 100 тыс. населения в год [1]. Наиболее частой причиной данного типа СД являются воспалительные заболевания ПЖ, на долю которых приходится до 80% всех случаев заболевания (83% на острый панкреатит — ОП, 17% на хронический панкреатит — ХП); аденокарцинома ПЖ и муковисцидоз являются причиной СД в 18 и 2% случаев соответственно [1]. Частота данного типа СД среди больных ХП зависит от длительности заболевания: 3,6, 7,5, 28 и 52% — в начале болезни, через 1, 10 и 20 лет соответственно [2]. СД, вызванный заболеваниями экзокринной части ПЖ, следует заподозрить у всех взрослых с анамнезом заболеваний ПЖ, после исключения СД 1 и 2 типа (СД1 и СД2) [1], однако общепринятых диагностических критериев не существует. Концептуально диагноз СД данного типа может быть установлен у больных, которые соответствуют трем критериям: соответствие диагностическим критериям СД, наличие заболевания экзокринной части ПЖ, вторичность СД по отношению к болезням ПЖ [3]. Некоторые исследователи не считают СД вследствие заболеваний экзокринной части отдельным от СД2 патофизиологическим субъектом, аргументируя эту гипотезу идентичностью среднего значения оценки генетического риска (60 однонуклеотидных полиморфизмов, ассоциированных с СД2) между больными с СД, развившимся из-за ХП, и больными с СД2. Среднее значение оценки генетического риска обеих групп было значительно выше, чем у лиц контрольной группы без СД ($p<0,0001$) [4].

Частота экзокринной недостаточности ПЖ (ЭкНПЖ) у больных СД1 и СД2 составляет 37,7 и 26,2% случаев соответственно [5]. Развитие ЭкНПЖ при СД обусловлено тесной анатомической и физиологической взаимосвязью экзокринной и эндокринной частей ПЖ [6]. В литературе обсуждается несколько гипотез развития ЭкНПЖ у больных с СД:

— теория дисбаланса гормонов, регулирующих функцию экзокринной ткани ПЖ (снижение продукции инсулина, повышение содержания глюкагона и соматостатина);

— фиброз и атрофия ПЖ могут быть следствием диабетического ацидоза, диабетической ангиопатии и автономной нейропатии, которые приводят к ухудшению кровоснабжения ПЖ, нарушению энтеропанкреатических рефлексов;

— аутоиммунные механизмы развития ЭкНПЖ при СД1 (у $\frac{3}{4}$ больных СД1 в крови обнаруживаются антитела к панкреатической липазе) [6]. При длительном течении СД и развитии ЭкНПЖ к атрофии ПЖ присоединяются воспаление и фиброз ПЖ [7]. К гипотетическим механизмам ассоциации СД и рака ПЖ (РПЖ) относятся гиперинсулинемия, резистентность к инсулину, повышение уровней циркулирующих инсулиноподобных факторов роста, гипергликемия, хроническое воспаление [8]. Инсулин способствует росту клеток и пролиферации кровеносных сосудов в ПЖ [8]. Кроме того, связь между СД и РПЖ может быть опосредована ожирением [9]. Провоспалительные и регуляторные цитокины играют важную роль в патогенезе воспалительных заболеваний ПЖ [10]. Фактор некроза опухоли альфа (*TNF*) считается

одним из основных провоспалительных цитокинов, участвующих в разрушении β -клеток ПЖ [12]. В метаанализе отмечена связь тяжести ОП с -308G/A полиморфизмом *TNF* (Odds Ratio (OR) 0,54, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,71) [11]. Кроме того, известно, что увеличение экспрессии *TNF*, ассоциированное с -308G/A однонуклеотидным полиморфизмом в промоторной области *TNF*, нарушает сигнальные пути инсулина и играет центральную роль в развитии СД [12]. Гомозиготность *TNF* по аллелю А обеспечивает более чем четырехкратное повышение риска развития СД; таким образом, -308G/A полиморфизм *TNF* является потенциальным фактором риска СД2 для лиц старше 45 лет [12]. В современной медицине активно изучают ген *TP53* и его белковый продукт p53: по литературным данным, протеин p53, известный как «опухольный супрессор и хранитель генома», влияет и на другие физиологические функции, включая старение, иммунитет, репродукцию и метаболизм [13]. p53 является центром многих сигнальных путей регуляции функции ПЖ: отвечает за выживание, старение и гибель β -клеток ПЖ; p53 регулирует функцию переносчиков глюкозы (влияет как на их транскрипцию, так и на транслокацию), причем p53 в случае частой гомозиготы регулирует транспортеры глюкозы и импорт глюкозы негативно, а p53 при гомозиготном и гетерозиготном варианте по редкому аллелю — позитивно; p53 отрицательно регулирует деградацию глюкозы, т.е. гликолиз, положительно регулирует глюконеогенез; активация p53 вызывает резистентность к инсулину [13]. Поэтому представляет интерес исследование не только «онкологической» роли полиморфизма гена *TP53* при РПЖ, но и получение сведений об ассоциации между полиморфизмом гена *TP53* и гликемией у больных РПЖ.

ЦЕЛЬ

Оценить и сравнить показатели глюкозы плазмы натощак и частоту гипергликемии у больных ОП, ХП, РПЖ в зависимости от пола, формы, этиологии или стадии заболевания, полиморфизма -308G/A гена *TNF* у всех больных и полиморфизма 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Наблюдательное многоцентровое кросс-секционное неконтролируемое исследование по типу «серия случаев».

Критерии соответствия

Критерии включения: больные ОП, ХП или РПЖ мужского и женского пола в возрасте 25–70 лет.

Критерии исключения: возраст моложе 25 и старше 70 лет, тяжелая сопутствующая патология.

Условия проведения

Поиск участников исследования проводился в следующих лечебных учреждениях: Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница №7», Государственном бюджетном учреждении здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Научно-иссле-

довательском институте терапии и профилактической медицины — филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук».

Продолжительность исследования

Исследование проводилось с 2014 по 2019 гг.

Описание медицинского вмешательства

Все больные заполняли опросники по степени выраженности клинических признаков болезней ПЖ. Проведен анализ анкетных данных и общеклинического обследования всех больных. Определение однонуклеотидного полиморфизма (ОНП) rs1800629 (-308G/A) *TNF* проведено у 95,5, 85,6 и 93,3% больных ОП, ХП и РПЖ соответственно. Определение ОНП rs1042522 (72Arg/Pro) *TP53* проведено у 93,3% больных РПЖ. Анализ на наличие ОНП -308G/A в промоторе гена *TNF* проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующей рестрикцией продукта эндонуклеазой рестрикции Bsp19I («СибЭнзим», г. Новосибирск). Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием и сканированием в УФ-свете. В норме в амплифицируемом участке ДНК имеется сайт рестрикции, в результате чего от продукта амплификации размером 107 п.н. отрезают фрагмент 20 п.н. В случае частой гомозиготы (генотип GG) образуется два фрагмента длиной 87 и 20 п.н. При наличии ОНП 308G/A продукт амплификации не разрезают. Гомозиготный вариант по редкому аллелю (генотип AA) характеризуется одним фрагментом длиной 107 п.н., а гетерозиготный вариант (генотип AG) — тремя фрагментами: 107 п.н., 87 п.н., 20 п.н. Анализ на наличие ОНП 72Arg/Pro *TP53* осуществляли методом ПЦР с последующей рестрикцией продукта эндонуклеазой рестрикции BstFNI. Результаты рестрикции анализировали электрофорезом в 3% агарозном геле. В норме в амплифицируемом участке ДНК имеется сайт рестрикции, в результате чего от продукта амплификации размером 396 п.н. отрезают фрагмент 165 п.н. В случае частой гомозиготы (генотип Arg/Arg) образуется два фрагмента длиной 231 и 165 п.н. При наличии ОНП 72Arg/Pro продукт амплификации не разрезают, гомозиготный генотип по редкому аллелю (генотип Pro/Pro) характеризуется одним фрагментом длиной 396 п.н., а гетерозиготный вариант (генотип Arg/Pro) — тремя фрагментами: 396, 231 и 165 п.н.

Основной исход исследования

Частота гипергликемии у больных ОП, ХП, РПЖ с учетом полиморфизма генов *TNF* и *TP53*.

Дополнительные исходы исследования

Частота аллелей и генотипов полиморфизмов rs1800629 (-308G/A) гена *TNF* у больных ОП, ХП, РПЖ и rs1042522 (72Arg/Pro) гена *TP53* у больных РПЖ.

Методы регистрации исходов

Для верификации диагноза использовали общеклинические, лабораторные, инструментальные и морфологические методы обследования ПЖ [14]. Уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) определяли по формуле (EASD, 2005 г.):

ГПН (ммоль/л) = $-0,137 + 1,047 \times \text{глюкоза сыворотки (ммоль/л)}$. В зависимости от уровня ГПН больные ОП, ХП и РПЖ были разделены на три подгруппы: ГПН < 6,1 ммоль/л, ГПН $\geq 6,1 < 7,0$, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л. Поскольку у больных не проводили пероральный глюкозотолерантный тест, значение ГПН < 6,1 ммоль/л рассматривали как нормогликемию натощак (НГН); $6,1 \leq \text{ГПН} < 7,0$ — как подозрение на нарушенную толерантность к глюкозе или нарушенную гликемию натощак, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л — как подозрение на СД, без уточнения типа, так как не определяли базальный и стимулированный уровни С-пептида, аутоантитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, поверхностным антигенам, транспортеру цинка [15].

Анализ в подгруппах

Для анализа полученных результатов были выделены три группы: больные ОП, больные ХП и больные РПЖ. Группу ОП разделяли на подгруппы по полу (мужчины и женщины), по этиологии (алкогольный, билиарный, идиопатический) и по форме (отечный ОП, панкреонекроз — ПН). Группу больных ХП разделяли на подгруппы по полу (мужчины, женщины), по этиологии (алкогольный, билиарный, идиопатический) и по форме («определенный», «вероятный», «пограничный»). Группу больных РПЖ разделяли на подгруппы по полу (мужчины, женщины), по форме (аденокарцинома ПЖ, нейроэндокринный РПЖ) и по стадии (1–2-я и 3–4-я стадия).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическими комитетами Научно-исследовательского института терапии и профилактической медицины — филиала Федерального государственного бюджетного научного учрежде-

ния «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (№38 от 23.09.2014), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Городская клиническая больница № 7» (№1 от 31.03.2014), Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Новосибирской области «Государственная Новосибирская областная клиническая больница» (№1 от 29.01.2014). Все пациенты были проинформированы о возможном использовании их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных. Письменное добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от каждого пациента.

Статистический анализ

Расчет размера выборки проведен с учетом заданных параметров: уровень значимости 0,05, необходимая мощность исследования 80% и стандартизованная разница 0,6. Статистическую обработку данных проводили при помощи пакета программ SPSS (13.0). Сравнение частот качественных признаков проводилось с помощью критерия χ^2 и t-критерия Стьюдента (t). Стандартизацию средних значений количественных признаков осуществляли с помощью обобщенных оценивающих уравнений (Generalized Estimating Equations) в модуле общей линейной модели (General Linear Model). Многомерный анализ связей главных признаков проводили с помощью логистического регрессионного анализа (метод Enter). Exp (B) (экспонента B) показывает, во сколько раз изменяется риск возникновения исхода, если значение предиктора изменяется на единицу. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

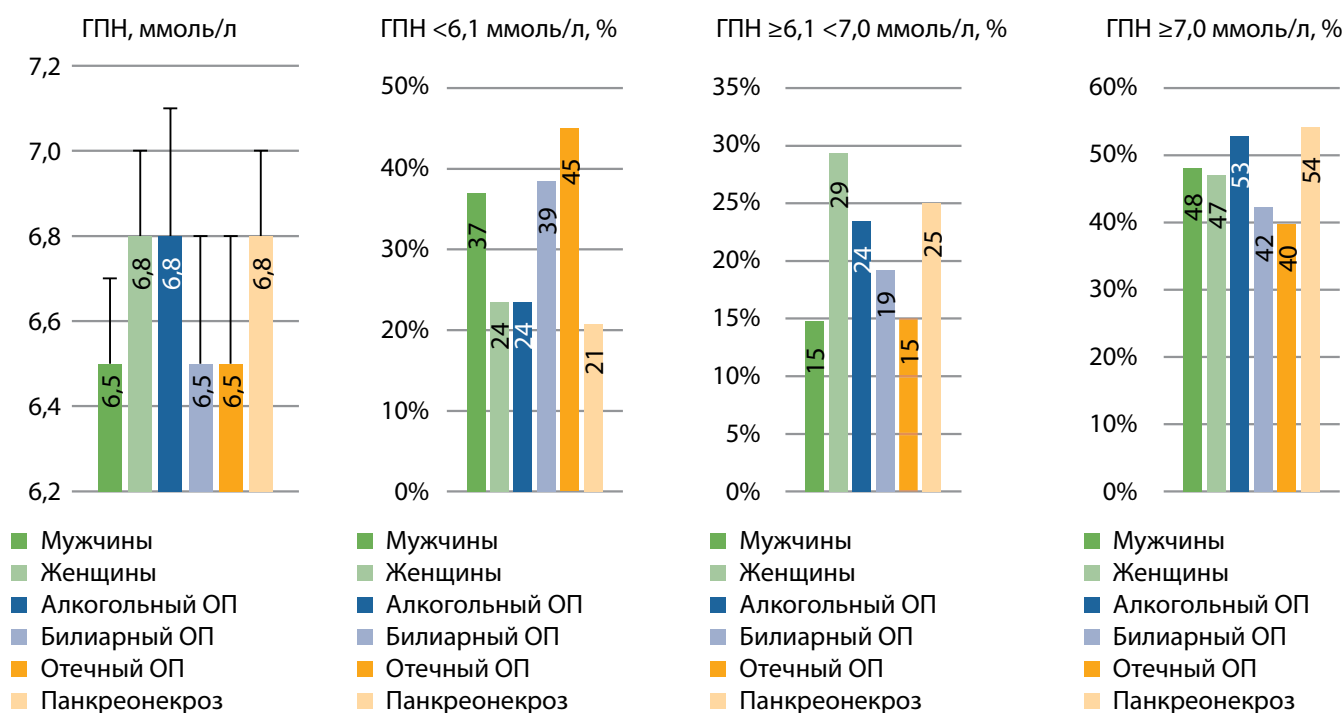


Рисунок 1. Характеристика гликемии у больных острым панкреатитом (ОП) в зависимости от пола, этиологии и формы заболевания.

Примечание: внутри группы больных ОП частота НГН практически не различалась по полу и этиологии, при ПН выявлена тенденция к более низкой частоте НГН по сравнению с отеочным ОП ($p = 0,087$). Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, этиологии, форме ОП ($p > 0,05$).

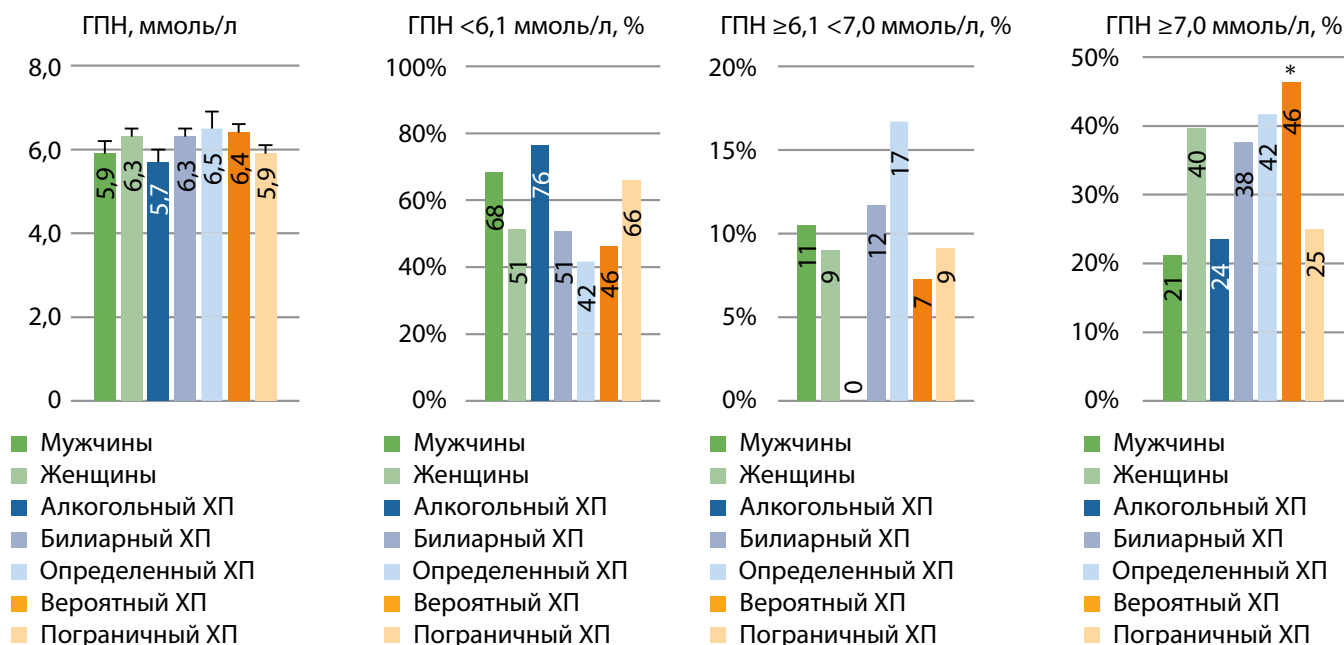


Рисунок 2. Характеристика гликемии у больных хроническим панкреатитом (ХП) в зависимости от пола, этиологии и формы заболевания.

Примечание: * — при сравнении больных вероятным и пограничным ХП. Внутри группы больных ХП частота НГН, ГПН ≥6,1 <7,0 ммоль/л практически не различалась по полу и форме. При алкогольном ХП выявлена тенденция к более высокой частоте НГН по сравнению с билиарным ХП ($p=0,053$). У больных «пограничным» ХП определена более низкая частота ГПН ≥7,0 ммоль/л, чем у больных «определенным» ХП ($p=0,040$).

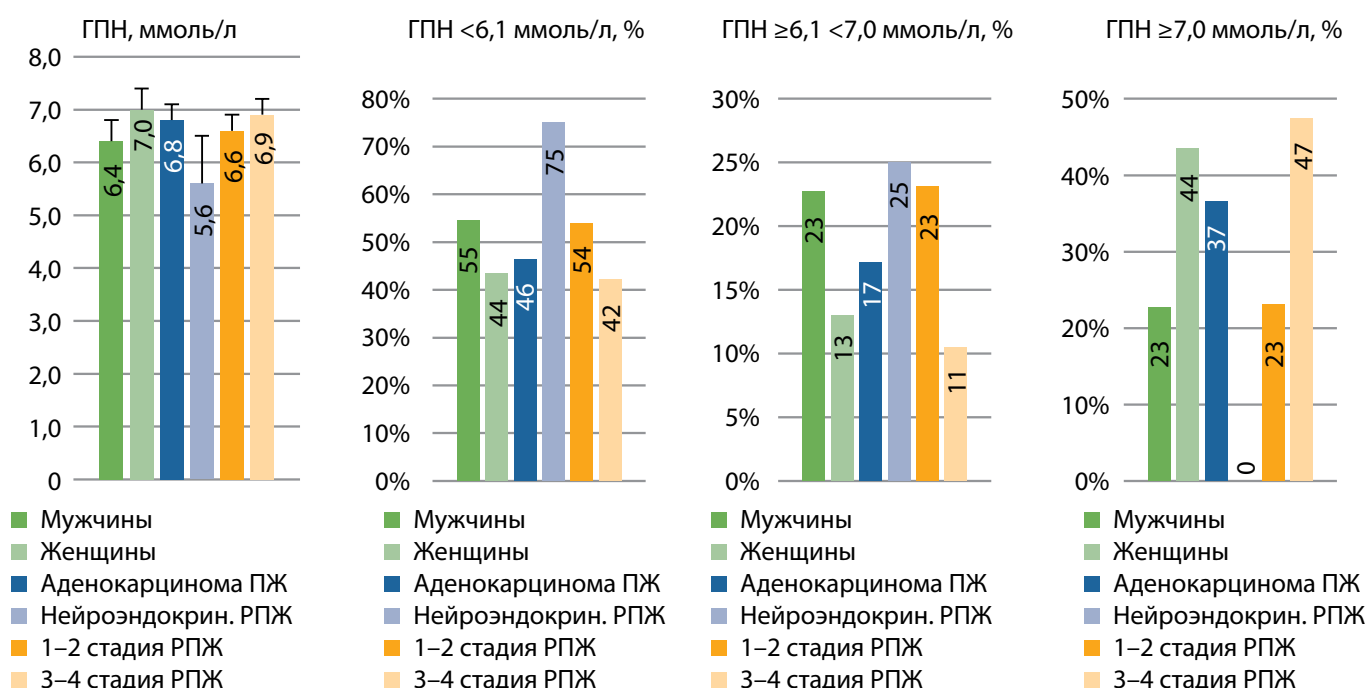


Рисунок 3. Характеристика гликемии у больных раком поджелудочной железы (РПЖ) в зависимости от пола, формы и стадии заболевания.

Примечание: среди больных РПЖ частота НГН, ГПН ≥6,1 <7,0 ммоль/л практически не различалась по полу, форме или стадии, частота ГПН ≥7,0 ммоль/л — по полу, форме РПЖ. Определена тенденция к более низкой частоте ГПН ≥7,0 ммоль/л при 1–2-й стадии, чем при 3–4-й стадии РПЖ ($p=0,088$).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

В исследование были включены 186 больных с заболеваниями ПЖ (ОП, ХП, РПЖ): 44 больных ОП — 61,4% мужчин и 38,6%, женщин; средний возраст $51,1 \pm 1,6$ года; 97 больных ХП — 19,6% мужчин и 80,4% женщин; средний возраст — $54,5 \pm 1,2$ года; 45 больных РПЖ — 48,9% мужчин и 51,1% женщин, средний возраст — $58,3 \pm 1,1$ года. В соответствии с классификацией ОП Савельева В.С. (2004)

выявили 45,5% больных с отечным ОП и 54,5% больных с ПН. По классификации М-ANNHEIM (Schneider, 2007, цит. по [14]) в нашем исследовании больные ХП были распределены по клиническим формам: «пограничный» ХП — 45,36%, «вероятный» ХП — 42,27%, «определенный» ХП — 12,37% и по этиологии — алкогольный ХП (17,5%), билиарный ХП (79,4%), идиопатический (3,1%). У 91,1% больных РПЖ выявлена аденокарцинома ПЖ и у 8,9% — нейроэндокринный рак. Распределение больных по стадии РПЖ: 57,8% — Т1–Т2, 28,9% — Т3 и 13,3% — Т4 стадии.

Основные результаты исследования

Наиболее низкие стандартизованные по возрасту показатели ГПН определены у больных ХП ($6,2 \pm 0,2$ ммоль/л), чем у больных ОП ($6,7 \pm 0,2$ ммоль/л; $p=0,041$). У больных РПЖ ($6,6 \pm 0,2$ ммоль/л) средние уровни ГПН значительно не различались при сравнении с больными ОП ($p=0,749$) или ХП ($p=0,092$). Среди больных ОП (рис. 1) и ХП (рис. 2) средние уровни ГПН не различались по полу, этиологии и форме, среди больных РПЖ (рис. 3) — по полу, форме и стадии заболевания, $p>0,05$ во всех случаях. Частота НГН, ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л у больных ОП, ХП, РПЖ указана в табл. 1. У больных ОП норма ГПН отмечена реже (31,8%), чем у больных ХП (54,6%; $\chi^2=6,3$; $p=0,012$), между остальными группами больных, в том числе при РПЖ (48,9%), частота НГН не различалась. Внутри группы больных ОП (рис. 1) частота НГН практически не различалась по полу и этиологии: 37,0 и 23,5% у мужчин и женщин ($p=0,349$); 23,5 и 38,5% при алкогольном и билиарном ОП ($p=0,307$). При ПН (20,8%) выявлена тенденция к более низкой частоте НГН по сравнению с отечным ОП (45,0%; $\chi^2=2,9$; $p=0,087$). Внутри группы больных ХП (рис. 2) частота НГН практически не различалась по полу и форме: 68,4 и 51,3% у мужчин и женщин ($p=0,178$); 41,7, 46,3, 65,95% при «определенном» ХП, «вероятном» ХП и «пограничном» ХП соответственно ($p>0,05$ во всех случаях). В корреляционном анализе Спирмена определена слабая положительная связь между НГН и «пограничным» ХП ($r=0,206$; $p=0,043$). С учетом этиологии ХП выявлена тенденция к более высокой частоте НГН при алкогольном ХП (76,5%) по сравнению с билиарным ХП (50,6%; $\chi^2=3,8$; $p=0,053$). Среди больных РПЖ (рис. 3) частота НГН не различалась по полу, форме или стадии: 54,5 и 43,5% у мужчин и женщин ($p=0,458$); 46,3 и 75,0% при аденокарциноме и нейроэндокринном раке ПЖ ($p=0,274$); 53,8 и 42,1% при 1–2 стадии и 3–4 стадии ($p=0,436$).

Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л значительно не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ (табл. 1). Среди больных ОП (рис. 1) частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, этиологии, форме: 14,8 и 29,4% у мужчин и женщин ($p=0,242$); 23,5 и 19,2% при алкогольном и билиарном ОП ($p=0,735$), 15,0 и 25,0% при отечном ОП и ПН ($p=0,413$). Среди больных ХП (рис. 2) частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, форме: 10,5 и 9,0% у мужчин и женщин ($p=0,834$); 16,7, 7,3 и 9,1% при «определенном», «вероятном» и «пограничном» ХП ($p>0,05$ во всех случаях). У 11,7% больных билиарным ХП выявлена ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л, при алкогольном и идиопатическом ХП — не обнаружена. Среди больных РПЖ (рис. 3) частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л не различалась по полу, форме или стадии: 22,7 и 13% у мужчин и женщин ($p=0,396$); 17,1 и 25,0% при аденокарциноме и нейроэндокринном раке ПЖ ($p=0,692$); 23,1 и 10,5% при 1–2 стадии и 3–4 стадии ($p=0,277$).

Частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л значительно не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ (табл. 1). Однако частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л у больных ОП (47,7%; $t=13,5$; $p<0,001$), ХП (36,1%; $t=14,5$; $p<0,001$) и РПЖ (33,3%; $t=9,1$; $p<0,001$) значительно превышала распространенность этого показателя в России (4,6%) [16].

Среди больных ОП (рис. 1) частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, этиологии, форме: 48,1 и 47,1% у мужчин и женщин ($p=0,944$); 52,9 и 42,3% при алкогольном и билиарном ОП ($p=0,494$), 40,0 и 54,2% при отечном ОП и ПН ($p=0,349$). У единственного больного с идиопатическим ОП ГПН была выше 7,0 ммоль/л. Среди больных ХП (рис. 2) частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л практически не различалась по полу, этиологии: 21,1 и 39,7% у мужчин и женщин ($p=0,128$); 23,5 и 37,7% при алкогольном и билиарном ХП ($p=0,269$). У больных «определенным» ХП, «вероятным» ХП и «пограничным» ХП частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л составила 41,7, 46,3 и 25,0% соответственно ($p>0,05$ при сравнении больных «определенным» и «вероятным» ХП или «определенным» и «пограничным» ХП; $p=0,040$ при сравнении больных «вероятным» и «пограничным» ХП). В корреляционном анализе Спирмена определена слабая отрицательная связь между «пограничным» ХП и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л ($r=-0,210$; $p=0,039$). Среди больных РПЖ (рис. 3) частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась по полу: 22,7 и 43,5% у мужчин и женщин ($p=0,140$). Частота ГПН $\geq 7,0$ у больных аденокарциномой ПЖ составила 36,6%, у всех больных нейроэндокринным раком ПЖ ГПН была ниже 7,0 ммоль/л. Определена тенденция к более низкой частоте ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л при 1–2 стадии (23,1%), чем при 3–4 стадии РПЖ (47,4%; $p=0,088$).

У больных ХП отмечена связь ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с ЭКНПЖ ($r=0,360$, $p=0,005$), а у больных ОП или РПЖ — нет. Логистический регрессионный анализ (метод Enter с включением в зависимые переменные ПН, «определенного» ХП или РПЖ в 3–4 стадии и в независимые — возраста, индекса массы тела, ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л) выявил тенденцию к повышению шанса наличия 3–4 стадии РПЖ при ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л (Exp (B)=3,205; 95% ДИ 0,866–11,855; $p=0,081$). Результаты сравнительного анализа частот аллелей и генотипов гена *TNF* у больных ОП, ХП и РПЖ представлены в табл. 2. Частоты генотипов и аллелей *TNF* не различались между тремя группами. Среди больных ОП отмечены гендерные особенности: у женщин в 100% случаев выявлен G/G генотип *TNF*, у мужчин — лишь в 55,6% случаев ($\chi^2=9,3$; $p=0,002$). Среди больных ОП 3,7%, 40,7% лиц имели A/A и G/A генотип *TNF*, по этиологии и форме заболевания не выявлено различий в частоте этих генотипов. Среди больных ХП не выявлено различий в частотах аллелей и генотипов полиморфизма гена *TNF* по полу,

Таблица 1. Характеристика гликемии у больных острым, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы

Группа больных	ОП, n=44	ХП, n=97	РПЖ, n=45	$P_{\text{ОП и ХП}}$	$P_{\text{ОП и РПЖ}}$	$P_{\text{ХП и РПЖ}}$
ГПН $< 6,1$ ммоль/л	14 (31,8%)	53 (54,6%)	22 (48,9%)	0,012	0,523	0,101
ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л	9 (20,5%)	9 (9,3%)	8 (17,8%)	0,065	0,147	0,748
ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л	21 (47,7%)	35 (36,1%)	15 (33,3%)	0,190	0,750	0,167

Примечания: у больных ОП ГПН $< 6,1$ ммоль/л выявлена реже, чем у больных ХП, у больных РПЖ не различалась. Частота ГПН $\geq 6,1 < 7,0$ ммоль/л и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ.

этиологии, форме, а у больных РПЖ — по полу, форме и стадии заболевания. Частоты генотипов G/G, G/A не различались у больных ОП с ожирением (66,7 и 16,7%) и без него (72,2 и 27,8%, $p>0,05$ в обоих случаях), у больных ХП с ожирением (84,2 и 10,5%) и без него (71,9 и 28,1%, $p>0,05$ в обоих случаях); A/A генотип *TNF* обнаружен только у больных ОП и ХП с ожирением: 16,7 и 5,3%, соответственно, $p=0,379$. Частоты G/A, G/G генотипов *TNF* не различались у больных РПЖ с ожирением (22,2 и 77,8%) и без него (24,2 и 75,8%; $p>0,05$ в обоих случаях).

У больных РПЖ частота аллеля Pro гена *TP53* составила 79,75%, аллеля Arg — 20,25%. Частота генотипов Arg/Arg, Arg/Pro, Pro/Pro гена *TP53* у больных РПЖ составила 2,4, 35,7, 61,9% соответственно. Частоты аллелей и генотипов полиморфизма гена *TP53* не различались в зависимости от пола больных РПЖ (табл. 3). У всех больных нейроэндокринным РПЖ выявлен генотип Arg/Pro гена *TP53*, у больных аденокарциномой ПЖ генотип Arg/Pro гена *TP53* определен лишь в 30,8% случаев ($p=0,016$), в 2,6% случаев аденокарциномы ПЖ выявлен генотип Arg/Arg гена *TP53*, в 66,6% — генотип Pro/Pro гена *TP53*. При 1–2 стадии аллель Pro гена *TP53* выявляли реже, чем при 3–4 стадии РПЖ (64,7 и 94,7%; $p=0,003$). При 1–2 стадии генотип Arg/Pro *TP53* выявляли чаще (56,5 и 10,5%; $p=0,002$), генотип Pro/Pro — реже (39,2 и 89,5%; $p=0,001$), чем при 3–4 стадии.

Корреляционный анализ по Спирмену не выявил ассоциаций между полиморфизмом гена *TNF* и ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л среди всех обследованных больных, $p>0,05$ во всех случаях. Полиморфизм гена *TP53* в нашем исследовании также не был связан с нарушением углеводного обмена у больных РПЖ.

ОБСУЖДЕНИЕ

Резюме основного результата исследования

В нашем исследовании частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ и не была ассоциирована с риском ПН и определенным ХП, однако наличие ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л повышало риск выявления 3–4 стадии РПЖ. У больных ХП отмечена связь ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с ЭКНПЖ.

Обсуждение основного результата исследования

Распространенность ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л среди населения России, по данным исследования ЭССЕ-РФ (2014 г.), составляет около 4,6% [16], что значительно ниже, чем частота встречаемости данного показателя при заболеваниях ПЖ: при сравнении с больными ОП в 10 раз ниже, больными ХП — 7,8 раза, РПЖ — 7,2 раза, однако диагноз данного типа СД не является общепризнанным и не включен в международную классификацию болезней. Ассоциации между заболеваниями поджелудочной железы и нарушением углеводного обмена активно изучаются. Около 20% пациентов с ОП имеют сопутствующий СД [17]; СД2 ассоциирован не только с риском ОП, но и с повышением частоты осложнений и смертности от него [18]. У больных ОП с СД наблюдается больше осложнений (OR 1,553; 95% ДИ 1,266–1,904; $p<0,001$), выше потребность в интенсивной терапии (OR 1,799; 95% ДИ 1,442–2,243; $p<0,001$), более длительные сроки госпитализации (стандартная средняя разница 0,217; 95% ДИ 0,075–0,360; $p=0,003$), чем у больных ОП без СД [18]. Однако в нашем исследовании не получено различий в частоте СД при отечном ОП и ПН. Отмечено более высокое содержание внутритрипанкреатического жира у больных

Таблица 2. Частота генотипов и аллелей полиморфизма rs1800629 (–308G/A) гена *TNF* у больных острым, хроническим панкреатитом и раком поджелудочной железы, %

Группа больных	ОП, n=42	ХП, n=83	РПЖ, n=42	$P_{\text{оп и хп}}$	$P_{\text{оп и рпж}}$	$P_{\text{хп и рпж}}$
Аллель G	71 (84,5%)	144 (86,75%)	74 (88,1%)	0,633	0,502	0,763
Аллель A	13 (15,5%)	22 (13,25%)	10 (11,9%)	0,633	0,501	0,633
G/G генотип	30 (71,4%)	62 (74,7%)	32 (76,2%)	0,621	0,855	0,620
G/A генотип	11 (26,2%)	20 (24,1%)	10 (23,8%)	0,798	0,972	0,801
A/A генотип	1 (2,4%)	1 (1,2%)	0	0,695	-	-

Примечания: у больных ОП, ХП, РПЖ частоты G/G и G/A генотипов *TNF* и аллелей A, G не различались, $p>0,05$ во всех случаях.

Таблица 3. Характеристика полиморфизма *TP53* гена у больных раком поджелудочной железы, %

Группа больных	Мужчины (n=21) и женщины (n=21) с РПЖ	Аденокарцинома ПЖ (n=26) и нейроэндокринный РПЖ (n=3)	1–2 (n=23) и 3–4 (n=19) стадии РПЖ
Аллель Arg	26,2 и 14,3%, $p=0,178$	18,0 и 50,0, $p=0,063$	32,6 и 5,3%, $p=0,003$
Аллель Pro	73,8 и 85,7%, $p=0,178$	82,0 и 50,0, $p=0,063$	67,4 и 94,7%, $p=0,003$
Arg/Arg генотип	4,8 и 0%	2,6 и 0,0%	4,3 и 0,0%
Arg/Pro генотип	42,9 и 28,6%, $p=0,334$	30,8 и 100,0%, $p=0,016$	56,5 и 10,5%, $p=0,002$
Pro/Pro генотип	52,3 и 71,4%, $p=0,204$	66,6 и 0,0%	39,2 и 89,5%, $p=0,001$

Примечания: у больных РПЖ отмечены различия в частоте генотипов Arg/Pro по форме РПЖ и генотипов Pro/Pro (в 2,3 раза чаще при 3–4 стадии, чем при 1–2), Arg/Pro (в 5,3 раза реже при 3–4 стадии, чем при 1–2 стадии РПЖ) гена *TP53*.

ОП с СД ($10,2 \pm 1,2\%$) по сравнению с больными ОП без СД ($9,2 \pm 1,7\%$) и группой контроля ($7,9 \pm 1,9\%$) [19]. Коморбидность СД по сердечно-сосудистым заболеваниям, ожирению, почечной недостаточности повышает риск ОП [18]. Распространенность СД у пациентов с ХП, составляющая 30–40%, увеличивается при наличии других факторов (потребление алкоголя, длительный анамнез ХП, операции на ПЖ) [4]; у 40–50% больных ХП СД не выявляется и через 10–15 лет от начала ХП [20]. Развитие СД на фоне ХП неблагоприятно сказывается на течении основного заболевания. Частота обострений ХП возрастает в среднем на 36,7%, длительность рецидивов — на 27,8%, а число дней нетрудоспособности — на 37% [21]. Кроме этого, нами выявлена ассоциация ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с ЭКНПЖ у больных ХП. Ассоциация СД с повышенным риском РПЖ изучена в ряде исследований. В систематическом обзоре (анализ 88 независимых исследований) общий итоговый показатель относительного риска (ОР) РПЖ среди больных СД составил 1,97 (95% ДИ 1,78–2,18) [8]. В одних исследованиях отмечен наиболее высокий риск РПЖ при впервые выявленном СД и показано снижение риска РПЖ с увеличением продолжительности СД. В других исследованиях повышенные риски РПЖ регистрируются у больных СД с 10-летним анамнезом болезни [22].

Резюме дополнительного результата исследования

У больных ОП при разделении по полу аллель А гена *TNF-α* чаще встречается у мужчин. У больных РПЖ выявлены различия в частоте генотипов полиморфизма гена *TP53* по форме и стадии болезни.

Обсуждение дополнительного результата исследования

Клинические исследования показывают противоречивые результаты связи полиморфизма rs1800629 (-308G/A) гена *TNF* с рисками воспалительных заболеваний ПЖ. В одних работах получены данные о связи полиморфизма *TNF* с тяжестью ОП [23], в других — нет [24]. Имеются данные о связи генотипа G/A *TNF* с риском развития нетяжелой формы ОП (ОР=1,81, 95% ДИ 1,02–3,23, $p=0,04$) при отсутствии влияния на риск развития ПН; эти результаты авторы объяснили вероятным отсутствием влияния полиморфизма -308G/A гена *TNF* на формирование деструктивных изменений в ПЖ [25]. Однако в экспериментальном исследовании делеция гена *TNF* была связана со снижением отека ПЖ на 30–40% и с некрозом около половины ацинарных клеток при ОП [26]. В исследовании М. Bendicho (2005) не выявлено ассоциаций полиморфизма *TNF* с ХП [27]. В другом исследовании показано, что полиморфизм *TNF* не был связан с наследственным или идиопатическим ХП [28]. Однако К. Manjari и соавт. (2014) выявили значительную связь полиморфизма гена *TNF* с ХП. Авторами обнаружено различие в -308G/A полиморфизме гена *TNF* у больных ХП по сравнению с группой контроля (ОР=2,001; 95% ДИ 1,33–3,005; $p<0,0001$); кроме того, авторы заявили, что полиморфизм *TNF* можно рассматривать как один из биологических маркеров повышенного риска развития ХП [29]. Мутация гена *TP53* часто встречается при РПЖ, при этом белок p53 утрачивает не только опухоль-супрессивные функции, но и оказывает стимулирующее влияние на развитие РПЖ [30]. В экспериментальном исследовании показано относительное

увеличение поглощения глюкозы опухолью при мутации *TP53* по сравнению с наличием гена без мутации [31]. По данным исследования Y. Hori и соавт. (2015), частоты генотипов полиморфизма Р72R гена *TP53* при аденокарциноме ПЖ составили: 65,6% Pro/Pro, 28,1% Arg/Pro и 6,25% Arg/Arg [32], что согласуется с нашими результатами по частоте соответствующих генотипов *TP53* (61,9, 35,7, 2,4%). Общая выживаемость в исследовании существенно не различалась между больными РПЖ с Pro/Pro и другими генотипами гена *TP53* ($p=0,471$): медиана выживаемости больных с Pro/Pro и другими генотипами составила 638 дней (95% ДИ, 504–978) и 752 дня (95% ДИ, 631–1291) [32].

Ограничения исследования

Ограниченность результатов исследования может быть связана с неравномерным распределением по полу среди больных ХП (из 97 больных ХП 19,6% мужчин и 80,4% женщин). В исследовании не изучены базальный и стимулированный уровни С-пептида, аутоантитела к инсулину, глутаматдекарбоксилазе, тирозинфосфатазе, поверхностным антигенам, транспортеру цинка, не проводился пероральный глюкозотолерантный тест.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, во многих исследованиях показана ассоциация СД с заболеваниями ПЖ, что обусловлено тесной анатомической связью между экзокринной и эндокринной частью ПЖ. В одних исследованиях показано влияние полиморфизмов *TNF*, *TP53* на СД, в других — на заболевания ПЖ. В нашей работе не подтвердилась гипотеза о том, что ОП является главной причиной развития СД, вызванного заболеваниями экзокринной части ПЖ, так как частота ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л не различалась у больных ОП, ХП и РПЖ. Кроме того, ГПН $\geq 7,0$ не была ассоциирована с риском ПН и «определенного» ХП, однако определена тенденция повышения шанса наличия 3–4-й стадии РПЖ с ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л. Связь ГПН $\geq 7,0$ ммоль/л с ЭКНПЖ была выявлена для ХП, что подтверждает результаты экспериментальных исследований о неразрывной взаимосвязи экзокринной и эндокринной частей ПЖ, при ОП и РПЖ такие ассоциации не выявлены. Полиморфизм -308G/A гена *TNF* не различался у больных ОП, ХП или РПЖ и не был ассоциирован с нарушением углеводного обмена. Полиморфизм 72Arg/Pro гена *TP53* у больных РПЖ не был ассоциирован с нарушением углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа выполнена по Государственному заданию в рамках бюджетной темы «Эпидемиологический мониторинг состояния здоровья населения и изучение молекулярно-генетических и молекулярно-биологических механизмов развития распространенных терапевтических заболеваний в Сибири для совершенствования подходов к их диагностике, профилактике и лечению» № АААА-А17-117112850280-2.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Григорьева И.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, написание текста; Ефимова О.В. — сбор и обработка материала, анализ данных, написание текста; Гуражева А.А. — проведение генетического исследования, анализ данных; Максимов В.Н. — проведение генетического исследования, анализ данных.

Благодарности. Авторы выражают благодарность и глубокую признательность Т.С. Суворовой, кандидату медицинских наук, доценту кафедры внутренних болезней Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации за помощь в сборе материала.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Petrov MS, Yadav D. Global epidemiology and holistic prevention of pancreatitis. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;16(3):175-184. doi: <https://doi.org/10.1038/s41575-018-0087-5>
- Wang W, Guo Y, Liao Z, et al. Occurrence of and risk factors for diabetes mellitus in Chinese patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2011;40(2):206-212. doi: <https://doi.org/10.1097/mpa.0b013e31820032ae>
- Hart PA, Bellin MD, Andersen DA, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2016;1(3):226-237. doi: [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(16\)30106-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(16)30106-6)
- Goodarzi MO, Nagpal T, Greer P, et al. Genetic Risk Score in Diabetes Associated With Chronic Pancreatitis Versus Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Transl Gastroenterol*. 2019;10(7):e00057. doi: <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000057>
- Andriulli A, Ippolito AM, Festa V, et al. Exocrine Pancreatic Insufficiency, as Assessed by Fecal Elastase-1 Levels, in Diabetic Patients: An Estimate of Prevalence in Prospective Studies. *J Diabetes Metab*. 2014;5:379. doi: <https://doi.org/10.4172/2155-6156.1000379>
- Даминова Л.Т., Муминова С.У. Сахарный диабет и экзокринная недостаточность поджелудочной железы (обзор литературы) // *Международный эндокринологический журнал*. — 2018. — Т. 14. — №1. — С. 55-59. [Daminova LT, Muminova SU. Diabetes mellitus and exocrine pancreatic insufficiency (review of literature). *International Endocrinology Journal*. 2018; 14(1):55-59. (In Ukraine)]. doi: <https://doi.org/10.22141/2224-0721.14.1.2018.127093>
- Можейко Л.А. Влияние сахарного диабета на экзокринную деятельность поджелудочной железы. Часть 1. Морфофункциональные изменения экзокринной части поджелудочной железы при сахарном диабете // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. — 2016. — № 1. — С. 17-16. [Mozheiko LA Influence of diabetes mellitus on exocrine pancreas in diabetes mellitus. *Journal of Grodno State Medical University*. 2016;1:17-16. (In Belarus)].
- Biadgo B, Abebe M. Type 2 Diabetes Mellitus and Its Association with the Risk of Pancreatic Carcinogenesis: A Review Korean. *J Gastroenterol*. 2016;67(4):168-177. doi: <https://doi.org/10.4166/kjg.2016.67.4.168>
- Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371(9612):569-578. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X)
- Машарипова Ю.К., Шамсутдинова М.И. Хронический панкреатит: цитокины и клиническое течение // *Вестник науки и образования*. — 2019. — Т. 19. — №73. — С. 49-53. [Masharipova YuK, Shamsutdinova MX. Chronic pancreatitis: cytokines system and clinical course. *Bulletin of science and education*. 2019;19(73):49-53 (In Russ.)].
- van den Berg FF, Kempeneers MA, van Santvoort HC, et al. Meta-analysis and field synopsis of genetic variants associated with the risk and severity of acute pancreatitis. *BJO Open*. 2020;4(1):3-15. doi: <https://doi.org/10.1002/bjso.50231>
- Jamil K, Jayaraman A, Ahmad J, et al. TNF-alpha -308G/A and -238G/A polymorphisms and its protein network associated with type 2 diabetes mellitus. *Saudi J Biol Sci*. 2017;24(6):1195-1203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.05.012>
- Kung C-P, Murphy ME. The role of the p53 tumor suppressor in metabolism and diabetes. *J Endocrinol*. 2016;231(2):R61-R75. doi: <https://doi.org/10.1530/JOE-16-0324>
- Григорьева И.Н. *Острый и хронический панкреатит*. — Новосибирск: Издательство Наука; 2011. [Grigor'eva IN. *Acute and chronic pancreatitis*. Novosibirsk: Publishing company Science; 2011. (In Russ.)].
- 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 AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., и др. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2014. — Т. 13. — №6. — С. 4-11. [Muromtseva GA, Kontsevaya AV, Konstantinov VV, et al. Prevalence of risk factors for noncommunicable diseases in the Russian population in 2012-2013. The results of the study ESSE-RF. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2014;13(6):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2014-6-4-11>
- Nawaz H, O'Connell M, Papachristou GI, et al. Severity and natural history of acute pancreatitis in diabetic patients. *Pancreatology*. 2015;15:247-252. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pan.2015.03.013>
- Mikó A, Farkas N, Garami A, et al. Preexisting Diabetes Elevates Risk of Local and Systemic Complications in Acute Pancreatitis. Systematic Review and Meta-analysis. *Pancreas*. 2018;47(8):917-923. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0000000000001122>
- Singh RG, Cervantes A, Kim JU, et al. Intrapancreatic Fat Deposition and Visceral Fat Volume Are Associated With the Presence of Diabetes After Acute Pancreatitis. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2019;316(6):G806-G815. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpgi.00385.2018>
- Amadife MU, Muogbo DC. Chronic calcific pancreatitis presenting with stunting and diabetes mellitus. *Niger J. Clin. Pract*. 2008;11(3):254-246.
- Куницына М.А., Кашкина Е.И. Особенности клинического течения и качества жизни больных хроническим панкреатитом при развитии сахарного диабета // *Саратовский научно-медицинский журнал*. — 2011. — Т. 7. — №1. — С. 87-91. [Kunitsyna MA, Kashkina EI. Features of clinical course and quality of life in patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*. 2011;7(1):87-91. (In Russ.)]
- Elena JW, Stepkowski E, Yu K, et al. Diabetes and risk of pancreatic cancer: a pooled analysis from the pancreatic cancer cohort consortium. *Cancer Causes Control*. 2013;24(1):13-25. doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-0078-8>
- Лутфаракхманов И.И., Миронов П.И., Тихонов А.С. Взаимосвязь полиморфизма гена фактора некроза опухоли альфа с развитием гнойно-септических осложнений тяжелого острого панкреатита // *Медицинский вестник Северного Кавказа*. — 2017. — Т. 2. — №12. — С. 145-149. [Lutfarakhmanov II, Mironov PI, Tikhonov AS. Relationship between of tumor necrosis factor alpha gene polymorphism and the development of purulent septic complications of severe acute pancreatitis. *Medical Bulletin of the North Caucasus*. 2017;2(12):145-149. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14300/mnnc.2017.12041>
- Tukiainen E, Kylanpää ML, Puolakkainen P, et al. Polymorphisms of the TNF, CD14, and HSPA1B genes in patients with acute alcohol-induced pancreatitis. *Pancreas*. 2008;37(1):56-61. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e31815d9bad>
- Самгина Т.А., Бушуева О.Ю., Иванов В.П. Связь промоторного полиморфизма -308G>A гена фактора некроза опухоли с тяжестью течения острого панкреатита у русской популяции жителей курской области // *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. — 2014. — Т. 9. — №109. — С. 17-21. [Samgina TA, Bushueva OYu, Ivanov VP. The relationship of promoter polymorphism -308G>A gene for tumor necrosis factor with the severe consequences of acute pancreatitis in the Russian population of the Kursk region. *Experimental and clinical gastroenterology*. 2014;9(109):17-21 (In Russ.)].

26. Perides G, Weiss ER, Michael ES, et al. TNF- α -dependent Regulation of Acute Pancreatitis Severity by Ly-6C Monocytes in Mice. *J Biol Chem*. 2011;286(15):13327-13335. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M111.218388>
27. Bendicho MT, Guedes JC, Silva NN, et al. Polymorphism of cytokine genes (TGF- β 1, IFN- γ , IL-6, IL-10, and TNF- α) in patients with chronic pancreatitis. *Pancreas*. 2005;30(4):333-336. doi: <https://doi.org/10.1097/01.mpa.0000161809.24284.33>
28. Schneider A, Pogue-Geile K, Barmada MM, et al. Hereditary, familial, and idiopathic chronic pancreatitis are not associated with polymorphisms in the tumor necrosis factor alpha (TNF- α) promoter region or the TNF receptor 1 (TNFR1) gene. *Genetics in Medicine*. 2003;5(2):120-125. doi: <https://doi.org/10.1097/01.gim.0000055199.32817.CA>
29. Manjari K, Jyothy A, P. Kumar AP, et al. A single-nucleotide polymorphism in tumor necrosis factor- α (-308 G/A) as a biomarker in chronic pancreatitis. *Gene*. 2014;539(2):186-189. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gene.2014.02.014>
30. Stojanovic N, Hassan Z, Wirth M, et al. HDAC1 and HDAC2 Integrate the Expression of p53 Mutants in Pancreatic Cancer. *Oncogene*. 2017;36(13):1804-1815. doi: <https://doi.org/10.1038/ncr.2016.344>
31. Rajeshkumar NV, Dutta P, Yabuuchi S, et al. Therapeutic Targeting of the Warburg Effect in Pancreatic Cancer Relies on an Absence of p53 Function. *Cancer Res*. 2015;75(16):3355-3364. doi: <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-0108>
32. Hori Y, Miyabe K, Yoshida M, et al. Impact of TP53 Codon 72 and MDM2 SNP 309 Polymorphisms in Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118829. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118829>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ефимова Ольга Васильевна**, м.н.с., врач-гастроэнтеролог [**Olga V. Efimova**, junior research associate, gastroenterologist]; адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, B. Bogatkova street, Novosibirsk, 630089, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1874-8458>; eLibrary SPIN: 7447-9338; e-mail: kukisyak@mail.ru

Григорьева Ирина Николаевна, д.м.н., профессор [Irina N. Grigor'eva, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-7744>; eLibrary SPIN: 7198-3163; e-mail: igrigorieva@ngs.ru

Гуражева Анна Александровна, м.н.с. [Anna A. Gurazheva, junior research associate];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1547-624X>; eLibrary SPIN: 2414-5401; e-mail: annapalna1@mail.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>; eLibrary SPIN: 9953-7867; e-mail: medik11@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Григорьева И.Н., Ефимова О.В., Гуражева А.А., Максимов В.Н. Частота гипергликемии и полиморфизм генов *TNF* и *TP53* у больных острым панкреатитом, хроническим панкреатитом, раком поджелудочной железы // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 511-520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12439>

TO CITE THIS ARTICLE:

Grigor'eva IN, Efimova OV, Gurazheva AA, Maksimov VN. Frequency of hyperglycemia and polymorphism of *TNF* and *TP53* genes in patients with acute pancreatitis, chronic pancreatitis, pancreatic cancer. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):511-520. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12439>

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА У ПАЦИЕНТОВ С ПОДАГРОЙ НА ОСНОВЕ ШКАЛЫ FINDRISC



© О.В. Желябина*, М.С. Елисеев, М.Н. Чикина, Т.С. Паневин

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

ОБОСНОВАНИЕ. Подагра ассоциируется с высокой частотой сахарного диабета 2 типа (СД2).

ЦЕЛЬ. Рассчитать риск СД2 по шкале FINDRISC, оценить чувствительность и специфичность шкалы у пациентов с подагрой по результатам проспективного наблюдения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В проспективное одноцентровое исследование включены 444 пациента с подагрой старше 18 лет (49 женщин, 395 мужчин), не имеющих СД. Длительность наблюдения варьировала от 2 до 8 лет. Исходно рассчитывали риск развития СД2 по российской версии шкалы FINDRISC. Риск развития СД2 оценивался как низкий при суммарном счете (CC) <7 баллов, слегка повышенный — от 7 до 11, умеренный — от 12 до 14, высокий — от 15 до 20 и очень высокий — ≥20 баллов. Для оценки валидности использования шкалы FINDRISC были проведены анализ чувствительности, специфичности, построение ROC-кривой с определением площади под кривой. Определяли наличие и количество подкожных тофусов, количество приступов артрита за последний год, число пораженных суставов за время болезни, сывороточные уровни креатинина, мочевой кислоты, С-реактивного белка, гликированного гемоглобина.

РЕЗУЛЬТАТЫ. За 5,66 [2,69; 7,64] года наблюдения СД2 развился у 108 пациентов (24,3%). По шкале FINDRISC низкий риск выявлен у 16 (4%), слегка повышенный — у 187 (42%), умеренный — у 98 (22%), высокий — у 80 (18%), очень высокий — у 63 (14%) пациентов. Наиболее часто встречающимися факторами риска СД2, входящими в FINDRISC, были индекс массы тела >25 кг/м² — 85,6%, прием гипотензивных препаратов — 81,3%, возраст старше 45 лет — 70,5% пациентов. Чувствительность и специфичность шкалы FINDRISC составили 52,8 и 66,3% соответственно. Согласно этим данным, качество модели было оценено как среднее. У пациентов, имевших умеренный/высокий/очень высокий риск (n=228), значимо чаще, чем у пациентов с низким или слегка повышенным риском (n=177), выявлялись подкожные тофусы (42,9% vs 31,1% (p=0,014)), сывороточный уровень мочевой кислоты ≤300 мкмоль/л. СД2 развился у 33,3% пациентов с умеренным/высоким/очень высоким риском и у 18,1% пациентов с низким или слегка повышенным риском (p=0,0002).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Шкала FINDRISC может обладать достаточной чувствительностью (52,8%) и специфичностью (66,3%) и применяться для расчета риска СД2 у пациентов с подагрой.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: подагра; сахарный диабет; факторы риска; ожирение; гиперурикемия; шкала FINDRISC

ASSESSMENT OF THE RISK OF DEVELOPING TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN PATIENTS WITH GOUT BASED ON THE FINDRISC SCALE

© Olga V. Zhelyabina*, Maksim S. Eliseev, Mariya N. Chikina, Taras S. Panevin

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

BACKGROUND: Gout is associated with a high incidence of type 2 diabetes mellitus (T2DM).

AIM: To calculate the risk of T2DM on the FINDRISC scale, to assess the sensitivity and specificity of the scale in patients with gout based on the results of prospective follow-up.

MATERIALS AND METHODS: A prospective single-center study included 444 patients with gout over 18 years of age (49 women, 395 men) without diabetes. The duration of follow-up ranged from 2 to 8 years. Initially, the risk of developing diabetes mellitus 2 was calculated according to the Russian version of the FINDRISC scale. The risk of developing T2DM was assessed as «low» with a total score (CC) <7 points, slightly increased — from 7 to 11 points, moderate — from 12 to 14 points, high — from 15 to 20 points, and very high — ≥20 points. To assess the validity of using the FINDRISC scale, an analysis of sensitivity, specificity, construction of the ROC curve with the determination of the area under the curve was carried out. The presence and number of subcutaneous tophi, the number of arthritis attacks over the last year, the number of affected joints during the illness, serum levels of creatinine, uric acid, hs-CRP, glycosylated hemoglobin were determined.

RESULTS: Over 5.66 [2.69; 7.64] years of follow-up, T2DM developed in 108 patients (24.3%). On the FINDRISC scale, low risk was found in 16 (4%), slightly increased in 187 (42%), moderate in 98 (22%), high in 80 (18%), very high in 63 (14%). The most common risk factors (RF) for T2DM included in FINDRISC were BMI > 25 kg / m² — 85.6% of patients, taking antihypertensive drugs — 81.3% of patients, age over 45 years in 70.5% of patients. The sensitivity and specificity of the FINDRISC scale were



52.8% and 66.3%, respectively. According to these data, the quality of the model was assessed as moderate. 9% vs 31.1% ($p = 0.014$), serum MK level $\leq 300 \mu\text{mol} / \text{L}$. Developed type 2 diabetes 33.3% of patients with moderate / high / very high risk 18.1% of patients with low or slightly increased risk ($p = 0.0002$).

CONCLUSION: The FINDRISC scale can have sufficient sensitivity (52.8%) and specificity (66.3%) and can be used to calculate the risk of T2DM in patients with gout.

KEYWORDS: *gout; diabetes mellitus; risk factors; obesity; hyperuricemia; FINDRISC scale*

Улучшение диагностики и внедрение в практику новых принципов терапии подагры, направленных на достижение и поддержание целевого уровня мочевой кислоты (МК), привели к возможности полного контроля над болезнью у большинства пациентов [1]. Однако высокая частота выявления у пациентов с подагрой сопутствующих заболеваний, приводящих вкуче с воздействием гиперурикемии (ГУ) к увеличению смертности и снижению качества жизни, требуют от врача знаний как о диагностике и лечении собственно подагры, так и сопутствующих патологий [2]. Так, подагра ассоциируется с высокой, по некоторым данным, в 2–3 раза превышающей популяционную, частотой сахарного диабета 2 типа (СД2) [3]. Предполагают, что в основе дисбаланса метаболизма глюкозы при подагре лежит нарушение секреции инсулина и чувствительности к нему периферических тканей под действием традиционных факторов риска (ФР) диабета [4]. Кроме того, рассматривается возможность негативного влияния на развитие диабета и его осложнений собственно подагры и свойственной ей ГУ [5]. Примечательно, однако, что результаты исследований, посвященных изучению роли ГУ в генезе СД2 продемонстрировали дифференцированную связь между исходным уровнем МК сыворотки и развитием СД2 [6]. С одной стороны, метаанализ показал, что риск СД2 повышается на 6–17% на каждый прирост на 1 мг/дл сывороточного уровня МК [7]. С другой — МК тесно связана с другими факторами риска СД2, особенно с ожирением, что затрудняет установление того, действительно ли наблюдаемые ассоциации независимы; кроме того, недавние рандомизированные исследования продемонстрировали, что генетические локусы, связанные с ГУ, не влияют на прогнозирование риска диабета [8]. В любом случае СД2 при подагре является важным предиктором сердечно-сосудистых и инфекционных осложнений, а также поражения почек [9], что делает актуальным своевременное выявление пациентов с высоким риском его развития и проведение у них первичной профилактики нарушений углеводного обмена. Международная федерация диабета и Российская ассоциация эндокринологов рекомендуют применять для оценки риска развития СД2 шкалу FINDRISC (Diabetes Risk Assessment Form), валидированную во многих странах, включая Россию [10–11]. На сегодняшний день шкала FINDRISC является надежным инструментом, позволяющим выявить группу риска развития СД2 на популяционном уровне [12]. Однако, несмотря на простоту метода, для стратификации риска СД2 у пациентов с подагрой она ранее не использовалась.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить распространенность факторов риска развития СД2 у пациентов с подагрой, рассчитать у них 10-летний риск развития СД2 типа с помощью шкалы FINDRISC, а также оценить ее чувствительность и специфичность.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн проведения

Проведено одноцентровое проспективное нерандомизированное исследование.

Условия проведения

В исследование включались пациенты с подагрой, обращающиеся в Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт ревматологии имени В.А. Насоновой».

Критерии соответствия

Критериями включения были возраст старше 18 лет, диагноз подагры по критериям S. Wallace и соавт. Критериями исключения являлись наличие СД, беременность. Для выставления диагноза СД2 использовались критерии диагностики Всемирной Организации Здравоохранения 1999 гг.

Описание вмешательства

Данные на каждого пациента заносили в индивидуальную регистрационную карту на визитах, динамическое наблюдение осуществлялось не реже 1 раза в 2 года, охватывало период от 2 до 8 лет.

Оценивались антропометрические параметры: рост, масса тела, окружность талии (ОТ), индекс массы тела (ИМТ) от 18,5 до 24,9 кг/м² расценивался как нормальный, от 25 до 29,9 кг/м² — соответствовал избыточной массе тела, >30 кг/м² — ожирению. Абдоминальное ожирение (АО) диагностировалось при ОТ ≥ 94 см у мужчин и ≥ 80 см у женщин. Определяли наличие и количество подкожных тофусов, количество приступов за прошедший год, число пораженных суставов за время болезни.

Лабораторные исследования включали определение сывороточного уровня холестерина, триглицеридов, глюкозы, креатинина, МК, С-реактивного белка, гликированного гемоглобина.

Риск развития в последующие 10 лет СД2 у пациентов с подагрой оценивали по российской версии шкалы FINDRISC, включающей такие факторы, как возраст, избыточная масса тела, АО, СД у родственников, отсутствие достаточной физической активности, несбалансированное питание, прием гипотензивных препаратов (как эквивалент артериальной гипертензии), эпизоды гипергликемии в анамнезе. Пациенты самостоятельно заполняли опросник, ответ на каждый из восьми вопросов оценивался в баллах, затем вычислялся суммарный счет (СС), который соответствовал определенному риску развития СД2 в ближайшую декаду жизни («низкий», «слегка повышенный», «умеренный», «высокий» и «очень высокий»). Риск развития СД2 оценивался как «низкий» при СС <7 баллов, «слегка повышенный» — от 7 до 11 баллов, «умеренный» — от 12 до 14 баллов, «высокий» — от 15 до 20 баллов и «очень

высокий» — ≥ 20 баллов (максимально возможная сумма баллов — 26) [13].

Этическая экспертиза

Протокол исследования одобрен локальным Этическим комитетом НИИ ревматологии (протокол №9 от 24.03.2011 г.), все пациенты подписали информированное согласие.

Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с использованием методов параметрической и непараметрической статистики прикладных программ Statistica 12.0 (StatSoft. Inc., США). Для качественных признаков представлены абсолютные и относительные величины (n, %), для количественных — медиана, 25-й и 75-й перцентили. При сравнении двух независимых групп по количественным признакам применяли критерий Манна-Уитни, по качественным — χ^2 . Взаимосвязь признаков оценивали с использованием критерия ранговой корреляции Спирмена (r). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки валидности использования шкалы в отношении выявления нарушений углеводного обмена были проведены расчет чувствительности, специфичности, построение ROC-кривой с определением площади под кривой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследование включены 444 пациента (49 женщин, 395 мужчин) с подагрой. Исходная характеристика больных представлена в табл. 1.

Наиболее часто встречающимися традиционными ФР развития СД2, входящими в FINDRISC, у пациентов с подагрой были избыточная масса тела (по ИМТ) — у 380 (85,6%) пациентов, прием гипотензивных препаратов — у 361 (81,3%) пациента, возраст старше 45 лет — у 313 (70,5%) пациентов. Распространенность других ФР оказалась следующей: АО — у 253 (56,9%) пациентов, отягощенная наследственность — у 99 (22,3%) пациентов, несбалансированное питание — у 344 (77,5%) пациентов, эпизоды гипергликемии в анамнезе — у 245 (55,2%) пациентов. После подсчета баллов по шкале FINDRISC пациенты были распределены на 5 групп в зависимости

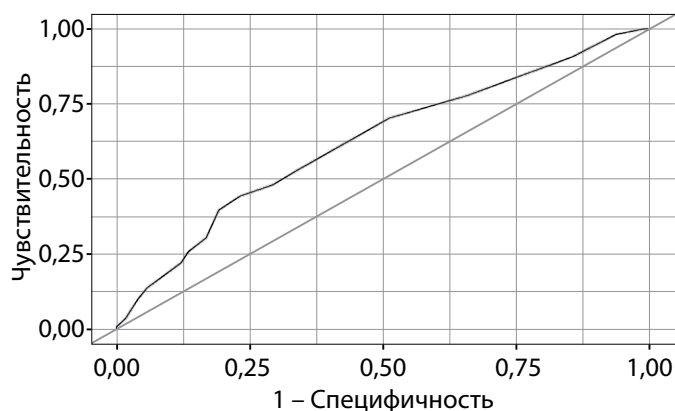


Рисунок 1. ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности развития сахарного диабета 2 типа от баллов по шкале FINDRISC.

от количества набранных баллов (табл. 2). Так, оказалось, что лишь у 4% пациентов риск был низким, тогда как высоким и очень высоким — почти у трети (32%).

За период наблюдения СД2 развился у 108 пациентов (24,3%), умерли 34 пациента, отказались от дальнейшего наблюдения 5 пациентов.

При оценке зависимости вероятности выявления развития СД2 от количества баллов по шкале FINDRISC с помощью ROC-анализа была получена следующая кривая (рис. 1).

Площадь под ROC-кривой составила $0,626 \pm 0,032$; 95% доверительный интервал (ДИ) $0,562-0,690$. Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение функции (1) в точке cut-off составляло 13 баллов — значения функции, равные или превышающие данное значение, соответствовали прогнозу высокого риска СД2. Чувствительность шкалы FINDRISC составила 52,8%, специфичность — 66,3%.

Пациенты с развившимся СД2 за период наблюдения чаще имели исходно высокий и очень высокий риск по шкале FINDRISC, чем не развившие СД2 — 22,9% vs 44,4% ($p < 0,05$). Напротив, лиц с умеренным риском выявлено в 2 раза больше среди пациентов, не развивших СД2 ($p < 0,001$). Сравнение результатов стратификации риска развития СД2 по шкале FINDRISC у пациентов, развивших ($n=108$) и с не развившимся СД2 ($n=297$) в процессе наблюдения, представлено на рис. 2.

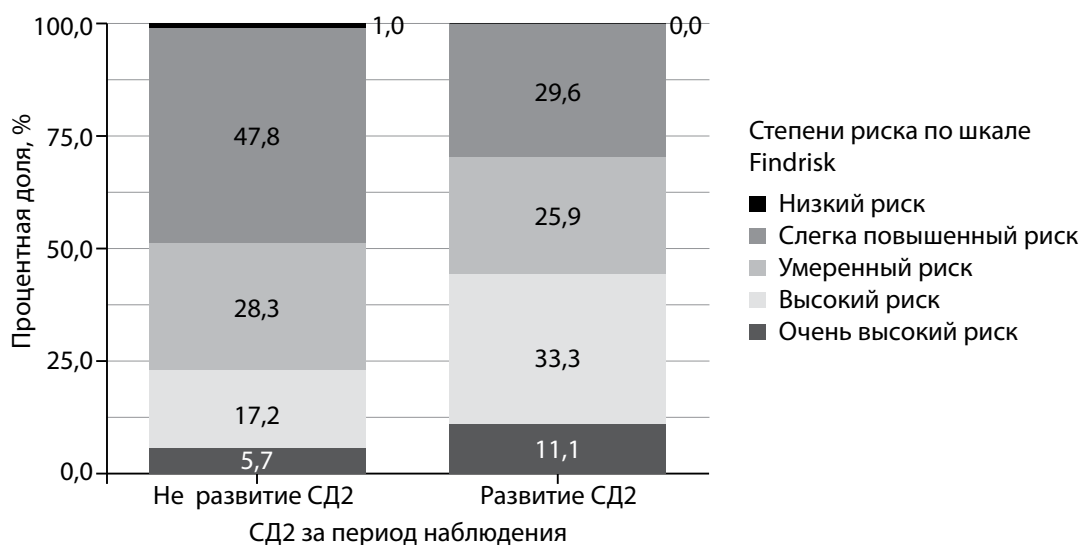


Рисунок 2. Сравнение результатов стратификации риска развития сахарного диабета 2 типа по шкале FINDRISC.

Таблица 1. Характеристика включенных в исследование больных подагрой (n=444)

Показатель	Значение
Мужчины, n (%)	395 (88,9)
Возраст, полных лет	51,18±11,73
Длительность наблюдения, полных лет	5,66 [2,69; 7,64]
Длительность подагры, полных лет	5,58 [1,62; 7,19]
Хроническое течение подагры, n (%)	243 (54,7)
Наличие тофусов, n (%)	176 (39,6)
Более 4 приступов в год, n (%)	181 (40,8)
Соблюдение гипопуриновой диеты, n (%)	88 (19,8)
Количество пораженных суставов за время болезни ≥5, n (%)	339 (76,4)
Курение, n (%)	101 (22,7)
Развили СД2 за время наблюдения, n (%)	108 (24,3)
Средние балы по шкале FINDRISC	12,76±4,05
Факторы риска по шкале FINDRISC	
ИМТ, кг/м ²	29,97±4,8
ИМТ ≥25 кг/м ² , n (%)	380 (85,6)
ИМТ≥30 кг/м ² , n (%)	213 (47,9)
Абдоминальное ожирение, n (%)	253 (56,9)
СД у родственников 1-й и 2-й линии родства, n (%)	99 (22,3)
СД у родственников 1-й линии родства, n (%)	94 (21,2)
СД у родственников 2-й линии родства, n (%)	86 (19,4)
Возраст ≥45 лет, n (%)	313 (70,5)
Недостаточная физическая активность, n (%)	327 (73,6)
Несбалансированное питание, n (%)	344 (77,5)
Прием гипотензивных препаратов, n (%)	361 (81,3)
Эпизоды гипергликемии в анамнезе, n (%)	245 (55,2)
Лабораторные показатели	
СРБhs, мг/л	14,7 [4,9; 19,7]
СРБhs ≥5 мг/л, n (%)	318 (71,6)
Глюкоза, ммоль/л	5,42±0,82
Глюкоза >6,1 ммоль/л, n (%)	96 (21,6)
Гликированный гемоглобин, %	5,46±0,45
Холестерин, ммоль/л	5,65±1,37
Холестерин >5 ммоль/л, n (%)	302 (68,0)
Креатинин, мкмоль/л	101,53±31,15
рСКФ <60 мл/мин/1,73 м ² , n (%)	48 (10,8)
Мочевая кислота, мкмоль/л	500,0±111,7
Мочевая кислота <360 мкмоль/л, n (%)	203 (45,7)
Мочевая кислота <300 мкмоль/л, n (%)	127 (28,6)
Уровень триглицеридов >2,5 ммоль/л	173 (38,9)

рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации

Таблица 2. Распределение по группам риска развития сахарного диабета 2 типа по шкале FINDRISC пациентов с подагрой (n=444)

Суммарный счет	n, %
<7, «низкий», n (%)	16 (4)
7–11, «слегка повышенный», n (%)	187 (42)
12–14, «умеренный», n (%)	98 (22)
15–20, «высокий», n (%)	80 (18)
>20, «очень высокий», n (%)	63 (14)

Таблица 3. Характеристика пациентов с подагрой в зависимости от риска развития сахарного диабета 2 типа, (n=405)

Параметры	Риск СД 2-го типа		p
	низкий/слегка повышенный (n=177)	умеренный/высокий/очень высокий (n=228)	
Мужчины, n (%)	158 (89,3)	203 (89)	0,941
Возраст, полных лет	49,07±11,65	51,7±11,75	0,025
Наличие тофусов, n (%)	55 (31,1)	98 (42,9)	0,014
Более 4 приступов в год, n (%)	69 (38,9)	98 (42,9)	0,417
Полиартрит более 5 суставов, n (%)	127 (71,7)	179 (78,5)	0,117
Лабораторные показатели			
Мочевая кислота, мкмоль/л	491,72±104,38	505,30±112,91	0,215
Мочевая кислота <360 мкмоль/л, n (%)	73 (41,2)	92 (40,4)	0,856
Мочевая кислота <300 мкмоль/л, n (%)	50 (28,2)	42 (18,4)	0,019
Абдоминальное ожирение, n (%)	90 (51)	136 (60)	0,077

В дальнейшем для облегчения статистического анализа пациенты были разделены на две группы: «низкий/слегка повышенный» (n=177) и «умеренный/высокий/очень высокий» (n=228). Такое деление основано на принципе необходимости профилактических мероприятий: при «умеренном», «высоком» и «очень высоком» риске показаны активное наблюдение, коррекция образа жизни, а иногда и применение сахароснижающих препаратов. Характеристика пациентов с подагрой в зависимости от риска (низкий/слегка повышенный vs умеренный/высокий/очень высокий) развития СД2 представлена в табл. 3.

Как видно из представленных в табл. 3 данных, у пациентов, имеющих умеренный/высокий/очень высокий риск СД2, достоверно чаще выявлялись некоторые факторы, относящиеся непосредственно к подагре: наличие тофусов (p=0,014), уровень МК сыворотки ≤300 мкмоль/л (p=0,005). При этом СД2 развился у 33,3% (76 пациентов) из числа пациентов с умеренным/высоким/очень высоким риском и 18,1% (32 пациента) из имеющих низкий или слегка повышенный риск (p=0,0002).

ОБСУЖДЕНИЕ

Во всем мире СД2 представляет собой серьезную проблему для общественного здравоохранения из-за его высокой распространенности и тенденции к увеличению связанных с ним заболеваемости и смертности, а также огромного экономического бремени. Распространенность СД2 среди населения составляла в 2014 г. 8,3% [14]. Частота развития СД2 у пациентов с подагрой выше, чем в популяции, и может достигать 12–26% [15]. По на-

шим данным, в процессе 6-летнего проспективного наблюдения СД2 развился у 24,3% (108 из 444) пациентов с подагрой. Таким образом, наши данные как минимум соотносятся с данными литературы и превышают таковые в популяции. Y. Tung и соавт. выявили, что подагра является сильным и независимым фактором риска СД2: за период наблюдения у 13,24% больных подагрой развился СД2 при отношении рисков 1,70 (95% ДИ 1,62–1,77) в сравнении с контрольной группой [16]. Метаанализ, включивший 23 исследования, показал, что распространенность СД у больных подагрой составила 16% [17]. В более ранней работе, проведенной в ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой, целенаправленное обследование 195 пациентов с подагрой позволило диагностировать СД2 у 34,3% пациентов, а еще у 23,1% — предшествующие СД2 нарушения углеводного обмена (нарушенная гликемия натощак или нарушение толерантности к глюкозе) [18]. Некоторые различия, связанные со столь высокой частотой выявления нами СД2, возможно, были связаны с целенаправленной диагностикой диабета при проспективном наблюдении, а также наличием эпизодов гипергликемии в анамнезе у 55,2% пациентов, что, безусловно, увеличивало вероятность развития заболевания уже в ближайшие годы.

Расчет риска развития СД2 при помощи шкалы FINDRISC у пациентов с подагрой был проведен нами впервые и показал, что более чем 50% пациентов с подагрой имеют умеренный/высокий/очень высокий развития СД2. Это было больше, чем в аналогичном исследовании Л.В. Кондратьевой и соавт., обследовавших 418 пациентов с ревматоидным артритом (РА) сопоставимого возраста (медиана — 54 года), большинство

из которых были женщинами (86%), где таких пациентов было 40% [19]. Частота несбалансированного питания как фактора риска СД2 встречалась у каждого второго пациента с РА, хотя и реже, чем у пациентов с подагрой, тогда как число пациентов с избыточным весом при РА было меньшим.

Вполне объяснимо наличие высокой частоты ожирения (47,9%) и несбалансированного питания (77,5%) у обследованных нами пациентов, так как они являются не только факторами риска развития СД2, но также ГУ и подагры [20]. Адипоциты и макрофаги жировой ткани при ожирении способны продуцировать различные провоспалительные цитокины (фактор некроза опухоли альфа, интерлейкин-6 и другие) и поддерживать воспалительные реакции, а провоспалительные цитокины, в свою очередь, способствуют развитию инсулинорезистентности, снижая чувствительность адипоцитов к инсулину и замыкая порочный круг [21].

Что касается другого фактора риска СД2, низкой физической активности, выявленной у 73,6% наших пациентов, этому могло способствовать наличие хронического артрита, частых острых приступов артрита, наличие тофусов, то есть, собственно проявлений подагры [22]. Хотя конкретных рекомендаций по физической активности при подагре не разработано, она входит в перечень консервативных методов лечения и профилактики заболевания [2]. Имеются данные, что физическая активность на модели подагры у мышей, получавших упражнения низкой и умеренной интенсивности, по сравнению с животными, которые не выполняли упражнения, предотвращает острое воспаление за счет подавления Toll-подобных рецепторов на циркулирующих нейтрофилах, ингибирования сывороточного хемоаттрактанта нейтрофилов CXCL1 и снижения активности NF- κ B [23]. Кроме того, эпидемиологические исследования показывают, что регулярные физические упражнения обладают иммуномодулирующим эффектом, а в контексте ревматических заболеваний — противовоспалительным действием и способны улучшить общее состояние здоровья за счет снижения частоты сопутствующих заболеваний [24]. К тому же регулярная физическая активность способствует поддержанию нормального уровня глюкозы в крови и снижает риск возникновения СД2, при этом положительно влияя на показатели липидов, артериального давления, сердечно-сосудистые заболевания, смертность и качество жизни. Таким образом, этот модифицируемый, часто встречаемый у пациентов с подагрой фактор риска СД2 возможно и необходимо устранять.

Интересно, что популяционная частота в Российской Федерации как ожирения (29,7%) и несбалансированного питания (41,9%), так и низкой физической активности (38,8%) намного меньше, чем у обследованных нами пациентов с подагрой. По данным популяционного исследования Ю.А. Балановой и соавт., была выявлена гораздо меньшая, чем в нашем исследовании, частота и ожирения (29,7%), и несбалансированного питания (41,9%), и низкой физической активности (38,8%) при сопоставимом возрасте [25]. Эти различия могут быть одними из возможных причин высокой частоты встречаемости СД2 при подагре.

По нашим данным, СД2 развился не только у 33% пациентов с подагрой из группы умеренный/высокий/

очень высокий риск, но и 18% пациентов из группы низкого/слегка повышенного риска. То есть, возможно, что в генезе СД2 может иметь значение собственно подагра. Так, наличие высокого риска, что отчасти находит подтверждение в показанной нами ассоциации между выраженностью клинических проявлений подагры (наличие тофусов, частота приступов артрита, больший уровень МК сыворотки) и результатами стратификации по шкале FINDRISC.

Влияние уровня МК на углеводный обмен и риск развития СД2 обсуждается давно, однако имеющейся информации, чтобы говорить о ГУ как о независимом факторе риска категорично, недостаточно. Эксперименты показали, что повышение уровня МК с участием фруктозы может вызвать инсулинорезистентность (ИР), ключевой признак СД2 у крыс, а снижение уровня МК в сыворотке крови улучшает чувствительность к инсулину [26]. Взаимосвязь между ИР и ГУ в популяциях СД2 изучалась в ограниченном количестве исследований. Избыток МК приводит к увеличению продукции активных форм кислорода, что вызывает воспаление. Окислительный стресс может повлиять на экспрессию гена инсулина, вызывая снижение секреции инсулина [27]. Анализ 1983 пациентов с впервые диагностированным СД2 позволил изучить связь между уровнем МК плазмы и ИР. Выявлено, что более высокие уровни МК в плазме были связаны с более высокими уровнями ИР. Однако ассоциации не были подтверждены анализом генетических инструментальных переменных, основанным на концепции менделевской рандомизации [6].

Предполагается, что способствовать увеличению риска СД2 может не только и даже не столько ГУ, но и окислительный стресс, связанный с активностью ксантиноксидазы — фермента, катализирующего окисление гипоксантина до ксантина, а затем до МК. Помимо своей роли в производстве МК, ксантиноксидаза также генерирует окислители, которые являются ключевыми игроками в процессе развития СД2 [28].

Возможно, что по аналогии с сердечно-сосудистыми заболеваниями наличие подагры в большей степени связано с риском СД2, чем асимптоматическая ГУ [29]. Так, согласно нашим данным, более 70% пациентов имели уровень СРБ ≥ 5 мг/л. При этом известно, что уровень СРБ независимо связан с развитием СД [30]. Тем не менее применение уратснижающей терапии в немногих исследованиях, в которых изучалась возможность снижения риска СД2 путем уменьшения сывороточного уровня МК, к желаемому результату в основном не привели [31].

Наконец, при расчете чувствительности и специфичности шкалы FINDRISC качество модели было оценено как среднее, что отличалось от данных некоторых других исследований в общей популяции, где качество модели было в основном хорошим, то есть определялась площадь под кривой 0,7 и более [13]. Тем не менее можно констатировать, что расчет по шкале позволяет довольно точно прогнозировать развитие СД2 у пациентов с подагрой. Причинами относительно невысокой точности прогнозирования может быть, во-первых, то, что для оценки AUC ROC выборка в несколько сотен объектов может быть недостаточной, во-вторых, шкала не учитывает уже обсужденные нами факторы, относящиеся собственно к подагре.

К ограничениям нашего исследования следует отнести факт включения в анализ пациентов, начиная с 18-летнего возраста, хотя применение шкалы FINDRISC целесообразно у лиц старше 45 лет. Тем не менее, учитывая, что пациентов в данной возрастной группе (19–23 года) в нашем исследовании было всего 5 (ни один из них не развил СД2), что не повлияло на конечные результаты, зато было максимально приближено к клинической практике. Несмотря на то что нами не был выдержан 10-летний срок наблюдения, а примененная шкала FINDRISC оценивает именно 10-летний риск развития СД2, даже в среднем за 6-летний период наблюдения более чем четверть пациентов достигли первичной конечной точки. В этой связи нами представляется обоснованной предварительная оценка валидности данной шкалы, тем более, что существуют веские аргументы в пользу как можно более раннего скрининга субъектов, которые подвержены повышенному риску диабета [32], таковыми, по данным исследований и наших данных, являются большая часть пациентов с подагрой. Кроме того, несмотря на возможности шкалы оценивать риск развития не только СД2, но и других нарушений углеводного обмена, в задачи данной части исследования нами были включены в анализ именно случаи выявленного СД2 у пациентов с подагрой, что, вероятно, занижает полученные результаты, однако является целью первого этапа исследования, результаты тестирования для выявления риска других нарушений углеводного обмена требуют дополнительной обработки.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно констатировать, что шкала FINDRISC позволяет довольно точно прогнозировать риск развития СД2 и может быть рекомендована к применению у пациентов с подагрой. Своевременное определение групп высокого риска развития СД2 позволит разработать меры первичной его профилактики. Также, по всей вероятности, у пациентов с подагрой следует рассматривать возможность влияния на развитие нарушений углеводного обмена факторов, непосредственно связанных с заболеванием (ГУ, хроническое микрокристаллическое воспаление). Не вызывает сомнений, что для оценки роли отдельных факторов риска развития СД2 у пациентов с подагрой необходимы дальнейшие исследования.

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. Желябина О.В., Чикина М.Н., Паневин Т.С. — сбор и обработка материала, анализ полученных данных, написание текста; Елисеев М.С. — концепция и дизайн исследования, написание текста. 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

- Чикина М.Н., Елисеев М.С., Желябина О.В. Практическое применение национальных клинических рекомендаций по лечению подагры (предварительные данные) // *Современная ревматология*. — 2020. — Т. 14. — №2. — С. 97–103. [Chikina MN, Eliseev MS, Zhelyabina OV. Practical application of national clinical guidelines for the management of gout (preliminary data). *Mod Rheumatol J*. 2020;14(2):97–103. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1996-7012-2020-2-97-103>
- Елисеев М.С. Обновленные рекомендации EULAR по лечению подагры. Комментарии к некоторым позициям // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — №6. — С. 600–609. [Eliseev MS. Updated EULAR guidelines for the management of gout. Comments on certain items. *Rheumatol Sci Pract*. 2017;55(6):600–609. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-600-609>
- Liu Q, Gamble G, Pickering K, et al. Prevalence and clinical factors associated with gout in patients with diabetes and prediabetes. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(4):757–759. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/ker384>
- Li C, Hsieh MC, Chang SJ. Metabolic syndrome, diabetes, and hyperuricemia. *Curr Opin Rheumatol*. 2013;25(2):210–216. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e32835d951e>
- Mauer M, Doria A. Uric Acid and Diabetic Nephropathy Risk. *Contrib Nephrol*. 2018;192:103–109. doi: <https://doi.org/10.1159/000484284>
- Hu X, Rong S, Wang Q, et al. Association between plasma uric acid and insulin resistance in type 2 diabetes: A Mendelian randomization analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;171:108542. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108542>
- Lv Q, Meng XF, He FF, et al. High serum uric acid and increased risk of type 2 diabetes: a systemic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2013;8(2):e56864. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056864>
- Sluijs I, Holmes MV, van der Schouw YT, et al. A Mendelian Randomization Study of Circulating Uric Acid and Type 2 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64(8):3028–3036. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0742>
- Borghesi C, Agabiti-Rosei E, Johnson RJ, et al. Hyperuricaemia and gout in cardiovascular, metabolic and kidney disease. *Eur J Intern Med*. 2020;80:1–11. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.07.006>
- Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. *Diabetes Care*. 2003;26(3):725–731. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.26.3.725>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. (9-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1S1 — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR, et al. Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov I.I., Shestakova M.V., Mayorov A.Yu. 9th edition. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(1S1):1–144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
- Jølle A, Midtjell K, Holmen J, et al. Validity of the FINDRISC as a prediction tool for diabetes in a contemporary Norwegian population: a 10-year follow-up of the HUNT study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2019;7(1):e000769. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-000769>
- Мустафина С.В., Рымар О.Д., Сазонова О.В., и др. Валидизация финской шкалы риска «FINDRISC» на европеоидной популяции Сибири // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 113–118. [Mustafina SV, Rymar OD, Sazonova OV, et al. Validation of the Finnish diabetes risk score (FINDRISC) for the Caucasian population of Siberia. *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):113–118. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM200418-10>
- Kaiser AB, Zhang N, Pluijm VW. Global Prevalence of Type 2 Diabetes over the Next Ten Years (2018–2028). *Diabetes*. 2018;67(S1). doi: <https://doi.org/10.2337/db18-202-LB>
- Zhu Y, Pandya BJ, Choi HK. Comorbidities of gout and hyperuricemia in the US general population: NHANES 2007–2008. *Am J Med*. 2012;125(7):679–687. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.09.033>
- Tung Y-C, Lee S-S, Tsai W-C, et al. Association Between Gout and Incident Type 2 Diabetes Mellitus: A Retrospective Cohort Study. *Am J Med*. 2016;129(11):1219.e17–1219.e25. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2016.06.041>

17. Zhao R, Wang Y, Fu T, et al. Gout and risk of diabetes mellitus: meta-analysis of observational studies. *Psychol Health Med*. 2020;25(8):917-930. doi: <https://doi.org/10.1080/13548506.2019.1707241>
18. Елисеев М.С., Барскова В.Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности // *Терапевтический архив*. — 2010. — Т. 82. — №5. — С. 50-54. [Eliseev MS, Barskova VG. Narusheniya uglevodnogo obmena pri podagre: chastota vyavleniya i klinicheskie osobennosti. *Terapevticheskii arkhiv*. 2010;82(5):50-54. (In Russ.)].
19. Кондратьева Л.В., Попкова Т.В., Насонов Е.Л. Оценка риска развития сахарного диабета 2-го типа у больных ревматоидным артритом с помощью шкалы FINDRISC // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — Т. 55. — №5. — С. 504-508. [Kondratyeva LV, Popkova TV, Nasonov EL. Type 2 diabetes mellitus risk assessment using FINDRISC in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Sci Pract*. 2017;55(5):504-508. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2017-504-508>
20. Singh JA, Reddy SG, Kundukulam J. Risk factors for gout and prevention: a systematic review of the literature. *Curr Opin Rheumatol*. 2011;23(2):192-202. doi: <https://doi.org/10.1097/BOR.0b013e3283438e13>
21. Wu H, Ballantyne CM. Metabolic Inflammation and Insulin Resistance in Obesity. *Circ Res*. 2020;126(11):1549-1564. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315896>
22. Елисеев М.С., Мукагова М.В., Глухова С.И. Связь клинических проявлений и коморбидных заболеваний с показателями качества жизни у больных подагрой // *Научно-практическая ревматология*. — 2015. — Т. 55. — №1. — С. 45-50. [Eliseev MS, Mukagova MV, Glukhova SI. Association of clinical manifestations and comorbidities with quality-of-life measures in patients with gout. *Rheumatol Sci Pract*. 2015;55(1):45-50. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14412/1995-4484-2015-45-50>
23. Jablonski K, Young NA, Henry C, et al. Physical activity prevents acute inflammation in a gout model by downregulation of TLR2 on circulating neutrophils as well as inhibition of serum CXCL1 and is associated with decreased pain and inflammation in gout patients. *PLoS One*. 2020;15(10):e0237520. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237520>
24. Benatti FB, Pedersen BK. Exercise as an anti-inflammatory therapy for rheumatic diseases—myokine regulation. *Nat Rev Rheumatol*. 2015;11(2):86-97. doi: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2014.193>
25. Баланова Ю.А., Концевая А.В., Шальнова С.А., и др. Распространенность поведенческих факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний в российской популяции по результатам исследования ЭССЕ-РФ // *Профилактическая медицина*. — 2014. — Т. 17. — №5. — С. 42-52. [Balanova YuA, Kontsevaya AV, Shal'nova SA et al. Rasprostranennost' povedencheskikh faktorov riska serdechno-sosudistykh zabolevanii v rossiiskoi populyatsii po rezul'tatam issledovaniya ESSE-RF. *Profilakticheskaya meditsina*. 2014;17(5):42-52. (In Russ.)].
26. Katsiki N, Papanas N, Fonseca VA, et al. Uric acid and diabetes: Is there a link? *Curr Pharm Des*. 2013;19(27):4930-4937. doi: <https://doi.org/10.2174/1381612811319270016>
27. Yu M-A, Sánchez-Lozada LG, Johnson RJ, Kang D-H. Oxidative stress with an activation of the renin-angiotensin system in human vascular endothelial cells as a novel mechanism of uric acid-induced endothelial dysfunction. *J Hypertens*. 2010;28(6):1234-1242. doi: <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e328337da1d>
28. Li X, Meng X, Gao X, et al. Elevated Serum Xanthine Oxidase Activity Is Associated With the Development of Type 2 Diabetes: A Prospective Cohort Study [published correction appears in *Diabetes Care*. 2019;42(3):494]. *Diabetes Care*. 2018;41(4):884-890. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1434>
29. Kuo CF, See LC, Luo SF, et al. Gout: an independent risk factor for all-cause and cardiovascular mortality. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(1):141-146. doi: <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kep364>
30. Mazidi M, Toth PP, Banach M. C-reactive Protein Is Associated With Prevalence of the Metabolic Syndrome, Hypertension, and Diabetes Mellitus in US Adults. *Angiology*. 2018;69(5):438-442. doi: <https://doi.org/10.1177/0003319717729288>
31. Slobodnick A, Toprover M, Greenberg J, et al. Allopurinol use and type 2 diabetes incidence among patients with gout: A VA retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(35):e21675. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021675>
32. American Diabetes Association. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S13-S27. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-S002>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Желябина Ольга Владимировна**, м.н.с. [Olga V. Zhelyabina, MD, junior research associate]; адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское ш., д. 34А [address: 34A Kashirskoe Shosse, 115522 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5394-7869>; eLibrary SPIN: 8038-6195; e-mail: olga-sheliabina@mail.ru

Елисеев Максим Сергеевич, к.м.н., ст.н.с. [Maxim S. Eliseev, MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1191-5831>; eLibrary SPIN: 2524-7320; e-mail: elicmax@rambler.ru

Чикина Мария Николаевна, м.н.с. [Mariya N. Chikina, MD, junior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8777-7597>; eLibrary SPIN: 3159-0586; e-mail: Maria.sorokvasha@yandex.ru

Паневин Тарас Сергеевич, к.м.н., н.с. [Taras S. Panevin, MD, PhD, research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5290-156X>; eLibrary SPIN: 7839-3145; e-mail: tarasel@list.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Желябина О.В., Елисеев М.С., Чикина М.Н., Паневин Т.С. Роль конечных продуктов гликирования в патогенезе диабетической нефропатии // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 521-528. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12804>

TO CITE THIS ARTICLE:

Zhelyabina OV, Eliseev MS, Chikina MN, Panevin TS. Assessment of the risk of developing type 2 diabetes mellitus in patients with gout based on the FINDRISC scale. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):521-528. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12804>

ПОКАЗАТЕЛИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ДЕТЕЙ ПОСЛЕ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕДУЛЛОБЛАСТОМЫ



© А.Л. Калинин^{1*}, Н.А. Стребкова¹, О.Г. Желудкова², М.А. Карева¹, Н.А. Мазеркина³, О.Б. Безлепкина¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Научно-практический центр специализированной медицинской помощи детям им. В.Ф. Войно-Ясенецкого, Москва

³Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Нарушения углеводного обмена являются частыми осложнениями после комплексного лечения онкологических заболеваний. Раннее выявление данных нарушений позволяет модифицировать образ жизни, при необходимости применить медикаментозную терапию и вовремя скорректировать выявленные изменения, что впоследствии приведет к снижению сердечно-сосудистых рисков, улучшению качества и увеличению продолжительности жизни этой группы пациентов.

ЦЕЛЬ. Выявить частоту встречаемости и определить оптимальные методы ранней диагностики нарушений углеводного обмена у детей после комплексного лечения медуллобластомы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Обследованы 97 пациентов (64 мальчика, 33 девочки) после комплексного лечения медуллобластомы (оперативное лечение, краниоспинальная лучевая терапия, химиотерапия). Медиана возраста на момент обследования составляла 11,2 (5,29–17,9) года. Средний срок динамического наблюдения после окончания всех видов лечения — 4,7 (0,59–11,94) года. На момент обследования все пациенты были скомпенсированы по гипотиреозу и гипокортицизму (при наличии), и никто не находился на терапии гормоном роста. Всем пациентам проведены стандартный оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) и определение уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Ни у одного пациента уровень базальной гликемии не превышал 5,5 ммоль/л. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ; гликемия на 120-й минуте $\geq 7,8$ ммоль/л и $< 11,09$ ммоль/л) выявлено у 10 из 97 пациентов (10,3%). У 7 пациентов с НТГ отмечалась инсулинорезистентность (по индексу MATSUDA), при этом у 1 из них индекс HOMA-IR был в норме. Только у одного пациента с НТГ отмечалось повышение уровня HbA_{1c} до 6,2%. Инсулинорезистентность (по индексу MATSUDA) имела у 30 пациентов, причем у 11 из них индекс HOMA-IR был в норме. Таким образом, 34 (35,1%) пациента из 97 имели нарушения углеводного обмена (НТГ и/или инсулинорезистентность). При этом уровень HbA_{1c} отражал нарушения только в одном случае, а базальный уровень гликемии не был информативен ни в одном случае.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Оценка базальных уровней гликемии и инсулина, а также HbA_{1c} недостаточна для исключения нарушений углеводного обмена у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы. Целесообразно проведение стандартного ОГТТ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: медуллобластома; ОГТТ; нарушения углеводного обмена; инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе

CARBOHYDRATE METABOLISM IN CHILDREN AFTER COMPLEX TREATMENT OF MEDULLOBLASTOMA

© Aleksey L. Kalinin¹, Natalia A. Strebkova¹, Olga G. Zheludkova², Maria A. Kareva¹, Nadezda A. Mazerkina³, Olga B. Bezlepina¹

¹National Medical Research Center for Endocrinology, Moscow

²V.F. Voyno-Yasensky Scientific and Practical Center of Specialized Medical Care for Children, Moscow

³National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko, Moscow

BACKGROUND: Disorders of carbohydrate metabolism are frequent complications after complex treatment of cancer. Early detection of these disorders allows to modify lifestyle, if necessary, apply drug therapy and correct the identified changes in time, which will subsequently lead to a decrease in cardiovascular risks, an improvement in the quality and an increase in the life expectancy of this group of patients.

AIM: To identify the frequency of occurrence and determine the optimal methods for early diagnosis of carbohydrate metabolism disorders in children after complex treatment of medulloblastoma.



MATERIALS AND METHODS: 97 patients (64 boys) were examined after complex treatment of medulloblastoma (surgical treatment, craniospinal radiation therapy [CSI], chemotherapy). The median age at the time of the survey was 11.2 (5.29 - 17.9) years. The average follow-up period after the end of all types of treatment is 4.7 (0.59 - 11.94) years. At the time of examination, all patients were compensated for hypothyroidism and hypocorticism (if any), and no one was on growth hormone therapy. All patients underwent a standard oral glucose tolerance test (OGTT) and determination of the level of glycated hemoglobin (HbA_{1c}).

RESULTS: None of the patients had a basal glycemic level higher than 5.5 mmol / L. Impaired glucose tolerance (glycemia at the 120th minute ≥ 7.8 mmol / L < 11.09 mmol / L) was detected in 10 out of 97 patients (10.3%). 7 patients with IGT had insulin resistance (according to MATSUDA index), while 1 of them had normal HOMA-IR index. Only one patient with IGT had an increase in the level of glycated hemoglobin up to 6.2%. Insulin resistance (using the MATSUDA index) was present in 30 patients, and 11 of them had a normal HOMA-IR index. Thus, 34 out of 97 patients (35.1%) had disorders of carbohydrate metabolism (IGT and / or insulin resistance). At the same time, the level of glycated hemoglobin reflected disturbances in only one case, and the basal level of glycemia was not informative in any case.

CONCLUSION: Assessment of basal levels of glycemia and insulin, as well as glycated hemoglobin, is insufficient to exclude disorders of carbohydrate metabolism in patients after complex treatment of medulloblastoma. It is advisable to carry out a standard OGTT.

KEYWORDS: medulloblastoma; OGTT; disorders of carbohydrate metabolism; insulin resistance; impaired glucose tolerance

Современные протоколы лечения солидных опухолей головного мозга у детей, самой распространенной из которых является медуллобластома, позволяют увеличить процент 5- и 10-летней выживаемости до 72 и 63% соответственно [1]. При этом одним из серьезных осложнений проведенной терапии является развитие ожирения, сахарного диабета (СД), метаболического синдрома [2, 3]. В свою очередь, наличие этих осложнений значительно увеличивает сердечно-сосудистые риски, преимущественно в отдаленные сроки наблюдения. В исследованиях ряда авторов сообщается о высокой частоте встречаемости указанных осложнений у пациентов, получавших лечение по поводу разных онкологических заболеваний, включая медуллобластому [4–6]. Однако данные о наблюдениях за детьми, получавшими химиолучевую терапию, в том числе по поводу медуллобластомы, крайне немногочисленны. В связи с этим представляется актуальным раннее выявление метаболических нарушений у детей после химиолучевой терапии по поводу солидных опухолей центральной нервной системы. Это может позволить снизить развитие сердечно-сосудистых рисков, улучшить качество и продолжительность жизни.

Для исключения нарушений углеводного обмена (нарушенная толерантность к глюкозе (НТГ) и СД2) в последней версии международных рекомендаций по лечению и наблюдению за детьми, подростками и молодыми взрослыми после лечения онкологических заболеваний [7] рекомендуется оценка уровня гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) и показателей базальной гликемии 1 раз в 2 года. Однако ряд исследователей считают определение только этих показателей зачастую недостаточным для выявления ранних нарушений углеводного обмена, поэтому необходимо проведение расширенного обследования, включающего оральный глюкозотолерантный тест (ОГТТ) [8, 9].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить чувствительность и специфичность определения уровней базальной глюкозы, инсулина и HbA_{1c} для выявления нарушений углеводного обмена

на (НТГ и инсулинорезистентности (ИР)) у детей после комплексного лечения медуллобластомы. Оценить необходимость проведения ОГТТ у данной группы пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Критерии включения:

1. дети до 18 лет после завершения комплексного лечения медуллобластомы (оперативное лечение, кра-ниоспинальная лучевая терапия (КСО) в полной или редуцированной дозе, химиотерапия);
2. отсутствие терапии гормоном роста на момент обследования.

Критерии исключения: рецидив основного заболевания на момент обследования.

В исследование были включены 97 пациентов (64 мальчика, 33 девочки) после комплексного лечения медуллобластомы.

Всем пациентам были проведены удаление опухоли, полихимиотерапия и лучевая терапия, включающая в себя прецизионное облучение ложа опухоли (54 Гр) в сочетании с КСО в полной — 36 Гр ($n=71$) или редуцированной дозе — 24 Гр ($n=26$).

Для оценки характера метаболических нарушений пациенты были разделены на 2 группы (в зависимости от SDS индекса массы тела (ИМТ)): 1-я группа ($n=77$) — пациенты с низкими и нормальными показателями SDS ИМТ и 2-я группа ($n=20$) — пациенты с избыточной массой тела и ожирением.

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное выборочное неконтролируемое исследование.

В исследование включались пациенты, находившиеся в Институте детской эндокринологии ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России в период с июля 2019 г. по февраль 2021 г.

Методы

Уровень глюкозы определялся на автоматическом анализаторе Architect c8000 (Abbott Laboratories).

Исследование уровня инсулина в сыворотке крови проводилось на автоматическом иммунохемилюминесцентном анализаторе Architect i2000sr (Abbott Laboratories). Единицы измерения — мкЕд/мл.

Всем пациентам проводился стандартный ОГТТ с оценкой уровня глюкозы и инсулина в базальной точке и через 30, 60, 90 и 120 мин после приема декстрозы из расчета 1,75 г на 1 кг массы тела ребенка (максимум 75 г).

В ходе ОГТТ при оценке уровня глюкозы плазмы нормальной считалась концентрация натощак $<6,1$ ммоль/л, на 120-й минуте — $<7,8$ ммоль/л. При гликемии от 7,8 до 11 ммоль/л диагностировалось нарушение толерантности к углеводам [10].

Уровень HbA_{1c} определяли с помощью ионообменной высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ).

ИР рассчитывалась по двум индексам.

MATSUDA:

$$10\,000/\sqrt{(ИРИО \times ГлО \times ИРИ_{ср} \times Гл_{ср})},$$

где ИРИ — иммунореактивный инсулин, мкЕд/мл; Гл — глюкоза, мг%; ИРИО и ГлО — инсулин и глюкоза сыворотки натощак; ИРИ_{ср} и Гл_{ср} — средние уровни инсулина и глюкозы при проведении стандартного ОГТТ. ИР считалось снижение данного индекса менее 4,3 [11].

HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance):

$$\text{уровень базального инсулина} \times \text{уровень базальной глюкозы} / 22,5.$$

За ИР принимался показатель более 2,5 [11].

Рост измерялся при помощи механического ростомера (Harper stadiometer Holtain Ltd, UK), с точностью до 0,1 см. Масса тела измерялась на электронных напольных весах, показатели представлены с точностью до 0,1 кг. ИМТ рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{масса тела (кг)} / \text{рост (м)}^2$.

Оценивался коэффициент стандартного отклонения ИМТ (SDS — Standart Deviation Score). При SDS ИМТ менее -2 диагностировался выраженный дефицит массы тела, нормальной массе тела соответствовал SDS ИМТ от -1,9 до +1,0. SDS ИМТ от +1,0 до +1,9 свидетельствовал об избыточной массе тела, и ожирение диагностировалось при SDS ИМТ более +2,0.

Оценка полового развития проводилась согласно классификации Tanner (1968).

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ Statistica (StatSoftInc., USA, version 10.0). Описание возраста и срока динамического наблюдения представлено в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Уровни глюкозы, инсулина, HbA_{1c} представлены в виде медианы с указанием минимального и максимального значений. Учитывая небольшой объем выборки, для определения значимости частоты возникновения нарушений углеводного обмена применялось сравнение частот точным тестом Фишера. С целью выявления возможных факторов развития нарушений

углеводного обмена применялся многофакторный регрессионный анализ. Для всех статистических методов значение $p < 0,05$ считалось статистически значимым.

Этическая экспертиза

Протокол исследования был одобрен на заседании локального этического комитета ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России (протокол №7 от 24.04.2019 г.). Законные представители всех пациентов подписывали добровольное информированное согласие перед включением в исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Были обследованы 97 пациентов (64 мальчика, 33 девочки) после комплексного лечения медуллобластомы. Медиана возраста на момент обследования составила 11,2 года (5,29–17,9). Срок динамического наблюдения (после окончания всех видов лечения) составил 4,7 года (0,59–11,94).

Подавляющее число детей (96 из 97) имели доказанный дефицит гормона роста, 63 пациента (64,9%) — дефицит гормонов щитовидной железы и 12 (12,4%) — гипокортицизм. На момент обследования все пациенты были компенсированы по гипотиреозу и гипокортицизму. Ни один пациент не получал терапию гормоном роста.

У всех пациентов базальный уровень гликемии не превышал 5,5 ммоль/л. Проведение ОГТТ выявило нарушение толерантности к глюкозе у 10 пациентов (10,3%), при этом только у 1 из них уровень HbA_{1c} был более 6% (6,2%). У 6 из 10 пациентов с НТГ имелась ИР по данным индексов MATSUDA и HOMA-IR и у 1 пациента — только по индексу MATSUDA.

Из 97 детей ИР, оцененная по индексу MATSUDA, имела у 30 пациентов (30,9%), при этом у 11 из них индекс HOMA-IR был в норме. В 1 случае отмечалось повышение индекса HOMA-IR при нормальном показателе индекса MATSUDA.

Таким образом, 34 (35,1%) пациента из 97 имели различные метаболические нарушения (4 ребенка имели НТГ без ИР, у 6 детей имелось НТГ в сочетании с ИР и у 24 пациентов имелась ИР без НТГ). При этом уровень HbA_{1c} отражал нарушения только в одном случае, а базальный уровень гликемии не был информативен ни в одном случае.

Нами проанализирована взаимосвязь между показателями метаболических нарушений (НТГ и/или ИР), сроками динамического наблюдения и возрастом проведения лучевой терапии. На рис. 1 представлены данные о взаимосвязи между длительностью динамического наблюдения и развитием метаболических нарушений.

Выявлена значимая зависимость между возникновением метаболических нарушений и увеличением длительности наблюдения, $p = 0,00013$.

Отмечалось более частое развитие нарушений углеводного обмена у пациентов, находившихся на разных стадиях полового развития (Tanner 2 и более) — 24,7% по сравнению с детьми без признаков полового созревания (10,3%), $p = 0,0052$.

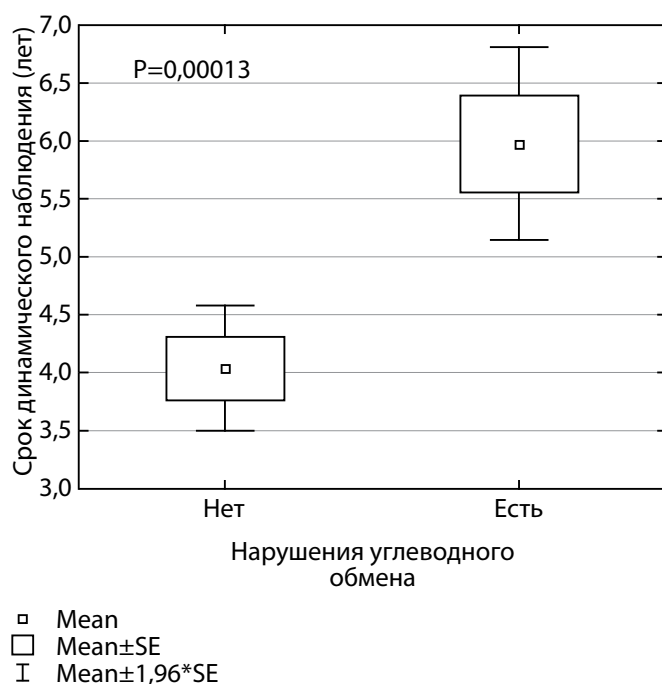


Рисунок 1. Взаимосвязь между длительностью динамического наблюдения и наличием нарушений углеводного обмена.

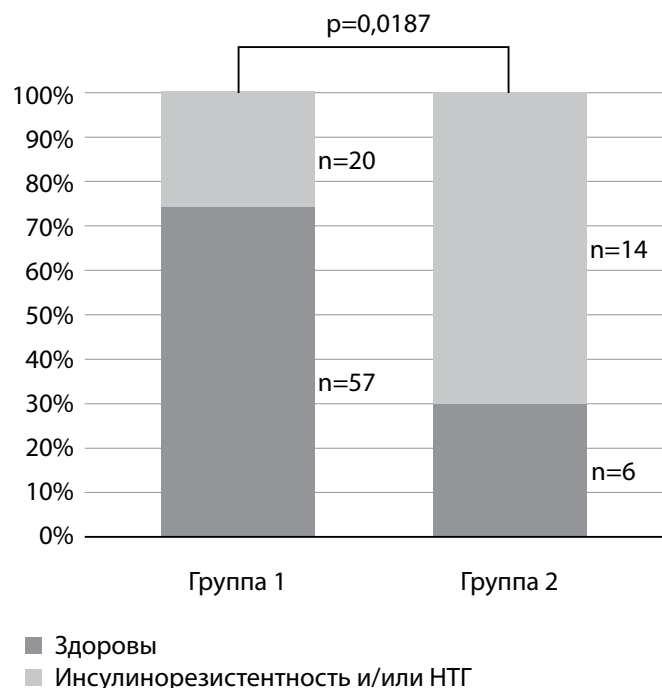


Рисунок 2. Частота нарушенной толерантности к глюкозе (НТГ) и/или инсулинорезистентности в зависимости от SDS индекса массы тела.

Не получено значимых различий в частоте нарушений углеводного обмена в зависимости от дозы лучевой терапии. У пациентов, получивших полную дозу КСО, метаболические нарушения отмечались в 33% случаев, то время как после редуцированной дозы — в 38%, $p=0,4$. Нарушения углеводного обмена с одинаковой частотой развивались как у девочек (39,3%), так и у мальчиков (48%), $p=0,3$.

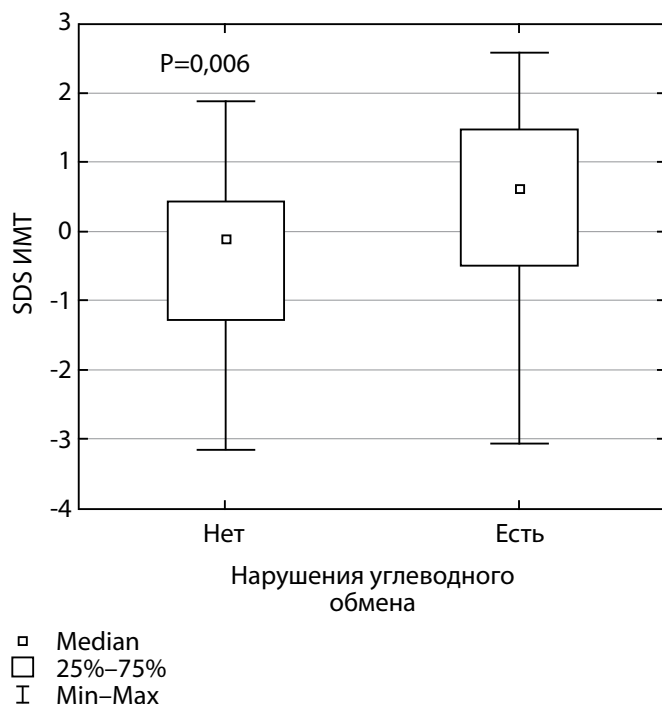


Рисунок 3. Взаимосвязь между наличием метаболических нарушений и SDS индекса массы тела (ИМТ).

При оценке ИМТ выявлено, что большинство детей (74,2%, $n=72$) имели нормальный SDS ИМТ, дефицит массы тела отмечен у 5 пациентов, 17 пациентов имели избыточную массу тела, у 3 детей наблюдалось ожирение. Пациенты с низким и нормальным SDS ИМТ объединены нами в группу 1, пациенты с избыточной массой тела и ожирением — в группу 2.

На рис. 2 представлена частота метаболических нарушений у детей после лечения медуллобластомы в зависимости от SDS ИМТ. У детей 2-й группы НТГ и/или ИР встречались достоверно чаще по сравнению с пациентами 1-й группы ($p=0,0187$).

Все 3 пациента с ожирением имели ИР, один из них — в сочетании с НТГ. Напротив, при дефиците веса лишь у одного из 5 пациентов отмечалась ИР.

Таким образом, отмечается значимо более частое развитие НТГ и/или ИР у пациентов, имеющих более высокие показатели SDS ИМТ ($p=0,006$; рис. 3). У пациентов 1-й группы эти нарушения имелись в 26% случаев, у детей с избыточной массой тела — в 64,7%, при ожирении — у всех детей.

Не выявлено значимых различий в уровнях HbA_{1c} у пациентов 1-й и 2-й групп. Уровень HbA_{1c} составлял 5,27% (от 4,1 до 6,2%) и 5,33% (от 5 до 5,7%) соответственно, $p=0,633$.

Сходные данные получены и в отношении показателей базальных уровней глюкозы: в 1-й группе этот показатель составлял 4,4 ммоль/л (от 2,8 до 5,4), во 2-й группе уровень базальной глюкозы был также 4,5 ммоль/л (от 3,7 до 5,0), $p=0,744$.

Нами проведена оценка наличия ИР по двум расчетным индексам: HOMA-IR, основанному на определении базальных уровней инсулина и глюкозы, и MATSUDA, основанному на определении средних значений инсулина и глюкозы по данным стандартного ОГТТ.

Таблица 1. Чувствительность и специфичность индекса HOMA-IR в качестве маркера инсулинорезистентности

MATSUDA	HOMA-IR		
	Да	Нет	Всего
Да	19	11	30
Нет	1	66	67
Всего	20	77	97
Чувствительность	63,3%		
Специфичность	98,5%		

Согласно полученным данным, диагностика ИР только на основании индекса HOMA-IR недостаточна (чувствительность индекса составила 63,3%; табл. 1).

Таким образом, для диагностики ИР у детей после комплексного лечения медулlobластомы в отдаленном периоде наиболее целесообразно проведение стандартного ОГТТ с расчетом индекса MATSUDA.

ОБСУЖДЕНИЕ

Пациенты, пролеченные по поводу злокачественных солидных опухолей головного мозга, в том числе медулlobластомы, в отдаленные сроки наблюдения сталкиваются с многочисленными проблемами. Наряду с возможностью рецидива основного заболевания и развития вторичных опухолей, у этой когорты пациентов часто наблюдаются такие метаболические нарушения, как ожирение, СД, метаболический синдром. В медицинской литературе последних лет имеется немало сообщений, касающихся различных аспектов метаболических нарушений у пациентов, пролеченных в детстве по поводу злокачественных новообразований центральной нервной системы. Зачастую эти изменения трактуются как отсроченные эффекты проведенной терапии, указывается на их запоздалую диагностику, приводящую к ухудшению состояния здоровья. В большинстве статей обсуждаются данные, полученные у взрослых пациентов, пролеченных в детстве. Относительно много публикаций, касающихся «молодых взрослых», т.е. возрастной группы 18–25 лет [2, 4, 8, 13, 14]. Публикаций, касающихся детей и подростков, не так много. При этом в большинстве источников в основном рассматриваются эндокринные нарушения (дефицит соматотропного, тиреотропного, адренокортикотропного гормонов и др.), их оценка и при необходимости — коррекция. Наряду с важностью своевременной и адекватной заместительной терапии по поводу эндокринных нарушений, нельзя недооценивать значение раннего выявления тех или иных нарушений метаболизма после перенесенного комплексного лечения, включающего химио- и лучевую терапию.

Результаты нашего исследования показали наличие высокого процента метаболических нарушений (НТГ и/или ИР) у детей после комплексного лечения медулlobластомы, особенно в отдаленном периоде. Среди наших 97 обследованных детей у 34 (35,1%) были выявлены НТГ и/или ИР. Наши данные согласу-

ются с результатами исследований других авторов и подтверждают наличие повышенных рисков нарушений углеводного обмена у пациентов, перенесших химио/лучевую терапию по поводу онкологического заболевания [7, 13, 14].

Согласно обновленной версии клинических рекомендаций группы детских онкологов по длительному катамнестическому наблюдению — Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines [15], с целью мониторингирования метаболических нарушений у данной категории пациентов рекомендовано исследование уровней базальной глюкозы и HbA_{1c} 1 раз в год.

По нашим данным и данным ряда авторов [8], определения только базальных показателей глюкозы и HbA_{1c} может оказаться недостаточно для выявления нарушений углеводного обмена. В нашем исследовании из 34 пациентов с НТГ и/или ИР только у одного ребенка уровень HbA_{1c} был повышен и составлял 6,2%. У всех остальных пациентов повышения уровней HbA_{1c} и/или базальной гликемии выше референсных значений не отмечалось. При этом средний срок динамического наблюдения в нашем исследовании составил 4,7 года, и не исключено, что при более длительных сроках катамнеза данные показатели будут иметь более высокую диагностическую значимость. Сходные данные были представлены в статье С. Wei и соавт. в 2016 г., где ОГТТ был проведен 35 пациентам, пролеченным по поводу лейкоза. По результатам ОГТТ у 6 пациентов был диагностирован СД и у 12 человек — НТГ. При этом уровень базальной гликемии ≥ 7 ммоль/л или уровень HbA_{1c} $\geq 6,5\%$ были зафиксированы только у 2 из 6 пациентов с СД. Из 12 пациентов с НТГ уровень базальной гликемии был выше 5,5 ммоль/л только у одного человека, и ни у одного из них уровень HbA_{1c} не превышал 6% [8].

Нами была проведена оценка чувствительности показателей индекса HOMA-IR для выявления ИР. Полученные данные свидетельствуют о недостаточной чувствительности этого индекса.

В настоящий момент главной причиной развития ИР принято считать влияние лучевой терапии, вследствие которой развиваются нарушение чувствительности мышечной ткани к инсулину, снижение количества мышечной ткани и увеличение подкожной жировой клетчатки за счет дефицита гормона роста и половых стероидов [4]. Нами не выявлено различий по частоте развития нарушений углеводного обмена у пациентов после полной и редуцированной дозы КСО.

Обращает на себя внимание тот факт, что у большинства наших пациентов с выявленным НТГ SDS IMT находился в пределах нормальных значений (8 из 10 случаев НТГ). Это указывает на необходимость проведения стандартного ОГТТ у детей независимо от ИМТ.

Отмечается увеличение частоты развития метаболических нарушений по мере увеличения срока динамического наблюдения. Эти данные подчеркивают необходимость более раннего начала проведения диагностических процедур (включая ОГТТ) в рамках катамнестического наблюдения данной категории пациентов. Раннее выявление метаболических нарушений позволяет своевременно проводить модификацию образа жизни, включая изменение принципов питания,

регулярные и адекватные физические нагрузки, при необходимости — медикаментозную терапию (препараты бигуанидов). Это позволят снизить риски развития в дальнейшем СД, метаболического синдрома и, соответственно, возникновения сердечно-сосудистых событий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Показатели HbA_{1c} и базального уровня гликемии являются недостаточно чувствительными маркерами для исключения нарушений углеводного обмена у детей после комплексного лечения медуллобластомы.

Учитывая недостаточную чувствительность индекса HOMA-IR по сравнению с индексом MATSUDA, целесообразно проведение стандартного ОГТТ для своевременного выявления нарушений углеводного обмена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование было проведено в рамках Госзадания № АААА-А20-120011790170-5 (Разработка программы реабилитации эндокринных и метаболических нарушений у детей после современных схем лечения злокачественных опухолей центральной нервной системы), бюджетных средств лечебно-профилактических учреждений.

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

Участие авторов. Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Карева М.А. — концепция и дизайн исследования; Калинин А.Л., Стребкова Н.А. — написание текста; Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Желудкова О.Г., Карева М.А. — сбор материала, анализ полученных данных; Мазеркина Н.А., Безлепкина О.Б., Карева М.А. — рецензия и одобрение рукописи к печати. Все авторы внесли значимый вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию до публикации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Ostrom QT, Gittleman H, Truitt G, et al. CBRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2011–2015. *Neuro-Oncol*. 2018;20(suppl_4):iv1–86.
- Siviero-Miachon AA, Spinola-Castro AM, Guerra-Junior G. Detection of metabolic syndrome features among childhood cancer survivors: A target to prevent disease. *Vasc Health Risk Manag*. 2008;4(4):825–836.
- Chemaitilly W, Sklar CA. Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. *Endocr Relat Cancer*. 2010;17(3):R141–59.
- Целовальникова Т.Ю., Павлова М.Г., Зилов А.В., и др. Метаболические нарушения у пациентов после комплексного лечения медуллобластомы и острого лимфобластного лейкоза // *Ожирение и метаболизм*. — 2015. — Т. 12. — №3. — С. 3–9. [Tseloval'nikova TYu, Pavlova MG, Zilov AV, et al. Metabolic disorders in medulloblastoma and acute lymphoblastic leukemia survivors. *Obesity and metabolism*. 2015;12(3):3–9. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/omet201533>
- Siviero-Miachon AA, Monteiro CM de C, Pires LV, et al. Early traits of metabolic syndrome in pediatric post-cancer survivors: outcomes in adolescents and young adults treated for childhood medulloblastoma. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2011;55(8):653–660. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302011000800022>
- Friedman DN, Tonorezos ES, Cohen P. Diabetes and Metabolic Syndrome in Survivors of Childhood Cancer. *Horm Res Paediatr*. 2019;91(2):118–127. doi: <https://doi.org/10.1159/000495698>
- Oeffinger KC, Hudson MM. Long-term Complications Following Childhood and Adolescent Cancer: Foundations for Providing Risk-based Health Care for Survivors. *CA Cancer J Clin*. 2004;54(4):208–236. doi: <https://doi.org/10.3322/canjclin.54.4.208>
- Wei C, Unsworth R, Davis N, et al. Survivors of childhood leukaemia treated with haematopoietic stem cell transplantation and total body irradiation should undergo screening for diabetes by oral glucose tolerance tests. *Diabet Med*. 2016;33(10):1347–1351. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13060>
- Wei C, Thyagarajan M, Hunt L, et al. Reduced beta-cell reserve and pancreatic volume in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia treated with bone marrow transplantation and total body irradiation. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2015;82(1):59–67. doi: <https://doi.org/10.1111/cen.12575>
- Петеркова В.А., Шестакова М.В., Безлепкина О.Б., и др. Сахарный диабет 1 типа у детей // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23(15). — С. 4–40. [Peterkova VA, Shestakova MV, Bezlepina OB, et al. Diabetes mellitus type 1 in childhood. *Diabetes mellitus*. 2020;23(15):4–40. (In Russ.). doi: <https://doi.org/10.14341/DM12504>
- Bomer I, Saure C, Caminiti C, et al. Comparison of energy expenditure, body composition, metabolic disorders, and energy intake between obese children with a history of craniopharyngioma and children with multifactorial obesity. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2015;28(11–12):1305–1312. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2015-0167>
- Takahara M, Katakami N, Kaneto H, et al. Distribution of the Matsuda index in Japanese healthy subjects. *J Diabetes Investig*. 2013;4(4):369–371. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12056>
- de Haas EC, Oosting SF, Lefrandt JD, Wolffenbuttel BH, Sleijfer DT, Gietema JA. The metabolic syndrome in cancer survivors. *Lancet Oncol*. 2010;11(2):193–203. doi: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(09\)70287-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(09)70287-6)
- Pluimakers VG, van Waas M, Neggers SJCM, van den Heuvel-Eibrink MM. Metabolic syndrome as cardiovascular risk factor in childhood cancer survivors. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019;133:129–141. doi: <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.10.010>
- Children's Oncology Group long-term follow-up guidelines. Available at: http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

*Калинин Алексей Леонидович, н.с. [Alexey L. Kalinin, MD, research associate]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4142-4355>; elibrary SPIN: 3543-7179; e-mail: kalinin.sh@gmail.com

Стребкова Наталья Анатольевна, к.м.н. [Natalia A. Strebkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2410-53-47>; eLibrary SPIN: 9897-4858; e-mail: strebkovanata@gmail.com

Желудкова Ольга Григорьевна, д.м.н., профессор [Olga G. Zheludkova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8607-3635>; eLibrary SPIN: 4850-7788; e-mail: clclud@mail.ru

Карева Мария Андреевна, д.м.н., в.н.с. [Maria A. Kareva, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-1320-6561>; eLibrary SPIN: 5089-0310; e-mail: i_marusya@mail.ru

Мазеркина Надежда Александровна, д.м.н. [Nadezhda A. Mazerkina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0428-0498>; eLibrary SPIN: 1012-2923; e-mail: nmazer@nsi.ru

Безлепкина Ольга Борисовна, д.м.н. [Olga B. Bezlepina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9621-5732>; eLibrary SPIN: 3884-0945; e-mail: olgabezlepina@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ

Калинин А.Л., Стребкова Н.А., Желудкова О.Г., Карева М.А., Мазеркина Н.А., Безлепкина О.Б. Показатели углеводного обмена у детей после комплексного лечения медуллобластомы // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 529-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12805>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kalinin AL, Strebkova NA, Zheludkova OG, Kareva MA, Mazerkina NA, Bezlepkin OB. Carbohydrate metabolism in children after complex treatment of medulloblastoma. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):529-535. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12805>

РЕЗУЛЬТАТЫ РАЗЛИЧНЫХ ВИДОВ КАРОТИДНОЙ ЭНДАРТЕКТОМИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА



© А.Н. Казанцев^{1*}, Р.А. Виноградов^{2,3}, М.А. Чернявский⁴, В.Н. Кравчук^{5,6}, Д.В. Шматов⁷, А.А. Сорокин⁷, А.А. Ерофеев⁸, В.А. Луценко⁹, Р.В. Султанов⁹, А.Р. Шаббаев¹⁰, И.М. Раджабов¹¹, Г.Ш. Багдавадзе⁶, Н.Э. Заркуа⁶, В.В. Матусевич², Е.Ф. Вайман¹², А.И. Солобуев¹², С.В. Артюхов¹, Р.Ю. Лидер¹², В.А. Порханов², Г.Г. Хубулава^{5,13}

¹Городская Александровская больница, Санкт-Петербург

²Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар

³Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар

⁴Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

⁵Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

⁶Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

⁷Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова, Санкт-Петербург

⁸Городская многопрофильная больница №2, Санкт-Петербург

⁹Кемеровская областная клиническая больница им. С.В. Беляева, Кемерово

¹⁰Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараш, Кемерово

¹¹Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко, Москва

¹²Кемеровский государственный медицинский университет, Кемерово

¹³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

ОБОСНОВАНИЕ. Сахарный диабет (СД) 2 типа является одним из важных маркеров развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий после каротидной эндартерэктомии (КЭЭ). Однако исследования по данному вопросу построены на небольших выборках больных и не учитывают вид операции как дополнительный фактор потенциально негативного влияния на течение послеоперационного периода.

ЦЕЛЬ. Анализ госпитальных и отдаленных результатов эверсионной и классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции биологической заплатой у пациентов с СД 2 типа (СД2) и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В данное многоцентровое ретроспективное исследование за период с января 2010 по декабрь 2020 гг. включен 5731 пациент. В зависимости от наличия/отсутствия СД2 и вида реализованной КЭЭ было сформировано 4 группы: 1-я группа — 12,2% (n=702) — пациенты с СД2 после эверсионной КЭЭ; 2-я группа — 55,0% (n=3153) — пациенты без СД2 после эверсионной КЭЭ; 3-я группа — 8,5% (n=484) — пациенты с СД2 после классической КЭЭ; 4-я группа — 24,3% (n=1392) — пациенты без СД2 после классической КЭЭ. Длительность послеоперационного наблюдения составила 78,6±39,2 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ. На отдаленном этапе наблюдения пациенты с СД2 после классической техники операции продемонстрировали наибольшие показатели всех вариантов осложнений: смерть (p<0,0001), инфаркт миокарда (p=0,011), ишемический инсульт (p<0,0001), рестеноз/окклюзия внутренних сонных артерий (ВСА) (p<0,0001), комбинированная конечная точка (p<0,0001). При этом вторую позицию по распространенности неблагоприятных событий заняла группа эверсионной КЭЭ с нарушением углеводного обмена. Такие обстоятельства демонстрируют, что имплантация заплаты сопровождается повышенным риском развития не только инфаркта миокарда, но и рестеноза зоны реконструкции, а также связанного с ним ишемического инсульта, что продемонстрировали наши результаты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с СД2 и КЭЭ в анамнезе подвержены повышенному риску развития ишемического инсульта на госпитальном этапе наблюдения и всех неблагоприятных кардиоваскулярных состояний (летальный исход, инфаркт миокарда, ишемический инсульт, рестеноз или окклюзия ВСА в зоне реконструкции) в отдаленном послеоперационном периоде.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: каротидная эндартерэктомия; сахарный диабет; классическая каротидная эндартерэктомия; эверсионная каротидная эндартерэктомия; рестеноз; заплатка; биологическая заплатка

RESULTS OF DIFFERENT KINDS OF CAROTID ENDARTERECTOMY IN PATIENTS WITH AND WITHOUT TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Anton N. Kazantsev^{1*}, Roman A. Vinogradov^{2,3}, Michael A. Chernyavsky⁴, Vyacheslav N. Kravchuk^{5,6}, Dmitriy V. Shmatov⁷, Andrey A. Sorokin⁷, Alexandr A. Erofeev⁸, Victor A. Lutsenko⁹, Roman V. Sultanov⁹, Amin R. Shabaev¹⁰, Islam M. Radjabov¹¹, Goderzi Sh. Bagdavadze⁶, Nonna E. Zarkua⁶, Vyacheslav V. Matusevich², Evgeniy F. Vaiman¹², Aleksey I. Solobuev¹², Sergey V. Artyukhov¹, Roman Yu. Lider¹², Vladimir A. Porkhanov², Gennadiy G. Khubulava^{5,13}

¹City Alexandrovskaya Hospital, St. Petersburg, Russia

²Research Institute Regional Clinical Hospital No. 1 named. prof. S.V. Ochapovsky, Krasnodar, Russia

³Kuban State Medical University, Krasnodar, Russia

⁴National Medical Research Center named after V.A. Almazov, Saint Petersburg, Russia

⁵Military Medical Academy named after SM Kirov, Saint Petersburg, Russia

⁶North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russia

⁷Clinic of high medical technologies named after N.I. Pirogov, Saint Petersburg, Russia

⁸City Multidisciplinary Hospital No. 2, Saint Petersburg, Russia

⁹Kemerovo Regional Clinical Hospital named after S.V. Belyaeva, Kemerovo, Russia

¹⁰Kemerovo Regional Clinical Cardiological Dispensary named after acad. L.S. Barbarash, Kemerovo, Russia

¹¹Main Military Clinical Hospital named after acad. N.N. Burdenko, Moscow, Russia

¹²Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

¹³First Saint Petersburg State Medical University named after I.I. acad. I.P. Pavlova, Saint Petersburg, Russia

BACKGROUND: Type 2 diabetes mellitus (DM) is one of the important markers for the development of adverse cardiovascular events after carotid endarterectomy (CEE). However, studies on this issue are based on small sample of patients and do not take into account the type of surgery as an additional factor of potentially negative impact on the course of the postoperative period.

AIM: Analysis of hospital and long-term results of eversion and classical CEE with plastic surgery of the reconstruction zone with a biological patch in patients with type 2 diabetes and without it.

MATERIALS AND METHODS: In this multicenter retrospective study from January 2010 to December 2020. included 5731 patients. Depending on the presence / absence of type 2 diabetes and the type of implemented CEE, 4 groups were formed: group 1 — 12.2% (n = 702) — patients with type 2 diabetes and eversion CEE; Group 2 — 55.0% (n = 3153) patients without type 2 diabetes and eversion CEE; Group 3 — 8.5% (n = 484) patients with type 2 diabetes and classical CEE; Group 4 — 24.3% (n = 1392) patients without type 2 diabetes and classical CEE. The duration of postoperative follow-up was 78.6 ± 39.2 months.

RESULTS: At the long-term follow-up stage, patients with type 2 diabetes after the classical surgical technique demonstrated the highest rates of all types of complications: death ($p < 0.0001$), MI ($p = 0.011$), ischemic stroke ($p < 0.0001$), restenosis / occlusion of the ICA ($p < 0.0001$), combined end point ($p < 0.0001$). At the same time, the group of eversion CEE with impaired carbohydrate metabolism took the second position in terms of the prevalence of adverse events. These circumstances demonstrate that patch implantation is accompanied by an increased risk of developing not only myocardial infarction, but also restenosis of the reconstruction zone, as well as the associated ischemic stroke, which was demonstrated by our results.

CONCLUSION: Patients with type 2 diabetes and a history of CEE are at increased risk of ischemic stroke at the hospital stage of observation and all unfavorable cardiovascular conditions (death, myocardial infarction, ischemic stroke, restenosis or ICA occlusion in the reconstruction zone) in the long-term postoperative period.

KEYWORDS: carotid endarterectomy; diabetes mellitus; classical carotid endarterectomy; eversion carotid endarterectomy; restenosis; patch; biological patch

Сахарный диабет 2 типа (СД2) всегда играл одну из ключевых ролей в прогрессировании каротидного атеросклероза [1, 2]. Известно, что комбинация в виде нарушения углеводного обмена и стенозов экстракраниальных артерий диагностируется у каждого третьего пациента с мультифокальным атеросклерозом (МФА), повышая риск развития острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки (ОНМК/ТИА) до 74% [3–5]. Золотым стандартом хирургического лечения больных с гемодинамически значимыми стенозами внутренних сонных артерий (ВСА) является каротидная эндартерэктомия (КЭЭ) [6, 7]. Существует два наиболее распространенных варианта этой операции — классическая с пластикой зоны реконструкции заплатой и эверсионная [7, 8]. При классической КЭЭ производится продольная артериотомия общей сонной артерии с переходом на внутреннюю сонную артерию (ВСА). Затем открытым способом из просвета артерий удаляется атеросклеротическая бляшка. После этого производится пластика зоны

реконструкции заплатой (биологической, синтетической, аутовенозной) [7, 8].

Эверсионная КЭЭ чаще всего выполняется по одной из методик, наиболее распространенные из которых в разные годы описали А.В. Покровский, А.Н. Казанцев, Р.А. Виноградов и др. [6, 8]. Техника всегда начинается с отсечения ВСА от устья. Далее атеросклеротическая бляшка из просвета артерии удаляется путем ее выворачивания. После этого ВСА имплантируется на прежнее место [6, 8].

Выбор техники операции по данным действующих рекомендаций осуществляется оперирующим хирургом [1–5]. При этом СД2 не рассматривается как противопоказание для того или иного вида КЭЭ [1–5].

По мнению ряда авторов, СД2 является одним из важных маркеров развития неблагоприятных кардиоваскулярных событий после КЭЭ [9, 10]. В других работах доказан вклад данной патологии в формирование рестеноза ВСА [11, 12]. Однако все эти исследования построены на небольших выборках больных и не учитывают вид операции как дополнительный фактор потенциально негативного

влияния на течение послеоперационного периода. Само по себе наличие инородного материала — заплаты при классической КЭЭ — на фоне СД2, вероятно, может ассоциироваться с непредсказуемыми изменениями в зоне анастомоза с последующей активацией воспаления, гиперплазии неоинтимы, отторжением. Таким образом, является ли СД2 катализатором этих процессов при реализации различных видов КЭЭ, — остается неясным.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение госпитальных и отдаленных результатов эверсионной и классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой у пациентов с СД2 и без него.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. В данном исследовании приняло участие 13 учреждений: ГБУЗ «Городская Александровская больница», г. Санкт-Петербург; ГБУЗ «НИИ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского», г. Краснодар; Кафедра хирургии №1 ФПК и ППС Кубанского государственного медицинского университета, г. Краснодар; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова», г. Санкт-Петербург; ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова», г. Санкт-Петербург; Клиника высоких медицинских технологий им. Н.И. Пирогова СПбГУ, г. Санкт-Петербург; ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2», г. Санкт-Петербург; ГАУЗ КО «Кемеровская областная клиническая больница» им. С.В. Беляева, г. Кемерово; ГБУЗ Кемеровской области «Кемеровский областной клинический кардиологический диспансер им. акад. Л.С. Барбараш», г. Кемерово; ФГБУ «Главный военный клинический госпиталь им. акад. Н.Н. Бурденко» Министерства обороны Российской Федерации, г. Москва; ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Кемерово; Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург.

Время исследования. С января 2010 по декабрь 2020 гг.

Изучаемые популяции (одна или несколько)

В исследование включен 5731 пациент с гемодинамически значимыми стенозами ВСА. В зависимости от наличия/отсутствия СД2 и вида реализованной КЭЭ было сформировано 4 группы:

1-я группа — 12,2% (n=702) — пациенты с СД2 после эверсионной КЭЭ;

2-я группа — 55,0% (n=3153) — пациенты без СД2 после эверсионной КЭЭ;

3-я группа — 8,5% (n=484) — пациенты с СД2 после классической КЭЭ;

4-я группа — 24,3% (n=1392) — пациенты без СД2 после классической КЭЭ;

Критерии включения. Показания для КЭЭ согласно действующим рекомендациям.

Критерии исключения. Наличие СД2, установленного эндокринологом (в 1-й и 3-й группах); отсутствие патологии, лимитирующей наблюдение пациента в отдаленном периоде наблюдения (онкология и т.д.). Критерии исключения подразумевали показатели, не удовлетворяющие вышеизложенным пунктам включения.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции (или нескольких выборок из нескольких изучаемых популяций)

Выборка формировалась путем сплошного включения наблюдений.

Дизайн исследования

Настоящее исследование является многоцентровым наблюдательным динамическим ретроспективным четырехвыборочным сравнительным контролируемым нерандомизированным. Минимальный срок между началом и окончанием наблюдения участников исследования составил 5 мес. Максимальный срок между началом и окончанием наблюдения участников исследования составил 120 мес.

Методы

Выбор стратегии реваскуляризации осуществлялся мультидисциплинарным консилиумом, включающим сердечно-сосудистого хирурга, эндоваскулярного хирурга, нейрохирурга, кардиолога, невролога, анестезиолога, реаниматолога, эндокринолога. При выполнении классической КЭЭ использовалась заплатка из диэпоксипроцессированного ксеноперикарда.

Для определения глюкозы натощак исследовалась плазма венозной крови. Тяжесть коронарного атеросклероза рассчитывалась при помощи интерактивного калькулятора SYNTAX Score (www.syntaxscore.com). По тяжести поражения на основании данного калькулятора выделяется следующая градация: низкий уровень поражения (≤ 22 баллов), промежуточный (23–32 балла) и тяжелый (≥ 33 баллов). Визуализация стенозов ВСА производилась при помощи цветного дуплексного сканирования с последующей ангиографией (АГ) или мультиспиральной компьютерной томографией с АГ (МСКТ АГ). Выраженность поражения оценивалась по классификации NASCET (<https://www.openneuro.ru/doctors/cerebrovascular/carotid-stenoses>).

Компенсаторные возможности церебрального кровотока во время КЭЭ оценивались следующим образом. При уровне систолического артериального давления (САД) ≤ 160 мм рт.ст. выполнялось фармакологическое повышение артериального давления (АД) до 190/100 мм рт.ст. Затем внутривенно вводилось 5 тысяч ЕД гепарина, осуществлялось пережатие артерий. Производилось инвазивное измерение ретроградного давления во ВСА. При уровне АД менее 60% от системного применялся временный шунт (ВШ).

Под контрольными точками понималось развитие таких неблагоприятных кардиоваскулярных событий, как летальный исход, инфаркт миокарда (ИМ), ОНМК/ТИА, тромбоз в зоне реконструкции, кровотечение типа 3b и выше по шкале Bleeding Academic Research Consortium (BARC), комбинированная конечная точка (смерть + ОНМК/ТИА + ИМ). Визуализация зоны реконструкции

выполнялась посредством цветного дуплексного сканирования после операции. Длительность отдаленного периода составила $78,6 \pm 39,2$ мес. Информация о состоянии больных была получена путем телефонного анкетирования, вызова в клинику для прохождения скринингового обследования.

Статистический анализ

Определение типа распределения осуществлялось с помощью критерия Колмогорова–Смирнова. Сравнение групп проводили с применением критерия Краскела–Уоллиса и хи-квадрата Пирсона (χ^2). При сравнении качественных показателей групп по парам применялся критерий χ^2 с поправкой Йейтса. Графики выживаемости строились на основе анализа Каплана–Мейера. Сравнение графиков производилось при помощи Logrank test. Различия оценивались как значимые при $p < 0,05$. При наличии значимых различий между всеми группами ($p_{\text{общ}}$) указывались конкретные группы, между которыми также выявлялось $p < 0,05$. С целью выявления факторов риска развития осложнений была проведена бинарная логистическая регрессия с пошаговым включением и исключением предикторов (stepwise logistic regression). Результаты исследований обработаны при помощи пакета прикладных программ Graph Pad Prism (www.graphpad.com) и MedCalc 19.2.1 (www.medcalc.org).

Этическая экспертиза

Исследование выполнялось в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Все пациенты подписали согласие на реализованную стратегию лечения. Исследование не противоречит законам Российской Федерации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По клинико-anamnestическим показателям группы оказались не полностью сопоставимы. Ожидаемо больные СД2 были моложе, среди них чаще всего диагностировались хроническая почечная недостаточность, МФА, ожирение. Ввиду выраженной коморбидности показатель EuroSCORE II составил наибольшие значения именно в этой когорте пациентов (табл. 1).

По показателям эхокардиографии и коронарографии (с учетом, в том числе, резидуального SYNTAX score) группы были сопоставимы. По данным ангиографии каротидных артерий среди пациентов с СД2 чаще визуализировались двусторонние стенозы ВСА, нестабильная атеросклеротическая бляшка (табл. 2).

В госпитальном послеоперационном периоде пациенты были несопоставимы по показателю ОНМК/ТИА. Наибольшее количество ишемических инсультов было зафиксировано в группах эверсионной и классической КЭЭ среди больных с СД2. Такая тенденция привела к максимальным значениям комбинированной конечной точки в этих когортах (табл. 3).

На отдаленном этапе наблюдения пациенты с СД2 после классической техники операции продемонстрировали наибольшие показатели всех вариантов осложнений: смерть ($p < 0,0001$), ИМ ($p = 0,011$), ишемический инсульт

($p < 0,0001$), рестеноз/окклюзия ВСА ($p < 0,0001$), комбинированная конечная точка ($p < 0,0001$).

При этом вторую позицию по распространенности неблагоприятных событий заняла группа эверсионной КЭЭ с нарушением углеводного обмена (табл. 4). Однако следует отметить, что по частоте развития всех осложнений между классической КЭЭ без СД2 и эверсионной КЭЭ с СД2 статистических различий получено не было. Такие обстоятельства демонстрируют, что имплантация заплат, независимо от сопутствующих факторов, сопровождается повышенным риском развития не только ИМ, но и рестеноза, а также связанного с ним ишемического инсульта.

При анализе графиков выживаемости выявлена та же тенденция: группа классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой характеризуется наибольшими значениями всех видов осложнений (рис. 1–4). При этом только по показателю ИМ она сопоставима с результатами эверсионной техники. Такая особенность позволяет подтвердить заключение о том, что имплантация заплат сопряжена с более высокой вероятностью развития ассоциированных с ней состояний — рестеноза, ишемического инсульта, летального исхода. Дополнительно необходимо отметить, что в группах классической КЭЭ подавляющее количество ОНМК/ТИА было зафиксировано в первый год наблюдения, что связано с развитием ранних рестенозов зоны ВСА в зоне реконструкции.

По результатам бинарной логистической регрессии с пошаговым включением и исключением предикторов были выявлены следующие факторы риска: СД2, требующий терапии инсулином; билатеральные стенозы ВСА; реализация классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплатой (табл. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Сопоставление с другими публикациями

Первая статья в отечественной литературе, посвященная результатам КЭЭ при наличии СД, по данным электронной библиотеки elibrary.ru, была опубликована в 2008 г. А.И. Мешкаускене и соавт. [13]. На базе Вильнюсского университета (Литва) авторы проанализировали результаты операций 100 пациентов с СД и 607 — без него за период 1995–2005 гг. Было отмечено, что для больных с нарушением углеводного обмена более характерны молодой возраст ($p < 0,05$), ожирение ($p < 0,001$), билатеральные стенозы ВСА ($p < 0,01$), курение ($p < 0,001$) [13]. Среди них же чаще диагностировалось развитие ишемического инсульта и летального исхода в послеоперационном периоде (12% против 3,4%; $p < 0,001$) [13]. Взаимосвязь между ростом числа ОНМК/ТИА и уровнем гликемии более 8 ммоль/л была также отмечена и в исследовании М.М. Танамян и соавт. [14]. Результаты нашей работы также продемонстрировали, что на госпитальном этапе наблюдения, независимо от вида КЭЭ, у пациентов с СД2 возрастает частота развития ишемических инсультов. Однако объяснить причину такой отрицательной динамики одной лишь тяжестью коморбидного фона невозможно. Изучая патофизиологические механизмы большей склонности больных СД к формированию церебральной ишемии при пережатии ВСА, О.В. Каменская и соавт. пришли к интересным выводам [15].

Таблица 1. Клинико-анамнестические показатели и показатели углеводного обмена

Показатель	Эверсионная КЭЭ и СД2		Эверсионная КЭЭ без СД2		Классическая КЭЭ и СД2		Классическая КЭЭ без СД2		p
	n=702	%	n=3153	%	n=484	%	n=1392	%	
Возраст, n (%)	60,6±3,3		65,3±2,5		61,4±3,2		66,0±2,7		p _{общ.} : 0,074
Мужской пол, n (%)	518	73,8	2380	75,5	356	73,5	1041	74,8	p _{общ.} : 0,681
ПИКС, n (%)	113	16,1	532	16,9	79	16,3	233	16,7	p _{общ.} : 0,955
ЧКВ в анамнезе, n (%)	138	19,6	612	19,4	98	20,2	279	20,0	p _{общ.} : 0,923
КШ в анамнезе, n (%)	12	1,7	48	1,5	9	1,8	25	1,8	p _{общ.} : 0,884
ХПН, n (%)	52	7,4	83	2,6	34	7,0	31	2,2	p _{общ.} : <0,0001
									p ₁₋₂ : <0,0001 (ОШ 2,95; 95% ДИ 2,07–4,22)
									p ₁₋₄ : <0,0001 (ОШ 3,51; 95% ДИ 2,22–5,53)
									p ₂₋₃ : <0,0001 (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,23–0,53)
									p ₃₋₄ : <0,0001 (ОШ 3,31; 95% ДИ 2,01–5,46)
МФА (субклинический), n (%)	276	39,3	945	29,9	187	38,6	395	28,4	p _{общ.} : <0,0001
									p ₁₋₂ : <0,0001 (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,27–1,79)
									p ₁₋₄ : <0,0001 (ОШ 1,63; 95% ДИ 1,35–1,98)
									p ₂₋₃ : 0,0002 (ОШ 0,67; 95% ДИ 0,55–0,82)
									p ₃₋₄ : <0,0001 (ОШ 1,58; 95% ДИ 1,27–1,97)
ХОБЛ, n (%)	5	0,7	27	0,8	4	0,8	9	0,6	p _{общ.} : 0,891
ОНМК/ТИА в анамнезе, n (%)	463	65,9	2141	67,9	332	68,6	945	67,9	p _{общ.} : 0,742
Ожирение, n (%)	473	67,4	1823	57,8	318	65,7	765	54,9	p _{общ.} : <0,0001
									p ₁₋₂ : <0,0001 (ОШ 1,5; 95% ДИ 1,26–1,79)
									p ₁₋₄ : <0,0001 (ОШ 1,69; 95% ДИ 1,4–2,04)
									p ₂₋₃ : 0,001 (ОШ 0,71; 95% ДИ 0,58–0,87)
									p ₃₋₄ : <0,0001 (ОШ 1,57; 95% ДИ 1,26–1,94)
ИМТ, M±m, кг/м²	30,5±5,1		27,4±2,5		31,2±1,8		27,7±2,8		p _{общ.} : 0,001
									p ₁₋₂ : 0,001
									p ₁₋₄ : 0,053
									p ₂₋₃ : 0,022
									p ₃₋₄ : 0,002
Показатели углеводного обмена до операции									
Глюкоза натощак, M±m, ммоль/л	8,43±1,62		4,1±1,31		8,22±1,74		4,0±1,23		p _{общ.} : 0,001
									p ₁₋₂ : 0,003
									p ₁₋₄ : 0,001
									p ₂₋₃ : 0,001
									p ₃₋₄ : 0,002

* — При наличии значимых различий между всеми группами (p_{общ.}) указывались конкретные группы, между которыми также выявлялось p<0,05 (p₁₋₂, p₁₋₃ и т.д.).

Примечание: ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких; ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; КШ — коронарное шунтирование.

Таблица 2. Результаты инструментальных методов визуализации, периперационные показатели

Показатель	Эверсионная КЭЭ и СД 2 типа		Эверсионная КЭЭ без СД2		Классическая КЭЭ и СД2		Классическая КЭЭ без СД2		p
	n=702	%	n=3153	%	n=484	%	n=1392	%	
Эхокардиография									
ФВ ЛЖ, M±m, %		58,6±4,8		59,5±4,7		58,8±5,3		58,3±5,0	p _{общ.*} : >0,9999
Аневризма ЛЖ, n (%)	2	0,28	4	0,12	1	0,2	2	0,14	p _{общ.*} : 0,793
ДЛА ср., M±m, мм рт.ст.	19,1±4,0		19,6±5,1		20,1±5,3		20,0±4,0		p _{общ.*} : >0,9999
Коронарография									
SYNTAX score (в том числе резидуальный), M±m	11,9±3,2		10,6±2,8		14,3±3,4		13,7±3,1		p _{общ.*} : >0,9999
Ангиография БЦА									
Двустороннее поражение ВСА (более 60%), n (%)	254	36,2	735	23,3	189	39,0	315	22,6	p _{общ.*} : <0,0001
									p ₁₋₂ *: <0,0001 (ОШ 1,86; 95% ДИ 1,56–2,22)
									p ₁₋₄ *: <0,0001 (ОШ 1,93; 95% ДИ 1,58–2,36)
									p ₂₋₃ *: <0,0001 (ОШ 0,47; 95% ДИ 0,38–0,57)
									p ₃₋₄ *: <0,0001 (ОШ 2,19; 95% ДИ 1,75–2,73)
Нестабильная АСБ, n (%)	126	17,9	436	13,8	115	23,7	218	15,6	p _{общ.*} : <0,0001
									p ₁₋₂ *: 0,006 (ОШ 1,36; 95% ДИ 1,09–1,69)
									p ₁₋₃ *: 0,011 (ОШ 0,70; 95% ДИ 0,52–0,93)
									p ₂₋₃ *: <0,0001 (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,4–0,64)
									p ₃₋₄ *: <0,0001 (ОШ 1,67; 95% ДИ 1,3–2,16)
ВСА слева, M±m, %	74,9±8,1		78,4±8,2		76,9±7,2		77,3±8,3		p _{общ.*} : >0,9999
ВСА справа, M±m, %	77,5±8,1		76,4±7,9		79,1±6,9		78,6±6,6		p _{общ.*} : >0,9999
Периоперационные показатели									
Время пережатия ВСА, M±m, минут	27,1±8,1		26,0±8,1		28,1±7,3		27,9±7,4		p _{общ.*} : >0,9999
Применение временного шунта, n (%)	0	0	0	0	34	7,02	167	11,9	p _{общ.*} : <0,0001
									p ₁₋₃ *: <0,0001 (ОШ 0,009; 95% ДИ 0,0005–0,15)
									p ₁₋₄ *: <0,0001 (ОШ 0,005; 95% ДИ 0,0003–0,08)
									p ₂₋₃ *: <0,0001 (ОШ 0,002; 95% ДИ 0,0001–0,03)
									p ₂₋₄ *: <0,0001 (ОШ 0,001; 95% ДИ 7,215–005–9,019)
									p ₃₋₄ *: 0,003 (ОШ 0,55; 95% ДИ 0,37–0,81)

* — При наличии значимых различий между всеми группами (p_{общ.}) указывались конкретные группы, между которыми также выявлялось p<0,05 (p₁₋₂, p₁₋₃ и т.д.).

Примечание: ВСА — внутренняя сонная артерия; КЭЭ — каротидная эндартерэктомия; ФВ — фракция выброса; ЛЖ — левый желудочек; ДЛА — давление в легочной артерии; ВСА — внутренняя сонная артерия; АСБ — атеросклеротическая бляшка.

Таблица 3. Осложнения в госпитальном периоде наблюдения

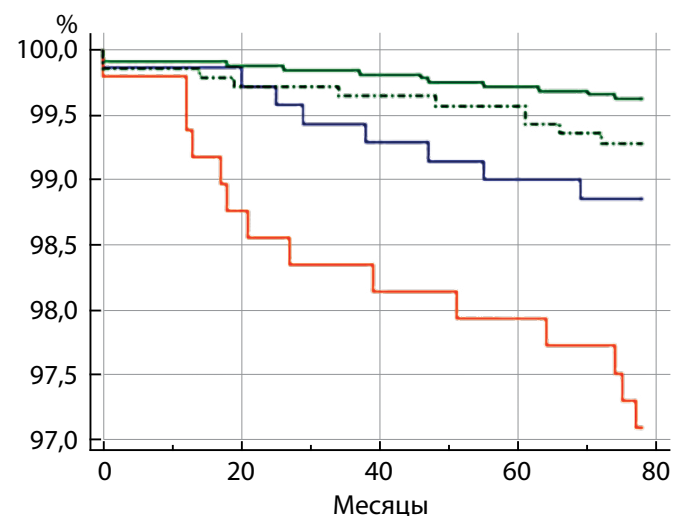
Показатель	Эверсионная КЭЭ и СД2		Эверсионная КЭЭ без СД2		Классическая КЭЭ и СД2		Классическая КЭЭ без СД2		p
	n=702	%	n=3153	%	n=484	%	n=1392	%	
Смерть, n (%)	1	0,14	3	0,09	1	0,2	2	0,14	p _{общ.} : 0,923
ИМ, n (%)	2	0,28	2	0,06	0	0	2	0,14	p _{общ.} : 0,33
ОНМК/ТИА, n (%)	4	0,56	2	0,06	5	1,03	1	0,07	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : 0,011 (ОШ 9,02; 95% ДИ 1,65–49,41) p ₂₋₃ : <0,0001 (ОШ 0,06; 95% ДИ 0,01–0,31) p ₃₋₄ : 0,005 (ОШ 14,52; 95% ДИ 1,69–124,7)
Кровотечение типа 3b и выше по шкале BARC, n (%)	1	0,14	2	0,06	1	0,2	1	0,07	p _{общ.} : 0,73
Комбинированная конечная точка (летальный исход + ИМ + ОНМК/ТИА), n (%)	7	0,99	7	0,22	6	1,23	5	0,35	p _{общ.} : 0,0012 p ₁₋₂ : 0,006 (ОШ 4,52; 95% ДИ 1,58–12,95) p ₂₋₃ : 0,002 (ОШ 0,17; 95% ДИ 0,05–0,52)

* — При наличии значимых различий между всеми группами (p_{общ.}) указывались конкретные группы, между которыми также выявлялось p<0,05 (p₁₋₂, p₁₋₃ и т.д.).
Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИМ — инфаркт миокарда.

Таблица 4. Осложнения в отдаленном периоде наблюдения

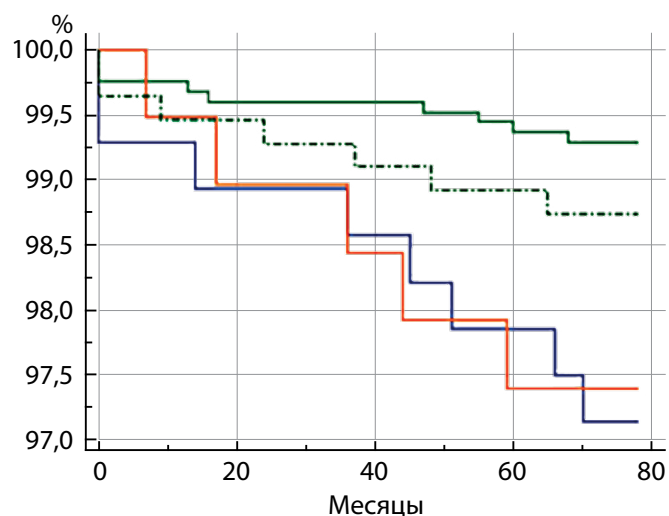
Показатель	Эверсионная КЭЭ и СД2		Эверсионная КЭЭ без СД2		Классическая КЭЭ и СД2		Классическая КЭЭ без СД2		p
	n=702	%	n=3153	%	n=484	%	n=1392	%	
Смерть, n (%)	7	0,99	9	0,28	13	2,68	8	0,57	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : 0,011 (ОШ 3,51; 95% ДИ 1,30–9,35) p ₁₋₃ : 0,042 (ОШ 0,36; 95% ДИ 0,14–0,92) p ₂₋₃ : <0,0001 (ОШ 0,1; 95% ДИ 0,04–0,24) p ₃₋₄ : 0,0004 (ОШ 4,77; 95% ДИ 1,96–11,59)
ИМ, n (%)	6	0,85	7	0,22	5	1,03	5	0,35	p _{общ.} : 0,011 p ₁₋₂ : 0,021 (ОШ 3,87; 95% ДИ 1,29–11,57) p ₂₋₃ : 0,012 (ОШ 0,21; 95% ДИ 0,06–0,67)
ОНМК/ТИА, n (%)	11	1,56	7	0,22	21	4,33	12	0,86	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 (ОШ 7,15; 95% ДИ 2,76–18,53) p ₁₋₃ : 0,006 (ОШ 0,35; 95% ДИ 0,16–0,73) p ₂₋₃ : <0,0001 (ОШ 0,04; 95% ДИ 0,02–0,11) p ₂₋₄ : 0,004 (ОШ 0,25; 95% ДИ 0,10–0,65) p ₃₋₄ : <0,0001 (ОШ 5,21; 95% ДИ 2,54–10,69)
Рестеноз/окклюзия ВСА, n (%)	7	0,99	10	0,31	29	5,99	16	1,14	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : 0,031 (ОШ 3,16; 95% ДИ 1,2–8,34) p ₁₋₃ : <0,0001 (ОШ 0,15; 95% ДИ 0,06–0,36) p ₂₋₃ : <0,0001 (ОШ 0,04; 95% ДИ 0,02–0,1) p ₂₋₄ : 0,001 (ОШ 0,27; 95% ДИ 0,12–0,60) p ₃₋₄ : <0,0001 (ОШ 5,48; 95% ДИ 2,95–10,19)
Комбинированная конечная точка (летальный исход + ИМ + ОНМК/ТИА), n (%)	24	3,41	23	0,72	39	8,05	25	1,79	p _{общ.} : <0,0001 p ₁₋₂ : <0,0001 (ОШ 4,81; 95% ДИ 2,7–8,58) p ₁₋₃ : 0,0008 (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,23–0,68) p ₁₋₄ : 0,031 (ОШ 1,93; 95% ДИ 1,09–3,41) p ₂₋₃ : <0,0001 (ОШ 0,08; 95% ДИ 0,04–0,14) p ₂₋₄ : 0,002 (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,22–0,71) p ₃₋₄ : <0,0001 (ОШ 4,79; 95% ДИ 2,86–8,0)

* — При наличии значимых различий между всеми группами (p_{общ.}) указывались конкретные группы, между которыми также выявлялось p<0,05 (p₁₋₂, p₁₋₃ и т.д.).
Примечание: ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения; ТИА — транзиторная ишемическая атака; ИМ — инфаркт миокарда.



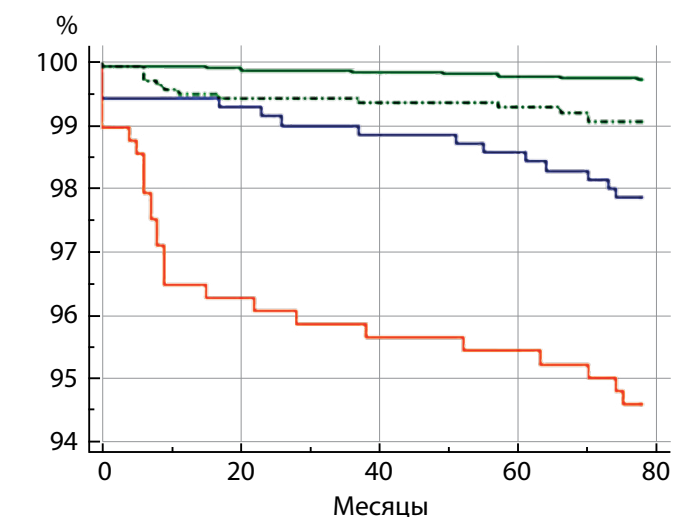
Группы
— 1
— 2
— 3
- - - 4

Количество пациентов в зоне риска					
Гр. 1	701	700	697	695	0
Гр. 2	3150	3149	3147	3144	0
Гр. 3	483	478	475	474	0
Гр. 4	1390	1388	1387	1386	0

Рисунок 1. Выживаемость, свободная от летального исхода ($p < 0,0001$).

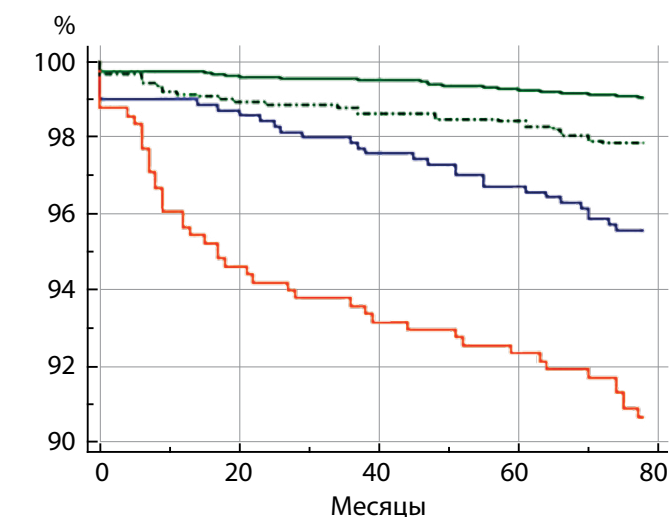
Группы
— 1
— 2
— 3
- - - 4

Количество пациентов в зоне риска					
Гр. 1	700	699	698	696	0
Гр. 2	3150	3148	3148	3145	0
Гр. 3	484	480	477	474	0
Гр. 4	1390	1389	1387	1386	0

Рисунок 2. Выживаемость, свободная от инфаркта миокарда ($p = 0,009$).

Группы
— 1
— 2
— 3
- - - 4

Количество пациентов в зоне риска					
Гр. 1	698	697	694	692	0
Гр. 2	3151	3149	3148	3146	0
Гр. 3	479	466	463	462	0
Гр. 4	1391	1384	1383	1382	0

Рисунок 3. Выживаемость, свободная от острого нарушения мозгового кровообращения/транзиторной ишемической атаки ($p < 0,0001$).

Группы
— 1
— 2
— 3
- - - 4

Количество пациентов в зоне риска					
Гр. 1	695	692	685	679	0
Гр. 2	3145	3140	3137	3129	0
Гр. 3	478	458	451	447	0
Гр. 4	1387	1377	1373	1370	0

Рисунок 4. Выживаемость, свободная от комбинированной конечной точки ($p < 0,0001$).

Таблица 5. Предикторы развития отдаленных осложнений в общей выборке больных

ОШ и 95% ДИ		
Переменная	ОШ	95% ДИ
СД2, требующий терапии инсулином	3,41	1,72–6,63
Билатеральные стенозы ВСА	3,61	1,82–7,58
Реализация классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплаты	2,23	1,02–5,88
Анализ ROC-кривой		
Площадь под ROC-кривой	0,659	
Стандартная ошибка	0,0328	
95% ДИ	2,623–3,811	

На основе анализа газового и электролитного состава крови авторы установили, что у этих пациентов отмечается возрастание экстракции кислорода из крови. Такая особенность свидетельствует о повышенных затратах резервов газотранспортной системы крови для адекватного обеспечения головного мозга [15]. В свою очередь, в условиях наличия двусторонних стенозов ВСА и удовлетворительных показателей ретроградного давления/церебральной оксиметрии на фоне пережатия артерий и отсутствия показаний для установки ВШ может развиться гипоксия с последующими необратимыми последствиями [15]. В итоге эти больные подвергаются КЭЭ с большим риском развития церебральных осложнений. Таким образом, учитывая полученные данные, показания для установки ВШ в условиях нарушения углеводного обмена и билатеральных стенозов ВСА нужно рассматривать более прецизионно.

Говоря об отдаленных результатах КЭЭ в зависимости от наличия/отсутствия СД2, единственная отечественная работа, посвященная этому вопросу, была проведена под руководством Ю.И. Казакова и соавт. Авторы сообщили, что в группе больных с СД2 кумулятивная выживаемость через 5 лет составила $54,2 \pm 7,2\%$ относительно контрольной группы — $86,1 \pm 4,3\%$; показатель свободы от рестеноза — $74,5 \pm 8,0\%$ против $92,3 \pm 7,3\%$ [16]. Было продемонстрировано, что предикторами летальных исходов являются возраст >65 лет, длительность СД >5 лет, уровень гликированного гемоглобина более $7,5\%$ [16].

В недавнем корейском исследовании авторы доказали, что высокий уровень гликемии, требующий терапии инсулином, сопряжен с ростом летальности в отдаленном послеоперационном периоде [17]. Эта закономерность объясняется в первую очередь тяжестью коморбидного фона, который сопровождает СД2, проявляющегося в формировании ангиопатии, поражении почек, сердца, печени и т.д. [17]. Таким образом, в своем исследовании авторы получили статистически значимые межгрупповые различия по показателям ОНМК ($p=0,006$) и комбинированной конечной точки ($p=0,04$), подтвердив, что СД2 является независимым фактором риска развития осложнений отдаленного периода [17].

A.B. Pothof и соавт. пришли к аналогичным выводам. Однако дизайн исследования несколько отличался. Пациенты были разделены на три группы: 1-я — без СД2; 2-я — с СД2, требующим инсулинотерапии; 3-я — с СД2, требующим приема оральных гипогликемических препаратов [18]. Авторы продемонстрировали, что в 30-дневном послеоперационном периоде в 1-й группе отмечает-

ся статистически меньшая частота развития показателя ОНМК+смерть относительно 2-й группы ($1,5\%$ против $3,4\%$; $p<0,001$) [18]. При этом значимых различий между 1-й и 3-й группами выявлено не было ввиду того, что пациенты с более мягким течением СД имеют более благоприятный коморбидный фон, что обеспечивает им сопоставимую стабильность послеоперационных результатов ($1,5\%$ против $2,1\%$; $p=0,1$) [18].

M.A. Hussain и соавт. провели крупный метаанализ 1241 исследования за период с 1946–2015 гг., посвященного госпитальным и отдаленным исходам КЭЭ в зависимости от наличия СД2 [19]. По результатам работы авторы пришли к выводам, что реваскуляризация у больных СД2 сопряжена с более высоким риском следующих исходов: периоперационный инсульт, госпитальная смерть, смерть в отдаленном периоде наблюдения [19]. Итоги нашего исследования согласуются с данными мировой литературы. В отдаленном периоде наблюдения у пациентов с СД2 статистически значимо возрастает число всех неблагоприятных кардиоваскулярных событий. Предикторами этих событий стали СД2, требующий терапии инсулином, билатеральные стенозы ВСА, реализация классической КЭЭ с пластикой зоны реконструкции заплаты. Тяжелое течение СД2 всегда сопровождается выраженным коморбидным фоном, дающим негативный прогноз продолжительности и качества жизни пациента. И бесспорно, что больной, нуждающийся в инсулинотерапии, чаще всего имеет большую длительность СД, сопряженную с сопутствующими этой патологии состояниями, относительно пациентов, принимающих оральную гипогликемическую терапию [14, 16–18]. Поэтому наличие данного фактора будет свидетельствовать о повышенном риске развития сердечно-сосудистых осложнений после реализованной реваскуляризации.

Другим важным идентификатором негативного прогноза стало формирование двусторонних стенозов ВСА. Такое состояние может отражать более агрессивное течение МФА с возможным включением в процесс коронарного и периферического русла [20]. Диффузное многососудистое поражение в литературе неоднократно рассматривалось как угрожающее состояние, даже несмотря на реализованную реваскуляризацию всех заинтересованных бассейнов [20]. А совокупное течение СД2 только усугубляет процесс развития рестенозов и прогрессирования атеросклероза с последующей окклюзией и/или тромбозом зоны реконструкции [12, 20].

Возвращаясь к генезу каротидного рестеноза, следует отметить, что этот процесс является мультитаргетным. В литературе неоднократно упоминалось, что мощный вклад в развитие потери просвета сосуда вносят как наследственность, так и особенности образа жизни, наличие метаболического синдрома [2, 3, 13]. Поэтому сопутствующее течение СД2 приводит к более раннему формированию рестеноза [12]. С другой стороны, применение заплат во время КЭЭ расширяет каротидную луковицу, провоцируя нарушение физических показателей гемодинамики в этой зоне [12]. Образование участков пристеночного застоя и турбулентного кровотока катализирует процесс гиперплазии неоинтимы, вызывая потерю просвета сосуда уже через полгода после реваскуляризации. На этом фоне СД2 только ускоряет негативный тренд, ведущий к необратимым изменениям с последующими нежелательными явлениями, что подтвердили данные нашей работы [12]. В группе больных СД2, которым реализовывалась классическая техника операции с пластикой зоны реконструкции заплатой, было идентифицировано наибольшее количество всех неблагоприятных кардиоваскулярных событий в отдаленном периоде наблюдения. Таким образом, данная техника операции является наименее предпочтительной в этой когорте пациентов.

Выводы

Необходимо отметить, что наша работа является первым крупным отечественным многоцентровым ретроспективным исследованием, посвященным результатам КЭЭ в зависимости от наличия/отсутствия СД2. Дефицит российских статей на эту тему демонстрирует низкий интерес сосудистых хирургов к влиянию нарушения углеводного обмена на непосредственные и отдаленные исходы реваскуляризации головного мозга. Таким образом, полученные нами результаты привлекут дополнительное внимание медицинского сообщества к проблеме долгосрочной курации и прецизионному ведению пациентов с СД2 и КЭЭ в анамнезе.

Ограничения исследования

Ретроспективный характер исследования. Отсутствие рандомизации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пациенты с СД2 и КЭЭ в анамнезе подвержены повышенному риску развития ишемического инсульта на госпитальном этапе наблюдения и неблагоприятных кардиоваскулярных состояний в отдаленном послеоперационном периоде. Классическая техника операции с пластикой зоны реконструкции биологической заплатой является наименее предпочтительной для больных с СД2 ввиду высокого риска рестеноза уже через 6 мес после реваскуляризации.

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. Казанцев А.Н. — концепция и дизайн, написание статьи; Виноградов Р.А. — анализ полученных данных; Чернявский М.А. — анализ полученных данных; Кравчук В.Н. — анализ полученных данных; Шматов Д.В. — анализ полученных данных; Сорокин А.А. — сбор и обработка материалов; Ерофеев А.А. — сбор и обработка материалов; Луценко В.А. — сбор и обработка материалов; Султанов Р.В. — сбор и обработка материалов; Шаббаев А.Р. — обзор литературы; Раджабов И.М. — сбор и обработка материалов; Багдавадзе Г.Ш. — сбор и обработка материалов; Заркуа Н.Э. — сбор и обработка материалов; Матусевич В.В. — сбор и обработка материалов; Вайман Е.Ф. — сбор и обработка материалов; Солобуев А.И. — сбор и обработка материалов; Артюхов С.В. — сбор и обработка материалов; Лидер Р.Ю. — сбор и обработка материалов; Порханов В.А. — концепция и дизайн; Хубулава Г.Г. — концепция и дизайн.

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. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., и др. Прогрессирование прецеребрального атеросклероза и предикторы ишемических осложнений у пациентов кардиохирургического профиля // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2020. — №7. — С. 31-38. [Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Progression of precerebral atherosclerosis and predictors of ischemic complications in patients with cardiac surgery. *Surgery*. 2020;7:31-38. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia202007131>
2. Грачева С.А., Клефтортова И.И., Шамхалова М.Ш. Распространенность сочетанного атеросклеротического поражения сосудов у больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2012. — Т. 15. — №1. — С. 49-55. [Gracheva SA, Klefortova II, Shamkhalova MSh. Prevalence of combined atherosclerotic vascular lesions in patients with diabetes mellitus. *Diabetes mellitus*. 2012;15(1):49-55. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5979>
3. Танащян М.М., Антонова К.В., Медведев Р.Б., и др. Симптомная и асимптомная ишемия головного мозга (по данным МРТ) у больных сахарным диабетом 2 типа после каротидной реваскуляризации // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №1. — С. 14-24. [Tanashyan MM, Antonova KV, Medvedev RB, et al. Symptomatic and asymptomatic cerebral ischemia (according to MRI data) in patients with type 2 diabetes mellitus after carotid revascularization. *Diabetes mellitus*. 2019;22(1):14-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9633>
4. Казанцев А.Н., Тарасов Р.С., Бурков Н.Н., и др. Госпитальные результаты чрескожного коронарного вмешательства и каротидной эндактерэктомии в гибридном и поэтапном режимах // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2019. — Т. 25. — №1. — С. 101-107. [Kazantsev AN, Tarasov RS, Burkov NN, et al. Hospital results of percutaneous coronary intervention and carotid endarterectomy in hybrid and staged modes. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(1):101-107. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33529/angio2019114>
5. Виноградов Р.А., Пыхтеев В.С., Мартиросова К.И., Лашевич К.А. Прогнозирование периоперационных осложнений при каротидной эндактерэктомии // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2018. — №1. — С. 82-85. [Vinogradov RA, Pykhteev VS, Martirosova KI, Lashevich KA. Prediction of perioperative complications in carotid endarterectomy. *Surgery*. 2018;(1):82-85. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2018182-85>

6. Казанцев А.Н., Черных К.П., Лидер Р.Ю., и др. Гломус-сберегающая каротидная эндартерэктомия по А.Н. Казанцеву. Госпитальные и среднеотдаленные результаты // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. — 2020. — Т. 24. — №3. — С. 70-79. [Kazantsev AN, Chernykh KP, Leader RY, et al. Glomus-sparing carotid endarterectomy according to AN Kazantsev. Hospital and mid-term results. *Circulatory pathology and cardiac surgery*. 2020;24(3):70-79. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21688/1681-3472-2020-3-70-79>
7. Гавриленко А.В., Куклин А.В., Аль-Юсеф Н.Н., и др. Метаанализ результатов эверсионной каротидной эндартерэктомии и эндартерэктомии с пластикой заплатой // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2020. — Т. 26. — №1. — С. 176-183. [Gavrilenko AV, Kuklin AV, Al-Yusef NN, et al. Meta-analysis of the results of eversion carotid endarterectomy and endarterectomy with plastic patch. *Angiology and vascular surgery*. 2020;26(1):176-183. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020121>
8. Казанцев А.Н., Черных К.П., Заркуа Н.Э., и др. Новый способ гломус-сберегающей каротидной эндартерэктомии по А.Н. Казанцеву: отсечение внутренней сонной артерии на площадке из наружной и общей сонной артерии // *Российский кардиологический журнал*. — 2020. — Т. 25. — №8. — С. 10-17. [Kazantsev AN, Chernykh KP, Zarkua NE, et al. A new method of glomus-sparing carotid endarterectomy according to AN Kazantsev: cutting off the internal carotid artery at the site from the external and common carotid artery. *Russian journal of cardiology*. 2020;25(8):10-17. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3851>
9. Шмырев В.И., Носенко Е.М., Романова М.С., и др. Клинические и ультразвуковые маркеры осложнений каротидной эндартерэктомии в послеоперационном периоде у больных с сосудистой мозговой недостаточностью // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. — 2015. — №2. — С. 13-24. [Shmyrev VI, Nosenko EM, Romanova MS, et al. Clinical and ultrasound markers of complications of carotid endarterectomy in the postoperative period in patients with cerebrovascular insufficiency. *Surgery*. 2015;2:13-24. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/hirurgia2015213-24>
10. Зыбин А.В., Покровский А.В., Тимина И.Е., и др. Оценка отдаленных результатов каротидной эндартерэктомии у пациентов на фоне терапии статинами // *Диагностическая и интервенционная радиология*. — 2018. — Т. 12. — №3. — С. 20-28. [Zybin AV, Pokrovsky AV, Timina IE, et al. Assessment of long-term results of carotid endarterectomy in patients treated with statins. *Diagnostic and interventional radiology*. 2018;12(3):20-28. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.25512/DIR.2018.12.3.02>
11. Казанцев А.Н., Бурков Н.Н., Борисов В.Г., и др. Компьютерное моделирование гемодинамических показателей в бифуркации сонных артерий после каротидной эндартерэктомии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2019. — Т. 25. — №3. — С. 107-112. [Kazantsev AN, Burkov NN, Borisov VG, et al. Computer modeling of hemodynamic parameters in the bifurcation of the carotid arteries after carotid endarterectomy. *Angiology and Vascular Surgery*. 2019;25(3):107-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019311>
12. Казанцев А.Н., Богомолова А.В., Бурков Н.Н., и др. Морфология рестеноза после классической каротидной эндартерэктомии с применением заплатки из диэпоксиобработанного ксеноперикарда // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2020. — Т. 13. — №1. — С. 68-71. [Kazantsev AN, Bogomolova AV, Burkov NN, et al. Morphology of restenosis after classical carotid endarterectomy using a patch made of diepoxy-treated xenopericardium. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2020;13(1):68-71. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/kardio202013011168>
13. Мешкаускаене А.И., Баркаускас Е.М., Гайгалайте В.Б. Взаимосвязь сахарного диабета с другими сердечно-сосудистыми факторами риска у больных стенозом внутренней сонной артерии // *Терапевтический архив*. — 2008. — Т. 80. — №1. — С. 49-52. [Meshkauskene AI, Barkauskas EM, Gaigalaite VB. The relationship of diabetes mellitus with other cardiovascular risk factors in patients with stenosis of the internal carotid artery. *Therapeutic archive*. 2008;80(1):49-52. (In Russ.)].
14. Танашян М.М., Скрылев С.И., Антонова К.В., Медведев Р.Б. Каротидная реваскуляризация у больных сахарным диабетом 2 типа. Значение хронической гипергликемии // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2017. — Т. 23. — №4. — С. 99-106. [Tanashyan MM, Skrylev SI, Antonova KV, Medvedev RB. Carotid revascularization in patients with type 2 diabetes mellitus. The value of chronic hyperglycemia. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23(4):99-106. (In Russ.)].
15. Каменская О.В., Левичева Е.Н., Логинова И.Ю., Карпенко А.А. Патологические аспекты энергетического обмена головного мозга при сочетании системного атеросклероза и сахарного диабета 2-го типа // *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия*. — 2012. — Т. 5. — №1. — С. 60-63. [Kamenskaya OV, Levicheva EN, Loginova IYu, Karpenko AA. Pathophysiological aspects of the energy metabolism of the brain in the combination of systemic atherosclerosis and type 2 diabetes mellitus. *Cardiology and cardiovascular surgery*. 2012;5(1):60-63. (In Russ.)].
16. Казаков Ю.И., Касьяненко А.П., Соколова Н.Ю., и др. Отдаленные результаты каротидной эндартерэктомии у больных с сахарным диабетом II типа // *Ангиология и сосудистая хирургия*. — 2017. — Т. 23. — №2. — С. 98-106. [Kazakov Yul, Kasianenko AP, Sokolova NYu, et al. Long-term results of carotid endarterectomy in patients with type II diabetes mellitus. *Angiology and vascular surgery*. 2017;23(2):98-106. (In Russ.)].
17. Jeong MJ, Kwon H, Jung CH, et al. Comparison of outcomes after carotid endarterectomy between type 2 diabetic and non-diabetic patients with significant carotid stenosis. *Cardiovasc Diabetol*. 2019;18(1):41. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-019-0848-7>
18. Pothof AB, O'Donnell TFX, Swerdlow NJ, et al. Risk of insulin-dependent diabetes mellitus in patients undergoing carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*. 2019;69(3):814-823. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2018.05.250>
19. Назаренко М.С., Марков А.В., Королева Ю.А., и др. Идентификация дифференциально метилированных генов, потенциально связанных с атеросклерозом у человека // *Российский кардиологический журнал*. — 2017. — Т. 22. — №10. — С. 42-48. [Nazarenko MS, Markov AV, Koroleva YuA, et al. Identification of differentially methylated genes potentially associated with atherosclerosis in humans. *Russian journal of cardiology*. 2017;22(10):42-48. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2017-10-42-48>
20. Тарасов Р.С., Казанцев А.Н., Иванов С.В., и др. Хирургическое лечение мультифокального атеросклероза: патология коронарного и брахиоцефального бассейнов и предикторы развития ранних неблагоприятных событий // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. — 2017. — Т. 16. — №4. — С. 37-44. [Tarasov RS, Kazantsev AN, Ivanov SV, et al. Surgical treatment of multifocal atherosclerosis: pathology of the coronary and brachiocephalic basins and predictors of early adverse events. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2017;16(4):37-44. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2017-4-37-44>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Казанцев Антон Николаевич**, сердечно-сосудистый хирург [Anton N. Kazantsev, cardiovascular surgeon]; адрес: Россия, 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности, д. 4 [address: 4 Avenue of Solidarity, 193312 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1115-609X>; eLibrary SPIN: 8396-1845; e-mail: dr.antonio.kazantsev@mail.ru

Виноградов Роман Александрович, д.м.н., доцент [Roman A. Vinogradov, MD, PhD, Associate Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9421-586X>; eLibrary SPIN: 7211-3229; e-mail: viromal@mail.ru

Чернявский Михаил Александрович, д.м.н., гл.н.с. [Michael A. Chernyavsky, MD, PhD, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1214-0150>; eLibrary SPIN: 5009-7818; e-mail: machern@mail.ru

Кравчук Вячеслав Николаевич, д.м.н., профессор [Vyacheslav N. Kravchuk, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6337-104X>; eLibrary SPIN: 4227-2846; e-mail: kravchuk9@yandex.ru

Шматов Дмитрий Викторович, д.м.н., профессор [Dmitriy V. Shmatov, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1296-8161>; eLibrary SPIN: 4242-2812; e-mail: dv.shmatov@gmail.com

Сорокин Андрей Александрович, сердечно-сосудистый хирург [Andrey A. Sorokin, cardiovascular surgeon];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0493-4209>; eLibrary SPIN: 3463-1021; e-mail: sorokin@gmail.com

Ерофеев Александр Алексеевич, к.м.н., зам. главного врача по хирургии, полковник медицинской службы [Alexandr A. Erofeev, Ph.D., Deputy Chief Physician for Surgery, Colonel of the Medical Service];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3814-9831>; eLibrary SPIN: 4321-2821; e-mail: arofeev1963@gmail.com

Луценко Виктор Анатольевич, к.м.н., сердечно-сосудистый хирург [Victor A. Lutsenko, MD, PhD, cardiovascular surgeon]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3188-2790>; eLibrary SPIN: 4251-2281; e-mail: aaapppmmmo00@gmail.com

Султанов Роман Владимирович, к.м.н. [Roman V. Sultanov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2888-1797>; eLibrary SPIN: 1382-1295; e-mail: aaapppmmmo00@gmail.com

Шабаетв Амин Рашитович, сердечно-сосудистый хирург [Amin R. Shabaev, cardiovascular surgeon];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9734-8462>; eLibrary SPIN: 6119-0504; e-mail: neirohirurgi@yandex.ru

Раджабов Ислам Магомедович, зав. отделением сосудистой хирургии [Islam M. Radjabov, Head department of vascular surgery]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7915-1615>; eLibrary SPIN: 2075-2131; e-mail: aaapppmmmo00@rambler.ru

Багдавадзе Годерзи Шотаевич, ординатор [Goderzi Sh. Bagdavadze, clinical resident];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5970-6209>; eLibrary SPIN: 2801-9655; e-mail: gud_777@bk.ru

Заркуа Нонна Энриковна, д.м.н., доцент [Nonna E. Zarkua, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7457-3149>; eLibrary SPIN: 1319-2534; e-mail: tatazarkua@mail.ru

Матусевич Вячеслав Викторович, сердечно-сосудистый хирург [Vyacheslav V. Matusevich, cardiovascular surgeon];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9461-2726>; eLibrary SPIN: 1139-0513; e-mail: dr.matusevich@mail.ru

Вайман Евгений Федорович, к.м.н., доцент [Evgeniy F. Vaiman, MD, PhD, Associate Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5784-5029>; eLibrary SPIN: 3124-0413; e-mail: evgeny1962@mail.ru

Солобуев Алексей Игоревич, ассистент кафедры [Aleksey I. Solobuev, assistant of the department];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2832-662X>; eLibrary SPIN: 2859-1096; e-mail: aaapppmmmo00@rambler.ru

Артюхов Сергей Викторович, к.м.н. [Sergey V. Artyukhov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8249-3790>; eLibrary SPIN: 1894-6265; e-mail: art_serg@mail.ru

Лидер Роман Юрьевич, студент [Roman Yu. Lider, student]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3844-2715>; eLibrary SPIN: 3723-4648; e-mail: aaapppmmmo00@rambler.ru

Порханов Владимир Алексеевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Vladimir A. Porkhanov, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0572-1395>; eLibrary SPIN: 2446-5933; e-mail: viromal@mail.ru

Хубулава Геннадий Григорьевич, д.м.н., профессор, академик РАН [Gennadiy G. Khubulava, MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9242-994>; eLibrary SPIN: 1007-8730; e-mail: viromal@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Казанцев А.Н., Виноградов Р.А., Чернявский М.А., Кравчук В.Н., Шматов Д.В., Сорокин А.А., Ерофеев А.А., Луценко В.А., Султанов Р.В., Шабаетв А.Р., Раджабов И.М., Багдавадзе Г.Ш., Заркуа Н.Э., Матусевич В.В., Вайман Е.Ф., Солобуев А.И., Артюхов С.В., Лидер Р.Ю., Порханов В.А., Хубулава Г.Г. Прогнозирование ремиссии сахарного диабета 2 типа после выполнения бариатрической операции // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 536-547. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12722>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kazantsev AN, Vinogradov RA, Chernyavsky MA, Kravchuk VN, Shmatov DV, Sorokin AA, Erofeev AA, Lutsenko VA, Sultanov RV, Shabaev AR, Radjabov IM, Bagdavadze GSh, Zarkua NE, Matusevich VV, Vaiman EF, Solobuev AI, Artyukhov SV, Lider RYu, Porkhanov VA, Khubulava GG. Results of different kinds of carotid endarterectomy in patients with and without type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):536-547. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12722>

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 органопroteкции / 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 клинико-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 гипопиза, 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.

PLANTAR PRESSURE DISTRIBUTION PROFILE OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS WITH DIABETIC FOOT SYNDROME: A HOSPITAL-BASED OBSERVATIONAL STUDY



© Hrishikesh Y Korada¹, Esha Arora¹, Sharath K Rao², Manjunath H Hande³, Sahana Shetty⁴, G Arun Maiya^{1*}

¹Centre for Diabetic Foot Care and Research, Department of Physiotherapy, Kasturba Hospital, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India.

²Department of Orthopedics, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India.

³Comprehensive Geriatric Clinic, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India.

⁴Department of Endocrinology, Kasturba Medical College, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India

INTRODUCTION: The prevalence of diabetic foot syndrome is increasing in the Indian population. It is a triad of neurological, vascular, and biomechanical changes due to long term diabetes mellitus (DM). Altered plantar pressure distribution is a risk factor for developing diabetic foot ulcers. The purpose of this study is to evaluate the altered plantar pressure distribution in diabetic peripheral neuropathy individuals with peripheral vascular disease in comparison with diabetic peripheral neuropathy and non-diabetic neuropathy. Therefore, the objective of the study is to evaluate the plantar pressure distribution and parameters in type 2 DM (T2DM) with diabetic foot syndrome.

METHODS: In this study, 60 participants with T2DM were recruited in either one of the three groups: 20 Diabetic non-neuropathy (DNN), 20 Diabetic peripheral neuropathy (DPN), and 20 Diabetic peripheral neuropathy with the peripheral arterial disease (DNPAD). Then we compared the plantar pressure parameters like maximum plantar pressure, pressure-time integral, fore foot-hind foot ratio, and total contact area were measured using a WinTrack plantar pressure system.

RESULTS: The diabetic peripheral neuropathy with peripheral vascular disease group shown a significant difference in all the plantar pressure parameters measured in comparison with the diabetic peripheral neuropathy group. There was increased Maximum plantar pressure, pressure-time integral and forefoot hindfoot ratio, and reduced total contact area of the foot ($p < 0.05$).

CONCLUSION: For patients, with combined peripheral neuropathy and peripheral vascular disease have increased plantar pressure distribution, are at higher risks of developing neuro-ischemic foot, which further leads to diabetic foot ulcers.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: plantar pressures; dynamic gait analysis; type 2 diabetes mellitus; diabetic foot

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПОДОШВЕННОГО ДАВЛЕНИЯ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2 ТИПА С СИНДРОМОМ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ: КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЕРВАЦИОННОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

© H.Y. Korada¹, E. Arora¹, S.K. Rao², M.H. Hande³, S. Shetty⁴, G.A. Maiya^{1*}

¹Центр исследований и ухода за диабетической стопой, отделение физиотерапии, больница Кастурба, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия

²Отделение ортопедии, Медицинский колледж Кастурба, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия

³Гериатрическая клиника, Медицинский колледж Кастурба, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия

⁴Отделение эндокринологии, Медицинский колледж Кастурба, Академия высшего образования Манипала, Манипал, Индия

ВВЕДЕНИЕ. Распространенность синдрома диабетической стопы среди населения Индии увеличивается. Синдром диабетической стопы — это триада неврологических, сосудистых и биомеханических изменений, вызванных длительным сахарным диабетом (СД). Изменение распределения давления подошвы является фактором риска развития язв диабетической стопы.

ЦЕЛЬ. Оценить распределение и параметры подошвенного давления при СД 2 типа (СД2) с синдромом диабетической стопы.

МЕТОДЫ. В этом исследовании приняли участие 60 пациентов с СД2. Всего было выделено 3 группы пациентов: 20 пациентов без диабетической нейропатии, 20 с диабетической дистальной нейропатией без поражения сосудов и 20 с диабетической дистальной нейропатией с поражением периферических артерий. Затем мы сравнили параметры подошвенного давления, такие как максимальное подошвенное давление, интеграл давления и времени и общую площадь контакта, которые были измерены с использованием системы подошвенного давления WinTrack.



РЕЗУЛЬТАТЫ. Группа диабетической дистальной нейропатии с поражением периферических сосудов показала значительную разницу во всех измеренных параметрах подошвенного давления по сравнению с группой диабетической дистальной нейропатии без поражения сосудов. Было увеличено максимальное подошвенное давление, интегральное давление-время, а также уменьшена общая площадь контакта стопы ($p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Пациенты с дистальной нейропатией и поражением периферических сосудов имеют повышенное распределение подошвенного давления, подвержены более высокому риску развития нейроишемического поражения, что в дальнейшем приводит к язвам стопы.

KEYWORDS: подошвенное давление; динамический анализ походки; сахарный диабет 2 типа; синдром диабетической стопы

INTRODUCTION

Diabetic foot syndrome (DFS) is defined as a group of syndromes, including neuropathy, ischemia, and infection leading to tissue breakdown and subsequent amputation. This is responsible for the significant number of hospital admissions for diabetic individuals resulting in increased health care costs and poor quality of life status¹. It is a triad of vascular, neurological, and musculoskeletal impairments of the foot. DFS is one of the most common complications of diabetes and is associated with a higher degree of morbidity and mortality². The international working group for the diabetic foot (IWGDF) risk stratification category system categorized the DFS into four categories based on the characteristics of risk of developing foot ulcers^{3,4,5}, as shown below. (Table 1)

Among the various pathophysiological causes, the most frequent complication consists of diabetic peripheral neuropathy (DPN), vascular insufficiencies like peripheral arterial disease (PAD), foot deformity, and abnormal joint mobility⁶. These factors can affect plantar pressure distribution in the feet of individuals with diabetes. It has been predicted that approximately 15% of individuals with DFS develop a lower limb complication in their lifetime^{7,8}. DPN is the most severe and intractable microvascular complication of diabetes mellitus. It involves the somatic sensory and motor nerves, as well as the autonomic nerves, especially of the lower limb⁹. In India, the prevalence of diabetic foot syndrome in type 2 diabetes mellitus (T2DM) ranges from 30.2% to 52.8%^{10,11}. Peripheral arterial disease is likewise accountable for the development of diabetic foot syndrome. It is also a macrovascular complication in which an insufficient supply of blood to the lower extremity is seen, which leads to poor quality of life in individuals with T2DM. The symptom of PAD includes cramping pain or discomfort at the calf region while walking, which in other terms, is defined as intermittent claudication, which restricts mobility. Globally, the prevalence of PAD in T2DM was found to be 12%, and in India, it is around 8.52%¹².

Several studies have reported improvements in peak pressure and pressure-time integrals in diabetic subjects, but none have explored these variations between diabetics without neuropathy and neuropathic and peripheral artery disease participants^{13,14,15}. As the prevalence is increasing, most of the clinical practice is restricted to either neurological or vascular parameters. In diabetic foot syndrome, early changes in musculoskeletal, neurological, and vascular leads to altered biomechanics, which is a strong predictor of diabetic foot ulcers. Hence, there is a need for detailed biomechanical evaluation focusing on kinetics and kinematics like plantar pressure parameters in T2DM with DFS.

AIM

Aim of the present study is to evaluate the plantar pressure distribution and parameters in type 2 diabetes mellitus with diabetic foot syndrome.

METHODS

Research Design and Setting

This cross-sectional observational study design was conducted, and participants were recruited from a tertiary health care center in Karnataka, India. A total of 60 participants were recruited for the study utilizing a comprehensive diabetic foot evaluation sheet which includes neurological, vascular, and musculoskeletal components. It was three groups in our study: Diabetic non-neuropathy (DNN) (n=20); Diabetic neuropathy without the peripheral arterial disease (DPN) (n=20), and Diabetic neuropathy with the peripheral arterial disease (DNPAD) (n=20).

Ethics Approval

After the approval from the institutional ethics committee (IEC 169/2019), the study was initiated. Detailed information about the study was given in the patient information sheet and informed consent was obtained from all the participants.

Table 1. The Working Group for the Diabetic Foot (WGDF) 2019 Risk Stratification System

Category	Ulcer risk	Characteristics
0	Very low	No LOPS and No PAD
1	Low	LOPS or PAD
2	Moderate	LOPS + PAD, or LOPS + foot deformity or PAD + foot deformity
3	High	LOPS or PAD, and one or more of the following: - History of a foot ulcer (or) Lower-extremity amputation (or) End-stage renal disease

Notes: LOPS — loss of protective sensation, PAD — peripheral artery disease

Conformity Criteria

Diabetic peripheral neuropathy was identified in the presence of 1) monofilament 10g, absent in one or more sites, 2) vibration perception threshold (VPT) more than 20V, and 3) Absence of Ankle reflexes. The peripheral arterial disease was identified by 1) presence of claudication pain in lower limb while walking in less than 5 min, 2) Ankle-brachial index (ABI) less than 0.90. Exclusion criteria include any orthopedic, visual, neurological, or other disability that could affect gait and stance, including current pain, fracture, active or history of ulceration or amputation of the toes.

Procedure

Peripheral arterial pressure measurement: The participants were made to rest for 15 min on a couch and the procedure was explained to them. The dominant side of the participant was taken for the examination. A blood pressure cuff was tied to the participant's lower limb and the pressures were recorded from the posterior tibialis artery with the help of a Doppler (Hadeco smartdop 30EX, 2017). After this, the cuff was tied to the upper limb and systolic pressure was recorded from the brachial artery and ABI was obtained¹².

Plantar pressure parameters were measured on the WinTrack pressure plate (Medicapture France SAS,

Balma, France). Maximum plantar pressure (MPP), Pressure-Time integral (PTI), Forefoot-Hind foot ratio (FHR), and Total contact area (TCA) were measured, and data were analyzed using WinTrack software (Medicapture France SAS, Balma, France). Initially, three trials were conducted for participants to walk at an average pace on the pressure plate platform¹¹.

Statistical Analysis

EZR was used for descriptive statistics. The demographics and the plantar pressure parameters are reported as mean $\pm$ SD. The mean difference between the groups was shown in percentage change. One-way ANOVA was conducted to measure the level of significance.

RESULTS

The demographic characteristics of the three study groups are shown in Table 2. We have observed statistically significant differences in MPP, PTI, and FHR, and TCA between the three groups of subjects matched with age. DNPAD group showed significantly higher MPP, PTI, and FHR and lowered TCA in comparison to DPN and DNN groups with $p < 0.05$. Table 3, Table 4.

Table 2. Demographics characteristics of study groups

	DNN	DPN	DNPAD
N	20	20	20
Age (Years)	58.1 $\pm$ 8.9	61.3 $\pm$ 8.5	64.2 $\pm$ 8.2
Gender (Male/Female)	9/6	8/7	10/5
Body weight (kg)	64.1 $\pm$ 11.6	71.8 $\pm$ 12.1	67.8 $\pm$ 9.5
Height (cm)	159.7 $\pm$ 12.06	165.7 $\pm$ 8.7	161.9 $\pm$ 12.6
BMI (kg/m ²)	25.4 $\pm$ 3.4	26.7 $\pm$ 3.9	26.1 $\pm$ 2.67
Diabetes mellitus (years)	7.4 $\pm$ 2.7	12.4 $\pm$ 5.6	13.6 $\pm$ 4.3
HbA _{1c} (%)	6.7 $\pm$ 1.4	7.2 $\pm$ 1.5	7.6 $\pm$ 1.8
VPT, V	6.3 $\pm$ 2.92	28.3 $\pm$ 5.4	31.6 $\pm$ 6.7
Brachial artery (mmHg)	121.06 $\pm$ 14.07	128.4 $\pm$ 21.1	131.6 $\pm$ 19.9
ABI	1.06 $\pm$ 0.12	1.08 $\pm$ 0.10	0.74 $\pm$ 0.09

Notes: VPT — vibration perception threshold, ABI — ankle-brachial index

Table 3. Plantar pressure parameters of all study groups

	DNN	DPN	DNPAD	p-value
Maximum plantar pressure (KPa)	333.1 $\pm$ 56.6	410.2 $\pm$ 52.5	476.3 $\pm$ 76.6	<0.05*
Pressure-Time integral (KPa*s)	107.7 $\pm$ 15.8	126.1 $\pm$ 19.1	150.1 $\pm$ 27	<0.05*
Forefoot-Hind foot ratio	0.94 $\pm$ 0.24	1.26 $\pm$ 0.23	2.02 $\pm$ 0.18	<0.05*
Total contact area (cm ²)	133.2 $\pm$ 11.7	106.3 $\pm$ 8.5	86.5 $\pm$ 6.8	<0.05*

Table 4. Mean difference change between the groups

	DNN - DPN	DPN - DNPAD	DNN - DNPAD	p-value
Maximum plantar pressure (kPa)	20.74%	14.91%	35.38%	<0.05*
Pressure-Time integral (kPa*s)	15.71%	17.37%	32.89%	<0.004*
Forefoot-Hind foot ratio	29.1%	46.3%	72.9%	<0.03*
Total contact area (cm ²)	22.4%	20.5%	42.5%	<0.001*

DISCUSSION

Limited research focused on altered plantar pressure distribution has been conducted on diabetic foot in individuals with diabetic neuropathy and peripheral arterial disease separately. This study aimed to document the comprehensive profile of plantar pressure parameters, focusing on individuals with a history of DPN and PAD. The significant finding from this study is a profile of altered plantar pressure distribution in participants with DPN and PAD. A range of alterations was evident, including significantly increased MPP, PTI, and FHR and reduced TCA significantly.

The results of this study support earlier studies and are consistent with the well-described plantar pressure pattern typically described in DPN^{7,13,15}. In this study, all the individuals underwent comprehensive diabetic foot evaluation which constitutes musculoskeletal components like MMT, Muscle length, Foot posture index, vascular components like pedal pulse palpation, foot thermography, pedal pressures like ABI, TBI, neurological components like reflexes, vibration perception threshold, monofilament, hot and cold perception. Our findings describe broad-spectrum alterations in plantar pressure profiles which form a coherent image of altered distal function during normal gait. Of note in this analysis is that they compared the significant differences across DNPAD, DPN, and DNN. This represents the progressive nature of chronic diabetes complications and may indicate a higher risk of biomechanically induced higher plantar pressure, leading to ulceration as the severity progresses^{5,16}. Importantly, the results of this study support emerging research identifying risk factors in DFU, indicating that diabetic foot syndrome may play an essential role in changing plantar pressure patterns.

The possible reason may be due to altered biomechanics of the lower limb in diabetes because of chronic hyperglycemia in progressive chronic T2DM. There was a moderate to the strong correlation between glycated hemoglobin and loss of protective sensation¹⁷. In sensory and motor neuropathies, somatosensory inputs are declined, leading to the inability to feel the elevated plant pressure or discomfort during gait or functional tasks at specific foot regions¹⁸. Another explanation could be that in T2DM, altered glucose metabolism reduces muscular forces in hip and knee flexors and extensors, dorsal and plantar flexors, which may increase joint reaction forces, and lead to altered joint kinetics and kinematics reducing shock absorption of the foot all of which could contribute to altered plantar pressure distribution^{19,20}. In a study by Naomi, it was observed that the thickness of plantar soft tissue under metatarsal heads is reduced in the neuro-ischemic foot in comparison to neuropathic foot¹⁶. This may highlight the role of PAD and its impact on plantar soft tissue thickness

in diabetic patients in increasing plantar pressure. Our study is in parallel with another study conducted by Pataky et al., Which concluded that among diabetic neuro-ischemic patients with PAD, a significant relationship was found between peripheral vascular disease and elevated plantar pressures²¹.

Research limitations

The strength of the study is that this is the first study in south India to compare the plantar pressure distribution among different components of diabetic foot syndrome with the age-matched population. The sample size of 20 participants per group is comparable with most diabetes gait studies using dynamic plantar pressure measurement. Several limitations should be considered when interpreting findings from this study. Study groups were reasonably well-matched, although the DNPAD group had a higher ratio of men compared to other groups. The effect of these differences is not known. Nevertheless, the literature suggests that diabetic foot was more common in men than women due to their increased physical activity, linked to the resulting neuropathy, making them more vulnerable to injury²².

Other factors like the presence of callus, foot deformities, limited joint mobility, and walking speed, which may also contribute to altering plantar pressure distribution, were not evaluated. The standard limitations associated with dynamic gait occur when a sense of awareness about the style of walking can be affected. It is accepted that the design of this study can identify observations among groups but cannot investigate the causal relationship.

CONCLUSION

It has been found that individuals with a moderate risk of diabetic foot syndrome have increased plantar pressure parameters in comparison with mild risk individuals. Our results highlight the importance of early evaluation and diagnosis of plantar pressure distribution in diabetic foot syndrome. In the future, additional research is required looking at strategies for reducing and redistribution of PP and preventing the risk of DFU and for predicting ulcer risk.

ACKNOWLEDGEMENT

We hereby acknowledge the Centre for Diabetic Foot Care and Research, Kasturba hospital, Manipal Academy of Higher Education, Manipal, India.

Funding. This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interest. There is no potential conflict of interest among authors.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Hokkam EN. Assessment of risk factors in diabetic foot ulceration and their impact on the outcome of the disease. *Primary Care Diabetes*. 2009;3(4):219-224. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2009.08.009>
- Lavery LA, Oz OK, Bhavan K, Wukich DK. Diabetic Foot Syndrome in the Twenty-First Century. *Clinics in Podiatric Medicine and Surgery*. 2019;36(3):355-359. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cpm.2019.02.002>
- Ferreira JSSP, Panighel JP, Silva ÉQ, et al. Foot function and strength of patients with diabetes grouped by ulcer risk classification (IWGDF). *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2019;11(1). doi: <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0487-x>
- Schaper NC, Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update). *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2020;36(S1). doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3266>
- Korada H, Maiya A, Rao SK, Hande M. Effectiveness of customized insoles on maximum plantar pressure in diabetic foot syndrome: A systematic review. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2020;14(5):1093-1099. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.041>

6. Frykberg RG, Zgonis T, Armstrong DG, et al. Diabetic Foot Disorders: A Clinical Practice Guideline (2006 Revision). *The Journal of Foot and Ankle Surgery*. 2006;45(5):S1-S66. doi: [https://doi.org/10.1016/s1067-2516\(07\)60001-5](https://doi.org/10.1016/s1067-2516(07)60001-5)
7. Barn R, Waaijman R, Nollet F, et al. Predictors of Barefoot Plantar Pressure during Walking in Patients with Diabetes, Peripheral Neuropathy and a History of Ulceration. Veves A, ed. *PLOS ONE*. 2015;10(2):e0117443. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0117443>
8. Shatnawi NJ, Al-Zoubi NA, Hawamdeh HM, et al. Predictors of major lower limb amputation in type 2 diabetic patients referred for hospital care with diabetic foot syndrome. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2018;11:313-319. doi: <https://doi.org/10.2147/dmso.s165967>
9. Pop-Busui R, Boulton AJM, Feldman EL, et al. Diabetic Neuropathy: A Position Statement by the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2016;40(1):136-154. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2042>
10. Vibha SP, Kulkarni MM, Kirthinath Ballala AB, et al. Community based study to assess the prevalence of diabetic foot syndrome and associated risk factors among people with diabetes mellitus. *BMC Endocrine Disorders*. 2018;18(1):43. doi: <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0270-2>
11. Hazari A, Maiya AG, Shivashankara KN. Foot Kinetic and Kinematic Profile in Type 2 Diabetes Mellitus with Peripheral Neuropathy. *Journal of the American Podiatric Medical Association*. 2019;109(1):36-49. doi: <https://doi.org/10.7547/17-059>
12. Arora E, Maiya AG, Devasia T, et al. Prevalence of peripheral arterial disease among type 2 diabetes mellitus in coastal Karnataka. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2019;13(2):1251-1253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2019.02.003>
13. Sacco ICN, Hamamoto AN, Tonicelli LMG, et al. Abnormalities of plantar pressure distribution in early, intermediate, and late stages of diabetic neuropathy. *Gait & Posture*. 2014;40(4):570-574. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2014.06.018>
14. Abri H, Aalaa M, Sanjari M, et al. Plantar pressure distribution in diverse stages of diabetic neuropathy. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2019;18(1):33-39. doi: <https://doi.org/10.1007/s40200-019-00387-1>
15. Pataky Z, Assal J-P, Conne P, et al. Plantar pressure distribution in Type 2 diabetic patients without peripheral neuropathy and peripheral vascular disease. *Diabetic Medicine*. 2005;22(6):762-767. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2005.01520.x>
16. Naemi R, Chatzistergos P, Suresh S, et al. Can plantar soft tissue mechanics enhance prognosis of diabetic foot ulcer? *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;126:182-191. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2017.02.002>
17. Maiya AG, Parameshwar A, Hande M, Nandalike V. Relationship Between Glycated Hemoglobin and Vibration Perception Threshold in Diabetic Peripheral Neuropathy. *Int J Low Extrem Wounds*. 2020;19(2):120-124. doi: <https://doi.org/10.1177/1534734619882173>
18. Alam U, Riley DR, Jugdey RS, et al. Diabetic Neuropathy and Gait: A Review. *Diabetes Ther*. 2017;8(6):1253-1264. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0295-y>
19. Al-Angari HM, Khandoker AH, Lee S, et al. Novel dynamic peak and distribution plantar pressure measures on diabetic patients during walking. *Gait & Posture*. 2017;51:261-267. doi: <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2016.11.00620>
20. Spolaor F, Sawacha Z, Guarneri G, et al. Altered EMG patterns in diabetic neuropathic and not neuropathic patients during step ascending and descending. *J Electromyogr Kinesiol*. 2016;31:32-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jelekin.2016.08.007>
21. Pataky Z, Golay A, Bounameaux H, et al. Relationship between peripheral vascular disease and high plantar pressures in diabetic neuro-ischaemic patients. *Diabetes Metab*. 2003;29(5):489-495. doi: [https://doi.org/10.1016/s1262-3636\(07\)70062-9](https://doi.org/10.1016/s1262-3636(07)70062-9)
22. Yang Z, Zhang Y, Chen R, et al. Simple tests to screen for diabetic peripheral neuropathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;2018(7):CD010975. Published 2018 Jul 30. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010975.pub2>

AUTHORS INFO

***G Arun Maiya**, Chief of Centre for Diabetic Foot Care and Research, Dean of Manipal College of Health Professions, Professor of Department of Physiotherapy; address: Manipal, Udupi, Karnataka, India, 576104; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3811-1350>; e-mail: arun.maiya@gmail.com

Hrshikesh Yadav Korada; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1507-2862>; e-mail: hrishi.yadav99@gmail.com

Esha Arora; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3406-6799>; e-mail: eshampt@gmail.com

Sharath K Rao; Professor and Dean of Department of Orthopedics; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6013-2537>; e-mail: sk.rao@manipal.edu

Manjunath Hande, Professor and Head of Comprehensive Geriatric Clinic; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9040-5252>; e-mail: manjunath.hande@manipal.edu

Sahana Shetty, Professor and Head of Department of Endocrinology; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0851-0411>; e-mail: sahanashetty0606@gmail

TO CITE THIS ARTICLE:

Korada HY, Arora E, Rao SK, Hande MH, Shetty S, Maiya AG. Plantar pressure distribution profile of type 2 diabetes mellitus with diabetic foot syndrome: A hospital-based observational study. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):548-552. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12723>

ЦИТИРОВАТЬ:

Korada HY, Arora E, Rao SK, Hande MH, Shetty S, Maiya AG. Распределение подошвенного давления при сахарном диабете 2 типа с синдромом диабетической стопы: клиническое обсервационное исследование // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 548-552. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12723>

АКТУАЛИЗАЦИЯ ПОЗИЦИЙ ГЛИФЛОЗИНОВ В АЛГОРИТМАХ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК: НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ДАННЫЕ СУБАНАЛИЗОВ КРУПНЫХ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ



© О.Ю. Сухарева*, З.Т. Зураева, М.Ш. Шамхалова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

Результаты ряда крупных международных исследований по оценке влияния ингибиторов натрийглюкозного котранспортера 2-го типа (SGLT2) на сердечно-сосудистый риск продемонстрировали нефропротективный потенциал этих препаратов. Канаглифлозин в исследовании CREDENCE, которое было первым исследованием с первичным фокусом на оценке нефропротективных свойств глифлозинов, убедительно показал возможность замедления прогрессирования почечной патологии. В статье обобщены результаты последовавших субанализов CREDENCE: эффективность канаглифлозина в зависимости от исходного уровня расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ); эффекты у лиц с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²; влияние на развитие и течение анемии; влияние на уровень калия в крови; эффекты в отношении сердечной недостаточности и сердечно-сосудистой смертности. С учетом доказанных преимуществ современные алгоритмы лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек отдадут приоритет использованию глифлозинов. Канаглифлозин является препаратом с относительно низким соотношением селективности к SGLT1/SGLT2. Описаны механизмы, опосредованные ингибированием SGLT1 транспорта в почке и в кишечнике, что, помимо уменьшения постпрандиальной гликемии, возможно, имеет дополнительный потенциал для нефропротекции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая болезнь почек; SGLT1; SGLT2; SGLT2 ингибиторы; глифлозины; канаглифлозин; CREDENCE; нефропротекция

GLIFLOZINS POSITION UPDATE IN THE TREATMENT ALGORITHMS FOR PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND CHRONIC KIDNEY DISEASE: NEW PATHOGENETIC MECHANISMS AND DATA FROM SUBANALYSES OF THE LARGE RANDOMISED CONTROL TRAILS

© Olga Yu. Sukhareva*, Zamira T. Zuraeva, Minara Sh. Shamkhalova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

The series of the cardiovascular outcome trials have demonstrated the nephroprotective properties of the gliflozins. Canagliflozin in the CREDENCE, which was the first study with a primary focus on the evaluation of the nephroprotective properties of gliflozin, have demonstrated the possibility to slow the progression of the renal disease. The paper summarizes the additional data from the CREDENCE trial: assessment of the efficacy of canagliflozin by initial eGFR; efficacy in individuals with GFR <30 ml/min/1.73 m²; long-term effects of canagliflozin on anaemia-related outcomes; effects of canagliflozin on serum potassium; effects on heart failure and cardiovascular mortality. There are discussed the current treatment algorithms for patients with type 2 diabetes and CKD where using of gliflozins is a priority option. Canagliflozin is a drug with a relatively low ratio of SGLT1/SGLT2 selectivity. The effects of the inhibition of SGLT1 transport in the kidney and in the intestine are described and their additional influence on reducing of the postprandial glycemia and additional nephroprotection.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; chronic kidney disease; SGLT1; SGLT2; SGLT2 inhibitors; gliflozins; canagliflozin; CREDENCE; nephroprotection

Еще во II веке н.э. греческий физиолог Аратеус постулировал, что причиной сахарного диабета (СД) является «расстройство» в работе почек. Но теперь мы знаем, что все гораздо сложнее. Поддержание нормального гомеостаза глюкозы определяется высокой степенью интеграции печени, мышц, адипоцитов, поджелудочной железы и нейроэндокринной системы, обеспечивающих

стабильный уровень гликемии [1]. Необходимость поддержания постоянного уровня глюкозы в крови связана с тем, что для многих тканей глюкоза является основным (нервная ткань), а для некоторых — единственным (эритроциты) источником энергии. Высвобождение глюкозы является результатом одного из двух процессов: гликогенолиза и глюконеогенеза. Гликогенолиз включает

расщепление гликогена на глюкозо-6-фосфат и его последующий гидролиз глюкозо-6-фосфатазой до свободной глюкозы. Распад печеночного гликогена приводит к высвобождению глюкозы, тогда как распад мышечного гликогена приводит к высвобождению лактата вследствие различного представительства ферментных систем в печени и мышцах.

Только два органа в организме человека — печень и почка — обладают достаточной активностью глюко-неогенного фермента глюкозо-6-фосфатазы, что позволяет им высвобождать глюкозу в кровоток в результате глюконеогенеза. Почки могут быть таким же важным глюконеогенным органом, как и печень [2]. Впервые экспериментальное подтверждение глюконеогенеза в почках было получено в 1938 г. в работах Н. Bergman и соавт. на клэмп-моделях у гепатэктомированных и нефрэктомированных кроликов [3].

Почечный глюконеогенез осуществляется в основном в проксимальных канальцах в коре почек, и этот процесс регулируется инсулином и катехоламинами (адреналином). Инсулин подавляет глюконеогенез непосредственно, уменьшает доступность субстратов глюконеогенеза, таких как лактат, глютамин и глицерол, а также высвобождение глюкозы. При повышении инсулинорезистентности снижается этот супрессивный эффект гормона на высвобождение глюкозы. Адреналин стимулирует почечный глюконеогенез, стимулирует высвобождение глюкозы, ингибирует секрецию инсулина, повышает доставку субстратов глюконеогенеза. Почки могут компенсировать, по крайней мере частично, нарушенное высвобождение глюкозы в печени и вносить свой вклад в чрезмерное высвобождение глюкозы, наблюдаемое при СД 2 типа (СД2) [4]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы прийти к единому мнению о вкладе почек в общее высвобождение глюкозы, для оценки эффектов доступности субстратов, фармакологических агентов, влияющих на высвобождение глюкозы, и оценить роль почек в различных патологических состояниях (например, почечной недостаточности, печеночной недостаточности, сепсисе и старении).

Еще одни важные механизмы, с помощью которых почки влияют на гомеостаз глюкозы, — ее поглощение из циркуляции и реабсорбция из мочи, профильтрованной почечными клубочками. Это адаптивные механизмы, обеспечивающие достаточную энергию, доступную во время периода голодания. У здоровых лиц фактически вся глюкоза, профильтрованная клубочками (160–180 г), реабсорбируется проксимальными канальцами и возвращается в циркуляцию, таким образом, глюкоза не экскретируется с мочой.

Реабсорбция глюкозы из гломерулярного фильтрата опосредуется протеинами глюкозо-натриевого котранспортера (SGLT), и этот процесс независим от инсулина, в отличие от действия стимулирующего глюкозного транспортера GLUT4, ответственного за поглощение глюкозы инсулинчувствительными тканями, такими как жировая и мышечная.

SGLT — это семейство мембраносвязанных протеинов, активно транспортирующих глюкозу против градиента концентрации с необходимым источником энергии, доставляемым натриевой помпой. Такой вид

транспорта называют **вторично активным, или симпортом**.

Семейство SGLT имеет субстратами глюкозу, галактозу, маннозу, и его представители распределены в различных органах и тканях (почки, головной мозг, сердце, щитовидная железа, кишечник, печень, легкие, поджелудочная железа и др.). Около 90% профильтрованной почками глюкозы реабсорбируется в пограничных щеточных клетках первого сегмента проксимальных извилистых канальцев с помощью SGLT2 — низкоаффинного, но очень емкого транспортера и 10% — в дистальном сегменте с помощью SGLT1 — высокоаффинного, но малоемкого транспортера в сегменте S3. Последний также широко экспрессирует в тонком кишечнике, где он играет существенную роль в абсорбции глюкозы.

Возможны различные ситуации «несработки» механизма реабсорбции, обусловленные генными мутациями (семейная почечная глюкозурия, глюкозо-галактозная мальабсорбция). В первом случае пациенты редко страдают от гипогликемии и гиповолемии. При их описании не упоминается повышенный риск урогенитальных инфекций. Во втором случае развивается выраженная диарея у новорожденных. Однако у взрослых лиц появляется толерантность к глюкозе, возможно, вследствие развития гастроинтестинальной флоры, содействующей ее метаболизму [5].

Всасывание глюкозы почками в постабсорбционном периоде повышается у лиц с СД2 в сравнении со здоровыми вследствие повышенной экспрессии и активности SGLT2. Продемонстрировано также повышение экспрессии SGLT1 в кишечном тракте у лиц с диабетом. Высокое содержание глюкозы приводит к усилению экспрессии SGLT-1 в альфа-клетках. Сигнальный путь, начинающийся с SGLT-1 и включающий образование активных форм кислорода (ROS), может объяснить феноменальное повышение секреции глюкагона в этих условиях механизмом, зависящим от транспорта, а не метаболизма глюкозы [6].

Роль активности SGLT2 в развитии кардиальной и почечной патологии посредством интрааренальных, метаболических, нейрососудистых эффектов у пациентов с СД2 хорошо изучена. Более того, возможности ее ингибции, исследованные в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) [7], изменили парадигму фармакологии сердечно-сосудистой и ренальной патологии. Менее изученной и недооцененной остается роль активности SGLT1.

В экспериментальной работе на мышах показан новый механизм гиперфильтрации (основной фактор развития диабетической нефропатии), вызванной повышенной экспрессией и активностью NO-синтазы под влиянием SGLT1, обнаруженного в области плотного пятна (macula densa) при острой гипергликемии. NO, генерируемый NO-синтазой в macula densa, является основным модулятором ответа канальцево-клубочковой обратной связи с ослаблением сосуживающего эффекта приносящей артериолы и повышением скорости клубочковой фильтрации (СКФ) [8]. Примечательно, что переносчиком глюкозы в просвете macula densa с наивысшим уровнем транскрипции был именно SGLT1 (рис. 1).

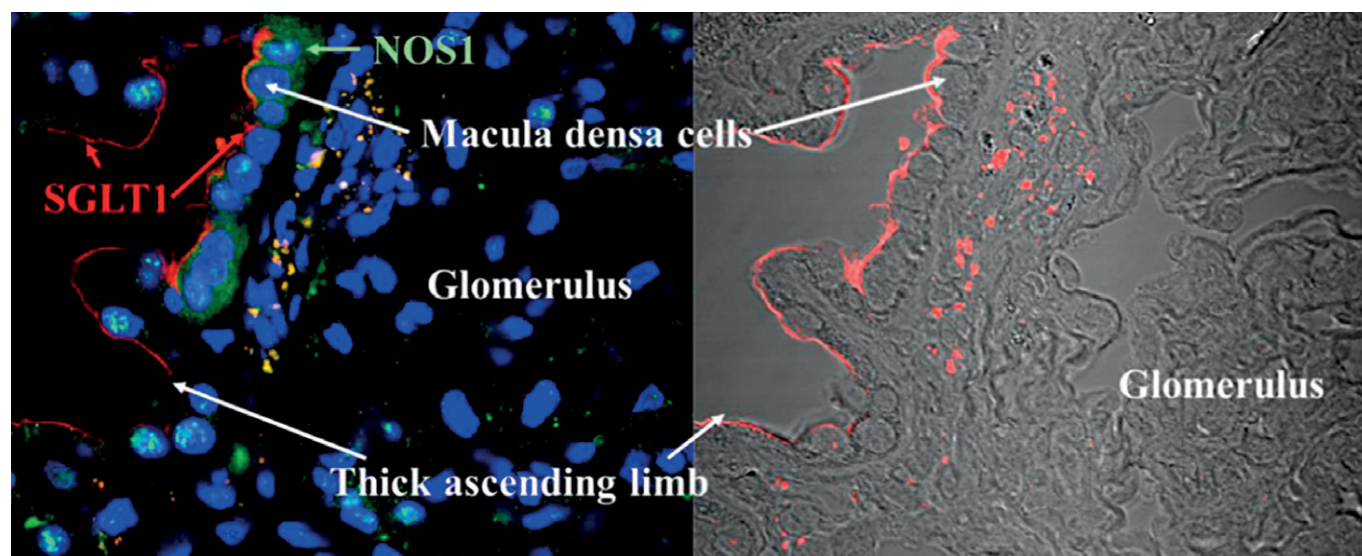


Рисунок 1. Натрий-глюкозный котранспортер 1-го типа и NO-синтаза в клетках почечных канальцев в области macula densa [8].

Поэтому ингибция только SGLT2 не может в полной мере контролировать гиперфильтрацию со всеми последствиями (рис. 2).

Кроме того, было продемонстрировано, что мыши с делецией NO-синтазы (nNOS) не развивают глюкозо-индуцированную гиперфильтрацию. Следует отметить, что в эксперименте участвовали мыши без нарушения углеводного обмена. В этой работе подтверждена экспрессия SGLT1 в macula densa человека в образцах биопсии почки при окрашивании методом двойной иммунофлуоресценции. Будущие исследования должны быть проведены с диабетическими моделями животных для определения значения этого пути развития почечной патологии. Новые данные позволяют рассчитывать на дополнительные возможности совместного ингибирования SGLT1 и SGLT2 не только в контроле гликемии, но и нефропротекции при СД2 [9] (рис. 3).

Фармакологическое ингибирование натрий-глюкозного котранспорта — основной механизм действия препаратов группы глифлозинов и в течение последних нескольких лет доступный метод лечения СД2.

Одним из важных различий, характеризующих различных представителей класса глифлозинов, является селективность по отношению к SGLT2/SGLT1 транспортерам. Этот показатель составляет 2500 для эмпаглифлозина, 2000 — для эртуглифлозина, 1200 — для дапаглифлозина, 254–860 — для ипраглифлозина и 250 — для канаглифлозина [10, 11]. Таким образом, канаглифлозин обладает наименьшей, а эмпаглифлозин наибольшей селективностью в отношении ингибирования SGLT2/SGLT1 по сравнению с другими используемыми в РФ глифлозинами.

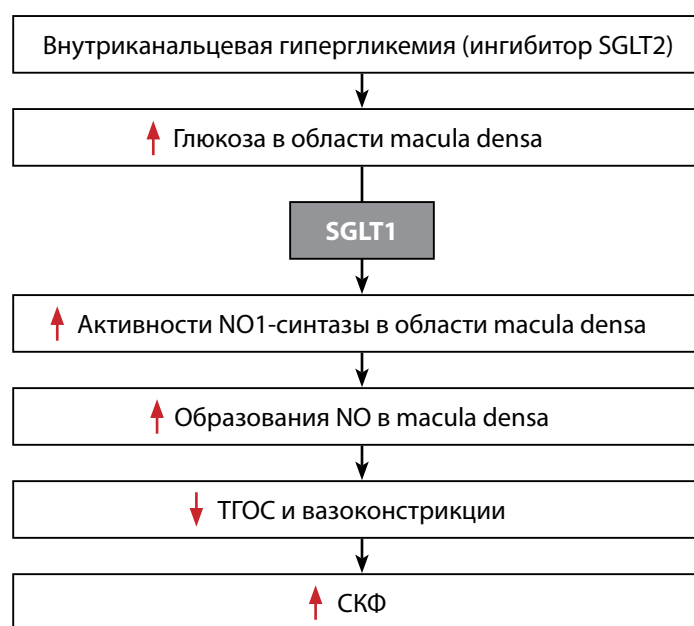


Рисунок 2. Механизм клубочковой гиперфильтрации при внутриканальцевой гипергликемии (ось SGLT1-NOS1-ТГОС в macula densa может опосредовать клубочковую гиперфильтрацию при внутриканальцевой гипергликемии) [8].

Примечание. SGLT2 — натрий-глюкозный котранспортер 2 типа; SGLT1 — натрий-глюкозный котранспортер 1 типа; macula densa — плотное пятно; ТГОС — тубулогломерулярная обратная связь; СКФ — скорость клубочковой фильтрации.

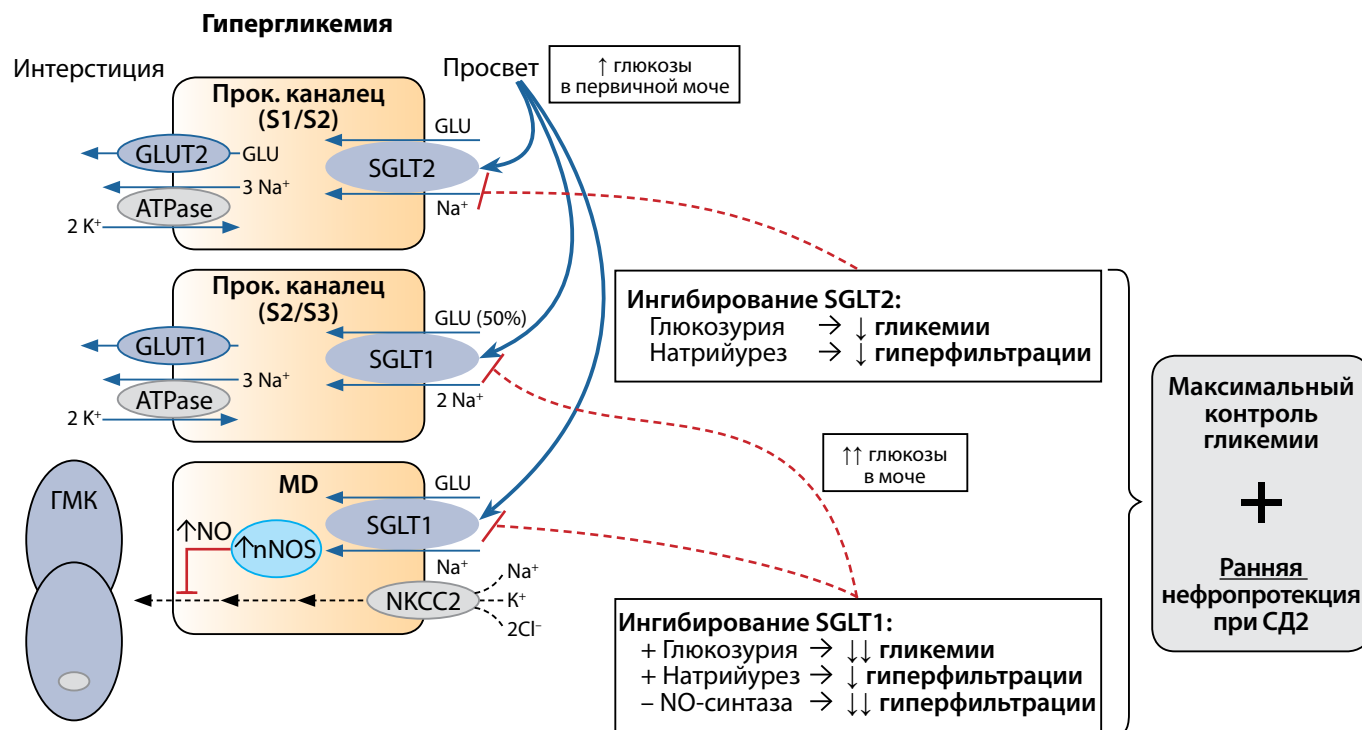


Рисунок 3. Эффекты совместного ингибирования натрий-глюкозных котранспортеров 1-го и 2-го типа [9].

Примечания: SGLT — натрий-глюкозный котранспортер, GLU — глюкоза, MD — macula densa (Плотное пятно)

ВОЗМОЖНЫЕ НЕФРОПРОТЕКТИВНЫЕ ЭФФЕКТЫ ГЛИФЛОЗИНОВ

Вышеописанные механизмы, включающиеся при условии дополнительного ингибирования SGLT1 и потенциально обеспечивающие усиление нефропротективного действия препарата, являются дополнением к многократно описанному каскаду реакций, запускаемых фармакологически индуцированными глюкозурией и умеренным натрийурезом (возможно, преходящим) на фоне приема ингибитора SGLT2, который обеспечивает разнонаправленные механизмы нефропротекции. Предполагаемые нефропротективные эффекты глифлозинов подробно освещены в научной литературе [12–20]. Ренопротективные эффекты глифлозинов можно условно разделить на прямые (реализующиеся непосредственно в почке) и непрямые (связанные с улучшением гликемического профиля, снижением массы тела, артериального давления, концентрации мочевой кислоты в крови и т.д.).

Одним из основных нефропротективных свойств глифлозинов признается возможность снижения внутриклубочкового давления. На фоне приема препаратов происходит увеличение концентрации натрия в просвете канальца в области macula densa, за этим следует сужение приносящей артериолы клубочка вследствие снижения выработки аденозина (восстановление нарушенной канальцево-клубочковой обратной связи), ослабление гиперфильтрации и в результате — снижение интрагломерулярного давления. Помимо этого, для глифлозинов показана возможность блокирования натрий-водородного обменника NHE3, что также может влиять на реабсорбцию натрия в проксимальном почечном канальце; уменьшение тубулотоксичности глюкозы и тубулярной гипертрофии, уменьшение оксидативного стресса, выраженности процессов воспаления и фиброза, снижение активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы

(РААС), уменьшение почечной потребности в кислороде и гипоксии (в том числе посредством увеличения выработки эритропоэтина) и т.д. При этом доказано, что нефропротективные эффекты реализуются вне связи с сахароснижающим действием.

ИНГИБИТОРЫ SGLT2, ДОКАЗАВШИЕ РЕНАЛЬНЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА В КРУПНЫХ РКИ ПО ОЦЕНКЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО РИСКА САХАРОСНИЖАЮЩИХ ПРЕПАРАТОВ

Большинство представителей класса глифлозинов имеют завершенные крупные РКИ по оценке их влияния на сердечно-сосудистый риск, в которых почечные исходы оценивались в статусе вторичных конечных точек.

В исследовании EMPA-REG OUTCOME (98% пациентов с атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями (ACC3)) применение эмпаглифлозина по сравнению с плацебо снижало риск развития или прогрессирования нефропатии (сочетание прогрессирования показателя соотношения альбумин/креатинин (А/Кр) в моче до >300 мг/г, удвоения креатинина в сыворотке, терминальной почечной недостаточности (ТПН) или смерти от почечных причин) на 39% и риск удвоения креатинина в сыворотке, сопровождающегося снижением расчетной СКФ (рСКФ) <45 мл/мин/1,73 м² на 44% [21, 22].

Канаглифлозин в программе CANVAS и CANVAS-R (65% участников с ACC3 и 35% с факторами риска) снижал риск прогрессирования альбуминурии на 27% и риск снижения рСКФ, достижения ТПН или смерти от почечных причин на 40% в сравнении с плацебо [23].

Применение дапаглифлозина в исследовании DECLARE-TIMI 58 (40% участников с ACC3 и 60% с факторами риска) сопровождалось снижением показателя комбинированной точки почечных исходов (снижение

рСКФ $\geq 40\%$ до < 60 мл/мин/1,73 м², развитие ТПН или смерть от почечных причин) на 47% по сравнению с плацебо [24].

Эртуглифлозин в исследовании VERTIS CV (99,9% участников с АССЗ) после модификации исследовательской вторичной ренальной точки (исходно оценивалась как удвоение креатинина, инициация заместительной почечной терапии, смерть от почечных причин) и включения оценки рСКФ (стойкое снижение на 40% от исходного уровня) показал сходные с вышеперечисленными препаратами почечные преимущества [25].

Лимитирующим фактором для этих данных является то, что общее количество случаев почечных исходов в этих РКИ было относительно небольшим, а их оценка не являлась первичным фокусом исследования. Тем не менее данные метаанализа показали, что независимо от наличия АССЗ или только факторов риска терапия ингибиторами SGLT2 сопровождается дополнительными преимуществами (снижение госпитализации по поводу сердечной недостаточности (СН) или прогрессирования хронической болезни почек (ХБП) у лиц с высоким риском АССЗ) [26].

РЕЗУЛЬТАТЫ КРУПНЫХ РКИ ПО ОЦЕНКЕ НЕФРОПРОТЕКТИВНЫХ ЭФФЕКТОВ ГЛИФЛОЗИНОВ

Знаковой вехой в упрочении позиций ингибиторов SGLT2 в современных терапевтических алгоритмах стало исследование CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation). Именно исследование CREDENCE стало первым РКИ, спланированным для оценки влияния препарата класса глифлозинов на почечные исходы у пациентов с СД2 и диабетической нефропатией [27].

Популяция исследования (n=4401 участников) аккумулировала только пациентов с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий, что обеспечивалось основными критериями включения: соотношение А/Кр в моче > 300 – 5000 мг/г и рСКФ 30 – < 90 мл/мин/1,73 м² на фоне блокады РААС: стабильный прием ингибитора ангиотензин-превращающего фермента (АПФ) или антагониста рецепторов к ангиотензину (АРА) в максимально разрешенной либо в максимально переносимой дозе. Исходные средние характеристики популяции: возраст 63 года, гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) 8,3%, артериальное давление (АД) — 140/78 мм рт. ст., рСКФ — 56,2 мл/мин/1,73 м², медиана соотношения А/Кр в моче — 927 мг/г (105 мг/ммоль), 34% женщины, 50% участников имели в анамнезе АССЗ.

Первичная конечная точка была комбинированной и включала композитную ТПН (диализ, трансплантация почки или стойкое снижение рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м²), удвоение показателя креатинина в сыворотке крови или смерть от почечных или сердечно-сосудистых причин.

Исследование было остановлено досрочно Комитетом по мониторингу безопасности данных в связи с однозначным достижением первичной конечной точки, медиана наблюдения составила 2,62 года.

Риск событий первичной конечной точки был на 30% ниже на фоне применения канаглифлозина

100 мг в день по сравнению с плацебо с частотой событий 4,2 и 61,2/1000 пациенто-лет наблюдения соответственно (ОР 0,70; 95% ДИ 0,59–0,82; P=0,00001).

При применении канаглифлозина 100 мг по сравнению с плацебо относительный риск специфической композитной почечной конечной точки (ТПН, удвоения уровня креатинина в крови или смерти от почечных причин) был ниже на 34% (ОР 0,66; 95% ДИ 0,53–0,81; P<0,001), относительный риск ТПН был ниже на 32% (ОР 0,68; 95% ДИ 0,54–0,86; P=0,002). Также в группе канаглифлозина был ниже риск сердечно-сосудистой смерти (ССС), инфаркта миокарда или инсульта (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; P=0,01) и госпитализации по поводу СН (ОР 0,61; 95% ДИ 0,47–0,80; P<0,001) [27].

Результаты исследования CREDENCE были с большим энтузиазмом восприняты профессиональным сообществом, особенно с учетом того, что после подтверждения нефропротективных эффектов блокады РААС около двух десятилетий в терапевтическом арсенале не появлялось никаких новых фармакологических агентов, позволяющих эффективно замедлить прогрессирование поражения почек при СД [28, 29]. Выраженность кардио- и нефропротективных эффектов канаглифлозина в популяции исследования CREDENCE ярко иллюстрируется показателями NNT (Number Needed to Treat), т.е. числом больных, которых необходимо лечить определенным методом в течение определенного времени, чтобы достичь определенного эффекта или предотвратить неблагоприятный исход у одного пациента. Для первичной конечной точки показатель NNT составил 22 (95% ДИ 15–38); для композитной почечной конечной точки NNT 28 (95% ДИ 19–54); для ТПН NNT составил 43 (95% ДИ 26–121). Также эти показатели были оценены для СН: NNT составил 46 (95% ДИ 29–124) и комбинированной точки СССР, инфаркт миокарда или инсульт: NNT 40 (95% ДИ 23–165) [27].

Следующим важным этапом в усилении позиций глифлозинов как препаратов, способных радикально улучшить прогноз при почечной патологии, стали опубликованные в 2021 г. результаты исследования DAPA-CKD (n=4304 пациента) [30]. Как и в исследовании CREDENCE, критерием включения была выраженная альбуминурия (соотношение А/Кр в моче 200–5000 мг/г) в сочетании с показателем рСКФ 25–75 мл/мин/1,73 м². Однако, помимо пациентов с СД2 (67,5%), в исследование были включены и пациенты с ХБП недиабетического генеза. Исследование также было остановлено досрочно в связи с однозначным достижением эффективности.

Через 2,4 года события первичной конечной точки произошли у 197 из 2152 пациентов (9,2%) в группе терапии дапаглифлозином и у 312 из 2152 участников (14,5%) в группе плацебо (ОР 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72; P<0,001; NNT для предупреждения 1 события первичной конечной точки 19 (95% ДИ 15–27)). Для комбинированной почечной конечной точки (снижение рСКФ $> 50\%$, ТПН или смерть от почечных причин) ОР 0,56 (95% ДИ 0,45–0,68; P<0,001), для комбинированной точки «госпитализация по поводу СН/ССС» ОР составил 0,71 (95% ДИ 0,55–0,92; P=0,009).

Риск общей смертности снизился на 31% (ОР 0,69; 95% ДИ 0,53–0,88; P=0,004). При этом эффекты дапаглифлозина не различались у лиц с диабетом и без него, что является основанием для внедрения глифлозина и в схемы лечения пациентов с ХБП без СД2.

СУБАНАЛИЗЫ ИССЛЕДОВАНИЯ CREDENCE

За последние 2 года опубликован ряд субанализов исследования CREDENCE, которые дали информацию по очень важным для клиницистов вопросам, касающимся ожидаемых эффектов при применении ингибиторов SGLT2 у пациентов с серьезно скомпрометированной почечной функцией на примере канаглифлозина в крупном РКИ с соответствующим дизайном.

Эффекты канаглифлозина в зависимости от уровня исходной рСКФ

По мере вхождения глифлозинов в клиническую практику одними из самых обсуждаемых были ситуации их возможного применения, особенно инициации, у лиц с относительно низкими показателями рСКФ, так как в большинстве исследований для этих препаратов было показано снижение этого показателя в начале применения. Это снижение достигает 5 мл/мин/1,73 м² и является обратимым (восстановление рСКФ происходит в среднем через 4 нед применения). Наиболее вероятным объяснением этого эффекта является снижение внутриклубочкового давления после восстановления канальцево-клубочковой обратной связи и снижения гиперфильтрации.

М. Jardine и соавт. в 2020 г. выполнили субанализ исследования CREDENCE с целью оценить эффективность канаглифлозина в отношении почечных и сердечно-сосудистых событий в зависимости от исходной рСКФ участников [31].

Исходный дизайн исследования предполагал, что большая часть пациентов (около 60%) будут иметь рСКФ <60 мл/мин/1,73 м², аккумулируя высокую долю пациентов с высоким риском сердечно-сосудистых и почечных событий.

На этапе скрининга участники распределились следующим образом:

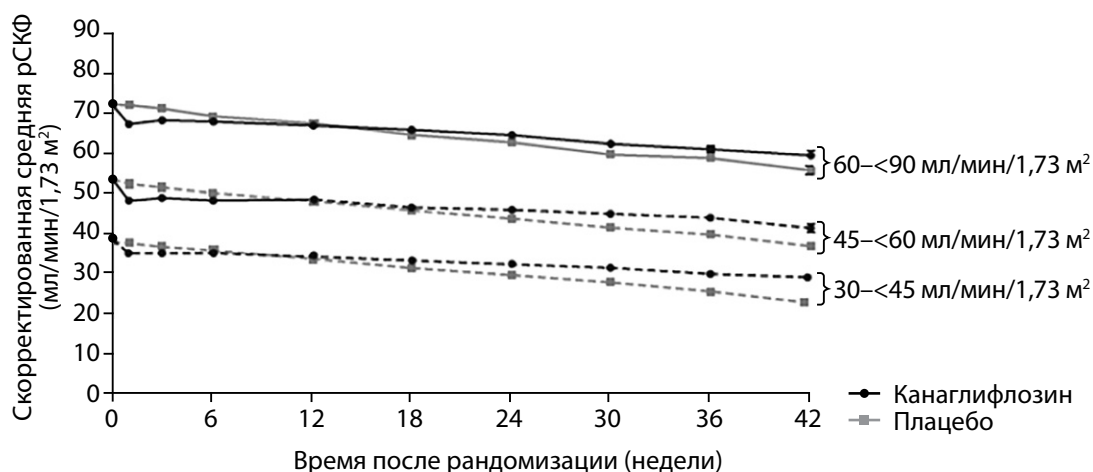
рСКФ 30–<45 мл/мин/1,73 м² — 1313 участников (30%);
рСКФ 45–<60 мл/мин/1,73 м² — 1279 пациентов (29%);
рСКФ 60–<90 мл/мин/1,73 м² — 1809 пациентов (41%).

Анализ данных показал, что прием канаглифлозина 100 мг обеспечивал сопоставимые преимущества в отношении снижения риска почечных и сердечно-сосудистых исходов среди всех подгрупп рСКФ, включая участников с исходной рСКФ (все р-взаимодействия 0,11).

При этом у участников с более низкими исходными показателями рСКФ (<60 мл/мин/1,73 м², то есть фактически характеризующихся более высоким риском) были продемонстрированы большие абсолютные преимущества применения канаглифлозина. Так, по мере снижения рСКФ количество событий, учтенных для анализа, объяснимо возрастало.

Снижение рСКФ в группе плацебо происходило со средней скоростью 4,59 мл/мин/1,73 м² в год со сходными темпами снижения во всех подгруппах. Применение канаглифлозина при инициации терапии приводило к некоторому снижению рСКФ (наименее выраженному у лиц с исходной рСКФ 30–<45 мл/мин/1,73 м²) с последующей стабилизацией и далее более медленным снижением рСКФ по сравнению с плацебо во всех подгруппах (различия составили >50% во всех подгруппах).

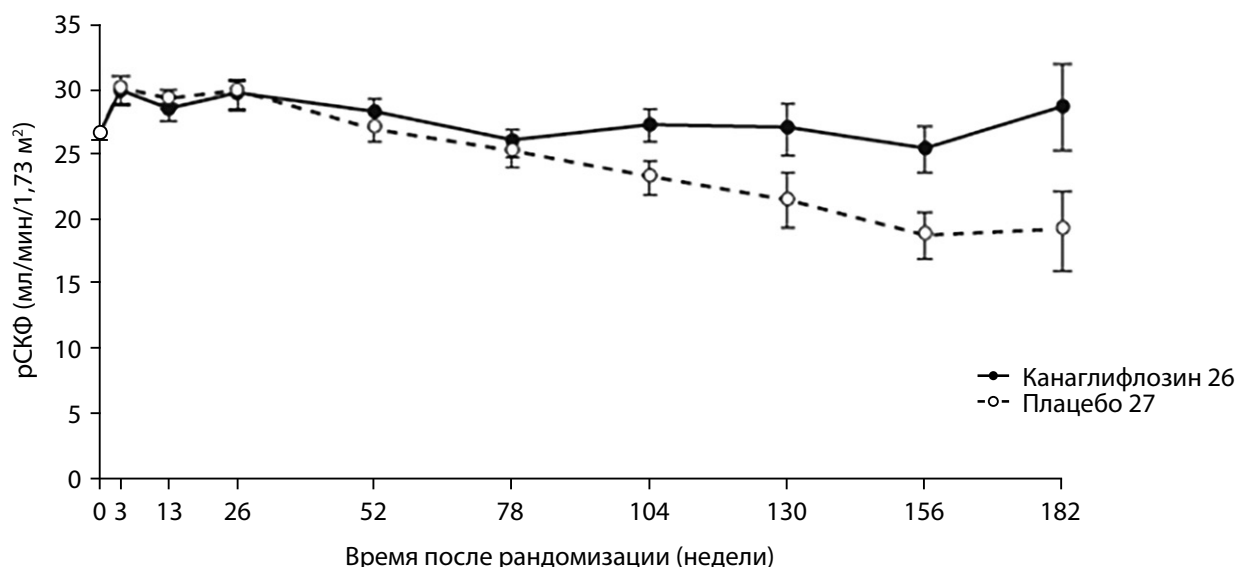
У пациентов представляющей особый интерес подгруппы с рСКФ 30–<45 мл/мин/1,73 м² применение канаглифлозина привело к начальному снижению СКФ на 2,03 мл/мин/1,73 м², но после этого на фоне приема канаглифлозина снижение рСКФ происходило медленнее по сравнению с группой плацебо (–1,72 vs –4,33 мл/мин/1,73 м²); разница между группами составила 2,61 мл/мин/1,73 м². Применение канаглифлозина сопровождалось замедлением темпов снижения рСКФ на 60 и 65% в подгруппах с исходной рСКФ 30–<45 мл/мин/1,73 м² и 45–<60 мл/мин/1,73 м² соответственно. Динамика изменения рСКФ в различных подгруппах представлена на рис. 4.



Число пациентов

60–<90	Канаглифлозин	899	833	803	758	710	490	288	98
	Плацебо	895	829	801	755	679	471	270	100
45–<60	Канаглифлозин	635	589	563	531	490	333	202	80
	Плацебо	635	575	535	483	435	278	168	58
30–<45	Канаглифлозин	645	583	553	493	448	293	162	63
	Плацебо	648	581	546	482	422	257	145	52

Рисунок 4. Динамика показателя расчетной скорости клубочковой фильтрации в исследовании CREDENCE на фоне терапии канаглифлозином 100 мг в подгруппах пациентов с различными исходными показателями (60–<90 мл/мин/1,73 м², 45–<60 мл/мин/1,73 м², 30–<45 мл/мин/1,73 м²) [31].



Канаглифлозин	82	82	77	78	71	57	50	36	22	7
Плацебо	89	88	85	81	76	65	59	33	21	8

Рисунок 5. Динамика расчетной скорости клубочковой фильтрации у пациентов с исходным значением <30 мл/мин/1,73 м² в исследовании CREDENCE. Адаптировано G. Bakris, 2020 [32].

По мере ухудшения почечной функции сахароснижающая эффективность канаглифлозина ожидаемо снижалась, однако сходное снижение выраженности альбуминурии, АД и массы тела имело место во всех подгруппах рСКФ, что иллюстрирует существование глюкозо-независимых механизмов сердечно-сосудистых и почечных эффектов глифлозинов.

Применение канаглифлозина, по сравнению с плацебо, во всех подгруппах характеризовалось меньшим числом нежелательных явлений, в том числе серьезных. При этом частота таких событий, как ампутации и переломы, также не различалась.

С учетом вышеперечисленного, а также данных наблюдательного анализа, показывающих, что по мере снижения рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² преимущества канаглифлозина сохраняются, можно констатировать, что исследование CREDENCE заложило основу для обновления рекомендаций поведению пациентов с СД2 и выраженной альбуминурией, особенно при рСКФ <45 мл/мин/1,73 м².

Эффекты канаглифлозина при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²

Традиционно наибольшее число вопросов у клиницистов вызывает применение ингибиторов SGLT2 у пациентов с серьезно сниженной функцией почек, приближенной рСКФ к 30 мл/мин/1,73 м², особенно с учетом ожидаемого снижения ее в 1-й месяц применения на фоне ингибиторов SGLT2, с одной стороны, и ограниченных опций для лечения таких пациентов — с другой.

Проф. G. Bakris выполнил post hoc-анализ данных исследования CREDENCE (ранее убедительно продемонстрировавшего нефрокардиальные преимущества применения канаглифлозина у лиц с выраженной альбуминурией и рСКФ 30–90 мл/мин/1,73 м²), оценив эффективность и безопасность применения канаглифло-

зина у лиц с исходной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² [32]. Несмотря на то что критерием включения в CREDENCE был уровень рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м², у части пациентов, успешно прошедших этап скрининга, в момент рандомизации была определена рСКФ ниже 30 мл/мин/1,73 м². Всего из 4401 участника (медиана наблюдения в исследовании составила 2,62 года) у 174 (4%) пациентов при рандомизации рСКФ была ниже 30 мл/мин/1,73 м². Средняя рСКФ в этой когорте составила 35 мл/мин/1,73 м² при скрининге и 26 мл/мин/1,73 м² при рандомизации.

Динамика рСКФ в ходе исследования в этой подгруппе представлена на рис. 5.

Изменение рСКФ при инициации терапии составило к 3-й неделе 3,26 мл/мин/1,73 м² в группе применения канаглифлозина и 4,14 мл/мин/1,73 м² в группе плацебо.

В период с 3-й по 130-ю неделю исследования у лиц с исходной рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² канаглифлозин показал способность замедлять темпы снижения почечной функции. Различия в средней скорости снижения рСКФ у участников, получающих канаглифлозин и плацебо, составило 66% (среднее снижение $-1,30$ мл/мин/1,73 м² vs $-3,83$ мл/мин/1,73 м² в год, с достижением разницы между ними $-2,54$ мл/мин/1,73 м² в год).

У пациентов с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² не было выявлено различий по влиянию канаглифлозина на показатель HbA_{1c}, воздействие на показатель систолического АД также не достигло статистической значимости. Но, напротив, применение канаглифлозина сопровождалось снижением выраженности альбуминурии (соотношение А/Кр в моче было на 33% меньше на фоне приема канаглифлозина по сравнению с плацебо).

При этом не было выявлено дисбаланса в частоте нежелательных явлений, ассоциированных с почками, или частоте острого повреждения почек, связанного с канаглифлозином, между участниками с рСКФ <30 и ≥30 мл/мин/1,73 м². Эффекты канаглифлозина на почечные, сердечно-сосудистые исходы и смертность у пациентов с рСКФ <30 и ≥30 мл/мин/1,73 м² не различались. Риск развития почечной недостаточности у участников с рСКФ <30 мл/мин/1,73 м² был сопоставим с таковым у участников с рСКФ ≥30 мл/мин/1,73 м².

Таким образом, результаты данного ретроспективного анализа предполагают, что канаглифлозин замедляет прогрессирование заболевания почек, не увеличивая частоту острого повреждения почек, даже при рСКФ <30 мл/мин/1,73 м². Клиническим следствием этого является обоснование возможности для лиц с СД2 и ХБП с выраженной альбуминурией продолжать прием канаглифлозина даже при снижении рСКФ до стадии ХБП С4 не для снижения гликемии, но для оказания значимого нефропротективного эффекта. Вместе с тем впервые инициировать терапию канаглифлозином при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² по-прежнему не рекомендуется.

Механизмы нефропротекции в этой ситуации менее определены, так как при рСКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² не происходит снижения внутриклубочкового давления, что косвенно подтверждается отсутствием снижения рСКФ после инициации терапии глифлозином на сроке 0–3 нед в этом исследовании. Предполагается, что в данном случае может играть роль ингибирование симпатической нервной системы на фоне использования глифлозина, так как одним из предполагаемых механизмов хронической активации симпатической нервной системы при СД2 и артериальной гипертензии является нарушение реабсорбции натрия и глюкозы в почках [15, 33].

Влияние канаглифлозина на развитие и течение анемии

У пациентов с СД2 и ХБП анемия является частым осложнением ХБП, особенно по мере прогрессирования снижения СКФ [34]. Наличие анемии увеличивает риск сердечно-сосудистых и почечных осложнений, а имеющиеся средства лечения не могут повлиять на его снижение. Ингибиторы SGLT2 могут увеличивать эритропоэз и эритроцитарную массу [35].

М. Oshima и соавт. в 2020 г. провели post hoc-анализ данных исследования CREDENCE, целью которого являлось оценить долгосрочное влияние канаглифлозина на исходы, связанные с анемией [36].

Исходно средняя концентрация гемоглобина составляла 132,0 г/л. Анемия отмечалась у 1599 (36%) из 4401 участника (Hb <130 г/л у мужчин или <120 г/л у женщин), 33 (<1%) пациента из 4401 участника использовали средства, стимулирующие эритропоэз.

У получавших канаглифлозин пациентов через 2,6 года средняя концентрация гемоглобина была выше на 7,1 г/л, а гематокрит — выше на 2,4%, чем в группе плацебо. В целом у 573 из 4401 участника либо был зарегистрирован случай анемии, о котором сообщал исследователь, либо было начато лечение анемии: о случаях анемии было сообщено у 358 (8%) из 4401 участника,

343 (8%) принимали препараты железа, 141 (3%) — препараты, стимулирующие эритропоэз, у 114 (2%) применялось переливание крови. Риск комбинированного исхода событий (сообщение о наличии анемии или начала антианемической терапии) был на 35% ниже в группе канаглифлозина, чем в группе плацебо (ОР 0,65; 95% ДИ 0,55–0,77; $p<0,0001$). По сравнению с группой плацебо у участников группы канаглифлозина также был более низкий риск развития анемии (ОР 0,58; ДИ 0,47–0,72; $p<0,0001$), назначения препаратов железа (ОР 0,64; ДИ 0,52–0,80; $p<0,0001$) и потребности в стимуляторах эритропоэза (ОР 0,65; ДИ 0,46–0,91; $p=0,012$) [36].

Таким образом, канаглифлозин показал значимое снижение риска исходов, связанных с анемией, в том числе потребности в препаратах, стимулирующих эритропоэз, у больных с СД2 и ХБП, хотя этот ретроспективный анализ и имеет определенные ограничения. К предполагаемым механизмам, которые могли бы объяснить эти эффекты, относят: возможное прямое влияние глифлозинов на эритропоэз вследствие уменьшения тубулярной гипоксии и обратимой конверсии миофибробластов в эритропоэтин-продуцирующие фибробласты; подавление гепсидина и повышение биодоступности железа; стимулирование выработки фактора HIF-1 α , также стимулирующего выработку эритропоэтина и др. Кроме того, ранее в крупных РКИ по оценке влияния глифлозинов на сердечно-сосудистый риск было показано, что динамика изменений показателей гемоглобина и гематокрита была прямо связана с изменением риска ССС, СН и почечной недостаточности [37, 38].

Влияние канаглифлозина на развитие гипер- и гипокалиемии

Для пациентов с ХБП, особенно имеющих выраженные стадии поражения почек, гиперкалиемия представляет собой важную клиническую проблему, особенно с учетом вовлечения в схемы терапии ингибиторов РААС. С учетом этого в субанализе исследования CREDENCE, выполненном В. Neuen и соавт. ретроспективно была проведена оценка влияния канаглифлозина на комбинированный результат: время до развития гиперкалиемии, о которой сообщали исследователи, либо до начала приема препаратов, связывающих калий. Также было проанализировано влияние на лабораторно определяемые гипер- и гипокалиемию (калий в сыворотке ≥6,0 и <3,5 ммоль/л соответственно) и изменение уровня калия в сыворотке. Исходно средний уровень калия в сыворотке в группах канаглифлозина и плацебо составлял 4,5 ммоль/л; 4395 (99,9%) участников получали блокаду РААС.

Частота случаев гиперкалиемии, о которой сообщали исследователи, или начала приема препаратов, связывающих калий, была ниже при приеме канаглифлозина, чем при приеме плацебо (32,7 против 41,9 участников на 1000 пациенто-лет); ОР 0,78; 95% ДИ 0,64–0,95; $P=0,014$. Канаглифлозин аналогичным образом снижал частоту развития лабораторно определяемой гиперкалиемии (ОР 0,77; 95% ДИ 0,61–0,98; $p=0,031$), не влияя на риск гипокалиемии (ОР 0,92; 95% ДИ 0,71–1,20; $P=0,53$). Среднее значение калия в сыворотке с течением времени при применении канаглифлозина было таким же, как и при применении плацебо [39].

Влияние канаглифлозина на сердечную недостаточность и сердечно-сосудистую смерть в зависимости от исходных характеристик пациентов

СН, СД2 и ХБП являются широко распространенными и взаимоотягощающими патологиями. В исследовании CREDENCE канаглифлозин снижал риск госпитализации по поводу СН или смерти от сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на 31%. С. Arnott и соавт. в субанализе 2021 г. предприняли попытку определить, различалось ли влияние канаглифлозина на показатель госпитализации по поводу СН/СС-смерти в зависимости от исходных характеристик участников [40]. Было показано, что прием канаглифлозина ассоциирован со снижением ОР госпитализации по поводу СН/СС-смерти независимо от возраста, пола, наличия в анамнезе СН или ССЗ, а также применения петлевых диуретиков или агонистов рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). При этом абсолютные преимущества применения канаглифлозина были значительно выше у пациентов с наибольшим исходным риском. Например, у пациентов с ССЗ (на 50 событий меньше на 1000 пациентов, получавших лечение канаглифлозином в течение 2,5 года) по сравнению с пациентами без ССЗ (на 20 событий меньше). Или у пациентов с выраженными стадиями повреждения почек (при рСКФ 30–45 мл/мин/1,73 м²) предупреждается 61 событие/1000 пациентов за 2,5 года по сравнению с 23 случаями при рСКФ 60–90 мл/мин/1,73 м². Таким образом, канаглифлозин последовательно снижает пропорциональный риск госпитализаций по поводу СН/ССЗ в широком диапазоне подгрупп с большей абсолютной пользой у лиц с самым высоким исходным риском [40].

Эффекты канаглифлозина в подгруппах первичной и вторичной профилактики сердечно-сосудистых событий

К. Mahaffey и соавт. проанализировали влияние канаглифлозина на риск сердечно-сосудистых событий в подгруппах пациентов с имеющимися АССЗ и с факторами риска их развития [41]. Участники подгруппы с факторами риска (n=2181; 49,6% популяции исследования) были моложе (61 год vs 65 лет), чаще женского пола (37% против 31%), имели меньшую длительность СД2 (15 лет vs 16 лет) по сравнению с подгруппой пациентов с АССЗ (n=2220, 50,4% общей популяции). Канаглифлозин снижал риск серьезных сердечно-сосудистых событий в целом (ОР 0,80; 95% ДИ 0,67–0,95; P=0,01), с последовательным снижением в подгруппах как первичной (ОР 0,68; 95% ДИ 0,49–0,94), так и вторичной профилактики (ОР 0,85; 95% ДИ 0,69–1,06), P для взаимодействия 0,25. Эффекты также были сходными для компонентов композитной точки, включавшей ССС (ОР 0,78; 95% ДИ 0,61–1,00), нефатальный инфаркт миокарда (ОР 0,81; 95% ДИ 0,59–1,10) и нефатальный инсульт (ОР 0,80; 95% ДИ 0,56–1,15). Риск событий первичной почечной комбинированной конечной точки и комбинированной точки ССС/госпитализация по поводу СН последовательно снизился в группах как первичной, так и вторичной профилактики (p для взаимодействия >0,5 для каждого исхода).

Таким образом, в данном анализе канаглифлозин значительно снижал риск развития серьезных сердечно-сосудистых событий у пациентов с СД2 и ХБП, в том числе у участников, не имевших ССЗ в анамнезе.

Результаты этого субанализа имеют некоторые ограничения. Прежде всего исследование не было спланировано с достаточной статистической мощностью для оценки результатов в подгруппах, определяемых наличием/отсутствием известного ССЗ. Анамнез ССЗ был получен по результатам анализа медицинских записей/опроса участников, а не проведения специального обследования. Поэтому у некоторых участников группы первичной профилактики могли иметься ССЗ, которые не проявлялись клинически [41].

ОСОБЕННОСТИ САХАРОСНИЖАЮЩЕГО ЭФФЕКТА ГЛИФЛОЗИНОВ

Механизм сахароснижающего действия глифлозинов, обеспечивающегося ингибированием SGLT2/SGLT1 и не связанного со стимуляцией секреции инсулина, дает возможность комбинировать эту группу препаратов со всеми другими классами сахароснижающих средств [42]. В связи с инсулиннезависимым принципом действия для глифлозинов характерны низкий риск гипогликемий и сохранение сахароснижающего потенциала независимо от длительности СД2 и возраста пациента, однако мощность сахароснижающего потенциала ослабляется по мере ухудшения почечной функции и снижения СКФ [43]. С этих позиций из зарегистрированных в РФ препаратов некоторые преимущества имеет канаглифлозин, так как в связи с относительно низким соотношением селективности SGLT2/SGLT1 в определенных условиях может быть задействовано и ингибирование всасывания глюкозы в кишечнике и оказываться дополнительный глюкозурический эффект посредством ингибирования SGLT1 в почечных канальцах.

В исследовании на здоровых добровольцах было показано, что канаглифлозин в дозе 300 мг временно ингибирует абсорбцию глюкозы в кишечнике в первые 2 ч после приема пищи, за счет чего происходит снижение постпрандиального пика гликемии [44]. Прием канаглифлозина по сравнению с плацебо обеспечивал снижение постпрандиального повышения глюкозы в плазме и инсулина в период от 0 до 2 ч на 35 и 43% соответственно (P<0,001), увеличение экскреции глюкозы с мочой от 0 до 6 ч (18,2±5,6 г vs <0,2 г; P<0,001) и задержку появления пероральной глюкозы в плазме на 31% в течение 0–1 ч (p<0,001) и на 20% в течение 0–2 ч (p=0,002). В целом показано, что канаглифлозин снижает уровень постпрандиальной глюкозы и инсулина в плазме за счет увеличения экскреции глюкозы с мочой (ингибирование почечной реабсорбции глюкозы) и задержки появления пероральной глюкозы в плазме (вероятно, из-за ингибирования кишечного SGLT1).

У пациентов с СД2 прямых сравнений сахароснижающей эффективности глифлозинов не проводилось. В сетевом метаанализе F. Zaccardi (38 исследований, 23 997 участников) при сравнении эффективности канаглифлозина, эмпаглифлозина, дапаглифлозина и плацебо было показано, что канаглифлозин в дозе 300 мг может снижать HbA_{1c} и глюкозу плазмы натощак в большей

степени по сравнению с другими ингибиторами в любой дозе. В самых высоких дозах канаглифлозин 300 мг снижал HbA_{1c} на 0,2% (95% ДИ 0,1–0,3) по сравнению с дапаглифлозином 10 мг и эмпаглифлозином 25 мг [45].

НЕКОТОРЫЕ ВОПРОСЫ БЕЗОПАСНОСТИ

Одним из обсуждаемых аспектов безопасности применения глифлозинов долгое время являлся вопрос возможного увеличения риска ампутаций нижних конечностей для канаглифлозина, сигнал о котором был получен в исследовании CANVAS. Более ни в одном исследовании таких данных получено не было, а результаты исследования CREDENCE, аккумулялировавшего пациентов очень высокого риска, также не подтвердили этих опасений. Систематический обзор и метаанализ 15 РКИ (совокупная популяция 63 718 пациентов) также не показал значимых различий в частоте событий (ампутации) при использовании различных типов ингибиторов SGLT2, различных популяциях больных и различной длительности использования ингибиторов SGLT2 [46].

ОБНОВЛЕНИЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ АЛГОРИТМОВ ДЛЯ ПАЦИЕНТОВ С СД2 И ХБП В 2021 Г.

За последние несколько лет препараты группы ингибиторов SGLT2 постоянно расширяют присутствие в схемах, предлагаемых для лечения пациентов СД2 с СН, ХБП, АССЗ и факторами риска АССЗ различными профессиональными ассоциациями [42, 43, 47–49].

По сравнению с 9-м (2019 г.) выпуском «Алгоритмов специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» Российской ассоциации эндокринологов, в 10-м, дополненном, выпуске (2021 г.) в разделах, затрагивающих терапию пациентов с ХБП, нашли свое отражение данные исследований, рассмотренные выше, и позиции глифлозинов усилились [42, 47].

В разделах, посвященных терапии ХБП, глифлозины занимают следующие позиции.

Применение ингибиторов SGLT2 как приоритетных препаратов (ранее ограниченных стадией ХБП С3а) расширено до стадий ХБП 3б–5 с учетом инструкционных ограничений по рСКФ, однако приоритет использования препаратов различен.

При наличии выраженной альбуминурии (>30 мг/ммоль) на всех стадиях ХБП к препаратам 1-й линии относят ингибиторы SGLT2 с доказанными свойствами замедлять прогрессирование ХБП в этой популяции (канаглифлозин, дапаглифлозин). Ко 2-й линии в этой популяции больных с ХБП относят глифлозины, показавшие ренальные преимущества в крупных исследованиях по оценке сердечно-сосудистого риска сахароснижающих препаратов (эмпаглифлозин, эртуглифлозин), что совпадает и с позицией Американской диабетической ассоциации [43]. На основании результатов исследований CREDENCE и DAPA-CKD в 2021 г. регуляторными органами для канаглифлозина и для дапаглифлозина были зарегистрированы новые показания по нефропротекции. Согласно обновленным инструкциям к применению этих медицинских препаратов, у пациентов, уже получавших эти средства на стадии ХБП С3б, при прогрессирующем снижении СКФ появляется возможность продолжать их

прием с целью нефропротекции вплоть до наступления необходимости проведения диализа (на диализе прием противопоказан). К препаратам 2-й линии относят глифлозины, показавшие ренальные преимущества в крупных исследованиях по оценке сердечно-сосудистого риска сахароснижающих препаратов.

У пациентов с ХБП в отсутствие выраженной альбуминурии приоритетом также является использование ингибиторов SGLT2, изученных в крупных РКИ по оценке сердечно-сосудистого риска с учетом инструкционных ограничений по рСКФ.

Также в обновленном разделе «Сравнительная эффективность, преимущества и недостатки сахароснижающих препаратов» в преимуществах отмечено, что ингибиторы SGLT2, возможно, обладают дополнительными преимуществами (снижение госпитализации по поводу СН или прогрессирования ХБП у лиц с высоким риском АССЗ), что обуславливает приоритетные позиции их использования в широкой популяции пациентов с СД 2.

Фактически использование ингибиторов SGLT2 уже стало составной частью многофакторного подхода к снижению риска осложнений СД2, который, наряду с традиционными константами (контролем гликемии, АД и липидов) стал включать использование препаратов с доказанными сердечно-сосудистыми и почечными преимуществами.

Российская ассоциация эндокринологов относит ингибиторы SGLT2, наряду с арГПП-1 к препаратам, позволяющим осуществить болезнь-модифицирующий подход к лечению. В частности, если у пациентов с СД2 и ХБП целевые значения гликемического контроля были достигнуты с использованием других средств, следует рассмотреть возможность включения в схему лечения препаратов из групп арГПП-1 или ингибиторов SGLT2 с подтвержденными преимуществами, заменив ими иные препараты.

Иллюстрацией важности включения препаратов с доказанными кардио- и нефропротективными эффектами в схемы лечения соответствующих популяций пациентов с СД 2 может являться анализ M. Durkin и соавт. [50]. На основании темпов снижения рСКФ в популяции исследования CREDENCE была построена линейная модель ожидаемых различий во времени наступления необходимости проведения постоянного диализа (предполагалось как снижение рСКФ <10 /мл/мин/1,73 м²). Предполагаемое время наступления потребности в проведении диализа составило 22,85 года в случае терапии канаглифлозином и 9,90 лет при терапии плацебо, что в среднем соответствует возможности отдалить наступление диализа почти на 13 лет.

Этот математический прогноз имеет определенные ограничения (он не распространяется на всех пациентов с ХБП и предполагает как минимум постоянство проводимой терапии и продолжающееся линейное снижение рСКФ). Вместе с тем для клиницистов очевиден потенциал ожидаемых преимуществ замедления прогрессирования ХБП и отдаления сроков наступления диализа. Прежде всего это возможность избежать значительного ухудшения качества жизни пациентов, уменьшить колоссальную финансовую нагрузку на систему здравоохранения, в том числе в связи с уменьшением потребности в инициации диализа и длительности его проведения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Данная работа проведена без привлечения дополнительного финансирования

Конфликт интересов. Сухарева О.Ю., Шамхалова М.Ш. — участники проведения РКИ CREDENC, лекторы и участники экспертных советов компаний «Мерк», «АстраЗенека», «Берингер Ингельхайм», «Астеллас Фарма». Зураева З.Т. декларирует отсутствие потенциального и явного конфликта интересов, связанного с публикацией.

Участие авторов. Сухарева О.Ю., Зураева З.Т., Шамхалова М.Ш. — разработка концепции и дизайна статьи, сбор и обработка материала, написание и утверждение текста 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

- Schwartz SS, Epstein S, Corkey BE, et al. A Unified Pathophysiological Construct of Diabetes and its Complications. *Trends Endocrinol Metab.* 2017;28(9):645-655. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.05.005>
- Gerich JE, Meyer C, Woerle HJ, Stumvoll M. Renal Gluconeogenesis. *Diabetes Care.* 2001;24(2):382-391. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.24.2.382>
- Bergman H, Drury DR. The relationship of kidney function to the glucose utilization of the extra abdominal tissues. *Am J Physiol Content.* 1938;124(2):279-284. doi: <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1938.124.2.279>
- Meyer C, Stumvoll M, Nadkarni V, et al. Abnormal renal and hepatic glucose metabolism in type 2 diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1998;102(3):619-624. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI2415>
- Bays H. From victim to ally: the kidney as an emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin.* 2009;25(3):671-681. doi: <https://doi.org/10.1185/03007990802710422>
- Onyango AN. Mechanisms of the Regulation and Dysregulation of Glucagon Secretion. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/3089139>
- McGuire DK, Shih WJ, Cosentino F, et al. Association of SGLT2 Inhibitors With Cardiovascular and Kidney Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA Cardiol.* 2021;6(2):148. doi: <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.4511>
- Zhang J, Wei J, Jiang S, et al. Macula Densa SGLT1-NOS1-Tubuloglomerular Feedback Pathway, a New Mechanism for Glomerular Hyperfiltration during Hyperglycemia. *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(4):578-593. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2018080844>
- Carlström M. The Other Glucose Transporter, SGLT1 – Also a Potential Trouble Maker in Diabetes? *J Am Soc Nephrol.* 2019;30(4):519-521. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019020171>
- Cinti F, Moffa S, Impronta F, et al. Spotlight on ertugliflozin and its potential in the treatment of type 2 diabetes: evidence to date. *Drug Des Devel Ther.* 2017;11:2905-2919. doi: <https://doi.org/10.2147/DDDT.S114932>
- Kashiwagi A, Maegawa H. Metabolic and hemodynamic effects of sodium-dependent glucose cotransporter 2 inhibitors on cardio-renal protection in the treatment of patients with type 2 diabetes mellitus. *J Diabetes Investig.* 2017;8(4):416-427. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.12644>
- Thomas MC, Cherney DZI. The actions of SGLT2 inhibitors on metabolism, renal function and blood pressure. *Diabetologia.* 2018;61(10):2098-2107. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4669-0>
- Zelniker TA, Braunwald E. Cardiac and Renal Effects of Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibitors in Diabetes. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(15):1845-1855. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.06.040>
- Heerspink HJL, Kosiborod M, Inzucchi SE, Cherney DZI. Renoprotective effects of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors. *Kidney Int.* 2018;94(1):26-39. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2017.12.027>
- Салухов В.В., Халимов Ю.Ш., Шустов С.Б., Попов С.И. Ингибиторы SGLT2 и почки: механизмы и основные эффекты у больных сахарным диабетом 2 типа // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — № 5. — С. 475-491. [Salukhov VV, Khalimov YS, Shustov SB, Popov SI. SGLT2 inhibitors and kidneys: mechanisms and main effects in diabetes mellitus patients. *Diabetes mellitus.* 2021;23(5):475-491. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12123>
- Шестакова М.В., Сухарева О.Ю. Глифлозины: особенности сахароснижающего действия и негликемические эффекты нового класса препаратов // *Клиническая фармакология и терапия.* — 2016. — Т. 25. — № 2. — С. 65-71. [Shestakova MV, Sukhareva OYu. Gliflozins: glucose-lowering and nonglycemic effects of new class of antidiabetic medications. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2016;25(2):65-71. (In Russ.)].
- Cherney DZI, Perkins BA, Soleymanlou N, et al. Renal Hemodynamic Effect of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition in Patients With Type 1 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2014;129(5):587-597. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005081>
- Heerspink HJL, Desai M, Jardine M, et al. Canagliflozin Slows Progression of Renal Function Decline Independently of Glycemic Effects. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(1):368-375. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016030278>
- Yaribeygi H, Butler AE, Atkin SL, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways. *J Cell Physiol.* 2019;234(1):223-230. doi: <https://doi.org/10.1002/jcp.26851>
- Tonneijck L, Muskiet MH, Smits MM, et al. Glomerular Hyperfiltration in Diabetes: Mechanisms, Clinical Significance, and Treatment. *J Am Soc Nephrol.* 2017;28(4):1023-1039. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2016060666>
- Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-334. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1515920>
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2015;373(22):2117-2128. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>
- Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2017;377(7):644-657. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1611925>
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2019;380(4):347-357. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1812389>
- Cherney DZI, Charbonnel B, Cosentino F, et al. Effects of ertugliflozin on kidney composite outcomes, renal function and albuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus: an analysis from the randomised VERTIS CV trial. *Diabetologia.* 2021;64(6):1256-1267. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-021-05407-5>
- Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. SGLT2 inhibitors for primary and secondary prevention of cardiovascular and renal outcomes in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of cardiovascular outcome trials. *Lancet.* 2019;393(10166):31-39. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32590-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32590-X)
- Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380:2295-2306. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744>
- Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. RENAAL Study Investigators. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011161>
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-860. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa011303>
- Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. DAPA-CKD Trial Committees and Investigators. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. *N Engl J Med.* 2020;383(15):1436-1446. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2024816>

31. Jardine MJ, Zhou Z, Mahaffey KW, et al. CREDENCE Study Investigators. Renal, Cardiovascular, and Safety Outcomes of Canagliflozin by Baseline Kidney Function: A Secondary Analysis of the CREDENCE Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2020;31(5):1128-1139. doi: <https://doi.org/10.1681/ASN.2019111168>
32. Bakris G, Oshima M, Mahaffey KW, et al. Effects of Canagliflozin in Patients with Baseline eGFR <30 ml/min per 1.73 m²: Subgroup Analysis of the Randomized CREDENCE Trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2020;15(12):1705-1714. doi: <https://doi.org/10.2215/CJN.10140620>
33. Herat LY, Magno AL, Rudnicka C, et al. SGLT2 Inhibitor-Induced Sympathoinhibition. *JACC Basic to Transl Sci.* 2020;5(2):169-179. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jaccbts.2019.11.007>
34. El-Achkar TM, Ohmit SE, McCullough PA, et al. Higher prevalence of anemia with diabetes mellitus in moderate kidney insufficiency: The Kidney Early Evaluation Program. *Kidney Int.* 2005;67(4):1483-1488. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.00226.x>
35. Lambers Heerspink HJ, de Zeeuw D, Wie L, et al. Dapagliflozin a glucose-regulating drug with diuretic properties in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(9):853-862. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12127>
36. Oshima M, Neuen BL, Jardine MJ, et al. Effects of canagliflozin on anaemia in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a post-hoc analysis from the CREDENCE trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(11):903-914. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(20\)30300-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30300-4)
37. Inzucchi SE, Zinman B, Fitchett D, et al. How Does Empagliflozin Reduce Cardiovascular Mortality? Insights From a Mediation Analysis of the EMPA-REG OUTCOME Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):356-363. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1096>
38. Li J, Neal B, Perkovic V, et al. Mediators of the effects of canagliflozin on kidney protection in patients with type 2 diabetes. *Kidney Int.* 2020;98(3):769-777. doi: <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.04.051>
39. Neuen BL, Oshima M, Perkovic V, et al. Effects of canagliflozin on serum potassium in people with diabetes and chronic kidney disease: the CREDENCE trial. *Eur Heart J.* 2021;42(48):4891-4901. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab497>
40. Arnott C, Li JW, Cannon CP, et al. The effects of canagliflozin on heart failure and cardiovascular death by baseline participant characteristics: Analysis of the CREDENCE trial. *Diabetes Obes Metab.* 2021;23(7):1652-1659. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14386>
41. Mahaffey KW, Jardine MJ, Bompont S, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Kidney Disease in Primary and Secondary Cardiovascular Prevention Groups. *Circulation.* 2019;140(9):739-750. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.119.042007>
42. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 10-й выпуск (дополненный). — М.: 2021. [Dedov II, Shestakova MV, Maiorov AY, et al. *Algoritmy spetsializirovannoi meditsinskoi pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. 10-i vypusk (dopolnennyi)*. Moscow: 2021. (In Russ.)]. Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/clinic-recommendations/algoritmy_sd_kniga_10-y_vypusk_dopolnenny.pdf
43. American Diabetes Association. 9. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes—2021. *Diabetes Care.* 2021;44(S1):S111-124. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S009>
44. Polidori D, Sha S, Mudaliar S, et al. Canagliflozin lowers postprandial glucose and insulin by delaying intestinal glucose absorption in addition to increasing urinary glucose excretion: results of a randomized, placebo-controlled study. *Diabetes Care.* 2013;36(8):2154-2161. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2391>
45. Zaccardi F, Webb DR, Htike ZZ, et al. Efficacy and safety of sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors in type 2 diabetes mellitus: systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(8):783-794. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12670>
46. See RM, Teo YN, Teo YH, et al. Effects of Sodium-Glucose Cotransporter 2 on Amputation Events: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Pharmacology.* 2021;1-8. doi: <https://doi.org/10.1159/000520903>
47. 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 AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(S1):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM221S1>
48. Buse JB, Wexler DJ, Tsapas A, et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care.* 2020;43(2):487-493. doi: <https://doi.org/10.2337/dci19-0066>
49. Garber AJ, Handelsman Y, Grunberger G, et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm — 2020 Executive Summary. *Endocr Pract.* 2020;26(1):107-139. doi: <https://doi.org/10.4158/CS-2019-0472>
50. Durkin M, Blais J. Linear Projection of Estimated Glomerular Filtration Rate Decline with Canagliflozin and Implications for Dialysis Utilization and Cost in Diabetic Nephropathy. *Diabetes Ther.* 202112(2):499-508. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00953-4>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сухарева Ольга Юрьевна**, к.м.н. [Olga Y. Sukhareva, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3443-7206>; eLibrary SPIN: 5650-4416; e-mail: olgasukhareva@mail.ru

Зураева Замира Тотразовна, к.м.н. [Zamira T. Zuraeva, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6953-6928>; eLibrary SPIN: 6002-0455; e-mail: zuraeva_zamira@mail.ru

Шамхалова Минара Шамхаловна, д.м.н. [Minara S. Shamhalova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сухарева О.Ю., Зураева З.Т., Шамхалова М.Ш. Актуализация позиций глифлозинов в алгоритмах лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хронической болезнью почек: новые патогенетические механизмы и данные субанализов крупных рандомизированных контролируемых исследований // Сахарный диабет. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 553-564. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12864>

TO CITE THIS ARTICLE:

Sukhareva OYu, Zuraeva ZT, Shamkhalova MSh. Gliflozins position update in the treatment algorithms for patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease: new pathogenetic mechanisms and data from subanalyses of the large randomised control trails. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(6):553-564. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12864>

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕМИССИИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ БАРИАТРИЧЕСКОЙ ОПЕРАЦИИ



© О.В. Корнюшин¹, И.С. Сакеян¹, Е.Н. Кравчук¹, Д.И. Василевский², И.Н. Данилов¹, А.Е. Неймарк^{1*}

¹Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург

²Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова, Санкт-Петербург

Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) резко увеличивается во всем мире. Консервативные методики лечения приносят нестойкий и зачастую недостаточный эффект, не говоря уже об отсутствии перспективы излечения заболевания. Однако накопленные данные указывают на то, что полная ремиссия СД2 возможна на фоне хирургического лечения. Эффективность бариатрической хирургии, в частности в достижении гликемического контроля, выдвинула оперативное лечение на первый план в качестве возможности достижения излечения СД2. По сравнению с интенсивной медикаментозной терапией и коррекцией образа жизни метаболическая хирургия показала превосходство благодаря уменьшению количества принимаемых лекарственных препаратов и улучшению метаболических показателей, что приводит к долгосрочным преимуществам в отношении прогрессирования СД2 и развития осложнений. Понимание же факторов, прогнозирующих ремиссию диабета после выполнения операции, поможет в отборе пациентов для выполнения бариатрической операции и в выборе наиболее эффективного типа вмешательства. В данном обзоре литературы проведен анализ исследований наиболее значимых клинических и биохимических предикторов ремиссии СД2 после бариатрических вмешательств, а также освещены известные математические модели прогнозирования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бариатрическая хирургия; ремиссия диабета; метаболическая хирургия; диабет 2 типа

PREDICTION OF REMISSION OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS AFTER BARIATRIC SURGERY

© Oleg V. Korniyushin¹, Inga S. Sakeian¹, Ekaterina N. Kravchuk, Dmitriy I. Vasilevskiy², Ivan N. Danilov¹, Alexander E. Neimark^{1*}

¹V.A. Almazov National Medical Research Center, St. Petersburg, Russia,

²I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Type 2 diabetes prevalence is increasing dramatically worldwide. Conservative therapy doesn't bring stable effect and is often insufficient, not to mention the lack of prospects to cure the disease. Fortunately, accumulating evidence points towards the notion that a complete remission of type 2 diabetes is feasible following a choice of surgical interventions. The efficacy of bariatric surgery in particular for achieving glycemic control has highlighted surgery as a candidate curative intervention for type 2 diabetes. When compared to intensive medical therapy and lifestyle intervention, metabolic surgery has shown superiority in achieving reducing number of medications and metabolic factors improvement, which translates in long-term benefits on diabetes progression and complications. Understanding factors that predict diabetes remission can help to select patients who will benefit most from bariatric surgery and to choose the most effective type of operation. This literature review analyzes studies of the most significant clinical and biochemical predictors of remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric interventions, as well as highlights well-known mathematical prediction models.

KEYWORDS: bariatric surgery; diabetes remission; metabolic surgery; type 2 diabetes

Традиционно лечение сахарного диабета 2 типа (СД2) включает коррекцию образа жизни, диеты и физических нагрузок, лекарственную терапию пероральными сахароснижающими препаратами или инсулином. При этом консервативные методики приносят нестойкий и зачастую недостаточный эффект, что делает достижение стойкой ремиссии СД2 невыполнимой задачей и предметом многочисленных исследований. Краткосрочная ремиссия СД2 возможна в 10–40% случаев, но удержание ее в долгосрочной перспективе представляет большие сложности [1]. Относительно новой опцией в лечении СД2 является бариатрическая хирургия. Показательным является то, что бариатрическая хирургия, по сравнению

с консервативными методами лечения СД2, может приводить не только к компенсации заболевания, но и к полной, сравнительно стойкой ремиссии. Современные препараты для лечения ожирения и СД2 обладают высокой эффективностью в коррекции гипергликемии, но значительно уступают бариатрической хирургии в отношении преодоления инсулинорезистентности и снижения массы тела [2]. А. Aminian и соавт. провели одно из наиболее масштабных исследований по сопоставлению исходов хирургического лечения СД2 в сочетании с ожирением и консервативной тактики (2287 пациентов после выполнения бариатрической операции, 11 435 пациентов в группе контроля). В результате 8-летнего наблюдения

было показано, что уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в группе прооперированных пациентов снизился в среднем на 1,1% по сравнению с группой контроля (95% доверительный интервал — ДИ 1,0–1,2%; $p < 0,001$) [3]. Таким образом, подтверждается высокая эффективность бариатрической хирургии именно в долгосрочной перспективе.

В связи с этим бариатрическая хирургия повсеместно внедряется в клиническую практику и включена в клинические рекомендации по лечению СД2 ведущих мировых профильных сообществ с уровнем доказательности 1 в группах пациентов с индексом массы тела (ИМТ) более 35 кг/м^2 , и с каждым годом показания для проведения таких вмешательств лишь расширяются. При этом выбор типа бариатрической операции на сегодняшний день жестко не регламентирован и в реальной клинической практике зависит от множества субъективных факторов, в том числе предпочтений хирурга и пожеланий пациента [4].

История изучения эффективности бариатрических операций в отношении лечения СД2 насчитывает не одно десятилетие. Одни из наиболее ранних работ, оценивающих эффективность бариатрических операций в лечении СД2, были выполнены еще в 80-х годах 20 в. [5]. В дальнейшем эта тема широко освещалась и в российских работах [6]. Один из крупнейших мета-анализов, объединивший 136 исследований и включавший более 20 000 пациентов, был опубликован в 2004 г. Н. Buchwald и соавт. В исследованной группе ремиссия СД2 после бариатрических вмешательств наступила у 76,8% пациентов [7].

Высокая эффективность бариатрической хирургии в терапии СД2 ярко продемонстрирована в исследовании SOS (The Swedish Obese Subjects) К. Sjöholm и соавт. В результате проспективного наблюдения за 343 пациентами после выполнения бариатрической операции было показано, что через 2 года наблюдения в группе прооперированных пациентов частота ремиссии СД2 составила 72,3%, а в группе контроля, включавшей 260 пациентов, — лишь 16,4%. Через 15 лет наблюдения частота ремиссии диабета снизилась до 30,4% среди прооперированных пациентов и до 6,5% — в контрольной группе [8].

Эффективность хирургического лечения СД2 подтвердилась также в ходе недавно проведенных проспективных рандомизированных исследований. В частности, в результате 3-летнего наблюдения за 150 прооперированными пациентами показано, что ремиссии СД2 достигли 38% пациентов, которым было выполнено гастрощунтирование (ГШ) Roux-en-Y (RYGB), 24% — после резекции желудка, а в группе контроля ремиссии достигли лишь 5% пациентов [9, 10].

Безусловно, есть пациенты, у которых после бариатрической операции ремиссия не наступает, у некоторых пациентов после непродолжительной ремиссии происходит рецидив заболевания. Наиболее крупные проспективные исследования результатов бариатрических операций приведены в табл. 1.

Учитывая распространенность СД2, выраженную гетерогенность пациентов и увеличение количества бариатрических вмешательств, выполняемых в мире, все более актуальным становится прогнозирование вероятности ремиссии после проведения того или иного вида оперативного вмешательства у конкретного пациента.

ПРЕДИКТОРЫ РЕМИССИИ СД2 ПОСЛЕ ВЫПОЛНЕНИЯ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

Исследование исходов хирургического лечения СД2 условно можно разделить на 2 этапа. Первый этап заключается в идентификации потенциальных факторов (предикторов), влияющих на вероятность ремиссии СД2 после бариатрической операции, второй — в создании комбинаций этих факторов, позволяющих сформулировать наиболее точный прогноз.

Сами предикторы ремиссии СД2 после выполнения бариатрической операции делятся на клинические (возраст, исходный ИМТ, длительность анамнеза СД2, тяжесть течения СД2) и биохимические (гликемия натощак, уровни HbA_{1c} , С-пептида и др.) [10].

Одно из первых исследований факторов, потенциально влияющих на эффективность хирургического лечения СД2, было опубликовано Р. Schauer и соавт. в 2003 г. Работа основывалась на результатах наблюдения за 1160 пациентами с СД2, которым по поводу ожирения было выполнено ГШ. По данным 5-летнего наблюдения,

Таблица 1. Результаты различных исследований эффективности бариатрической хирургии в лечении сахарного диабета 2 типа

Авторы	Методика операции	Количество пациентов с СД2, n	Количество пациентов с ремиссией СД2, n	Количество пациентов с рецидивом СД2, n	Средняя длительность ремиссии до рецидива, годы
L. Sjostrom и соавт. [11]	ПРЖ	345	229	23	2
	Бандажирование			85	10
	RYGB			7	15
S. Kim, W. Richards [12]	RYGB	219	156	11	2–5
M. DiGiorgi и соавт. [20]	RYGB	42	27	10	>3
S. Chikunguwo и соавт. [18]	RYGB	177	157	68	2–5
Е.В. Ершова, Ю.И. Яшков [16]	БПШ	72	61	0	Более 5 лет

Примечание: ПРЖ — продольная резекция желудка; RYGB — гастрощунтирование Roux-en-Y; БПШ — билиопанкреатическое шунтирование.

в наиболее ранние сроки ремиссии СД2 достигали пациенты с наименьшей (менее 5 лет) продолжительностью анамнеза и более легкой формой течения СД2. Длительный анамнез заболевания, наличие инсулина в терапии снижали вероятность ремиссии СД2 после ГШ [13].

Прогностическая значимость длительности анамнеза СД2 в оценке вероятности ремиссии заболевания была отмечена и в других исследованиях. В крупном исследовании, опубликованном в 2020 г., было показано, что длительность ремиссии СД2 напрямую зависела от длительности СД2 до операции [14].

В пользу сокращения сроков от начала СД2 у пациента с ожирением до выполнения бариатрической операции свидетельствует и исследование Т. Jerry и соавт., опубликованное в октябре 2019 г. В нем показано, что более короткий анамнез СД2 (отношение шансов (ОШ) 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99; $p=0,032$) и отсутствие инсулина длительного действия в терапии (ОШ 0,0011; 95% ДИ $<0,000-0,236$; $p=0,013$) коррелировали с увеличением вероятности ремиссии СД2. Это связано с тем, что с течением времени функция β -клеток поджелудочной железы снижается, таким образом, у пожилых пациентов, как правило, имеющих более продолжительный анамнез диабета, ремиссия заболевания наступает реже [15, 16].

Сходные данные относительно продолжительности анамнеза СД2 и вероятности ремиссии заболевания получены и при наблюдении за пациентами, которым было выполнено билиопанкреатическое шунтирование (БПШ). По данным исследования G. Camerini и соавт., в группе пациентов с длительностью анамнеза СД2 менее года через 5–10 лет наблюдения ремиссия заболевания отмечалась у 100% пациентов, через 15 лет наблюдения — у 4% пациентов зарегистрирован рецидив СД2. В группе пациентов с анамнезом СД2 более 5 лет через 5–10 лет наблюдения ремиссия отмечалась уже у 85% пациентов, через 15 лет наблюдения — у 76% [17].

Еще одними важными прогностическими факторами ремиссии СД2 являются количество сахароснижающих препаратов и наличие инсулинотерапии в анамнезе. По данным S. Chikunguwo и соавт., полученным в результате 5-летнего наблюдения за группой из 177 пациентов после ГШ, длительная ремиссия СД2 чаще отмечается у пациентов с более коротким анамнезом диабета и без инсулинотерапии. Также отмечено, что повторный набор веса после операции слабо коррелировал с развитием рецидива СД2 [18]. Подобные выводы сделаны и в исследовании Т. Jerry и соавт.: более короткий анамнез СД2 (ОШ 0,91; 95% ДИ 0,83–0,99; $p=0,032$) и отсутствие терапии инсулином длительного действия (ОШ 0,0011; 95% ДИ $<0,000-0,236$; $p=0,013$) повышали вероятность ремиссии СД2 после хирургии [15].

Все перечисленные выше исследования подтверждают, что, помимо длительности анамнеза СД2, важную роль в прогнозировании ремиссии заболевания играет тяжесть его течения, определяемая интенсивностью медикаментозной терапии. Наиболее неблагоприятным прогностическим фактором в оценке вероятности ремиссии заболевания является наличие инсулинотерапии [19].

В качестве еще одного клинического фактора, потенциально влияющего на вероятность ремиссии СД2, рассматривался и ИМТ. S. Ikramuddin и соавт. в ходе

5-летнего рандомизированного контролируемого исследования оценили связь более низкого ИМТ до операции со снижением вероятности ремиссии СД2. Предположение в итоге не подтвердилось, и критерий был исключен из дизайна исследования [21].

Метаанализ W. Yan и соавт. также включал оценку связи исходного ИМТ с вероятностью ремиссии СД2. В ходе анализа 11 исследований было показано, что ИМТ не был в значительной степени связан с ремиссией СД2 [22].

Из наиболее известных и относительно простых в оценке биохимических маркеров для прогнозирования эффективности хирургического лечения стоит отметить уровни глюкозы, HbA_{1c} и С-пептида. В упомянутом ранее крупном метаанализе, включавшем 991 пациента от 35 до 53 лет с длительностью СД2 от 2 до 10 лет показано, что более высокие уровни глюкозы и HbA_{1c} перед вмешательством были ассоциированы со снижением вероятности наступления ремиссии СД2, а уровень С-пептида натощак был предиктором развития ремиссии СД2 [22]. В некоторых исследованиях изучались результаты клэмп-теста в послеоперационном периоде, в результате не было получено однозначных данных по изменению периферической инсулинорезистентности в послеоперационном периоде. Стоит отметить, что во все проведенные исследования включалось небольшое количество пациентов, вероятно, в связи с трудоемкостью проведения теста, который применим, скорее, в научных целях [23]. Кроме того, такой показатель, как наличие антител к глутаматдекарбоксилазе (GAD), по результатам немногочисленных исследований не стоит расценивать в качестве лимитирующего фактора при сохранном уровне С-пептида [24]. Таким образом, для практического применения представляется первостепенной оценка компенсации СД2 и сохранности функции β -клеток по уровню С-пептида натощак.

В настоящее время ведется активный поиск биохимических маркеров, с высокой точностью прогнозирующих ремиссию СД2. Сукцинат является одним из них. V. Serperuelo-Mallafre и соавт. показали, что базальная концентрация сукцината являлась независимым предиктором ремиссии СД2 после бариатрической операции. Пациенты, достигшие ремиссии через 1 год, исходно имели более низкие уровни сукцината (47,8 (37,6–64,6) мкмоль/л против 64,1 (52,5–82,9) мкмоль/л; $p=0,018$) [25].

Глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1) также может быть использован в качестве предиктора ремиссии СД2 после выполнения бариатрической операции. К данному выводу пришли M. Izaguirre и соавт.: в группе из 77 пациентов более высокие дооперационные концентрации ГПП-1 являлись предиктором ремиссии СД2 после выполнения ГШ ($p<0,05$) [26].

Такой гематологический показатель, как отношение нейтрофилов к лимфоцитам (NLR), также может расцениваться в качестве предиктора долгосрочной ремиссии СД2. Ранее было показано, что этот маркер системного воспаления значимо связан с распространенностью и заболеваемостью СД2 [27]. В недавнем исследовании оценивался NLR среди 30 пациентов, которым были выполнены ГШ или БПШ. Более низкие значения значимо коррелировали с развитием ремиссии СД2 через 1, 3 и 5 лет после выполнения операции вне зависимости от исходного ИМТ [28]. Предполагается,

что количество циркулирующих иммунных клеток (в частности нейтрофилов) может негативно влиять на течение СД2.

Выявление все новых маркеров, позволяющих прогнозировать результаты хирургического вмешательства, позволит со временем повышать эффективность лечения и станет дополнением к существующим моделям прогнозирования.

МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МОДЕЛИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕМИССИИ СД2

Одна из первых математических моделей прогнозирования ремиссии СД2 была предложена в 2011 г. М. Naeyes и соавт. В исследование были включены 130 пациентов, которым с 1997 по 2007 гг. выполнялось ГШ одним хирургом на базе одной клиники. В комбинацию факторов, определяющих прогноз хирургического лечения СД2, были включены исходный ИМТ, HbA_{1c} , уровень гликемии натощак, наличие артериальной гипертензии и наличие инсулина в терапии [29].

Исследование А. Ramos-Leví показало наибольшую прогностическую силу трех независимых критериев: уровень С-пептида, длительность анамнеза СД2 и наличие инсулина в терапии. Предложенное сочетание факторов стало результатом сравнительной оценки различных групп независимых факторов: Model I (пол, возраст, гликемия натощак, длительность СД2, наличие инсулина в терапии) с точностью прогноза 72,4%, Model II (пол, возраст, гликемия натощак, длительность СД2, наличие инсулина в терапии, С-пептид) с точностью прогноза 83,7%, Model III (пол, возраст, гликемия натощак, длительность СД2, наличие инсулина в терапии, процент потери избыточной массы тела) с точностью прогноза 78,0% и Model IV (пол, возраст, гликемия натощак, длительность СД2, наличие инсулина в терапии, С-пептид) с точностью прогноза 95,9% [30].

Описанные выше системы прогнозирования ремиссии СД2 условно можно назвать системами «первого поколения». Недостатками этих систем были невозможность практического расчета результата лечения, отсутствие четких рекомендательных значений показателей. Накопление большего количества данных привело к созданию систем прогнозирования ремиссии СД2 «второго поколения» (ABCD и DiaRem) и расширению возможностей их применения в реальной клинической практике [31].

Система ABCD включала четыре прогностических фактора: возраст, ИМТ, С-пептид и продолжительность анамнеза диабета, каждый из параметров, кроме возраста, оценивался баллами (от 0 до 3), за возраст меньше 40 лет присваивался 1 балл, старше 40 лет — 0 баллов,

остальные показатели имеют четкие численные градации. Чем больше количество набранных пациентом баллов, тем больше вероятность ремиссии СД2 [32].

Другая система дооперационного прогнозирования СД2 — DiaRem — сформулирована на основании данных проспективного пятилетнего наблюдения за 259 пациентами с СД2 после ГШ. В качестве предикторов были использованы следующие факторы: возраст, HbA_{1c} , получаемая сахароснижающая терапия и наличие в терапии инсулина. Возраст оценивается от 0 до 3 баллов. Уровень HbA_{1c} предполагает 0, 2, 4, 6 баллов. Наличие в терапии препаратов группы сульфонилмочевины — 3 балла, а инсулина — 10 баллов. В отличие от вышеописанной системы прогнозирования, в системе DiaRem увеличение количества набранных баллов уменьшает вероятность ремиссии СД2 после операции ГШ [32].

Стоит отметить, что в 2019 г. система была модифицирована. В системе DiaRem2 по вероятности ремиссии СД2 пациенты распределяются на 3, а не на 5 групп. Согласно данным апробации, проведенной в клинике Danville (штат Пенсильвания), точность прогнозирования вероятности ремиссии СД2 с помощью DiaRem2 выше, чем DiaRem (площадь под ROC-кривой увеличилась с 0,850 до 0,876; $p=0,037$) [33].

Наибольший интерес представляет система прогнозирования «третьего», на сегодняшний день последнего поколения — «Персонализированная шкала метаболической хирургии» (Individualized Metabolic Surgery Score — IMS) (Кливленд, США) [34].

На основе проспективного наблюдения за 659 пациентами, которым были выполнены ГШ или продольная резекция желудка (ПРЖ) (среднее время послеоперационного наблюдения 7 лет), было определено сочетание четырех независимых факторов: длительность анамнеза СД2 ($p<0,0001$), количество сахароснижающих препаратов до операции ($p<0,0001$), наличие инсулина в терапии ($p<0,0002$) и наличие компенсации гликемии ($HbA_{1c}<7\%$; $P<0,0002$). За каждый из показателей начислялось определенное количество баллов, и пациенты распределялись на 3 группы в зависимости от тяжести течения СД2: легкое течение 0–25 баллов, течение средней тяжести — 25–95 баллов и тяжелое — более 95 баллов. При легком и течении средней тяжести СД2 значительно эффективнее было выполнение ГШ. При тяжелом течении разницы в частоте ремиссии СД2 после выполнения ГШ и ПРЖ не получено (табл. 2) [34].

Таким образом, при легком и средней тяжести течения авторы рекомендуют выполнение ГШ, как более эффективной операции. В случае набора более 95 баллов предлагается выполнение ПРЖ, не уступающей ГШ по метаболическим эффектам у пациентов данной категории, но с меньшим количеством осложнений [34].

Таблица 2. Зависимость вероятности ремиссии сахарного диабета 2 типа от тяжести течения заболевания и вида бариатрической операции по системе IMS

Ремиссия СД2 ($HbA_{1c}<6,5\%$ без медикаментозной терапии)	Легкое течение			Течение средней тяжести			Тяжелое течение		
	RYGB	ПРЖ	p	RYGB	ПРЖ	p	RYGB	ПРЖ	p
	92%	74%	0,04	60%	25%	<0,0001	12%	12%	0,99

Примечание: ПРЖ — продольная резекция желудка, RYGB - гастрощунтирование Roux-en-Y.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Бариатрическая хирургия является эффективным методом лечения ожирения и СД2. Предоперационные характеристики определяют вероятность ремиссии СД2 после выполнения бариатрической операции в разной степени. Использование их оптимальных сочетаний помогает достоверно прогнозировать ремиссию СД2, а такая система, как IMS, помогает еще и в выборе типа бариатрической операции.

Не вызывает сомнений целесообразность поиска новых лабораторных маркеров для включения в системы IMS или DiaRem2 и повышения их прогностической значимости, упрощения отбора пациентов и выбора типа бариатрической операции. Безусловно, подобные системы поддержки принятия врачебных решений являются значимыми попытками внедрения в медицинскую систему искусственного интеллекта, направленных на оптимизацию лечебно-диагностического процесса в целом.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена за счет средств государственного задания № 121031000362-3.

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

Участие авторов. Корнюшин О.В. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись важной правки с целью повышения научной ценности статьи; Сакеян И.С. — получение, анализ данных и интерпретацию результатов, написание статьи; Кравчук Е.Н. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи; Василевский Д.И. — концепция и дизайн исследования, внесение в рукопись правки с целью повышения научной ценности статьи; Неймарк А.Е. — концепция и дизайн исследования, написание статьи, внесение в рукопись 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

1. Шестакова М.В., Скляник И.А., Дедов И.И. Возможна ли длительная ремиссия или излечение сахарного диабета 2-го типа в XXI веке? // *Терапевтический архив*. — 2017. — Т. 89. — №10. — С. 4-11. [Shestakova MV, Sklyanik IA, Dedov II. Is it possible to achieve sustained remission or cure of type 2 diabetes mellitus in the 21st century? *Ter Arkh*. 2017;89(10):4-11. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh201789104-11>
2. Скляник И.А., Шестакова Е.А., Юрасов А.В., и др. Возможность достижения нормогликемии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа и ожирением: сравнение медикаментозного и хирургического методов лечения // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С. 34-38. [Sklyanik IA, Shestakova EA, Yurasov AV, et al. Glycemia normalization in patients with obesity and type 2 diabetes mellitus: bariatric surgery vs pharmacological therapy. *Ter Arkh*. 2019;91(10):34-38. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000375>
3. Aminian A, Zajichek A, Arterburn DE, et al. Association of Metabolic Surgery With Major Adverse Cardiovascular Outcomes in Patients With Type 2 Diabetes and Obesity. *JAMA*. 2019;322(13):1271-1282. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.14231>
4. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care*. 2016;39(6):861-877. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-0236>
5. Pories WJ, Card JF, Flickinger EG, et al. The Control of Diabetes Mellitus (NIDDM) in the Morbidly Obese with the Greenville Gastric Bypass. *Ann Surg*. 1987;206(3):316-323. doi: <https://doi.org/10.1097/0000658-198709000-00009>
6. Яшков Ю.И. Возможности коррекции нарушений углеводного обмена при сахарном диабете 2 типа с применением бариатрических операций // *Сахарный диабет*. — 2000. — Т. 3. — №2. — С. 26-29. [Yashkov YI. Vozmozhnosti korrektsii narusheniy uglevodnogo obmena pri sakharom diabete 2 tipa s primeneniem bariatricheskikh operatsiy. *Diabetes mellitus*. 2000;3(2):26-29. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5883>
7. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004;292(14):1724-1737. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
8. Sjöholm K, Pajunen P, Jacobson P, et al. Incidence and remission of type 2 diabetes in relation to degree of obesity at baseline and 2 year weight change: the Swedish Obese Subjects (SOS) study. *Diabetologia*. 2015;58(7):1448-1453. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3591-y>
9. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2014;370(21):2002-2013. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1401329>
10. Ikramuddin S, Korner J, Lee W-J, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass vs Intensive Medical Management for the Control of Type 2 Diabetes, Hypertension, and Hyperlipidemia. *JAMA*. 2013;309(21):2240-2249. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.5835>
11. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial — a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med*. 2013;273(3):219-234. doi: <https://doi.org/10.1111/joim.12012>
12. Kim S, Richards WO. Long-Term Follow-up of the Metabolic Profiles in Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus After Roux-en-Y Gastric Bypass. *Ann Surg*. 2010;251(6):1049-1055. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181d9796b>
13. Schauer PR, Burguera B, Ikramuddin S, et al. Effect of Laparoscopic Roux-En Y Gastric Bypass on Type 2 Diabetes Mellitus. *Ann Surg*. 2003;238(4):467-485. doi: <https://doi.org/10.1097/01.sla.0000089851.41115.1b>
14. de Hollanda A, Lecube A, Rubio MA, et al. New Metrics to Assess Type 2 Diabetes after Bariatric Surgery: The "Time-Within-Remission Range." *J Clin Med*. 2020;9(4):1070. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm9041070>
15. Dang JT, Sheppard C, Kim D, et al. Predictive factors for diabetes remission after bariatric surgery. *Can J Surg*. 2019;6(5):315-319. doi: <https://doi.org/10.1503/cjs.014516>
16. Ершова Е.В., Яшков Ю.И. Состояние углеводного и липидного обмена у пациентов с ожирением и сахарным диабетом 2 типа после билиопанкреатического шунтирования // *Ожирение и метаболизм*. — 2013. — Т. 10. — №3. — С. 28-36. [Ershova EV, Yashkov YI. Status of carbohydrate and lipid metabolism in obese patients with type 2 diabetes mellitus after biliopancreatic diversion surgery. *Obe Metab*. 2013;10(3):28-36. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2071-8713-3862>
17. Camerini GB, Papadia FS, Carlini F, et al. The long-term impact of biliopancreatic diversion on glycemic control in the severely obese with type 2 diabetes mellitus in relation to preoperative duration of diabetes. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(2):345-349. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.05.012>
18. Chikunguwo SM, Wolfe LG, Dodson P, et al. Analysis of factors associated with durable remission of diabetes after Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):254-259. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.11.003>
19. Purnell JQ, Dewey EN, Laferrère B, et al. Diabetes Remission Status During Seven-year Follow-up of the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(3):774-788. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa849>
20. DiGiorgi M, Rosen DJ, Choi JJ, et al. Re-emergence of diabetes after gastric bypass in patients with mid- to long-term follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2010;6(3):249-253. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2009.09.019>

21. Ikramuddin S, Billington CJ, Lee W-J, et al. Roux-en-Y gastric bypass for diabetes (the Diabetes Surgery Study): 2-year outcomes of a 5-year, randomised, controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2015;3(6):413-422. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(15\)00089-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(15)00089-3)
22. Yan W, Bai R, Yan M, Song M. Preoperative Fasting Plasma C-Peptide Levels as Predictors of Remission of Type 2 Diabetes Mellitus after Bariatric Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Invest Surg.* 2017;30(6):383-393. doi: <https://doi.org/10.1080/08941939.2016.1259375>
23. Скляник И.А. Ремиссия сахарного диабета 2 типа при использовании медикаментозного (лираглутид) и бариатрических методов лечения: сроки наступления, прогностические факторы, механизмы: Дис. ... канд. мед. наук. — Москва; 2020. [Sklyanik IA. Remissija saharnogo diabeta 2 tipa pri ispol'zovanii medikamentoznogo (liraglutid) i bariatricheskikh metodov lechenija: sroki nastuplenija, prognosticheskie faktory, mehanizmy. [dissertation] Moscow; 2020. (In Russ.)] Доступно по: https://www.endocrincentr.ru/sites/default/files/specialists/science/dissertation/sklyanik_ia_dissertacia.pdf. Ссылка активна на 10.12.2021.
24. Kaur R, Kim D, Cutfield R, et al. Good Glycemic Outcomes Following Bariatric Surgery Among Patients With Type 2 Diabetes, Obesity, and Low-Titer GAD Antibodies. *Diabetes Care.* 2021;44(2):607-609. doi: <https://doi.org/10.2337/dc20-0804>
25. Ceperuelo-Mallafre V, Llauradó G, Keiran N, et al. Preoperative Circulating Succinate Levels as a Biomarker for Diabetes Remission After Bariatric Surgery. *Diabetes Care.* 2019;42(10):1956-1965. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0114>
26. Izaguirre M, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, et al. GLP-1 Limits Adipocyte Inflammation and Its Low Circulating Pre-Operative Concentrations Predict Worse Type 2 Diabetes Remission after Bariatric Surgery in Obese Patients. *J Clin Med.* 2019;8(4):479. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8040479>
27. Guo X, Zhang S, Zhang Q, et al. Neutrophil:lymphocyte ratio is positively related to type 2 diabetes in a large-scale adult population: a Tianjin Chronic Low-Grade Systemic Inflammation and Health cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(2):217-225. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0176>
28. Bonaventura A, Liberale L, Carbone F, et al. Baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with long-term T2D remission after metabolic surgery. *Acta Diabetol.* 2019;56(7):741-748. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01345-2>
29. Hayes MT, Hunt LA, Foo J, et al. A Model for Predicting the Resolution of Type 2 Diabetes in Severely Obese Subjects Following Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery. *Obes Surg.* 2011;21(7):910-916. doi: <https://doi.org/10.1007/s11695-011-0370-9>
30. Ramos-Leví AM, Matia P, Cabrerizo L, et al. Statistical models to predict type 2 diabetes remission after bariatric surgery. *J Diabetes.* 2014;6(5):472-477. doi: <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12127>
31. Lee WJ, Hur KY, Lakdawala M, et al. Predicting success of metabolic surgery: Age, body mass index, C-peptide, and duration score. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9:379-384. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2012.07.015>
32. Still CD, Wood GC, Benotti P, et al. Preoperative prediction of type 2 diabetes remission after Roux-en-Y gastric bypass surgery: a retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(1):38-45. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70070-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70070-6)
33. Still CD, Benotti P, Mirshahi T, et al. DiaRem2: Incorporating duration of diabetes to improve prediction of diabetes remission after metabolic surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2019;15(5):717-724. doi: <https://doi.org/10.1016/j.soard.2018.12.020>
34. Aminian A, Brethauer SA, Andalib A, et al. Individualized Metabolic Surgery Score. *Ann Surg.* 2017;266(4):650-657. doi: <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000002407>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Неймарк Александр Евгеньевич**, к.м.н., доцент [Aleksandr E. Neimark, MD, PhD]; адрес: Россия, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 [address: 2 Akkuratov street, 197341 St. Petersburg, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4925-0126>; eLibrary SPIN: 6554-3217; Scopus Author ID: 8454779100; e-mail: sas_spb@mail.ru

Корнюшин Олег Викторович, к.м.н. [Oleg V. Korniyushin, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3454-4690>; eLibrary SPIN: 4525-2712; e-mail: o.korniyushin@gmail.com

Сакеев Инга Суменовна [Inga S. Sakeian]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1335-8645>; Researcher ID: AAX-9221-2021; e-mail: smart.imna@mail.ru

Кравчук Екатерина Никодимовна, к.м.н. [Ekaterina N. Kravchuk, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3124-1512>; Researcher ID: AAB-5672-2020; eLibrary SPIN: 3245-0237; e-mail: kravchuke@gmail.com

Василевский Дмитрий Игоревич, д.м.н., доцент [Dmitri I. Vasilevsky, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7283-079X>; eLibrary SPIN: 7598-6339; e-mail: vasilevsky1969@gmail.com

Данилов Иван Николаевич, к.м.н. [Ivan N. Danilov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9540-7812>; eLibrary SPIN: 3267-5056; e-mail: ivandaniilov75@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Корнюшин О.В., Сакеев И.С., Кравчук Е.Н., Василевский Д.И., Данилов И.Н., Неймарк А.Е. Прогнозирование ремиссии сахарного диабета 2 типа после выполнения бариатрической операции // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 565-570. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12814>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korniyushin OV, Sakeian IS, Kravchuk EN, Vasilevskiy DI, Danilov IN, Neimark AE. Prediction of remission of type 2 diabetes mellitus after bariatric surgery. *Diabetes Mellitus.* 2021;24(6):565-570. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12814>

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКИХ И СРЕДОВЫХ ФАКТОРОВ В ДЕТЕРМИНАЦИИ ОТВЕТА НА МЕТФОРМИН



© А.Н. Кучер*, Н.П. Бабушкина

НИИ медицинской генетики, Томский национальный медицинский исследовательский центр, Томск

Метформин является одним из наиболее часто назначаемых для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа (СД2) лекарственных препаратов. Накапливаются многочисленные свидетельства, указывающие, что в основе неблагоприятных побочных эффектов метформина, а также индивидуальных различий ответа пациентов на лечение лежат как генетические, так и средовые факторы. В настоящем обзоре обобщена информация о генетических факторах и средовых модификаторах, определяющих индивидуальную реакцию пациентов на лечение метформином. Обобщены данные о роли полиморфизма наиболее значимых генов и кодируемых ими белковых продуктов как в развитии неблагоприятных эффектов, так и в определении терапевтического ответа, а также обсуждено место метформина в реализации фенотипических эффектов данных генов.

Рассмотрены эндогенные условия и экзогенные воздействия, модифицирующие ответ на метформин. Среди них факторы, влияющие на функциональное состояние генома (уровень метилирования генов, так или иначе связанных с ответом на метформин, и др.), отражающие биологические особенности организма (половая принадлежность, возраст), уровень здоровья (наличие сопутствующих заболеваний, обеспеченность организма биометаллами и витаминами), прием других лекарственных препаратов и т.д. Таким образом, существует широкий спектр модифицирующих ответ на метформин факторов, которые, в отличие от генетических особенностей, являются в большинстве своем управляемыми. При этом и генетические, и средовые факторы могут различаться по значимости в разных этно-территориальных группах населения. Данную информацию необходимо принимать во внимание при разработке персонализированного подхода к назначению метформина для лечения СД2, а также при рекомендации его использовать для лечения других болезней.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: метформин; индивидуальный ответ; генетический полиморфизм; средовые факторы

ROLE OF GENETIC AND ENVIRONMENTAL FACTORS IN DETERMINING THE RESPONSE TO METFORMIN

© Aksana N. Kucher*, Nadezhda P. Babushkina

Research Institute of Medical Genetics, Tomsk National Research Medical Center, Tomsk, Russia

Metformin is one of the most commonly prescribed drugs for the treatment and prevention of type 2 diabetes mellitus (T2DM). Numerous evidence accumulates indicating that both genetic and environmental factors underlie adverse side effects of metformin, as well as individual differences in patient response to treatment. The present review summarizes information on genetic factors and environmental modifiers determining patients' individual response to metformin treatment. The data on the role of polymorphism of the most significant genes and protein products encoded by them both in the development of adverse effects and in determining the therapeutic response are summarized, and the place of metformin in the realization of the phenotypic effects of these genes is discussed.

Endogenous conditions and exogenous effects modifying the response to metformin are considered. Among them are factors that affect the functional state of the genome (the level of methylation of genes, one way or another associated with the response to metformin, etc.), reflecting the biological characteristics of the organism (gender, age), health level (the presence of concomitant diseases, the supply of biometals and vitamins), taking other medications, etc. Thus, there is a wide range of factors modifying the response to metformin, which, unlike genetic characteristics, are largely controllable. At the same time, both genetic and environmental factors may differ in significance in different ethno-territorial groups of the population. This information should be taken into account when developing a personalized approach to prescribing metformin for the treatment of type 2 diabetes, as well as when recommending its use for the treatment of other diseases.

KEYWORDS: metformin; individual response; genetic polymorphism; environmental factors

Метформин — препарат первой линии, назначаемый для лечения и профилактики сахарного диабета 2 типа (СД2), относится к группе бигуанидов. В качестве гипогликемизирующего средства метформин используют с начала 50-х гг. XX в., и в настоящее время он является одним из наиболее часто назначаемых лекарственных препаратов. В мире данный бигуанид применяют около 100 млн человек [1]. В Российской Федерации большинство больных СД2 используют метформин, доля таких пациентов возросла с 49,4% в 2014 г. до 66,3% в 2018 г. [2]. Несмотря на разработку новых гипогликемизирующих препаратов, благодаря длительному положительному опыту применения и невысокой стоимости метформин рекомендуют в качестве «базовой терапии» для всех пациентов с СД2 (при хорошей переносимости и отсутствии противопоказаний) [3–5]. В то же время у некоторых пациентов (у 20–30%) при приеме данного бигуанида регистрируют побочные эффекты (прежде всего — нарушения со стороны работы желудочно-кишечного тракта, иногда развивается метформин-ассоциированный лактацидоз), что может явиться причиной отказа от терапии метформином [6–16]. Кроме того, наблюдается различная эффективность лечения метформином СД2: в некоторых популяциях до 20–40% пациентов не отвечают на прием метформина (не удается достигнуть целевого уровня гликированного гемоглобина — HbA_{1c}) [17, 18].

В основе индивидуальных различий ответа на метформин или чувствительности к данному препарату могут лежать генетические особенности пациентов. К. Zhou и соавт. [19] установили, что коэффициент наследуемости для такого показателя, как снижение уровня HbA_{1c} в ответ на прием метформина, составляет 34%, а для показателя «способность достигать целевого уровня HbA_{1c} » — 32%, при этом генетический компонент ответа на метформин формируется за счет множества вариантов, локализованных по всему геному, каждый из которых оказывает небольшой или умеренный эффект. Персонализированный ответ на прием данного бигуанида подтвержден транскриптомными исследованиями, согласно которым, у здоровых доноров в лимфоцитах крови после приема метформина регистрируются индивидуально-специфичные изменения в экспрессии генов (в том числе и генов, продукты которых значимы для синтеза инсулина) [10]. В то же время, как следует из оценки коэффициента наследуемости [19], более чем на 65% ответ на этот лекарственный препарат зависит от других (негенетических) факторов.

С учетом того, что метформин не только активно применяется для лечения СД2, но и накапливаются сведения о его плейотропных свойствах (в том числе о широком терапевтическом потенциале [20–25], значимости для увеличения продолжительности жизни [26], антиоксидантических эффектах [27]), важным представляется выявление причин, определяющих индивидуальные особенности ответа на прием данного лекарственного препарата. Это позволит использовать персонализированный подход при назначении метформина с учетом как генетических особенностей индивидов, так и других факторов, модифицирующих ответ на данный препарат.

Цель настоящего обзора заключается в обобщении информации о генетических и средовых факторах, определяющих ответ на метформин у пациентов, страдающих СД2.

В качестве источника информации использованы базы данных научных публикаций (PubMed, eLIBRARY.RU), геномные, протеомные и другие базы (GWAS Catalog [28], UniProt [29], Ensembl [30], GTExPortal [31], OMIM [32], DRUGBANK [33], PharmGK [34]). Ключевым для поиска являлось слово «метформин», которое использовалось как самостоятельно, так и в сочетании со словами «гены», «генетический контроль», «побочные эффекты» и т.д. Гены и полиморфные варианты, ассоциированные с ответом на метформин, использовались в качестве ключевых слов в случае поиска информации об их функции и сфере компетенции. Предпочтение отдавалось исследованиям, выполненным в 2015–2020 гг.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ, ОПРЕДЕЛЯЮЩИЕ ОТВЕТ НА МЕТФОРМИН

Индивидуальный ответ на прием лекарственных препаратов (в том числе и метформина) может быть обусловлен структурно-функциональными особенностями генов, кодирующих транспортеры и рецепторы/мишени лекарств, а также метаболизирующие их ферменты и/или белки, обеспечивающие вывод лекарств из организма. Для выявления генетических факторов, определяющих ответ на метформин, наиболее часто использовался кандидатный подход [8, 35–37]. Широкогеномные ассоциативные исследования (GWAS) проводились реже, но они существенно расширили спектр генов, потенциально значимых для формирования индивидуального ответа на прием метформина [28, 38, 39]. К настоящему времени установлено несколько десятков генов, полиморфизм которых ассоциирован с параметрами, отражающими фармакокинетику и фармакодинамику метформина, эффективность его использования для лечения СД2 (табл. 1): зарегистрированы ассоциации с изменением в ответ на прием данного препарата уровня глюкозы натощак и после нагрузочного теста, с уровнями HbA_{1c} , инсулина и других показателей.

Наиболее часто к исследованию с использованием кандидатного подхода привлекались полиморфные варианты генов, белковые продукты которых участвуют в транспорте метформина; данные белки относятся к суперсемейству переносчиков растворенных веществ (SLC). С ответом на метформин зарегистрированы ассоциации ряда полиморфных вариантов в генах *SLC22A1*, *SLC22A2*, *SLC22A3*, *SLC2A2*, *SLC29A4*, *SLC47A1*, *SLC47A2* (см. табл. 1). Например, аллель C rs8192675 (интронный вариант гена *SLC2A2*) ассоциирован с индуцированным метформином снижением уровня HbA_{1c} у европейцев [1]. Авторы данного исследования заключили, что индивидов с гомозиготным генотипом по аллелю C rs8192675 можно лечить более низкими дозами препарата (вследствие чего будет регистрироваться меньше побочных эффектов), тогда как для лиц с генотипами TT допустимо назначение доз, превышающих обычно рекомендуемые для достижения целевых показателей углеводного обмена. В ответ на прием метформина среди китайских пациентов у обладателей аллеля A rs2289669 гена *SLC47A1* выявили значимое снижение уровня HbA_{1c} [40], а у лиц с генотипом AA rs622342 гена *SLC22A1* зафиксировали более высокие уровни глюкозы натощак, HbA_{1c} в плазме и показателя HOMA-IR, чем у носителей

аллеля C [41]. У обладающих генотипом CC rs622342 ливанских пациентов, по сравнению с носителями других генотипов, в плазме регистрировали максимальную концентрацию метформина (которая сохранялась более продолжительное время после приема препарата); а через 3 мес после начала лечения для них было характерно более выраженное снижение уровня глюкозы натощак, через 6 мес — уровня HbA_{1c}. Эти результаты [41, 42] указывают на связь rs622342 гена *SLC22A1* с фармакокинетикой метформина и вариативностью терапевтической эффективности. Зарегистрированы ассоциации с ответом на метформин и других полиморфизмов (rs628031 и rs594709) гена *SLC22A1* [37].

Поскольку в одних и тех же SLC-генах локализовано несколько вариантов, ассоциированных с ответом на метформин, ожидаемым является выявление неблагоприятных гаплотипов [37, 43]. В частности, более высокие уровни HbA_{1c} регистрировали у лиц с гаплотипами CGA и CAG по rs622342, rs628031 и rs594709 гена *SLC22A1* по сравнению с самым распространенным гаплотипом AGA [37]. Вместе с тем разные варианты одного и того же гена могут показывать избирательное влияние на различные показатели гликемического ответа на метформин [42, 44]. Так, через 3 мес после начала приема данного препарата у пациентов с СД2, обладающих генотипами TT rs1867351 и GG rs4709400, регистрировали большее снижение уровня постпрандиальной глюкозы в плазме, с генотипами CT rs2297374, GG rs4709400 или GG rs628031 — большее снижение уровня глюкозы в плазме натощак, с генотипами TT rs1867351, AA rs628031 или CT rs2297374 — большее снижение уровня HbA_{1c}, чем у лиц с другими генотипами соответствующих полиморфизмов гена *SLC22A1* (*OCT1*) [44].

Роль белков, кодируемых SLC-генами, в транспорте метформина доказана многочисленными исследованиями [48, 55–57]. Например, установлено, что вклад переносчика органических катионов 1 (*OCT1*, продукт гена *SLC22A1*) и транспортера моноаминов (*PMAT*, кодируется геном *SLC29A4*) в поглощение метформина через апикальную мембрану составляет примерно 25 и 20% соответственно [56].

Интересен тот факт, что метформин может регулировать уровень экспрессии генов, продукты которых участвуют в его транспорте. Так, в клетках печени средний уровень метилирования и уровень метилирования промоторов генов — переносчиков метформина (*SLC22A1*, *SLC22A3* и *SLC47A1*) был ниже у пациентов с СД2, принимавших данное лекарственное средство. Уровень метилирования генов связан с уровнем их экспрессии (снижение уровня метилирования приводит к увеличению экспрессии), а также с уровнем глюкозы в сыворотке крови и индексом массы тела [7]. Зависимость эффекта метформина от уровня экспрессии генов-переносчиков наблюдали в клетках жировой ткани: снижение уровня *MATE1* (кодируется геном *SLC47A1*) и *PMAT* (продукт гена *SLC29A4*) ослабляло антилипидный эффект метформина [58]. При этом для генов, кодирующих переносчики метформина, характерны тканеспецифичная экспрессия и в ряде случаев зависимость уровня экспрессии от генотипов [31], что может лежать в основе различных эффектов полиморфных вариантов в ответ на прием метформина в разных тканях и у лиц с разными генотипами, влияющими на уровень экспрессии.

Среди других генов, полиморфные варианты которых ассоциированы с ответом на метформин (см. табл. 1), более половины приходится на гены, кодирующие белки и ферменты, вовлеченные в поддержание гомеостаза глюкозы и/или секрецию инсулина (*CAPN10*, *CSMD1*, *FMO5*, *GCKR*, *HNF1B*, *HNF4A*, *IRS1*, *KCNJ11*, *NEUROD1*, *PPARA*, *STK11*, *SP1*, *TCF7L2*, *PRKAA1* и *PRKAA2*) [29]. Например, с эффективностью приема пероральных противодиабетических препаратов (в основном комбинации метформина и сульфонилмочевин) ассоциирован rs1801278 в гене *IRS1*, приводящий к несинонимичной замене (G972R): для индивидов с гомозиготным генотипом R972R риск назначения инсулина в качестве дополнительной терапии был на 80% выше, чем для лиц с генотипом G972G [51]. Аллельные варианты некоторых генов, ассоциированных с ответом на метформин, предрасполагают к развитию инсулин-независимого сахарного диабета (в том числе варианты в генах *CAPN10*, *HNF1B*, *HNF4A* и др.), а мутации — к развитию моногенных заболеваний, связанных с нарушением углеводного обмена (табл. 2).

В масштабном исследовании, выполненном в рамках программы профилактики диабета (Diabetes Prevention Program — DPP), показано, что аллельные варианты генов СД взрослого типа у молодых (*MODY*) могут влиять на ответ на инсулино-сенситизирующие вмешательства [50]. Авторы данного исследования установили, что в группе больных СД2 через год после назначения метформина и рекомендаций по изменению образа жизни была выявлена ассоциация минорного аллеля rs3212185 гена *HNF4A* с улучшением функции β-клеток, а минорного аллеля rs6719578 гена *NEUROD1* — с увеличением секреции инсулина, но такой зависимости не наблюдали в группе плацебо [50]. После приема метформина в крови здоровых индивидов регистрировался более высокий уровень экспрессии *HNF1A*, *HNF4A*, *NEUROD1*, но для этих генов, а также гена *KCNJ11* была характерна индивидуально-специфическая дифференциальная экспрессия, что, по мнению авторов исследования, хорошо согласуется с известной вариативностью терапевтического ответа на принимаемый пациентами препарат [10]. Иными словами, ассоциации с ответом на метформин наблюдались также для полиморфных вариантов различных генов, которые потенциально могут выступать в качестве мишеней для метформина.

Принципиально важное значение для эффекта метформина имеют также гены *PRKAA1* и *PRKAA2*, кодирующие две каталитические субъединицы АМФ-активированной протеинкиназы (АМФК), которая играет ключевую роль в обеспечении терапевтического эффекта метформина [59–62]. В частности, метформин подавляет продукцию глюкозы и экспрессию генов глюконеогенеза в первичных гепатоцитах через АМФК-зависимый механизм [61].

Несмотря на то что с ответом на метформин в основном установлены ассоциации с вариантами, локализованными в некодирующих регионах генов, большинство из них являются функционально значимыми, так как оказывают влияние на уровень экспрессии генов (eQTL) и/или на структуру кодируемого белкового продукта, изменяя сайты сплайсинга (sQTL) (см. табл. 1). Например, генотипы rs2076828, локализованного в 3'UTR гена *SLC22A3*,

Таблица 1. Характеристика генетических вариантов, ассоциированных с ответом на метформин

Ген (другое наименование, синтезируемый белок ¹)	Хромосомная локализация	Полиморфный вариант ²	Частота минорного аллеля: средняя (min-max) ³	Локализация варианта	Тип аминокислотной замены; функция ⁴	Ассоциированные с SNP гена показатели, фенотипы ⁵
SLC22A1 (OCT1; HОСТ1)	6q25.3	rs1867351	C: 0,28 (0,18–0,33)	Экзон	Ser52Ser; eQTL, sQTL	Эффективность (снижение посттрансляционной глюкозы в плазме, уровень глюкозы натощак и HbA _{1c}), метаболизм/фармакокинетика, дозировка, токсичность, побочные эффекты со стороны желудочно-кишечного тракта, чувствительность к инсулину, другие показатели
		rs622342*	C: 0,26 (0,15–0,40)	Интрон	--	
		rs594709*	G: 0,32 (0,22–0,41)	Интрон	eQTL, sQTL	
		rs12208357*	T: 0,02 (0–0,06)	Экзон	Arg61Cys	
		rs4709400	G: 0,35 (0,19–0,52)	Интрон	eQTL, sQTL	
		rs2282143*	T: 0,07 (0,01–0,13)	Экзон	Pro341Leu, eQTL	
		rs628031*	A: 0,31 (0,22–0,41)	Экзон	Met408Val, eQTL, sQTL	
		rs72552763*	AT: 0,12 (0–0,29)	Экзон	Met420del	
		rs2297374	T: 0,39 (0,27–0,53)	Интрон	eQTL, sQTL	
		rs8192675*	C: 0,41 (0,24–0,79)	Интрон	eQTL, sQTL	Эффективность, HbA _{1c}
SLC2A2 (GLUT2)	3q26.2	rs316019*	A: 0,14 (0,09–0,19)	Экзон	Ala270Ser	
SLC22A2 (OCT2)	6q25.3	rs3119309	T: 0,08 (0,05–0,12)	Вблизи 5'UTR	eQTL	Эффективность, метаболизм/фармакокинетика
		rs316009*	T: 0,09 (0,04–0,13)	Интрон	--	
		rs7757336	G: 0,21 (0,08–0,41)	Вблизи 5'UTR	eQTL	
		rs3088442	A: 0,29 (0,03–0,46)	3'UTR	Сайт связывания miR-147	
SLC22A3 (EMT; EMTN; OCT3)	6q25.3	rs2076828*	G: 0,49 (0,31–0,62)	3'UTR	eQTL, sQTL	Эффективность, фармакокинетика, фармакодинамика
		rs12194182	C: 0,21 (0,02–0,33)	Интрон	eQTL, sQTL	
		rs2481030	G: 0,21 (0,15–0,35)	Вблизи 5'UTR	eQTL, sQTL для SLC22A3	
		rs3889348	A: 0,26 (0,21–0,35)	Интрон	eQTL, sQTL	Побочные эффекты (кишечные проявления)
SLC29A4 (ENT4; PMAT)	7p22.1	rs2289669*	A: 0,36 (0,02–0,51)	Интрон	eQTL	
SLC47A1 (MATE1)	17p11.2	rs8065082*	T: 0,46 (0,35–0,54)	Интрон	eQTL	Эффективность (HbA _{1c}), метаболизм/фармакокинетика
		rs2252281*	C: 0,30 (0,21–0,47)	5'UTR	eQTL	
		rs12943590*	A: 0,32 (0,18–0,45)	5'UTR	eQTL; sQTL	Эффективность, фармакокинетика
SLC47A2 (MATE2)	17p11.2	rs34834489	A: 0,27 (0,05–0,37)	Вблизи 5'UTR	sQTL	
CSMD1 (PPP1R24)	8p23.2	rs2617102*	C: 0,14 (0,09–0,17)	Интрон	eQTL	Эффективность
		rs2954625*	T: 0,29 (0,15–0,46)	Интрон	--	
IRS1	2q36.3	rs1801278	T: 0,05 (0,02–0,09)	Экзон	Gly972Arg	Эффективность
ATM	11q22.3	rs11212617*	A: 0,47 (0,21–0,64)	Интрон	eQTL	Эффективность, НОМА-BCF
		rs8111699	C: 0,34 (0,01–0,52)	Интрон	eQTL	
STK11	19p13.3	rs741765	T: 0,29 (0,19–0,54)	Экзон некодирующего транскрипта	eQTL	Эффективность, чувствительность к инсулину

Таблица 1. Характеристика генетических вариантов, ассоциированных с ответом на метформин (окончание)

Ген (другое наименование, синтезируемый белок ¹)	Хромосомная локализация	Полиморфный вариант ²	Частота минорного аллеля: средняя (min-max) ³	Локализация варианта	Тип аминокислотной замены; функция ⁴	Ассоциированные с SNP гена показатели, фенотипы ⁵
KCNJ11	11p15.1	rs5219*	T: 0,26 (0,02–0,40)	Экзон	Стоп-кодон; eQTL, sQTL	Эффективность
PPARA	22q13.31	rs149711321*	C: 0,06 (0–0,22)	Инtron	eQTL	Эффективность
PPARG	3p25.2	rs1801282*	G: 0,07 (0,01–0,12)	Экзон	Pro12Ala, eQTL, sQTL	Потеря веса
PRKAA1	5p13.1	rs249429	C: 0,27 (0,20–0,30)	Инtron	eQTL	Эффективность
PRKAA2	1p32.2	rs9803799	G: 0,13 (0–0,33)	3'UTR	--	эффективность
AMHR2	12q13.13	rs784892*	A: 0,09 (0–0,32)	Инtron	--	Эффективность, HbA _{1c}
CARN10	2q37.3	rs3792269*	G: 0,12 (0,03–0,21)	Экзон	Arg197Gly, eQTL, sQTL	Эффективность
TCF7L2	10q25.2–q25.3	rs7903146*	T: 0,23 (0,02–0,32)	Инtron	eQTL	Эффективность
HNF1B	17q12	rs11868513*	A: 0,17 (0,02–0,26)	Инtron	--	Эффективность
HNF4A	20q13.12	rs3212185	C: 0,02 (0–0,08)	Инtron	--	Улучшение функции β клеток
NEUROD1	2q31.3	rs6719578	G: 0,02 (0–0,06)	Инtron	--	Увеличение секреции инсулина
SP1	12q13.13	rs2683511*	T: 0,09 (0–0,31)	Инtron	--	Эффективность, метаболизм/ фармакокинетика
		rs784888*	C: 0,11 (0–0,39)	Экзон	Некодирующий транскрипт	
CPA6	8q13.2	rs2162145*	T: 0,44 (0,25–0,82)	Вблизи 5'UTR		HbA _{1c}
FMO5	1q21.1	rs7541245*	A: 0,05 (0–0,11)	Экзон	Некодирующий транскрипт	Эффективность смешанная
NBEA	13q13.3	rs57081354*	C: 0,09 (0,03–0,13)	Инtron	--	Эффективность, HbA _{1c}
BDNF	11p14.1	rs6265*	T: 0,20 (0,01–0,49)	Экзон	Val74Met	Эффективность; динамика веса
PRPF31	19q13.42	rs254271*	C: 0,34 (0,22–0,43)	Инtron	eQTL, sQTL	Эффективность, HbA _{1c}
SRR	17p13.3	rs391300*	T: 0,45 (0,32–0,57)	Инtron	eQTL	Эффективность
GCKR	2p23.3	rs1260326	T: 0,29 (0,09–0,48)	Экзон	Leu446Pro, eQTL, sQTL	Эффективность, НОМА-IR
LOC105371611	1q24.3	rs12752688	T: 0,12 (0,05–0,20)	Инtron	--	Эффективность
Межгенный	1p21.3	rs10783050*	C: 0,30 (0,02–0,49)	--	--	Эффективность, HbA _{1c}
Межгенный	2q14.1	rs1143623*	G: 0,29 (0,08–0,47)	--	eQTL для IL1B	Эффективность
Межгенный	6q15	rs578427*	T: 0,25 (0,13–0,45)	--	--	Метаболизм/ фармакокинетика
Межгенный	12q13.13	rs10747673*	A: 0,07 (0–0,27)	--	--	Эффективность, метаболизм/ фармакокинетика

Примечание. В таблицу включены гены и полиморфные варианты, приведенные в базе «PharmGKB» [34] и научных публикациях [8, 35, 36, 41, 42, 44–54]. ¹ — указаны альтернативные названия генов и/или белков, кодируемых соответствующими генами, встречающимися в научных публикациях. ² — * отмечены полиморфные варианты, отнесенные в базу «PharmGKB» [34] к вариантам с доказанной значимостью. ³ — частоты аллелей приведены по данным «1000 Genomes Project Phase 3» (взяты из [30]); min-max — минимальная и максимальная частота аллеля для изученных расовых и территориальных групп мирового населения. ⁴ — приведены аминокислотные замены для вариантов, локализованных в экзонах; функциональная значимость вариантов указана согласно информации, представленной в базе «GTExPortal» [31]; eQTL — локусы количественных признаков, объясняющие различия в уровне экспрессии, и sQTL — локусы количественных признаков, регулирующие альтернативный сплайсинг пре-mRNA (указаны в случае регуляторного потенциала данных SNP в отношении генов, в которых они локализованы). ⁵ — информация об ассоциированных показателях и фенотипах взята из базы «PharmGKB» [34] и научных публикаций. HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) — индекс инсулинорезистентности; НОМА-BCF — показатель функции β-клеток.

Таблица 2. Гены, ассоциированные с метформином, и их связь с заболеваниями/признаками, связанными с нарушением углеводного обмена (по [32])

Ген	Патология	Тип наследования	MIM
<i>GCKP</i>	Уровень глюкозы в плазме натощак (QTL5)	-	613463
<i>CAPN10</i>	Сахарный диабет инсулиннезависимый 1	ПР	601283
<i>PPARG</i>	Сахарный диабет, тип 2	ПР-АД	125853
	Тяжелая инсулинорезистентность, дигенная	АД	604367
<i>IRS1</i>	Сахарный диабет, тип 2	ПР-АД	125853
<i>TCF7L2</i>	Сахарный диабет, тип 2	ПР-АД	125853
<i>SLC2A2</i>	Сахарный диабет инсулиннезависимый	АД	125853
<i>HNF1B</i>	Сахарный диабет инсулиннезависимый	АД	125853
	Кисты почек и диабетический синдром / сахарный диабет взрослого типа у молодых (MODY5)	АД	137920
<i>HNF4A</i>	Сахарный диабет инсулиннезависимый	ПР-АД	125853
	MODY1	АД	125850
	Ренотубулярный синдром Фанкони, тип 4, с диабетом зрелого возраста у молодых	АД	616026
<i>KCNJ11</i>	Сахарный диабет 2 типа	ПР-АД	125853
	Семейная гиперинсулинемическая гипогликемия, тип 2	АР	601820
	Неонатальный сахарный диабет, тип 2, с или без неврологических особенностей	АД	618856
	Преходящий неонатальный сахарный диабет, тип 3	АД	610582
	MODY13	АД	616329
<i>NEUROD1</i>	Сахарный диабет 2 типа	ПР-АД	125853
	MODY6	-	606394

Примечание. QTL — Quantitative Trait Locus — локус количественного признака; MODY — Maturity-Onset Diabetes of the Young — сахарный диабет взрослого типа у молодых; АД и АР — аутосомно-доминантный и аутосомно-рецессивный типы наследования соответственно; ПР — предрасположенность; ПР-АД — предрасположенность, реализующаяся по аутосомно-доминантному типу.

влияют на уровень мРНК, на активность кодируемого данным геном белка и, соответственно, на фармакодинамику метформина у здоровых добровольцев (ответ был хуже у лиц с минорным аллелем) [48]. Способность к поглощению и транспортировке метформина может зависеть от структурных особенностей белковых молекул, вовлеченных в этот процесс, как это было показано в случае несинонимичной замены R61C (rs12208357) и делеции M420del (rs72552763) в гене *SLC22A1* [63]. В гене *CAPN10* при rs3792269 происходит не только изменение в структуре кодируемого им белка (Arg197Gly), но этот же вариант обладает регуляторным потенциалом (eQTL, sQTL) [30, 31].

Ассоциированные с ответом на метформин генетические варианты различаются по уровню полиморфизма и по частоте регистрации аллелей в разных расово-территориальных группах населения, что предполагает наличие межэтнических различий в ответе на прием метформина (с точки зрения как эффективности лечения, так и развития побочных эффектов). Значительные различия по частоте регистрации минорного аллеля установлены для rs72552763 и rs72552763 гена *SLC22A1*, rs7757336 гена *SLC22A2*, rs2289669 гена *SLC47A1*, rs5219 гена *KCNJ11*, rs1260326 гена *GCKR* и др. (см. табл. 1). Однако указанные в табл. 1 полиморфные варианты как *SLC*-генов (всего приведена информация для 24 SNP),

так и других генов, определяющих ответ на метформин, не отражают весь спектр вариантов, которые могут влиять на фармакокинетику, фармакодинамику метформина и, соответственно, на терапевтический ответ при приеме данного препарата. Только в гене *SLC22A1* (*OCT1*) в 10 этнических группах в общей сложности описаны 34 полиморфных варианта, определяющих реакцию на метформин (наличие желудочно-кишечных побочных эффектов, уровень HbA_{1c}, уровень глюкозы в плазме натощак и после приема пищи), причем регистрировались межэтнические различия по частоте встречаемости аллелей данных полиморфизмов [64]. Кроме того, известны и другие переносчики метформина (например, *SLC19A3*, *SLC2A3*, *SLC22A4*, *SLC6A4* [57]), и варианты в кодирующих их генах также могут оказывать влияние на индивидуальный ответ на данный лекарственный препарат.

Наряду с распространенными, редкие варианты, зачастую регистрируемые только в одной популяции, могут определять фармакодинамику и фармакокинетику метформина и вносить вклад в формирование ответа на прием данного препарата (например, rs34447885, rs34130495, локализованные в гене *SLC22A1*, rs145450955, rs201919874, локализованные в гене *SLC22A2*, rs77630697, rs7747426, rs35646404, локализованные в гене *SLC47A1*, rs373244724, rs562968062, rs146901447, локализованные в гене *SLC47A2*, и многие другие (см. [30, 52]).

При секвенировании SLC-генов (изучены образцы более 140 тыс. индивидов из 7 основных групп населения мира) установлено более 204 тыс. одонуклеотидных вариантов, 99,8% из них регистрировались с частотой менее 1%, при этом каждый отдельный генотип содержал в среднем 29,7 варианта с предполагаемым функциональным эффектом, из которых на долю редких приходилось 18% [65]. Авторы данного исследования подчеркивают существенную межэтническую изменчивость по распространенности различных аллелей SLC-генов, причем 83% патологических вариантов SLC-генов были выявлены только в одной популяции. С другой стороны, множественные полиморфные варианты с функциональными последствиями, включая M420del/rs35167514 (*SLC22A1* *2), G401S/rs34130495 (*SLC22A1* *4) и G465R/rs34059508 (*SLC22A1* *5), а также R61C/rs12208357 (*SLC22A1* *3), не регистрируются у жителей Восточной Азии, но достигают существенной частоты (до 21,9%) в иных популяциях [65]. При этом известно, что редкие варианты, по сравнению с часто регистрируемыми, могут оказывать более значимый эффект на формирование признаков/патологических фенотипов [66], что также подтверждает возможность этно-территориальных различий в ответе на метформин.

Спектр генов, белковые продукты которых влияют на чувствительность к метформину, гораздо шире перечня, представленного в табл. 1. Об этом может свидетельствовать тот факт, что метформин оказывает влияние на уровень метилирования более 100 генов, причем основные функции большинства из них связаны с хорошо известными мишенями для терапии метформином как в случае нарушения углеводного обмена, так и при других физиологических и патофизиологических процессах (в том числе регуляция энергетического гомеостаза, воспалительные реакции, онкогенез и нейродегенеративные процессы) [67]. Влияние метформина на экспрессию генов подтверждается данными транскриптомного анализа [10, 68–70]. M.R. Luizon и соавт. [69] идентифицировали тысячи чувствительных к метформину AMPK-зависимых и AMPK-независимых дифференциально экспрессирующихся генов и регуляторных элементов, что, по мнению авторов, может быть связано с межиндивидуальной вариабельностью гликемического ответа на метформин. Своеобразие генетических ландшафтов как по SLC-генам, так и по генам, чувствительным к воздействию метформина, как и вариабельность транскриптомных профилей в ответ на прием данного бигуанида, могут определять специфичность ответа на метформин у разных индивидов и в разных этно-территориальных группах населения, что важно принимать во внимание при формировании региональных и персонализированных терапевтических стратегий использования данного препарата.

Следует подчеркнуть, что выявленные ассоциации генетических маркеров с ответом на метформин являются неустойчивыми и воспроизводятся не во всех исследованиях (см., например, [34]). Более того, есть публикации, в которых указывается, что метформин может увеличивать риск развития СД2 [71], а для других заболеваний регистрируются разнонаправленные эффекты (положительный и отрицательный) в ответ на прием данного препарата. Такая ситуация, в частности, описа-

на в отношении заболеваний сердечно-сосудистой системы [12, 72–75], в случае ответа на лечение ожирения у детей и подростков [24, 76], в определении характера течения инфекционного заболевания COVID-19 [77–79] и для других болезней. В качестве причины противоречивости могут выступать генетические особенности обследованных выборок пациентов. Так, N. Schweighofer и соавт. [73] отмечали, что повышенный риск общей смертности и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний регистрируется у лиц с некоторыми генотипами по rs461473, rs609468, rs622591 гена *SLC22A1* (*OCT1*), а как отмечалось выше, вариабельность по частоте регистрации аллелей может отличаться между разными этно-территориальными группами (см. [30]). Однако, с учетом оценок коэффициента наследуемости показателей, отражающих ответ на метформин (снижение HbA_{1c} и способность достигать целевого уровня HbA_{1c}) [19], очевидна роль не только генетических, но и средовых факторов (в широком смысле этого слова) в детерминации терапевтического ответа на данный препарат, что также может объяснять противоречивость результатов его применения для лечения как СД2, так и других заболеваний.

СРЕДОВЫЕ ФАКТОРЫ, МОДИФИЦИРУЮЩИЕ ОТВЕТ НА МЕТФОРМИН

Ответ на метформин может зависеть от эндогенных условий и экзогенных воздействий. К числу модифицирующих ответ на метформин можно отнести факторы, которые влияют на функциональное состояние генома (например, уровень метилирования генов, так или иначе связанных с ответом на метформин), отражают биологические особенности организма (половая принадлежность, возраст), уровень здоровья (наличие сопутствующих заболеваний), прием других лекарственных препаратов и т.д.

Установлено, что, с одной стороны, метформин оказывает влияние на уровень метилирования ряда генов, с другой — статус метилирования генов информативен для выделения групп, по-разному реагирующих на прием данного препарата [67, 80]. Так, зарегистрированы различия по уровню метилирования некоторых CpG-сайтов в клетках крови индивидов как между отвечающими и не отвечающими на метформин, так и между толерантными и чувствительными (неблагоприятные проявления) к данному лекарственному препарату (11 и 4 CpG сайта соответственно) [80]. Выявленные эпигенетические маркеры обладали высокой дифференцирующей способностью и отражали эпигенетический паттерн в жировой ткани (рассматривается в качестве ключевой ткани в патогенезе СД2), в то время как продукты генов, для которых были аннотированы данные эпигенетические маркеры, в гепатоцитах участвуют в биологических процессах, чувствительных к воздействию метформина.

Как уже отмечалось, метформин оказывает влияние на уровень метилирования SLC-генов, кодирующих белки-переносчики метформина [7]. Интересно, что у пациентов с диабетом, получавших метформин, метилирование ДНК генов *SLC22A1*, *SLC22A3* и *SLC47A1* было близко к таковому у лиц, не страдающих диабетом. При изначально высоком уровне метилирования SLC-генов (регистрируется у лиц с высоким уровнем сахара [7]), может

нарушаться всасывание данного бигуанида в кишечнике, что, в свою очередь, способствует неблагоприятным кишечным проявлениям. В то же время после приема метформина происходят снижение уровня метилирования и увеличение экспрессии SLC-генов, продукты которых участвуют в транспорте данного препарата [7]. Это согласуется с клиническими наблюдениями, согласно которым при приеме данного препарата в ряде случаев неблагоприятные кишечные проявления у пациентов со временем уменьшаются.

На риск развития неблагоприятных эффектов метформина могут влиять сопутствующие заболевания [6, 11, 13]. Y. Huang и соавт. [6] установили, что к побочным эффектам метформина может приводить бессимптомный (или недифференцированный) гастрит. У лиц, страдающих данной патологией, при приеме метформина была выше частота неблагоприятных желудочно-кишечных проявлений и меньше средняя конечная доза метформина по сравнению с не страдающими гастритом (последний показатель оказался не значим после введения поправки на пол и возраст, которые также можно рассматривать как модифицирующие факторы). Риск развития лактатацидоза и вероятность смертельного исхода при данном состоянии возрастают у больных СД2, имеющих сопутствующие заболевания (сепсис, почечная недостаточность и др.) [11, 13]. В случае нарушения работы почек (через которые выводится метформин из организма) риск побочных эффектов увеличивается в связи с увеличением периода полувыведения этого бигуанида из крови и уменьшения почечного клиренса [33].

Прием пациентами с сопутствующими заболеваниями лекарственных препаратов, ингибирующих белки-переносчики метформина или использующих их для собственной фармакодинамики, является еще одним фактором риска развития неблагоприятных эффектов метформина, таких как кишечные симптомы, лактатацидоз, снижение уровня витамина B₁₂ (на уровень данного витамина также могут оказывать влияние различные лекарственные препараты) [8, 13, 81, 82]. К числу таких препаратов относятся некоторые диуретики, ингибиторы АПФ; ингибиторы протонной помпы, селективные антагонисты гистаминовых рецепторов H₂RA, нестероидные противовоспалительные средства и другие. Однако среди лекарственных препаратов есть как снижающие, так и увеличивающие концентрацию метформина в сыворотке крови [33]. В частности, при приеме одновременно с метформином ацетилсалициловой кислоты увеличивается риск развития или тяжесть гипогликемии, при приеме альдостерона, напротив, увеличивается риск и тяжесть гипергликемии, ацикловир снижает уровень выведения метформина и способствует увеличению его концентрации в сыворотке крови и т.д. Прием таких препаратов, влияющих на уровень метформина в крови, может объяснять определенный процент случаев как толерантности, так и непереносимости данного бигуанида у пациентов с СД2. Полиморбидность и, соответственно, полипрагмазия могут выступать в качестве одной из причин того, что у пожилых лиц чаще регистрируют неблагоприятные кишечные проявления при приеме метформина [8].

На эффективность применения метформина может оказывать влияние обеспеченность организма биометаллами и витаминами. Так, показано, что клеточные

эффекты метформина зависят от его способности связывать ионы меди, а недостаток данного элемента приводит к нарушению передачи сигналов через AMP-активированную протеинкиназу [83]. Известно также, что метформин усиливает экспрессию гена *CP*, кодирующего церулоплазмин — гликопротеин, связывающий медь [84]; одна из функций данного белка состоит в поддержании клеточного гомеостаза железа [29]. Следует подчеркнуть, что многие гены, полиморфные варианты которых показали ассоциации с эффективностью и/или переносимостью метформина, кодируют белки, функционально связанные с ионами металлов или витаминами [29], в том числе и теми, дефицит которых значим для развития нарушений углеводного обмена [85, 86]. Например, в качестве кофакторов ионы цинка выступают для *CPA6*, ионы меди и магния — для *STK11*, *AMHR2*, ионы магния — для *PRKAA1* и *PRKAA2*, витамин B₆ — для *SRR*; роль лигандов играют ионы цинка для *PPARA*, *PPARG*, *HNF4A*, *SP1* [29].

С другой стороны, M. Wakeman и D.T. Archer [82] на основании обобщения научных публикаций заключили, что использование метформина может оказывать влияние на уровень витаминов группы B (в том числе B₁₂), витамина D и магния, а также приводить к изменениям в составе микробиома. В этой связи интересным представляется исследование R. Krysiak и соавт. [87], в котором показано, что у индивидов с преддиабетом, страдающих тиреодитом Хашимото, одновременный прием метформина и витамина D приводил к более значительному снижению уровня глюкозы в плазме и улучшению чувствительности к инсулину (а также к снижению уровня тиреотропина и титра антител к тиреопероксидазе), чем у лиц, принимавших только метформин.

Значимость дозы и длительность применения метформина для риска развития неблагоприятных эффектов обсуждается в ряде исследований [15, 88, 82]. Для эффективного применения препарата также важно учитывать назначение дозы метформина в зависимости от функционального состояния организма [89]. В частности, женщинам с инсулинорезистентностью и синдромом поликистозных яичников, у которых был высоким индекс массы тела, потребовалась большая доза метформина, чтобы достичь хорошего ответа на терапию (включая снижение индекса массы тела, нормализацию менструального цикла, снижение уровня холестерина и гиперандрогении) [89].

Установлено, что метформин оказывает влияние на микробиом кишечника [90–92]. На модельных объектах (на мышах) показано, что толерантность к глюкозе улучшалась у особей, получивших измененную метформином микробиоту [90]. Изменение микробиоты у принимавших метформин сопровождалось также изменением в метаболомике: в частности, регистрировался более высокий уровень бутирата и пропионата, участвующих в поддержании гомеостаза глюкозы [92]. Из этого следует, что на толерантность или непереносимость метформина человека может влиять его микробиом [90, 92]. Интересно, что в другом исследовании [93] наблюдали более высокие концентрации микробного метаболита имидазола пропионата у принимающих метформин пациентов, страдающих СД2, с высоким уровнем глюкозы в крови.

И, конечно, стоит указать на такие хорошо известные модификаторы эффектов метформина, как прием препарата во время еды (снижает риск неблагоприятных кишечных проявлений) и употребление алкоголя (увеличивает риск лактатацидоза).

Приведенные данные указывают на широкий спектр модифицирующих ответ на метформин факторов, которые, в отличие от генетических особенностей, являются в большинстве своем управляемыми.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, ответ на прием метформина у пациентов, страдающих СД2, зависит от их генетических особенностей и эпигенетических модификаций генов, отвечающих за транспорт метформина или являющихся его мишенями, эндогенных (возраст, наличие сопутствующих заболеваний, обеспеченность некоторым витаминами и биометаллами, особенности кишечной микрофлоры) и экзогенных (доза и продолжительность приема метформина, полипрагмазия) средовых факто-

ров. И генетические, и средовые факторы могут различаться по значимости в разных этно-территориальных группах населения. Это важно принимать во внимание при разработке персонализированного подхода к назначению метформина для лечения СД2, а также при рекомендации его использовать для лечения других болезней.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Работа выполнена при частичном финансировании Госзадания Министерства науки и высшего образования № 075-00603-19-00.

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

Участие авторов. Кучер А.Н. — поиск литературы, написание рукописи, редактирование и финальное утверждение рукописи; Бабушкина Н.П. — поиск литературы, редактирование текста, подготовка рукописи к публикации. Все авторы внесли существенный вклад в подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Zhou K, Yee SW, Seiser EL, et al. Variation in the glucose transporter gene SLC2A2 is associated with glycemic response to metformin. *Nat Genet.* 2016;48(9):1055-1059. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.3632>
- 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. — № 52-2. — С. 4-61. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Atlas of Diabetes Register in Russian Federation, status 2018. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(25):4-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM201925>
- Аметов А.С., Демидова Т.Ю., Кочергина И.И. Эффективность препаратов метформина в лечении сахарного диабета 2-го типа // *Медицинский совет.* — 2016. — № 3. — С. 30-37. [Ametov AS, Demidova TY, Kochergina II. The efficacy of metformin in the treatment of type 2 diabetes. *Med Counc.* 2016;284(3):30-37. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-3-30-37>
- Inzucchi SE. Is It Time to Change the Type 2 Diabetes Treatment Paradigm? No! Metformin Should Remain the Foundation Therapy for Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(8):1128-1132. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2372>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Сахарный диабет 2 типа у взрослых // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — № 52. — С. 4-102. [Dedov II, Shestakova MV, Majorov AY, et al. Diabetes mellitus type 2 in adults. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(52):4-102. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM202025>
- Huang Y, Sun J, Wang X, et al. Asymptomatic chronic gastritis decreases metformin tolerance in patients with type 2 diabetes. *J Clin Pharm Ther.* 2015;40(4):461-465. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.12290>
- García-Calzón S, Perflyev A, Männistö V, et al. Diabetes medication associates with DNA methylation of metformin transporter genes in the human liver. *Clin Epigenetics.* 2017;9:102. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-017-0400-0>
- Dawed AY, Zhou K, van Leeuwen N, et al. Variation in the Plasma Membrane Monoamine Transporter (PMAT) (Encoded by *SLC29A4*) and Organic Cation Transporter 1 (OCT1) (Encoded by *SLC22A1*) and Gastrointestinal Intolerance to Metformin in Type 2 Diabetes: An IMI DIRECT Study. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1027-1033. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-2182>
- Мадьянов И.В., Диарова А.А., Воронина М.Г., Долгова М.В. К вопросу о нежелательных реакциях при приеме метформина // *Клиническая медицина и фармакология.* — 2019. — Т. 5. — № 2. — С. 16-19. [Madjanov IV, Diarova AA, Voronina MG, Dolgova MV. On the issue of adverse reactions when taking metformin. *Klinicheskaja medicina i farmakologija.* 2019;5(2):16-19. (In Russ.)]. doi: https://doi.org/10.12737/article_5d6620b2380101.83928732
- Ustinova M, Silamikelis I, Kalnina I, et al. Metformin strongly affects transcriptome of peripheral blood cells in healthy individuals. *PLoS One.* 2019;14(11):e0224835. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0224835>
- Blumenberg A, Benabbas R, Sinert R, et al. Do Patients Die with or from Metformin-Associated Lactic Acidosis (MALA)? Systematic Review and Meta-analysis of pH and Lactate as Predictors of Mortality in MALA. *J Med Toxicol.* 2020;16(2):222-229. doi: <https://doi.org/10.1007/s13181-019-00755-6>
- Hansen CS, Lundby-Christiansen L, Tarnow L, et al. Metformin may adversely affect orthostatic blood pressure recovery in patients with type 2 diabetes: substudy from the placebo-controlled Copenhagen Insulin and Metformin Therapy (CIMT) trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2020;19(1):150. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-020-01131-3>
- Schädlé P, Tschritter O, Kellerer M. Metformin Associated Lactic Acidosis in Clinical Practice — A Case Series. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1055/a-1149-9030>
- Sendil S, Yarlagaadda K, Lawal H, et al. Metformin Associated Lactic Acidosis in the Intensive Care Unit: A Rare Condition Mimicking Sepsis. *Cureus.* 2020;12(7):e9119. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.9119>
- Shivaprasad C, Gautham K, Ramdas B, et al. Metformin Usage Index and assessment of vitamin B12 deficiency among metformin and non-metformin users with type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2020;57(9):1073-1080. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01526-4>
- Theobald J, Schneider J, Cheema N, DesLauriers C. Time to development of metformin-associated lactic acidosis. *Clin Toxicol (Phila).* 2020;58(7):758-762. doi: <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1686514>
- 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):350-8. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02078.x>
- Rashid M, Shahzad M, Mahmood S, Khan K. Variability in the therapeutic response of Metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus. *Pak J Med Sci.* 2019;35(1):71-76. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.35.1.100>

19. Zhou K, Donnelly L, Yang J, et al. Heritability of variation in glycaemic response to metformin: a genome-wide complex trait analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(6):481-487. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(14\)70050-6](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(14)70050-6).
20. Бирюкова Е.В., Морозова И.А. Глюкофаж лонг — эффективный и безопасный сахароснижающий препарат для длительного применения // *Эффективная фармакотерапия.* — 2015. — № 28. — С. 14-23. [Biryukova EV, Morozova IA. Glucophage Long — an Effective and Safe Sugar-Lowering Drug for a Long-Term Administration. *Jeftivnaja farmakoterapija.* 2015;28:14-23. (In Russ.)].
21. Sung CT, Chao T, Lee A, et al. Oral Metformin for Treating Dermatological Diseases: A Systematic Review. *J Drugs Dermatol.* 2020;19(8):713-720. doi: <https://doi.org/10.36849/JDD.2020.4874>.
22. Dludla PV, Nkambule BB, Mazibuko-Mbeje SE, et al. Adipokines as a therapeutic target by metformin to improve metabolic function: A systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacol Res.* 2021;163:105219. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.105219>.
23. Lv Z, Guo Y. Metformin and Its Benefits for Various Diseases. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:191. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00191>.
24. Sadeghi A, Mousavi SM, Mokhtari T, et al. Metformin Therapy Reduces Obesity Indices in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *Child Obes.* 2020;16(3):174-191. doi: <https://doi.org/10.1089/chi.2019.0040>.
25. Zhang QQ, Li WS, Liu Z, et al. Metformin therapy and cognitive dysfunction in patients with type 2 diabetes: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2020;99(10):e19378. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019378>.
26. Fang J, Yang J, Wu X, et al. Metformin alleviates human cellular aging by upregulating the endoplasmic reticulum glutathione peroxidase 7. *Aging Cell.* 2018;17(4):e12765. doi: <https://doi.org/10.1111/accel.12765>.
27. Meshkani SE, Mahdian D, Abbaszadeh-Goudarzi K, et al. Metformin as a protective agent against natural or chemical toxicities: a comprehensive review on drug repositioning. *J Endocrinol Invest.* 2020;43(1):1-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01060-3>.
28. The NHGRI-EBI Catalog of human genome-wide association studies [Internet]. [cited 12.2020] Available from: <https://www.ebi.ac.uk/gwas>
29. UniProt [Internet]. Available from: <https://www.uniprot.org> [cited 10.2020]
30. Ensembl [Internet]. Available from: <https://www.ensembl.org/>. [cited 10.2020]
31. GTExPortal [Internet]. Available from: <https://gtexportal.org/> [cited 10.2020]
32. OMIM — Online Mendelian Inheritance in Man [Internet]. Available from: <https://www.omim.org/> [cited 12.2020]
33. DRUGBANK. [Internet]. URL: <https://go.drugbank.com/> [cited 12.2020]
34. PharmGKB [Internet]. Available from: <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA450395/variantAnnotation> [cited 10.2020]
35. Jablonski KA, McAteer JB, de Bakker PI, et al. Common variants in 40 genes assessed for diabetes incidence and response to metformin and lifestyle intervention in the diabetes prevention program. *Diabetes.* 2010;59(10):2672-2681. doi: <https://doi.org/10.2337/db10-0543>.
36. Al-Eitan LN, Almomani BA, Nassar AM, et al. Metformin Pharmacogenetics: Effects of SLC22A1, SLC22A2, and SLC22A3 Polymorphisms on Glycemic Control and HbA1c Levels. *J Pers Med.* 2019;9(1):17. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm9010017>.
37. Reséndiz-Abarca CA, Flores-Alfaro E, Suárez-Sánchez F, et al. Altered Glycemic Control Associated With Polymorphisms in the SLC22A1 (OCT1) Gene in a Mexican Population With Type 2 Diabetes Mellitus Treated With Metformin: A Cohort Study. *J Clin Pharmacol.* 2019;59(10):1384-1390. doi: <https://doi.org/10.1002/jcph.1425>.
38. Chan P, Shao L, Tomlinson B, et al. Metformin transporter pharmacogenomics: insights into drug disposition—where are we now? *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(11):1149-1159. doi: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1541981>.
39. Srinivasan S, Yee SW, Giacomini KM. Pharmacogenetics of Antidiabetic Drugs. *Adv Pharmacol.* 2018;83:361-389. doi: <https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.005>.
40. Liang H, Xu W, Zhou L, et al. Differential increments of basal glucagon-like-1 peptide concentration among SLC47A1 rs2289669 genotypes were associated with inter-individual variability in glycaemic response to metformin in Chinese people with newly diagnosed Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2017;34(7):987-992. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13351>.
41. Wu K, Li X, Xu Y, et al. SLC22A1 rs622342 Polymorphism Predicts Insulin Resistance Improvement in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus Treated with Metformin: A Cross-Sectional Study. *Int J Endocrinol.* 2020;2020:2975898. doi: <https://doi.org/10.1155/2020/2975898>.
42. Naja K, El Shamieh S, Fakhoury R. rs622342A>C in SLC22A1 is associated with metformin pharmacokinetics and glycemic response. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2020;35(1):160-164. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dmpk.2019.10.007>.
43. Marta M, Sánchez-Pozos K, Jaimes-Santoyo J, et al. Pharmacogenetic Evaluation of Metformin and Sulphonylurea Response in Mexican Mestizos with Type 2 Diabetes. *Curr Drug Metab.* 2020;21(4):291-300. doi: <https://doi.org/10.2174/1389200221666200514125443>.
44. Zhou Y, Ye W, Wang Y, et al. Genetic variants of OCT1 influence glycemic response to metformin in Han Chinese patients with type-2 diabetes mellitus in Shanghai. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(8):9533-9542.
45. Chen L, Takizawa M, Chen E, et al. Genetic polymorphisms in organic cation transporter 1 (OCT1) in Chinese and Japanese populations exhibit altered function. *J Pharmacol Exp Ther.* 2010;335(1):42-50. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.110.170159>.
46. López-Bermejo A, Díaz M, Morán E, et al. A single nucleotide polymorphism in STK11 influences insulin sensitivity and metformin efficacy in hyperinsulinemic girls with androgen excess. *Diabetes Care.* 2010;33(7):1544-1548. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-1750>.
47. Pollin TI, Jablonski KA, McAteer JB, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Triglyceride response to an intensive lifestyle intervention is enhanced in carriers of the GCKR Pro446Leu polymorphism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(7):1142-1147. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2324>.
48. Chen EC, Liang X, Yee SW, et al. Targeted disruption of organic cation transporter 3 attenuates the pharmacologic response to metformin. *Mol Pharmacol.* 2015;88(1):75-83. doi: <https://doi.org/10.1124/mol.114.096776>.
49. Zaharenko L, Kalnina I, Geldner K, et al. Single nucleotide polymorphisms in the intergenic region between metformin transporter OCT2 and OCT3 coding genes are associated with short-term response to metformin monotherapy in type 2 diabetes mellitus patients. *Eur J Endocrinol.* 2016;175(6):531-540. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-16-0347>.
50. Billings LK, Jablonski KA, Warner AS, et al. Variation in Maturity-Onset Diabetes of the Young Genes Influence Response to Interventions for Diabetes Prevention. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(8):2678-2689. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2016-3429>.
51. Prudente S, Di Paola R, Pezzilli S, et al. Pharmacogenetics of oral antidiabetic drugs: evidence for diverse signals at the IRS1 locus. *Pharmacogenomics J.* 2018;18(3):431-435. doi: <https://doi.org/10.1038/tpj.2017.32>.
52. Mannino GC, Andreozzi F, Sesti G. Pharmacogenetics of type 2 diabetes mellitus, the route toward tailored medicine. *Diabetes Metab Res Rev.* 2019;35(3):3109. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.3109>.
53. Moez S, Riaz S, Masood N, et al. Evaluation of the rs3088442 G>A SLC22A3 Gene Polymorphism and the Role of microRNA 147 in Groups of Adult Pakistani Populations With Type 2 Diabetes in Response to Metformin. *Can J Diabetes.* 2019;43(2):128-135. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2018.07.001>.
54. Khakaza L, Abrahams-October Z, Pearce B, et al. Evaluation of the suitability of 19 pharmacogenomics biomarkers for individualized metformin therapy for type 2 diabetes patients. *Drug Metab Pers Ther.* 2020. doi: <https://doi.org/10.1515/dmdi-2020-0111>.
55. Zhou M, Xia L, Wang J. Metformin transport by a newly cloned proton-stimulated organic cation transporter (plasma membrane monoamine transporter) expressed in human intestine. *Drug Metab Dispos.* 2007;35(10):1956-1962. doi: <https://doi.org/10.1124/dmd.107.015495>.
56. Han TK, Proctor WR, Costales CL, et al. Four cation-selective transporters contribute to apical uptake and accumulation of metformin in Caco-2 cell monolayers. *J Pharmacol Exp Ther.* 2015;352(3):519-528. doi: <https://doi.org/10.1124/jpet.114.220350>.

57. Liang X, Giacomini KM. Transporters Involved in Metformin Pharmacokinetics and Treatment Response. *J Pharm Sci.* 2017;106(9):2245-2250. doi: <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.078>
58. Arner P, Kulyte A, Batchelor K, et al. Mapping of biguanide transporters in human fat cells and their impact on lipolysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(10):2416-2425. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13395>
59. Zhou G, Myers R, Li Y, et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1167-1174. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI13505>
60. Hardie DG. AMPK: a target for drugs and natural products with effects on both diabetes and cancer. *Diabetes.* 2013;62(7):2164-2172. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0368>
61. Cao J, Meng S, Chang E, et al. Low concentrations of metformin suppress glucose production in hepatocytes through AMP-activated protein kinase (AMPK). *J Biol Chem.* 2014;289(30):20435-20446. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.567271>
62. Meng S, Cao J, He Q, et al. Metformin activates AMP-activated protein kinase by promoting formation of the $\alpha\beta\gamma$ heterotrimeric complex. *J Biol Chem.* 2015;290(6):3793-3802. doi: <https://doi.org/10.1074/jbc.M114.604421>
63. Ahlin G, Chen L, Lazorova L, et al. Genotype-dependent effects of inhibitors of the organic cation transporter, OCT1: predictions of metformin interactions. *Pharmacogenomics J.* 2011;11(6):400-411. doi: <https://doi.org/10.1038/tpj.2010.54>
64. Mofo Mato EP, Guewo-Fokeng M, Essop MF, Owira PMO. Genetic polymorphisms of organic cation transporter 1 (OCT1) and responses to metformin therapy in individuals with type 2 diabetes: A systematic review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(27):e11349. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000011349>
65. Schaller L, Lauschke VM. The genetic landscape of the human solute carrier (SLC) transporter superfamily. *Hum Genet.* 2019;138(11-12):1359-1377. doi: <https://doi.org/10.1007/s00439-019-02081-x>
66. Bodmer W, Bonilla C. Common and rare variants in multifactorial susceptibility to common diseases. *Nat Genet.* 2008;40(6):695-701. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.136>
67. Elbere I, Silamikelis I, Ustinova M, et al. Significantly altered peripheral blood cell DNA methylation profile as a result of immediate effect of metformin use in healthy individuals. *Clin Epigenetics.* 2018;10(1):156. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-018-0593-x>
68. He J, Wang K, Zheng N, et al. Metformin suppressed the proliferation of LoVo cells and induced a time-dependent metabolic and transcriptional alteration. *Sci Rep.* 2015;5:17423. doi: <https://doi.org/10.1038/srep17423>
69. Luizon MR, Eckalbar WL, Wang Y, et al. Genomic Characterization of Metformin Hepatic Response. *PLoS Genet.* 2016;12(11):e1006449. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1006449>
70. Padilla J, Thorne PK, Martin JS, et al. Transcriptomic effects of metformin in skeletal muscle arteries of obese insulin-resistant rats. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(6):617-624. doi: <https://doi.org/10.1177/1535370216689825>
71. Weijers RNM, Bekedam DJ. The Metformin Paradox. *Curr Diabetes Rev.* 2020;16(2):143-147. doi: <https://doi.org/10.2174/157339981466618119145750>
72. Scherthaner G, Scherthaner GH. The right place for metformin today. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;159:107946. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107946>
73. Schweighofer N, Genser B, Maerz W, et al. Intronic Variants in OCT1 are Associated with All-Cause and Cardiovascular Mortality in Metformin Users with Type 2 Diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2069-2080. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S235663>
74. Unosson J, Wågsäter D, Bjarnegård N, et al. Metformin Prescription Associated with Reduced Abdominal Aortic Aneurysm Growth Rate and Reduced Chemokine Expression in a Swedish Cohort. *Ann Vasc Surg.* 2021;70:425-433. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jvasg.2020.06.039>
75. Zhang K, Yang W, Dai H, Deng Z. Cardiovascular risk following metformin treatment in patients with type 2 diabetes mellitus: Results from meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;160:108001. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2020.108001>
76. Shoemaker AH, Chung ST, Fleischman A; Pediatric Endocrine Society Obesity Special Interest Group. Trends in pediatric obesity management, a survey from the Pediatric Endocrine Society Obesity Committee. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(4):469-472. doi: <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0546>
77. Шестакова М.В., Викулова О.К., Исаков М.А., Дедов И.И. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации // *Проблемы эндокринологии.* — 2020. — Т. 66. — №1. — С. 35-46. [Shestakova MV, Vikulova OK, Isakov MA, Dedov II. Diabetes and COVID-19: analysis of the clinical outcomes according to the data of the russian diabetes registry. *Problems of Endocrinology.* 2020;66(1):35-46. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12458>
78. Шестакова М.В., Мокрышева Н.Г., Дедов И.И. Сахарный диабет в условиях вирусной пандемии COVID-19: особенности течения и лечения // *Сахарный диабет.* — 2020. — Т. 23. — №2. — С. 132-139. [Shestakova MV, Mokrysheva NG, Dedov II. Course and treatment of diabetes mellitus in the context of COVID-19. *Diabetes Mellitus.* 2020;23(2):132-139. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12418>
79. Gao Y, Liu T, Zhong W, et al. Risk of Metformin in Patients With Type 2 Diabetes With COVID-19: A Preliminary Retrospective Report. *Clin Transl Sci.* 2020;13(6):1055-1059. doi: <https://doi.org/10.1111/cts.12897>
80. García-Calzón S, Perflyev A, Martinell M, et al. Epigenetic markers associated with metformin response and intolerance in drug-naïve patients with type 2 diabetes. *Sci Transl Med.* 2020;12(561). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaz1803>
81. Miyan Z, Waris N; MIBD. Association of vitamin B₁₂ deficiency in people with type 2 diabetes on metformin and without metformin: a multicenter study, Karachi, Pakistan. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2020;8(1):e001151. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001151>
82. Wakeman M, Archer DT. Metformin and Micronutrient Status in Type 2 Diabetes: Does Polypharmacy Involving Acid-Suppressing Medications Affect Vitamin B12 Levels? *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2020;13:2093-2108. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S237454>
83. Logie L, Harthill J, Patel K, et al. Cellular responses to the metal-binding properties of metformin. *Diabetes.* 2012;61(6):1423-1433. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0961>
84. Chen Y, Wu Y, Yang Y, et al. Transcriptomic and proteomic analysis of potential therapeutic target genes in the liver of metformin treated Sprague Dawley rats with type 2 diabetes mellitus. *Int J Mol Med.* 2018;41(6):3327-3341. doi: <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3535>
85. Kaur B, Henry J. Micronutrient status in type 2 diabetes: a review. *Adv Food Nutr Res.* 2014;71:55-100. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-800270-4.00002-X>
86. Siddiqui K, Bawazeer N, Scaria Joy S. Variation in Macro and Trace Elements in Progression of Type 2 Diabetes. *Sci World J.* 2014;2014:1-9. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/461591>
87. Krysiak R, Kowalcze K, Okopień B. The impact of combination therapy with metformin and exogenous vitamin D on hypothalamic-pituitary-thyroid axis activity in women with autoimmune thyroiditis and high-normal thyrotropin levels. *J Clin Pharm Ther.* 2020;45(6):1382-1389. doi: <https://doi.org/10.1111/jcpt.13233>
88. Kanti G, Anadol-Schmitz E, Bobrov P, et al. Vitamin B12 and Folate Concentrations in Recent-onset Type 2 Diabetes and the Effect of Metformin Treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(6):2222-2231. doi: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa150>
89. Morgante G, Massaro MG, Scolaro V, et al. Metformin doses and body mass index: clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8136-8142. doi: https://doi.org/10.26355/eurrev_202008_22500
90. Wu H, Esteve E, Tremaroli V, et al. Metformin alters the gut microbiome of individuals with treatment-naïve type 2 diabetes, contributing to the therapeutic effects of the drug. *Nat Med.* 2017;23(7):850-858. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.4345>
91. Nakajima H, Takewaki F, Hashimoto Y, et al. The Effects of Metformin on the Gut Microbiota of Patients with Type 2 Diabetes: A Two-Center, Quasi-Experimental Study. *Life (Basel).* 2020;10(9):195. doi: <https://doi.org/10.3390/life10090195>
92. Vallianou NG, Stratigou T, Tsagarakis S. Metformin and gut microbiota: their interactions and their impact on diabetes. *Hormones (Athens).* 2019;18(2):141-144. doi: <https://doi.org/10.1007/s42000-019-00093-w>
93. Koh A, Manneras-Holm L, Yunn NO, et al. Microbial Imidazole Propionate Affects Responses to Metformin through p38γ-Dependent Inhibitory AMPK Phosphorylation. *Cell Metab.* 2020;32(4):643-653. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2020.07.012>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Кучер Аксана Николаевна**, д.б.н., профессор [**Aksana N. Kucher**, PhD in Biology, Professor]; адрес: Россия, 634050, Томск, Набережная р. Ушайки, д. 10 [address: 10 Ushaika river embankment, 634050 Tomsk, Russia];
ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3824-3641>; Researcher ID: A-7789-2014; Scopus Author ID: 7004507293;
eLibrary SPIN: 5251-2055; e-mail: aksana.kucher@medgenetics.ru

Бабушкина Надежда Петровна, к.б.н. [Nadezhda P. Babushkina, PhD in Biology];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6133-8986>; Researcher ID: B-3106-2014; Scopus Author ID: 39961071300;
eLibrary SPIN: 4639-1490; e-mail: nad.babushkina@medgenetics.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Кучер А.Н., Бабушкина Н.П. Роль генетических и средовых факторов в детерминации ответа на метформин // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. 571-582. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12744>

TO CITE THIS ARTICLE:

Kucher AN, Babushkina NP. Role of Genetic and Environmental Factors in Determining the Response to Metformin. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):571-582. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12744>

ВЗАИМОСВЯЗЬ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© М.Н. Пешков^{1*}, Г.П. Пешкова², И.В. Решетов³¹Академия последипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва²Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова, Рязань³Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва

Сахарный диабет 2 типа (СД2) и рак предстательной железы являются широко распространенными заболеваниями во всем мире. СД2 выражается нарушением контроля гликемии, гиперинсулинемией, инсулинорезистентностью (ИР). Накопление глюкозы и липидов приводит к уменьшению плотности инсулиновых рецепторов и развитию ИР в жировой ткани. Это способствует развитию гиперинсулинемии, что подавляет распад жиров и приводит к прогрессированию ожирения. Развивается порочный круг: ИР → гиперинсулинемия → ожирение → ИР.

В исследованиях последнего времени показана сильная прямая корреляционная связь между уровнем инсулина натощак и смертностью от рака у мужчин. Это может быть особенно актуально у пациентов старше 65 лет, которые в первую очередь более склонны к развитию рака простаты, чем молодые пациенты. Стоит отметить, что именно инсулин, а не глюкоза, связан с риском развития онкологических заболеваний. Инсулин оказывает влияние на прогрессирование клеточного цикла, пролиферацию и метастатическую активность опухоли.

Гиперинсулинемия, которая часто возникает в результате андрогенной депривационной терапии (АДТ) — стандартного лечения рака предстательной железы, связана с высокой агрессивностью опухоли и более быстрой неэффективностью проводимой терапии — развитием кастрат-рефрактерного рака предстательной железы. Разумно предположить, что гиперинсулинемия — какими бы обстоятельствами она ни вызывалась, будь то АДТ или неправильное питание и другие факторы образа жизни — может оказывать такое же негативное влияние на передачу сигналов клетками.

Метаболический синдром — по существу, хронически повышенный уровень инсулина — тесно связан с рецидивом онкологических заболеваний и худшими исходами после лечения, что побудило исследователей усомниться в общепринятых диетических рекомендациях для больных раком, особенно когда они проходят лечение или выздоравливают после лечения, которое может включать рекомендации употреблять все, что поможет поддерживать или восстанавливать вес тела, независимо от содержания углеводов или его влияния на уровень инсулина.

Большое количество пациентов живут с гиперинсулинемией, но нормогликемией. Хроническая гиперинсулинемия является основной движущей силой кардиометаболических заболеваний, даже когда уровень глюкозы в крови в пределах референсных значений. Масштаб данной проблемы не осознан медицинским и научным сообществом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рак предстательной железы; метаболический синдром; сахарный диабет; инсулинорезистентность; индекс массы тела; ожирение; дислипидемия

RELATIONSHIP BETWEEN PROSTATE CANCER AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Maxim N. Peshkov^{1*}, Galina P. Peshkova², Igor V. Reshetov³¹Academy of postgraduate education under FSCC of FMBA of Russia, Moscow, Russia²Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Type 2 diabetes mellitus (DM2) and prostate cancer are widespread diseases throughout the world. Type II diabetes mellitus is accompanied by a deterioration in glycemic control, hyperinsulinemia, and insulin resistance (IR). The accumulation of glucose and lipids leads to a decrease in the density of insulin receptors and the development of insulin resistance in adipose tissue. This contributes to the development of hyperinsulinemia, which suppresses the breakdown of fat and leads to the progression of obesity. A vicious circle develops: insulin resistance → hyperinsulinemia → obesity → insulin resistance. Insulin influences the progression of the cell cycle, proliferation, and metastatic activity of the tumor.

Recent studies have shown a strong direct correlation between fasting insulin levels and cancer mortality in men. This may be especially true in patients over 65, who are, in the first place, more likely to develop prostate cancer than younger patients. It should be noted that it is insulin, and not glucose, that is associated with the claim for the development of cancer. Hyperinsulinemia, which often occurs as a result of androgen deprivation therapy (ADT), the standard treatment for prostate cancer, is associated with a high tumor aggressiveness and faster treatment failure — the development of castrate-refractory prostate cancer. It is reasonable to assume that hyperinsulinemia — under whatever circumstances it is caused, whether due to ADT or due to inadequate nutrition and other lifestyle factors — can have the same negative effect on cellular signaling.



Metabolic syndrome — essentially chronically elevated insulin levels — is closely associated with recurrence of cancer and worse post-treatment outcomes, which has led researchers to question generally accepted dietary guidelines for cancer patients, especially when they are undergoing treatment or recover from treatment, which may include recommendations to consume anything that will help maintain or restore body weight, regardless of sugar or carbohydrate content or its effect on insulin levels.

A large number of patients live with hyperinsulinemia, but normoglycemia. Chronic hyperinsulinemia is the main driver of cardiometabolic disease, even when blood sugar levels are within reference values. The scale of this problem is not recognized by the medical and scientific community.

KEYWORDS: prostate cancer; metabolic syndrome; diabetes mellitus; insulin resistance; Body Mass Index (BMI); obesity; dyslipidemia

Рак предстательной железы (РПЖ) является вторым по частоте диагностируемым злокачественным новообразованием в промышленно развитых странах и шестой по значимости причиной смерти от рака среди мужчин во всем мире (рак кожи занимает первое место по заболеваемости, в то время как рак легких является основной причиной смерти от рака) [1]. В России РПЖ является вторым наиболее часто диагностируемым раком и пятой по значимости причиной смерти от рака у мужчин [2]. Уровень заболеваемости РПЖ в западных странах в 10–15 раз выше, чем в азиатских, и большинство смертей, связанных с РПЖ, происходит в развитых странах; однако в последние несколько десятилетий заболеваемость РПЖ и связанная с ним смертность в Юго-Восточной Азии, по-видимому, возросли, поскольку этот регион постепенно начал охватывать западный образ жизни, включая сидячие привычки и диету с высоким содержанием жиров [3].

Патогенез. Хотя в патогенезе РПЖ выделяют несколько причин, установленными факторами риска являются возраст, раса и семейный анамнез [4]. Данные экспериментальных трансляционных исследований подтверждают гипотезу о том, что нарушение метаболизма глюкозы играют значительную роль в развитии и прогрессировании новообразований [5]. Несколько метаболических нарушений, включающих ожирение [6] и гиперинсулинемию [7], связаны с риском развития рака простаты. Такие факторы образа жизни, как избыточное потребление энергии и отсутствие физической активности, обычно связанные с РПЖ, способствуют ухудшению метаболического профиля, что приводит к развитию резистентности к инсулину, висцеральному ожирению, провоспалению и гормональным изменениям [8]. Метаболический профиль создает внешнюю среду, способствующую более агрессивному росту опухоли простаты. Данные факторы образа жизни являются модифицируемыми, дают возможность изменить внешнюю опухолевую среду и обеспечить эффективный метод снижения риска развития РПЖ.

Пациенты с раком простаты, как правило, подвергаются повышенному риску развития метаболических нарушений, таких как метаболический синдром (МС), сердечно-сосудистые заболевания [9] и сахарный диабет [9], данные риски часто связывают с лечением. В незлокачественных популяциях метаболические последствия, включая резистентность к инсулину, висцеральное ожирение, низкую мышечную массу и провоспаление, связанные с агрессивным развитием РПЖ, также связаны с развитием вторичных болезненных состояний, таких как сердечно-сосудистые заболевания и диабет, что предполагает циклическая модель метаболического заболевания и РПЖ (рис. 1). Тем не менее, большая часть

литературы не в состоянии интегрировать многие факторы, такие как перечисленные выше, которые способствуют метаболическому здоровью у пациентов с раком простаты на протяжении всей траектории лечения (риск выживания), что приводит к значительным пробелам в литературе, исследующей роль метаболического здоровья при РПЖ.

В данном обзоре обобщена литература по метаболизму глюкозы и инсулинорезистентности (ИР); описаны эти процессы у пациентов с раком простаты на протяжении всего развития заболевания; выявлены отсутствующие элементы в литературе и выработаны новые гипотезы о роли метаболизма глюкозы и инсулина, ИР при раке простаты.

Метаболический синдром. МС является распространенным клиническим состоянием со сложной этиологией, включая потребление большого количества жира, малоподвижный образ жизни и генетические факторы. Кроме того, МС представляет собой группу факторов риска сердечно-сосудистых и метаболических осложнений, которые включают висцеральное ожирение, гипертонию, гипергликемию, низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (холестерин ЛПВП) и гипертриглицеридемию [10]. МС был предложен в качестве одной из основных причин изменчивости географической заболеваемости и смертности от рака простаты. В частности, связь между МС и РПЖ была постулирована на основе роста числа случаев РПЖ среди азиатских мигрантов, что позволяет предположить, что вестернизация является важным фактором риска для РПЖ [11]. В связи с этим метаболические нарушения, характерные для западных районов, такие как диабет и ожирение, могут играть важную роль в развитии и прогрессировании РПЖ.

Ведущими механизмами, связывающими МС и РПЖ, могут быть изменение инсулина и инсулиноподобного фактора роста I (IGF-I), модификации путей половых стероидов, такие как повышение уровня эстрадиола в сыворотке, концентрация связывающего половые гормоны глобулина и снижение уровня свободного тестостерона [12]. Кроме того, хроническое воспаление предстательной железы, наблюдаемое у пациентов с МС, связано со средой, обогащенной цитокинами, медиаторами воспаления и факторами роста, что может привести к неконтролируемому пролиферативному ответу. Фактически повышенный уровень циркулирующих цитокинов, связанных с МС, а также изменения лептина и адипонектина были предварительно связаны с канцерогенезом РПЖ [8].

Текущие доклинические и клинические исследования МС и РПЖ по-прежнему противоречивы и не смогли определить реальное влияние МС и/или его отдельного

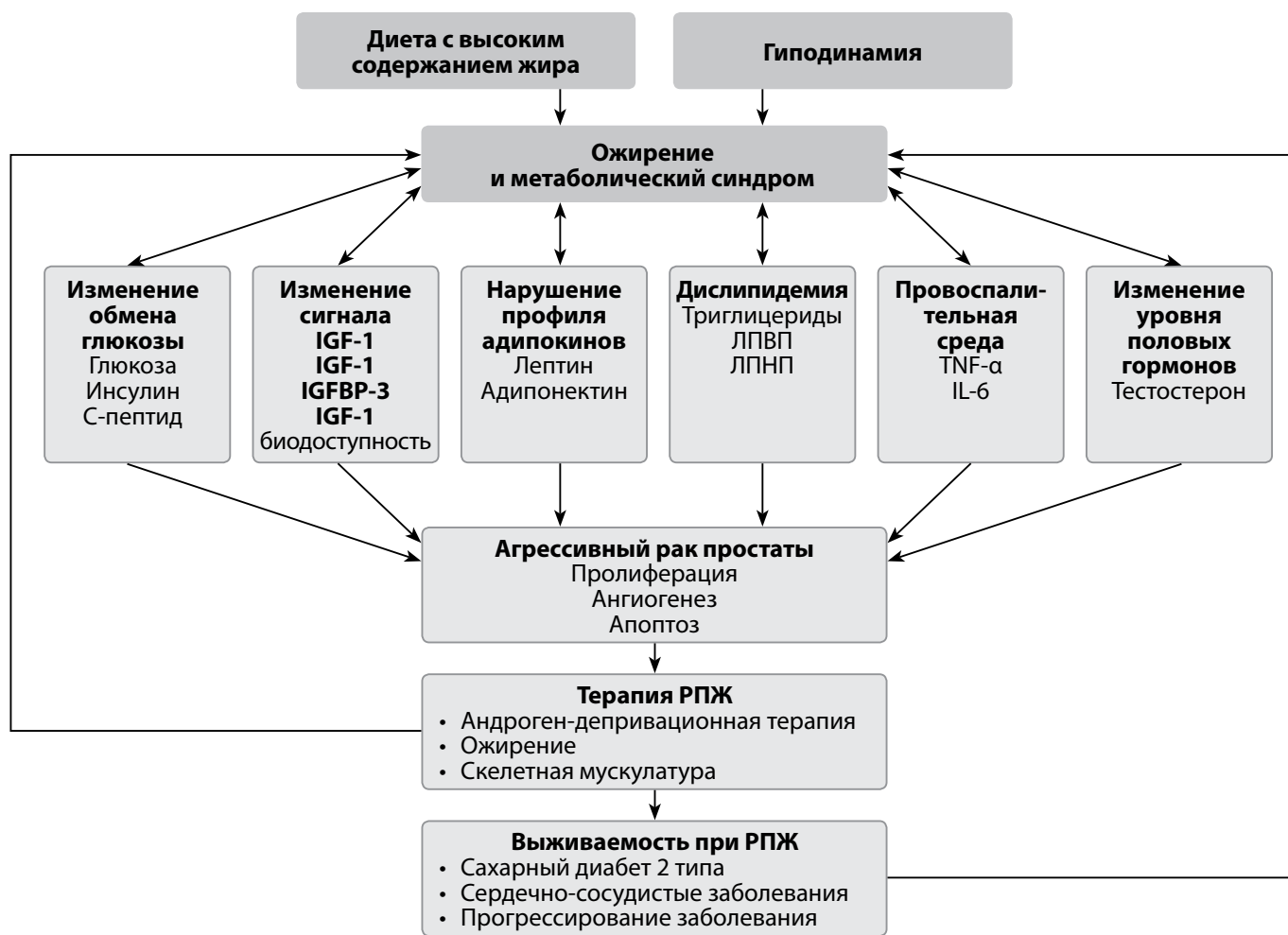


Рисунок 1. Циклическая, интегрированная модель рака простаты.

Примечания: ЛПВП — липопротеины высокой плотности, ЛПНП — липопротеины низкой плотности, РПЖ — рак предстательной железы

компонента на частоту возникновения и агрессивность РПЖ. Цели этого систематического обзора и метаанализа состоят в том, чтобы оценить влияние МС на частоту возникновения и риск развития РПЖ и проанализировать их роль в развитии агрессивных свойств рака простаты.

Сахарный диабет 2 типа (СД2). СД2 повышает риск смерти при наличии нескольких солидных злокачественных новообразований, включая колоректальный рак и рак молочной железы, но в случае рака простаты существуют противоречивые данные. Влияние ранее существовавшего СД2 также изучалось в отношении степени и стадии РПЖ при представлении с противоречивыми результатами. Более того, появляются свидетельства того, что наличие СД2 и других метаболических нарушений (дислипидемия, гипертензия, ожирение) связано с более быстрым прогрессированием РПЖ. Эта взаимосвязь еще более осложняется тем фактом, что стандартное лечение прогрессирующего РПЖ, андрогенная депривационная терапия (АДТ), приводит к увеличению заболеваемости СД2 [13], а также к развитию СД2 у лиц с ранее существовавшим предиабетом.

РОЛЬ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА В РАЗВИТИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Хроническая гипергликемия при СД2 сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью

различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов [14].

В настоящее время хорошо известно, что при СД2 увеличивается риск развития злокачественных новообразований [15]. Некоторые исследования показывают, что люди с СД2 в два раза чаще умирают от рака, чем люди без него. Однако при РПЖ наблюдается обратная отрицательная корреляционная связь, данные опубликованы в нескольких метаанализах [15].

S. Voonas и соавт. опубликовали метаанализ, изучающий СД2 и риск развития РПЖ (2004 г.). Они включили 14 исследований и пришли к выводу, что СД2 дает статистически значимое снижение относительного риска (ОР) развития РПЖ на 9% [16]. В 2006 г. опубликованы данные метаанализа, проведенного J.S. Kasper и соавт., которые включили результаты 19 исследований. Авторы сообщили об обратной зависимости аналогичной величины с ОР 0,84 (95% ДИ 0,76–0,93) [17]. После этого D. Bansal и соавт. опубликовали обновленный метаанализ, включающий 45 исследований с участием 8,1 млн пациентов и включением 132 331 случаев РПЖ, в которых также сообщается об обратной связи с ОР 0,86 (95% ДИ 0,80–0,92) [18]. Недавно P. Gang и соавт. опубликовали обновленный метаанализ с обзором литературы до апреля 2012 г. включительно. Этот метаанализ содержал 56 исследований, в которых сообщалось об обратной связи, ОР 0,88 (95% ДИ 0,82–0,93) [19].

Таблица 1. Характеристики восьми исследований, включенных в систематический обзор влияния сахарного диабета 2 типа на заболеваемость раком предстательной железы

Автор, год, страна	Тип исследования	Объем выборки	Характеристика выборки	Результат	Факторы влияния
Dankner R, 2016, Израиль [34]	Ретроспективная когорта	2 186 196	Мужчины в возрасте 21–89 лет, охваченные крупным поставщиком медицинских услуг	СД2 обратно пропорционально связан с РПЖ, HR: 0,80; 95% ДИ: 0,76–0,85	Возраст, этническая принадлежность, социально-экономический статус
Tsilidis K, 2015, Европейский Союз [35]	Проспективная когорта	139 131	Мужчины в возрасте 35–70 лет от общего населения	СД2 обратно пропорционально связан с РПЖ, HR: 0,74; 95% ДИ: 0,63–0,86	Обучение, курение, ИМТ, окружность талии, физическая активность
Lai G, 2013, США [36]	Проспективная когорта	295 276	Мужчины в возрасте 50–71 года в шести штатах США, население в целом	СД2 обратно пропорционально связан с РПЖ, HR: 0,74; 95% ДИ: 0,70–0,78	Возраст, ИМТ, раса, образование, семейное положение, семейный анамнез рак, диета, курение
Lawrence YR, 2013, Израиль [37]	Перспективная когорта в РКИ	11 541	Мужчины в возрасте 36–74 лет с ишемической болезнью сердца, включенные в исследование по вторичной профилактике	СД2 обратно пропорционально связан с РПЖ, HR: 0,54; 95% ДИ: 0,40–0,73	Глюкоза натощак, триглицериды, ЛПВП, артериальное давление, инсулин, табак, метформин
Fall, 2013, Швеция [38]	Вложенный случай-контроль	44 352	Мужчины из RCBaSe Швеция	СД2 обратно пропорционально связан с РПЖ, HR: 0,80; 95% ДИ: 0,76–0,85	Социально-экономический статус, семейное положение, сопутствующая патология, возраст при диагнозе РПЖ, распространенность СД в округе
Magliano DJ, 2012, Австралия [39]	Случай-контроль	1 289 исследуемая группа 5156 группа-контроль	Случаи из Fremantle Diabetes Cohort изучение и контроль от населения в целом	Нет значимых ассоциаций HR: 0,83; 95% ДИ: 0,60–1,14	Возраст, пол, почтовый индекс соответствуют элементам управления
Attner B, 2012, Швеция [40]	Случай-контроль	3545 исследуемая группа 26 654 группа-контроль	Регистр случаев заболевания раком в Южной Швеции, контроль со стороны населения в целом	СД2 обратно пропорционально связан с РПЖ, HR: 0,81; 95% ДИ: 0,72–0,93	Возраст, пол, почтовый индекс соответствуют элементам управления
Moses KA, 2012, США [41]	Ретроспективная когорта	3162	Мужчины направляются на биопсию простаты из-за аномального DRE и/или аномального PSA	СД2, связанный с увеличением вероятности положительной биопсии, ИЛИ HR: 1,26; 95% ДИ: 1,01–1,55	Возраст, раса, ИМТ, объем простаты, семейный анамнез, ПСА, ПРИ, взаимодействие ПСА и ПРИ

Из приведенных 8 исследований (табл. 1) пять были когортными [20–23, 27], три исследования «случай-контроль» [24–26]. Три исследования были выполнены на пациентах европейской популяции, два из США, два из Израиля и одно из Австралии.

Объединенные исследования включают 2 716 302 случаев наблюдения. В 6 исследованиях сообщили об обратной корреляционной связи между заболеванием СД2 и риском развития РПЖ [20–24, 26], в 1 — об отсутствии ассоциации [25], и еще в 1 сообщалось о положительной ассоциации [27]. В 6 исследованиях, в которых сообщалось об обратной связи, показаны схожие показатели ассоциации по величине 20% снижения риска развития РПЖ у лиц с манифестирующим СД2 по сравнению с теми, у кого не было данного заболевания. Одна статья, в которой не сообщается о статистически значимой связи, представляет собой исследование типа «случай-контроль», в котором случаи СД2 представлены пациентами, включенными в исследование The Fremantle Diabetes Study (FDS) [25]. Это наименьшее из исследований, с 1289 случаями наблюдения и 5156 пациентами контрольной группы, что может объяснить статистическую незначимость их результатов (ОР 0,83, 95% ДИ: 0,60–1,14) — хотя направление и величина ассоциации соответствуют другим исследованиям. Исследование, в котором сообщалось о положительной связи, представляет собой ретроспективный обзор 3162 мужчин, которым была сделана биопсия простаты из-за повышенного уровня простатического специфического антигена (ПСА) и/или аномального результата пальцевого ректального исследования (ПРИ) [27]. Этот дизайн отличается от других исследований, описанных ранее, которые основаны на общей, а не на выбранной популяции, с результатами биопсии простаты. Эта неоднородность в дизайне может объяснять наличие 26% увеличения шансов положительной биопсии у пациентов с СД2 по сравнению с пациентами без СД (ОШ 1,26; 95% ДИ: 1,01–1,55).

РОЛЬ ИНСУЛИНА В РАЗВИТИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Гиперинсулинемия связана со многими видами рака, включая рак простаты. ИР в периферической ткани приводит к гиперинсулинемии для поддержания нормального уровня глюкозы в крови [28]. Однако инсулин также является мощным фактором роста и связан с ускоренным ростом опухоли простаты и большим распространением заболевания [29]. Показано, что опухоль простаты высокой группы риска характеризуется большим количеством инсулиновых рецепторов (IR) на своей мембране, а также повышенной экспрессией изоформы IR-A как в моделях *in vitro*, так и *in vivo* [30]. Активация IR стимулирует как путь PI3K/Akt/mTOR, так и путь MAP/ERK-киназы, что в конечном итоге приводит к пролиферации и миграции клеток и ингибированию апоптоза [29]. Таким образом, повышенные концентрации инсулина в циркулирующей крови, такие как связанные с ИР, в сочетании с повышенным числом рецепторов инсулина на агрессивных опухолях предстательной железы подтверждают гипотезу о значении инсулина в развитии и росте рака простаты.

Широкий спектр исследований продемонстрировал положительную связь между гиперинсулинемией, риском развития РПЖ и ее большей агрессивностью. Хотя не все исследования подтверждают эту взаимосвязь, концентрации инсулина натощак, близкие к верхним диапазонам референсных значений, были положительно связаны с раком простаты [31]. С другой стороны, отрицательная связь обычно наблюдается с риском развития РПЖ у пациентов с длительным анамнезом СД2 и снижением концентрации инсулина из-за гибели β -клеток [32]. Метформин, обычно используемый для контроля уровня глюкозы в крови у пациентов с СД2 путем снижения выработки глюкозы в печени и повышения чувствительности периферических тканей к поглощению глюкозы, также связан со сниженным риском рака простаты [33]. Несмотря на эти данные, подтверждающие роль инсулина в развитии РПЖ, метаанализ не выявил существенных связей между лечением инсулином и риском развития рака простаты [34].

Другие факторы, участвующие в метаболизме глюкозы, также вовлечены в развитие РПЖ. IGF-I и IGF-II, как было показано, увеличивают риск РПЖ и действуют по тем же сигнальным путям, что и инсулин. Хотя они могут связываться с IR, у них есть собственный IGF-IR, который может активировать сигнальные каскады. Показано, что IGF-I и IGF-II высвобождаются из опухолевых клеток и вызывают аутокринную и паракринную функцию в дополнение к их эндокринной функции.

Протеин-3, связывающий инсулиноподобный фактор роста (IGFBP-3), — это пептид, участвующий в регуляции роста клеток. Более 95% имеющегося в сыворотке крови IGF-1 связано с белками-носителями, которые подразделяются на 6 классов. Самый важный из них — белок-носитель IGFBP-3. Данный пептид обладает равной аффинностью как к IGF-1, так и к IGF-2. Увеличение количества инсулиноподобного белка-3 обратно пропорционально риску развития рака простаты [35].

Повышенные концентрации С-пептида натощак связаны с риском развития РПЖ и более высокой степенью рака [36]. О секреции инсулина судят по содержанию С-пептида, когда в бета-клетке из проинсулина отделяется инсулин. Поскольку С-пептид и инсулин секретируются в эквивалентных концентрациях, оценить уровень секреции инсулина можно по уровню С-пептида. Измерения С-пептида позволяют проводить различие между повышенной секрецией инсулина или сниженным клиренсом, выявляя потенциальный механизм гиперинсулинемии.

P.F. Zamboni и соавт. [37] продемонстрировали, что концентрации инсулина натощак и гомеостатическая модель оценки ИР (HOMA-IR) были выше у пациентов с РПЖ с различной степенью тяжести заболевания по сравнению с неонкологическими пациентами из группы контроля со сходным индексом массы тела (ИМТ), несмотря на нормальный уровень концентрации глюкозы через 2 часа при проведении перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ). Поскольку уровень инсулина имеет значение при агрессивном росте РПЖ, здесь важно определить, повышены ли уровни инсулина и С-пептида для управления концентрациями глюкозы во время ПГТТ. K.M. Di Sebastiano и соавт. [38] продемонстрировали, что у пациентов с РПЖ при постановке диагноза концентрация глюкозы через 2 часа ПГТТ была более низкой и имела более высокий уровень инсулина и С-пептида по сравнению с мужчинами того же

возраста и массы тела без рака. U.Y. Tekdoğar и соавт. [39] обнаружили, что IGF-1 и IGFBP-3 не различались у пациентов с РПЖ и доброкачественной гиперплазией предстательной железы (ДГПЖ) во время ПГТТ; однако в группе ДГПЖ концентрация инсулина была значительно выше, чем у больных раком [39]. Эти данные показывают, что инсулин может способствовать росту клеток простаты, но его роль в развитии малигнизации неясна.

МЕХАНИЗМЫ ВЗАИМОСВЯЗИ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Биологический механизм, лежащий в основе обратной связи между СД2 и риском развития РПЖ, до конца не изучен.

Во-первых, у людей с СД2 происходят метаболические изменения, которые могут защитить от РПЖ. Теория канцерогенеза предполагает, что длительная гиперинсулинемия приводит к снижению инсулинсвязывающих белков и, следовательно, к увеличению свободного IGF-1, что приводит к клеточным изменениям, которые могут привести к канцерогенезу через усиление митоза и снижение апоптоза. Имеются как лабораторные, так и эпидемиологические данные, подтверждающие прямую корреляционную связь: повышение уровня инсулина приводит к увеличению риска развития РПЖ. У пациентов с СД2 первоначально отмечается повышенный уровень инсулина, со временем развивается гипоинсулинемия. Следовательно, пациенты с СД2, которые имеют более низкие уровни инсулина, с течением времени будут защищены с точки зрения риска развития РПЖ [40]. В других исследованиях сообщалось об усилении обратной связи между рисками СД2 и РПЖ с продолжительностью СД2 [41], что подтверждает данную гипотезу.

Во-вторых, длительная гипоинсулинемия также приводит к снижению уровня лептина, гормона, участвующего в энергетическом гомеостазе, высокая концентрация которого связана с риском развития РПЖ [42]. Тем не менее, нет опубликованных исследований данной взаимосвязи между уровнями инсулина и лептина при СД2 и риском развития РПЖ.

ИЗМЕНЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ГЛЮКОЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, ВЛИЯНИЕ НА ВЫЖИВАЕМОСТЬ

АДТ является распространенным методом лечения РПЖ высокого риска и связана с развитием СД2 [43]. Сывороточные концентрации инсулина натощак и концентрация глюкозы натощак повышаются уже в течение 12 нед и продолжают повышаться после 12 мес АДТ. M.R. Smith и соавт. обнаружили, что концентрация инсулина значительно повышена во время ПГТ на 12-й неделе АДТ по сравнению с исходным уровнем, несмотря на то, что ответы на глюкозу оставались такими же, предполагая снижение чувствительности к инсулину после 12 нед АДТ. Снижение индекса чувствительности к инсулину и увеличение уровня гликированного гемоглобина, который является маркером долговременных нарушений метаболизма глюкозы, также наблюдается у пациентов с РПЖ после 12 нед АДТ. Эпидемиологические данные свидетельствуют о 61% увеличении риска развития диабета после АДТ, пик которого наступает через 3 года после лечения [44].

Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи АДТ и развития резистентности к инсулину, плохо охарактеризованы. Из-за комплексного характера ИР и состава тела может быть трудно различить эти признаки АДТ независимо друг от друга. Тем не менее, основная гипотеза предполагает, что взаимодействие между специфическими адипокинами (цитокинами, которые секретируются накопленным дисфункциональным жиром) и низким уровнем тестостерона влияют на развитие резистентности к инсулину. Провоспалительные цитокины, полученные из жировой ткани, включая интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли-α (TNF-α), ассоциированы с СД2 [45]. Было показано, что низкие концентрации тестостерона способствуют резистентности к инсулину у незлокачественных гипогонадальных мужчин с метаболическим синдромом. Напротив, введение тестостерона может снизить концентрацию инсулина в плазме и HOMA-IR. И соответственно снизить уровни IL-6 и TNF-α [46]. Возможно, что перекрестные помехи между половыми стероидами и провоспалительными цитокинами во время АДТ могут влиять на развитие резистентности к инсулину у пациентов. Однако неизвестно, являются ли повышенные уровни провоспалительных цитокинов причиной резистентности к инсулину или являются следствием АДТ и измененных уровней тестостерона.

Существуют также доказательства того, что другие виды лечения могут увеличить риск диабета у выживших после РПЖ. M.S.Y. Thong и соавт. [47] исследовали частоту диабета в первые 5 лет после постановки диагноза РПЖ и продемонстрировали, что СД2 был выявлен у 50,2% пациентов, перенесших радикальную простатэктомию, 21,4% получали лучевую терапию, 16,3% проходили активное наблюдение и только 12,1% получали гормональную терапию в качестве основного вида лечения [47]. Эти данные свидетельствуют о том, что все пациенты с РПЖ, а не только те, кто получает АДТ, подвержены риску развития диабета в условиях выживания. Однако, что примечательно, подавляющее большинство исследований было сосредоточено на метаболических эффектах гормональной терапии.

ПОТЕНЦИАЛЬНАЯ РОЛЬ ОЖИРЕНИЯ И СОСТАВА ТЕЛА В РЕЗИСТЕНТНОСТИ К ИНСУЛИНУ У ПАЦИЕНТОВ С РАКОМ ПРОСТАТЫ

Ожирение вовлечено в развитие нарушенного метаболизма глюкозы, резистентности к инсулину и в конечном итоге СД2. Многочисленные метаанализы сообщают о небольшом, но значительном положительном увеличении относительного риска развития РПЖ в отношении ожирения (обычно оцениваемого по ИМТ) [48–50]. Существуют дополнительные данные, свидетельствующие о наличии конкретной связи между ожирением и агрессивным РПЖ [50]. Литература, исследующая связь между РПЖ низкого риска или локализованным и ожирением, остается неубедительной. A. Discacciati и соавт. [51] сообщили о защитном эффекте ожирения от локализованного рака простаты (ОР 0,94; 95% ДИ 0,91–0,97), но о повышенном риске агрессивного рака простаты при ожирении (ОР 1,09; 95% ДИ 1,02–1,16). Ожирение связано с повышенным риском биохимического рецидива (повышение уровня ПСА в крови после хирургического лечения или лучевой терапии) и специфической смертностью от рака

простаты [48]. Увеличение ИМТ на 5 кг/м² было связано с увеличением биохимического рецидива на 17–21% [49] после радикальной простатэктомии и лучевой терапии под действием внешнего луча и с 15% увеличением канцерспецифической смертности от РПЖ после радикальной простатэктомии [48].

Предполагается, что инсулин и IGF-1 объясняют связь между РПЖ и ожирением. Повышенные концентрации инсулина и свободного IGF-1, которые связаны с ожирением [52], приводят к увеличению пролиферации опухолей, снижению апоптоза опухолей и переходу опухолевых клеток предстательной железы в состояние, устойчивое к андрогенам. Ускоренный рост опухолей на моделях ксенотрансплантата РПЖ был зарегистрирован в результате вызванной диетой гиперинсулинемии. Тучные мужчины имеют более низкий уровень тестостерона, что также может объяснить связь между ожирением и агрессивным РПЖ. Низкий уровень тестостерона создает среду, способствующую росту более агрессивных опухолей, не зависящих от тестостерона [53].

Адипокины, лептин и адипонектин также могут опосредовать связь между РПЖ и ожирением и участвовать в развитии резистентности к инсулину. Уровень лептина повышен при ожирении, и было показано, что он увеличивает пролиферацию клеток РПЖ и ингибирует апоптоз [42] как в чувствительных к андрогенам (LNCaP), так и в устойчивых к андрогенам (PC-3 и DU145) клеточных линиях [42, 54]. В противоположность лептину адипонектин обладает противоопухолевым действием, а концентрации адипонектина в сыворотке снижаются у лиц с ожирением [55]. Пациенты с раком простаты, демонстрирующие более низкие концентрации адипонектина в сыворотке [56], продемонстрировали обратную зависимость между гистологической степенью и стадией заболевания и уровнями адипонектина в плазме [56]. Предполагается, что защитный эффект адипонектина происходит посредством передачи сигналов AMPK, NF-κB, PPAR-α и MAPK, а также нижестоящих модуляторов JNK и STAT3 [57]. Взятые вместе, эти данные свидетельствуют о важной роли адипокинов и риска развития агрессивного рака простаты, однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить влияние этих сложных взаимодействий на резистентность к инсулину.

Следует отметить, что ИМТ, который обычно используется для оценки роли ожирения при РПЖ, является грубым показателем ожирения. Точные инструменты, такие как компьютерная томография (КТ), ультразвук, магнитно-резонансная томография (МРТ) или двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия, должны использоваться для четкой характеристики мышечной массы и ожирения при раке простаты [58]. Существует возможность оценки изображений, полученных во время диагностики и последующего наблюдения, так как запрашивать КТ и МРТ для оценки состава тела не всегда возможно.

На скелетные мышцы приходится >75% выведения глюкозы [53]. Большая часть литературы, исследующей скелетные мышцы при РПЖ, изучает взаимосвязь между АДТ и потерей скелетных мышц. Андрогены являются основным анаболическим стимулом в скелетных мышцах у мужчин, и, следовательно, АДТ вызывает значительную

потерю мышц и увеличение жировой ткани [59]. В опухолевых популяциях эти характеристики состава тела связаны с развитием резистентности к инсулину и метаболического синдрома. Гипогонадизм является независимым предиктором гиперинсулинемии и МС [60]. Литература демонстрирует четкую связь между использованием АДТ и потерей скелетных мышц [59], однако в нашем понимании характеристик скелетных мышц существует значительный разрыв при диагностике и изменениях во время лечения в метаболизме мышц, которые могут привести к нарушениям метаболизма глюкозы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Недостаток инсулина и ИР играют центральную роль в развитии СД2. В начале данного обзора рассматривается влияние ИР и существующего СД2 на частоту возникновения РПЖ, что подтверждает ранее опубликованные результаты, свидетельствующие о том, что СД2 может оказывать защитное воздействие на риск возникновения РПЖ. Приведено несколько потенциальных биологических механизмов и возможных предубеждений, объясняющих эту обратную связь.

Исследовано влияние существующего СД2 на тип опухолевого процесса. В некоторых исследованиях высказано предположение, что обратная связь наблюдается только при раке с низким риском и что у пациентов с СД2 на самом деле более высок риск развития РПЖ. Однако это не согласуется с существующим мета-анализом, и в настоящее время нельзя сделать вывод о влиянии СД2 на риск развития РПЖ у разных классов и стадий. Существующая литература свидетельствует, что СД2 постоянно ассоциируется с повышенным риском смертности от всех причин и от РПЖ. Отношения между СД2 и РПЖ дополнительно осложняются взаимодействием между двумя состояниями и их лечением. Исследована взаимосвязь между АДТ и СД2, и между всеми исследованиями существует хорошее соответствие, причем все они демонстрируют повышение риска развития СД2.

Эпидемиологические данные, изучающие взаимосвязь между воздействием метформина и РПЖ, однако, менее убедительны. Это не показывает снижения ни окончательного риска РПЖ или улучшения РПЖ, ни смертности от всех причин, связанных с метформином.

В финальной части обзора рассмотрен вопрос, изучающий влияние РПЖ и его терапии на течение существующего СД2. Необходимо продолжить исследование в данной области.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Финансирование работы. Обзорно-аналитическая работа по подготовке рукописи проведена на личные средства автора.

Конфликт интересов. Обзор является частью диссертационного исследования М.Н. Пешкова. Остальные авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Участие авторов. Пешков М.Н. — сбор, анализ данных литературы, написание статьи; Пешкова Г.П., Решетов И.В. — редактирование статьи. Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(1):7-34. doi: <https://doi.org/10.3322/caac.21551>.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. / Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Шахзадовой А.О. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 236 с. [State of oncological care in Russia in 2020. Ed by Kaprin AD, Starinskiy VV, Shachzadova AO. Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena — filial FGBU "NMIRTS radiologii" Minzdrava Rossii; 2020. 236 p. (In Russ.)].
3. Hsing AW, Sakoda LC, Chua S Jr. Obesity, metabolic syndrome, and prostate cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:s843-s857. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/86.3.843S>
4. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, et al. Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest*. 2013;36:132-139. doi: <https://doi.org/10.1007/BF03346748>
5. Esposito K, Chiodini P, Colao A, et al. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35:2402-2411. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0336>
6. Keum N, Greenwood DC, Lee DH, et al. Adult Weight Gain and Adiposity-Related Cancers: A Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Observational Studies. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 2015;107(2). doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djv088>
7. Pandeya DR, Mittal A, Sathian B, et al. Role of hyperinsulinemia in increased risk of prostate cancer: a case control study of the Kathmandu Valley. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:1031-1033. doi: <https://doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.2.1031>
8. De Nunzio C, Aronson W, Freedland SJ, et al. The correlation between metabolic syndrome and prostatic diseases. *Eur Urol*. 2012;61:560-570. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2011.11.013>
9. Nguyen PL, Alibhai SMH, Basaria S, et al. Adverse effects of androgen deprivation therapy and strategies to mitigate them. *Eur Urol*. 2015; 67:825-836. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.07.010>
10. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
11. Hsing AW, Devesa SS. Trends and patterns of prostate cancer: what do they suggest? *Epidemiol Rev*. 2001;23:3-13. doi: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.epirev.a000792>
12. Han JH, Choi NY, Bang SH, et al. Relationship between serum prostate-specific antigen levels and components of metabolic syndrome in healthy men. *Urology*. 2008;72:749-754. doi: <https://doi.org/10.1016/j.urolgy.2008.01.084>
13. Keating NL, O'Malley AJ, Smith MR. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy for prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2006;24(27):4448-4456. doi: <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.2497>
14. 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/DM22S1>
15. Tsilidis KK, Kasimis JC, Lopez DS, et al. Type 2 diabetes and cancer: umbrella review of meta-analyses of observational studies. *BMJ*. 2015;350:g7607. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.g7607>
16. Bonovas S, Filioussi K, Tsantes A. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer: a meta-analysis. *Diabetologia*. 2004;47(6):1071-1078. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-004-1415-6>
17. Kasper JS, Giovannucci E. A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006;15(11):2056-2062. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-06-0410>
18. Bansal D, Bhansali A, Kapil G, et al. Type 2 diabetes and risk of prostate cancer: a meta-analysis of observational studies. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(2):151-158. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2012.40>
19. Jian Gang P, Mo L, Lu Y, et al. Diabetes mellitus and the risk of prostate cancer: an update and cumulative meta-analysis. *Endocr Res*. 2015;40(1):54-61. doi: <https://doi.org/10.3109/07435800.2014.934961>
20. Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, et al. Time-dependent Risk of cancer after a diabetes diagnosis in a cohort of 2.3 million adults. *Am J Epidemiol*. 2016;183(12):1098-1106. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwv290>
21. Tsilidis KK, Allen NE, Appleby PN, et al. Diabetes mellitus and risk of prostate cancer in the European prospective investigation into cancer and nutrition *Int J Cancer*. 2015;136(2):372-381. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.28989>
22. Lai GY, Park Y, Hartge P, et al. The association between self-reported diabetes and cancer incidence in the NIH-AARP diet and health study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2013;98(3):E497-E502. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-3335>
23. Lawrence YR, Morag O, Benderly M, et al. Association between metabolic syndrome, diabetes mellitus and prostate cancer risk. *Prostate Cancer Prostatic Dis*. 2013;16(2):181-186. doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2012.54>
24. Fall K, Garmo H, Gudbjornsdottir S, et al. Diabetes mellitus and prostate cancer risk; a nation wide case-control study within PCBaSe Sweden. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2013;22(6):1102-1109 doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-1046>
25. Magliano DJ, Davis WA, Shaw JE, et al. Incidence and predictors of all-cause and site-specific cancer in type 2 diabetes: the Fremantle diabetes study. *Eur J Endocrinol*. 2012;167(4):589-599. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-12-0053>
26. Attner B, Landin-Olsson M, Lithman T, et al. Cancer among patients with diabetes, obesity and abnormal blood lipids: a population-based register study in Sweden. *Cancer Causes Control*. 2012;23(5):769-777 doi: <https://doi.org/10.1007/s10552-012-9946-5>
27. Moses K A, Utuama O A, Goodman M, et al. The association of diabetes and positive prostate biopsy in a US veteran population Prostate Cancer. *Prostatic Dis*. 2012;15(1):70-74 doi: <https://doi.org/10.1038/pcan.2011.40>
28. Samuel VT, Shulman GI. The pathogenesis of insulin resistance: integrating signaling pathways and substrate flux. *J Clin Invest* 2016;126:12-22. doi: <https://doi.org/10.1172/JCI77812>
29. Arcidiacono B, Iiritano S, Nocera A, et al. Insulin Resistance and Cancer Risk: An Overview of the Pathogenetic Mechanisms. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:1-12. doi: <https://doi.org/10.1155/2012/789174>
30. Perks CM, Zielinska HA, Wang J, et al. Insulin receptor isoform variations in prostate cancer cells. *Front Endocrinol*. 2016;7:132. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2016.00132>
31. Albanes D, Weinstein SJ, Wright ME, et al. Serum insulin, glucose, indices of insulin resistance, and risk of prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101:1272-1279. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp260>
32. Darbinian JA, Ferrara AM, Van Den Eeden SK, et al. Glycemic status and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008;17:628-635. doi: <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-2610>
33. Preston MA, Riis AH, Ehrenstein V, et al. Metformin use and prostate cancer risk. *Eur Urol*. 2014;66:1012-1020. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2014.04.027>
34. Chen Y, Chen Q, Wang Z, Zhou J. Insulin Therapy and Risk of Prostate Cancer: a Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *PLoS One*. 2013;8(11):e81594. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081594>
35. Cattabiani C, Basaria S, Ceda GP, Luci, et al. Relationship between testosterone deficiency and cardiovascular risk and mortality in adult men. *J Endocrinol Invest*. 2012;35:104-120. doi: <https://doi.org/10.3275/8061>
36. Di Sebastiano KM, Pinthus JH, Duivenvoorden WCM, et al. Elevated c-peptides, abdominal obesity and abnormal adipokine profile are associated with higher Gleason scores in prostate cancer. *Prostate*. 2017;77:211-221. doi: <https://doi.org/10.1002/pros.23262>
37. Zamboni PF, Simone M, Passaro A, et al. Metabolic profile in patients with benign prostate hyperplasia or prostate cancer and normal glucose tolerance. *Horm Metab Res*. 2003;35:296-300. doi: <https://doi.org/10.1055/s-2003-41305>
38. Di Sebastiano KM, Bell KE, Mitchell AS, et al. Glucose metabolism during the acute prostate cancer treatment trajectory: The influence of age and obesity. *Clin Nutr*. 2018;37(1):195-203. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.11.024>
39. Tekdoğan UY, Bağcıoğlu M, Özcan S, et al. The effect of oral glucose tolerance test on insulin and some related indicators in elderly male patients with prostate cancer and benign prostate hyperplasia. *Turkish J Geriatrics*. 2015;18:10-14.

40. Hammarsten J, Hogstedt B. Hyperinsulinaemia: a prospective risk factor for lethal clinical prostate cancer. *Eur J Cancer*. 2005;41(18):2887-2895. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.09.003>
41. Rodríguez C, Patel AV, Mondul AM, et al. Diabetes and risk of prostate cancer in a prospective cohort of US men. *Am J Epidemiol*. 2005;161(2):147-152. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwh334>
42. Noda T, Kikugawa T, Tanji N, et al. Long-term exposure to leptin enhances the growth of prostate cancer cells. *Int J Oncol*. 2015;46(4):1535-1542. doi: <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2845>
43. Keating NL, O'Malley AJ, Freedland SJ, et al. Diabetes and cardiovascular disease during androgen deprivation therapy: observational study of veterans with prostate cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102:39-46. doi: <https://doi.org/10.1093/jnci/djp404>
44. Crawley D, Garma H, Rudman S, et al. Association between duration and type of androgen deprivation therapy and risk of diabetes in men with prostate cancer. *Int J Cancer*. 2016;139:2698-2704. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.30403>
45. Dennis RJ, Maldonado D, Rojas MX, et al. Inadequate glucose control in type 2 diabetes is associated with impaired lung function and systemic inflammation: a cross-sectional study. *BMC Pulm Med*. 2010;10:38. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2466-10-38>
46. Kalinchenko SY, Tishova YA, Mskhalaya GJ, et al. Effects of testosterone supplementation on markers of the metabolic syndrome and inflammation in hypogonadal men with the metabolic syndrome: the double-blinded placebo-controlled Moscow study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2010;73:602-612. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2010.03845.x>
47. Thong MSY, van de Poll-Franse L, Hoffman RM et al. Diabetes mellitus and health-related quality of life in prostate cancer: 5-year results from the Prostate Cancer Outcomes Study. *BJU Int*. 2010;107:1223-1231. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-410X.2010.09861.x>
48. Renehan AG, Tyson M, Egger M, et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008;371:569-578. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr603>
49. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res*. 2011;4:486-501. doi: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0229>
50. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol*. 2013;63:800-809. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2012.11.013>
51. Discacciati A, Orsini N, Wolk A. Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer — a dose-response meta-analysis of prospective studies. *Ann Oncol*. 2012;23:1665-1671. doi: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdr603>
52. Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, et al. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 2009;124:2416-2429. doi: <https://doi.org/10.1002/ijc.24202>
53. Kapoor D, Malkin CJ, Channert KS, et al. Androgens insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005;63:239-250. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.2005.02299.x>
54. Alshaker H, Sacco K, Alfraidi A, et al. Leptin signalling, obesity and prostate cancer: molecular and clinical perspective on the old dilemma. *Oncotarget*. 2015;6:35556-35563. doi: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.5574>
55. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, et al. New Insight into Adiponectin Role in Obesity and Obesity-Related Diseases. *Biomed Res Int*. 2014;2014:1-14. doi: <https://doi.org/10.1155/2014/658913>
56. Goktas S, Yilmaz MI, Caglar K, et al. Prostate cancer and adiponectin. *Urologia*. 2005;65:1168-1172. doi: <https://doi.org/10.3233/CBM-160467>
57. Kelesidis I, Kelesidis T, Mantzoros CS. Adiponectin and cancer: a systematic review. *Br J Cancer*. 2006;94:1221-1225. doi: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603051>
58. Paris M, Mourtzakis M. Assessment of skeletal muscle mass in critically ill patients: considerations for the utility of computed tomography images and ultrasonography. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016;19:125-130. doi: <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000259>
59. Chen Z, Maricic M, Nguyen P, et al. Low bone density and high percentage of body fat among men who were treated with androgen deprivation therapy for prostate carcinoma. *Cancer*. 2002;95:2136-2144. doi: <https://doi.org/10.1002/cncr.10967>
60. Muller M, Grobbee DE, Tonkelaar I, et al. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:2618-2623. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2004-1158>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Пешков Максим Николаевич**, к.м.н. [Maxim N. Peshkov, MD, PhD]; адрес: Россия, 125371, Москва, Волоколамское ш., д. 91 [address: 91 Volokolamskoye Highway street, 125371 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1497-8646>; eLibrary SPIN: 1691-1478; e-mail: drpeshkov@gmail.com

Пешкова Галина Петровна, к.м.н. [Galina P. Peshkova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3336-4025>; eLibrary SPIN: 6849-5407; e-mail: gppeshkova@gmail.com

Решетов Игорь Владимирович, д.м.н. [Igor V. Reshetov, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5739-3170>; eLibrary SPIN: 3845-6604; e-mail: reshetoviv@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Пешков М.Н., Пешкова Г.П., Решетов И.В. Взаимосвязь рака предстательной железы и сахарного диабета второго типа // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №6. — С. xxx-xxx. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12672>

TO CITE THIS ARTICLE:

Peshkov MN, Peshkova GP, Reshetov IV. Relationship between prostate cancer and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(6):xxx-xxx. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12672>

ПАМЯТИ ЧАЗОВА ЕВГЕНИЯ ИВАНОВИЧА

Научное и медицинское сообщество потрясла трагическая новость – 12 ноября с.г. ушел из жизни советский и российский кардиолог, бывший министр здравоохранения СССР, академик РАН, почетный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии» Минздрава России Евгений Иванович Чазов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: Чазов Евгений Иванович, некролог

IN MEMORY OF EVGENY IVANOVICH CHAZOV

The scientific and medical community was shocked by the tragic news - November 12 this year. The Soviet and Russian cardiologist, former Minister of Health of the USSR, Academician of the Russian Academy of Sciences, Honorary Director of the National Medical Research Center for Cardiology of the Ministry of Health of Russia Evgeny Ivanovich Chazov passed away.

KEYWORDS: Chazov Evgeniy Ivanovich, obituary



Рисунок 1. Чазов Евгений Иванович

Для всего отечественного здравоохранения и для каждого российского медика это трагическое событие — невосполнимая утрата...

Благодаря своим научным достижениям и новаторским внедрениям Евгений Иванович сумел достичь огромных вершин, пройдя длинный и яркий трудовой путь от младшего научного сотрудника медицинского института до министра здравоохранения СССР, создав систему в медицине, которую до сих пор вспоминают во всем мире.

Евгений Иванович всегда жил грандиозными проектами и всегда умело их реализовывал. Он создал 4-е Главное медицинские управление при Минздраве СССР — необыкновенное отделение на уровне мировых стандартов, эталон отечественного здравоохранения, к чему стремились многие другие медицинские учреждения нашей страны.

Для Евгения Ивановича не существовало рангов, он одинаково трепетно относился ко всем больным, безукоризненно выполняя свой профессиональный врачебный долг. Евгений Иванович всегда одним из первых приходил на работу и лично делал обход всех больных, которые были госпитализированы в его отделение, что уже само по себе давало надежду на жизнь каждому больному человеку.

Конечно, многие будут говорить о том, как Евгений Иванович помогал членам правительства и первым лицам нашего государства жить и выживать, но и это тоже имеет большое значение. Его вызывали во многие страны мира, потому что президенты и других стран хотели его помощи. Он был великим кардиологом.

Известность и мировое признание Евгению Чазову принесли его фундаментальные и клинические исследования в области сердечно-сосудистых заболеваний —

это изучение механизмов развития и лечения атеросклероза, вопросов тромбообразования и тромболитической терапии, патогенеза и лечения острого инфаркта миокарда.

Евгений Иванович — создатель общепризнанной в мире школы кардиологов.

С 2008 г. Евгений Иванович был членом экспертного совета Минздрава РФ и главным кардиологом Минздрава РФ. Он стоял у истоков возрождения крупнейшего в стране общественного профессионального объединения врачей – «Общества врачей России», почетным президентом которого являлся до самого последнего времени.

Евгений Иванович — организатор движения «Врачи мира за предотвращение ядерной войны». Он лично возглавил это движение в нашей стране и стремился привлечь к этому движению как можно больше молодежи и врачей, которые, как и он, были бы против ядерной войны. Это были врачи без границ, которые боролись за мирную жизнь населения. В 1985 г. за эту работу Евгению Ивановичу была присуждена Нобелевская премия мира.

За свои заслуги Евгений Иванович удостоен множества высоких отечественных и международных званий и наград. В их числе Большая золотая медаль имени М.В. Ломоносова, Орден Почетного легиона, орден

Академических пальм, Золотая медаль имени И.П. Павлова, медали С.П. Боткина и А.Л. Мясникова, звание Героя Социалистического труда, звание трижды лауреата Государственной премии СССР, звание лауреата Ленинской премии и Государственной премии РФ, полного кавалера ордена «За заслуги перед Отечеством» и 4 Орденов Ленина.

В 2019 г. Президент Российской Федерации Владимир Путин наградил Евгения Ивановича Чазова медалью Петра Столыпина I степени.

Весь коллектив нашего Центра благодарен Евгению Ивановичу за смелое новаторское решение – организацию Эндокринологического научного центра, что в дальнейшем легло в основу создания эндокринологической службы нашей страны.

Евгений Иванович был образцовым врачом, профессиональным организатором, талантливым ученым, руководителем и политиком величайшего масштаба. В сущности, Евгений Иванович — это целая эпоха нашей страны, которая уходит вместе с ним.

Память об Евгении Ивановиче Чазове навсегда останется в сердцах многих миллионов спасенных им людей, а памятниками ему будут служить те многочисленные лечебные учреждения, которые Евгений Иванович создал по всей нашей стране, новаторски развивая отечественное здравоохранение.

**От имени дирекции и всего коллектива
«Национального медицинского исследовательского центра эндокринологии»
Минздрава России
позвольте выразить искренние соболезнования родственникам,
близким и коллегам Евгения Ивановича!
Светлая память!**

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.

