

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

Сахарный диабет

Diabetes mellitus

ТОМ 25
выпуск 3 (2022)

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 2020

2,483*

*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 28.06.2022 г.
Подписано в печать 20.07.2022 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 25, №3

Май-Июнь

2022

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 (Падуа, 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 2020	1.90*
	SJR 2020	0.155
	SNIP 2020	0.468

*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. 25 Issue 3 May-June 2022

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)

С О Д Е Р Ж А Н И Е T A B L E O F C O N T E N T S

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ		ORIGINAL STUDIES	
М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМ СЕМАГЛУТИДОМ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ PIONEER 1, 2, 3	204	Shamkhalova M.S., Shestakova M.V. EFFICACY AND SAFETY OF ORAL SEMAGLUTIDE IN RUSSIAN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: SUBGROUP ANALYSIS OF PIONEER 1, 2, 3 TRIALS	
Е.С. Мельникова, С.В. Мустафина, О.Д. Рымар, А.А. Иванова, Л.В. Щербакова, М. Бобак, С.К. Малютина, М.И. Воевода, В.Н. Максимов АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ SLC30A8 И MC4R С ПРОГНОЗОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА	215	Mel'nikova E.S., Mustafina S.V., Rymar O.D., Ivanova A.A., Shcherbakova L.V., Bobak M., Maljutina S.K., Voevoda M.I., Maksimov V.N. ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES SLC30A8 AND MC4R WITH THE PROGNOSIS OF THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS	
С.И. Ибрагимова, Г.О. Нускабаева, Ж.Н. Шалхарова, К.Ж. Садыкова, Г.А. Джунусбекова, М. Оран ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ ПРЕДИАБЕТОМ И НИЗКОЙ МЫШЕЧНОЙ МАССОЙ НА ОСНОВЕ УРОВНЯ КРЕАТИНИНА КРОВИ	226	Ibragimova S.I., Nuskabayeva G.O., Shalkharova Z.N., Sadykova K.Z., Junusbekova G.A., Oran M. ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PREDIABETES AND LOW MUSCLE MASS BASED ON BLOOD CREATININE LEVEL	
М.Р. Рагимов, Т.В. Никонова, Д.М. Бабаева, В.П. Владимиров, М.В. Шестакова СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА	239	Ragimov M.R., Nikonova T.V., Babaeva D.M., Vladimirova V.P., Shestakova M.V. STRUCTURAL FEATURES OF THE PANCREAS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS	
И.В. Вольхина, Е.Г. Бутолин ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОКОНЬЮГАТОВ ПЕЧЕНИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ	249	Volkhina I.V., Butolin E.G. OXIDATIVE STRESS AND CHANGES IN LIVER SIALOGLYCOCONJUGATE METABOLIC PARAMETERS IN RATS WITH ALLOXANIC DIABETES MELLITUS	
ОБЗОРЫ		REVIEWS	
К.Г. Корнева, Л.Г. Стронгин, К.Ю. Назарова, В.Е. Загайнов ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА	256	Korneva K.G., Strongin L.G., Nazarova K.Y., Zagainov V.E. POTENTIAL RISK FACTORS FOR DIABETES MELLITUS TYPE 1	
А.В. Сваровская, А.А. Гарганеева САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ	267	Svarovskaya A.V., Garganeeva A.A. DIABETES MELLITUS AND HEART FAILURE — A MODERN LOOK AT THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT	
В.В. Салухов, Г.Р. Галстян, Т.А. Ильинская ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНИЦИАЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА В СТАЦИОНАРЕ И НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ	275	Salukhov V.V., Galstyan G.R., Ilyinskaya T.A. PRACTICAL ASPECTS OF INITIATION AND USE OF SGLT2 INHIBITORS: INPATIENT AND OUTPATIENT PERSPECTIVES	
К.В. Антонова, О.В. Лагода, М.М. Танащян ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА — ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ, КОГНИТИВНЫЕ, ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ	288	Antonova K.V., Lagoda O.V., Tanashyan M.M. HYPOGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS — CEREBRAL, COGNITIVE, PSYCHOSOCIAL AND CLINICAL ASPECTS	
НОРМАТИВНЫЕ ДОКУМЕНТЫ		REGULATORY DOCUMENTS	
М.В. Шестакова, А.Ю. Майоров, Е.В. Суркова, Г.Р. Галстян, А.С. Аметов, М.Б. Анциферов, Е.Г. Старостина, О.Г. Мельникова, Л.И. Ибрагимова, Е.А. Андрианова, Е.В. Ершова, И.А. Карпова, И.В. Кононенко, А.В. Тиселько, В.К. Федяева РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ПЕРВОГО ОБЩЕРОССИЙСКОГО ФОРУМА «ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ»	299	Shestakova M.V., Mayorov A.Y., Surkova E.V., Galstyan G.R., Ametov A.S., Antsiferov M.B., Starostina E.G., Melnikova O.G., Ibragimova L.I., Andrianova E.A., Ershova E.V., Karpova I.A., Kononenko I.V., Tiselko A.V., Fedyaeva V.K. RESOLUTION ON THE RESULTS OF THE FIRST ALL-RUSSIAN FORUM «THERAPEUTIC EDUCATION IN ENDOCRINOLOGY»	

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ТЕРАПИИ ПЕРОРАЛЬНЫМ СЕМАГЛУТИДОМ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА: ПОДГРУППОВОЙ АНАЛИЗ ИССЛЕДОВАНИЙ PIONEER 1, 2, 3



© М.Ш. Шамхалова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ВВЕДЕНИЕ. Агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1) являются препаратами, комплексно воздействующими на различные аспекты сахарного диабета 2 типа. С учетом того, что препараты класса арГПП-1 по структуре являются пептидными препаратами, доставка лекарственной субстанции в организм до недавнего времени была возможна только инъекционным способом. На основе исследовательской программы PIONEER в 2019 г. впервые в мире была одобрена пероральная форма семаглутида, с 2021 г. препарат зарегистрирован на территории Российской Федерации (РФ). Однако необходимо учитывать, что в разных популяциях могут отличаться как патофизиология развития сахарного диабета, так и подходы к терапии, в связи с чем могут быть продемонстрированы разные эффективность и безопасность новой формы препарата. По этой причине, по возможности, необходимо проводить оценку ответа на терапию в разных популяциях. В данной публикации представлены результаты субанализа эффективности и безопасности перорального семаглутида у пациентов из РФ.

ЦЕЛЬ. Целью настоящего анализа явилось оценить эффективность и безопасность перорального семаглутида у пациентов из РФ, принимавших участие в программе разработки препарата, и оценить сопоставимость этих данных с общей популяцией пациентов программы для определения применимости данных в отношении российских участников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В анализ были включены пациенты из исследований PIONEER 1, 2, 3: 150 пациентов — в изучаемой когорте из РФ и 1956 пациентов — в когорте общей популяции пациентов. В анализе оценивались влияние перорального семаглутида в сравнении с компараторами на уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), массу тела, а также сопоставимость межгрупповых различий когорты пациентов из РФ и остальных пациентов. Аналогично рассмотрена частота нежелательных явлений в двух когортах.

РЕЗУЛЬТАТЫ. По результатам анализа снижение уровня HbA_{1c} на фоне применения перорального семаглутида было численно сопоставимым в обеих когортах анализа. Анализ отличий российской когорты от остальной популяции в отношении межгрупповой разницы HbA_{1c} выявил различия в исследовании PIONEER 1 ($p=0,0268$). Этот эффект, по-видимому, был продиктован нивелированием результата за счет существенного ответа на лечение в группе пациентов из РФ, находившихся в группе плацебо. В более долгосрочных исследованиях PIONEER 2 и 3 эта находка подтверждена не была ($p=0,7459$ и $p=0,4906$ по окончании исследований соответственно). В отношении массы тела наблюдалось численно большее ее снижение у пациентов из РФ в сравнении с общей популяцией; однако статистически значимое различие между двумя когортами не достигнуто ($p>0,05$). Отмечена меньшая частота репортированных нежелательных явлений у пациентов из РФ в сравнении с общей популяцией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. По результатам анализа пероральный семаглутид демонстрировал не меньшую эффективность и безопасность у российских пациентов в сравнении с общей популяцией участников клинической программы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: пероральный семаглутид; российские пациенты; PIONEER; подгрупповой анализ

EFFICACY AND SAFETY OF ORAL SEMAGLUTIDE IN RUSSIAN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: SUBGROUP ANALYSIS OF PIONEER 1, 2, 3 TRIALS

© Minara Sh. Shamkhalova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

INTRODUCTION. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists (GLP-1 RA) are the treatment options with comprehensive action on different aspects of type 2 diabetes. Due to its peptide nature GLP-1 RAs, until recent time the delivery of these agents into patients' organism was via injectable devices. In 2019, the first time in history oral semaglutide was registered based on the results of PIONEER clinical trial program, since 2021 this drug is available in Russia. However, the pathophysiology of type 2 diabetes and local treatment approaches may differ in different populations; this can lead to the differences in the efficacy and safety of newly registered drug. Therefore, it is necessary to evaluate the response in different populations. In this paper we report the result of subanalysis of efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients.

OBJECTIVE. The aim of this analysis is to evaluate efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients, who participated in semaglutide clinical development program, as well as to evaluate consistency and applicability of the results obtained from global population in that program.



MATERIALS AND METHODS. Patients from PIONEER 1, 2, 3 were included in the analysis: 150 patients from Russian, 1956 — the rest patients from these trials. Reductions in HbA_{1c} and body weight were analyzed in both cohorts, and treatment differences were tested for interaction. Similarly, the rate of adverse events was analyzed.

RESULTS. Reduction in HbA_{1c} in oral semaglutide arms in both cohorts showed numerically similar and consistent result. Interaction test showed statistical difference in PIONEER 1 data ($p=0.0268$) — the effect was due to diminishing influence of substantial response in placebo arm in Russian cohort. In longer-term trials (PIONEER 2 and 3) this finding was not confirmed ($p=0.7459$ and $p=0.4906$, respectively). In regard to body weight reduction there were more numerically pronounced results in Russian cohort compared to global population; although statistical significance were not reached in any of the trial ($p>0.05$). There was lower rate of reported adverse events in Russian patients compared to the rest cohort.

CONCLUSION. This analysis showed similar efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients compared to global population of patients from clinical program.

KEYWORDS: oral semaglutide; Russian patients; PIONEER; subgroup analysis

ВВЕДЕНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) — одна из 10 основных причин смерти во всем мире, причем заболеваемость среди пациентов в возрасте до 60 лет стабильно растет, что имеет серьезные экономические последствия. СД2 ассоциируется с повышенной смертностью, худшим качеством жизни, связанным со здоровьем, а также коморбидными клиническими состояниями, такими как ожирение и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ), которые ложатся существенным бременем на систему здравоохранения. При этом ожирение — один из главных факторов риска развития СД2, а его распространенность у пациентов с СД2, по некоторым данным, может в 3 раза превышать таковую в общей популяции. Ожирение, в свою очередь, увеличивает риск смерти у пациентов с СД2, а потеря массы тела может привести к ремиссии СД2 у пациентов с ожирением и отсутствию необходимости приема противодиабетических препаратов. В связи с этим целесообразно применение антидиабетических препаратов, способствующих снижению массы тела [1–9].

Одним из классов современных сахароснижающих препаратов, комплексно воздействующих на различные аспекты СД2, являются агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1 (арГПП-1). Они представляют собой класс сахароснижающих препаратов, действие которых направлено на восстановление инкретиновой функции у пациентов с СД2, за счет чего они индуцируют опосредованную глюкозой стимуляцию секреции инсулина, уменьшают высвобождение глюкагона, снижают выработку глюкозы в печени, задерживают опорожнение желудка, регулируют метаболизм жировой ткани и повышают чувство сытости, а также улучшают параметры факторов риска развития ССЗ [10–13].

Препараты класса арГПП-1 рекомендованы в дополнение к метформину в составе сахароснижающей терапии у пациентов с ожирением, риском гипогликемий, ССЗ, хронической болезнью почек, так как обладают доказанными преимуществами в указанных клинических ситуациях [14].

С учетом того, что арГПП-1 по структуре являются пептидными препаратами, доставка лекарственной субстанции в организм до недавнего времени была возможна только инъекционным способом. Однако СД2 является хроническим заболеванием, требующим продолжительного лечения, а пациенты предпочитают

пероральные препараты ввиду удобства их применения. Кроме того, часть пациентов испытывают тревогу относительно инъекций как таковых [15]. В связи с этим выпуск пероральных форм препаратов может улучшить показатели приверженности терапии [16].

Доставка препаратов пептидной природы, таких как арГПП-1, связана с необходимостью учитывать деградацию протеолитическими ферментами и плохой абсорбцией в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ) [17]. Для достижения адекватной биодоступности пероральной формы подобных препаратов было предложено изучить возможное влияние усилителя абсорбции, вспомогательного вещества — N-[8-(2-гидроксibenзоил)аминокаприлат] натрия (SNAc) — производного жирной кислоты, которое противодействует ферментативной деградации за счет местного буферного эффекта и способствует абсорбции препарата. Среди представителей класса арГПП-1 был выбран семаглутид — препарат, ранее продемонстрировавший свое клиническое преимущество, а также обладающий свойствами, удовлетворяющими условиям возможности пероральной формы: относительно малый размер молекулы среди представителей класса и длительный период полувыведения [18].

Клиническая эффективность и безопасность семаглутида в инъекционной форме были установлены в рамках программы исследований фазы III SUSTAIN [19–28]. Фармакокинетические характеристики пероральной формы семаглутида были установлены у здоровых добровольцев и пациентов с СД2 [29], а на основании результатов исследования фазы II были выбраны три дозы препарата для перорального применения в рамках клинических исследований фазы III: 3, 7 и 14 мг [30]. Пероральная форма семаглутида была одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) в 2019 г. на основе исследований фазы III программы PIONEER, в которых оценивали эффективность и безопасность семаглутида по сравнению с плацебо или другими активными лекарственными препаратами, применяемыми в терапии СД2 [31]. В дальнейшем были показаны в целом сходные профили эффективности и безопасности двух форм препарата.

Таким образом, семаглутид является единственным представителем класса арГПП-1, одобренным для терапии СД2 в форме раствора для подкожных инъекций и таблеток [32–34]. Предполагается, что пероральная форма

способствует удобству и повышению приверженности терапии у пациентов, а также станет альтернативой, позволяющей достичь целевых показателей гликемии, особенно у пациентов, которые по тем или иным причинам испытывают трудности с применением инъекционных форм [34].

В то же время необходимо учитывать, что в разных популяциях могут быть продемонстрированы разная эффективность и безопасность новой формы препарата. В связи с этим **целью настоящего анализа** была оценка эффективности и безопасности пероральной формы семаглутида в российских клинических условиях на основании анализа подгрупп исследований PIONEER 1, 2, 3 с фокусом на клиническую ценность, сопоставимости этих данных с общей популяцией пациентов программы для определения применимости данных в отношении российских участников.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ: ИССЛЕДОВАНИЯ ПРОГРАММЫ PIONEER

PIONEER 1

Исследование PIONEER 1 — 26-недельное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в параллельных группах, проведенное в 9 странах [35]. Целью исследования была оценка эффективности и безопасности семаглутида в качестве монотерапии по сравнению с плацебо.

В исследование были рандомизированы пациенты с СД2 с уровнем гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) 7,0–9,5% (53–80 ммоль/моль), которые исходно получали исключительно диетотерапию в сочетании с физическими упражнениями. Ключевыми критериями исключения были прием любых противодиабетических препаратов в течение 90 дней до скринингового визита, пролиферативная ретинопатия или макулопатия, требующая неотложного лечения, личный или семейный анамнез медуллярной карциномы щитовидной железы или синдрома множественной эндокринной неоплазии типа 2, расчетная скорость клубочковой фильтрации (рСКФ) <60 мл/мин/1,73 м², панкреатит в анамнезе. Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1:1 для приема семаглутида в дозах 3, 7, 14 мг перорально или плацебо соответственно.

Первичной конечной точкой было изменение HbA_{1c} от исходного уровня до 26-й недели. Подтверждающей вторичной конечной точкой было изменение массы тела от исходного уровня до 26-й недели. Также вторичными конечными точками были изменения в показателях контроля глюкозы [уровни глюкозы в плазме натощак (ГПН), С-пептида, инсулина, проинсулина, глюкагона, профиль самоконтроля глюкозы в крови и достижение целевого уровня HbA_{1c} <7% или ≤6,5%] и достижение потери массы тела не менее 5 или 10%, а также уровни С-реактивного белка (СРБ) и липидов натощак от исходного уровня до 26-й недели. Конечными точками безопасности были количество нежелательных явлений (НЯ) и количество тяжелых эпизодов симптоматической гипогликемии или эпизодов гипогликемии, подтвержденных анализом крови до 31 недели. В рамках анализа безопасности оценивали показатели жизненно важных функций и иных лабораторных показателей.

В исследовании участвовали 703 пациента, примерно половину из них составили женщины, средний возраст участников был равен 55 годам. Средняя продолжительность СД2 составила 3,5 года, средний индекс массы тела (ИМТ) — 31,8 кг/м², средний HbA_{1c} — 8,0%.

Прием всех доз семаглутида привел к клинически значимому и превосходящему снижению уровня HbA_{1c} по сравнению с плацебо. Скорректированные с поправкой на плацебо оценочные различия на 26-й неделе для семаглутида в дозах 3, 7 и 14 мг составили -0,7% (95% доверительный интервал — ДИ -0,9–-0,5), -1,2% (95% ДИ -1,5–-1,0) и -1,4% (95% ДИ -1,7–-1,2) соответственно ($p < 0,001$ для всех групп). При этом пациенты, принимавшие семаглутид, чаще достигали целевых показателей HbA_{1c} по сравнению с группой плацебо. Было выявлено значительное влияние семаглутида на снижение массы тела по сравнению с плацебо, при этом значительно больше пациентов достигли снижения массы тела не менее чем на 5% при приеме семаглутида в дозах 7 и 14 мг: 28,7 и 44,3 пациентов соответственно.

В целом частота НЯ и серьезных НЯ была сравнима в группах семаглутида и плацебо. Наиболее частыми НЯ были тошнота и диарея: о тошноте сообщали от 5,1% до 16% в разных группах семаглутида (в группе плацебо — 5,6%), причем НЯ были легкими или умеренными и преходящими. О диарее сообщали от 5,1 до 8,6% пациентов в группах семаглутида и 2,2% в группе плацебо. Таким образом, у пациентов с СД2 монотерапия семаглутидом в таблетированной форме продемонстрировала свою эффективность и безопасность.

PIONEER 2

Открытое рандомизированное исследование PIONEER 2 было проведено в 12 странах в течение 52 нед [36]. Целью исследования была сравнительная оценка эффективности и безопасности семаглутида и эмпаглифлозина у пациентов с СД2, находящихся на терапии метформином.

Пациенты были рандомизированы в соотношении 1:1 для приема семаглутида 14 мг или эмпаглифлозина 25 мг. В исследовании участвовали взрослые пациенты с СД2 и HbA_{1c} в пределах 7,0–10,5%, которые получали стабильную дозу метформина (≥1500 мг/сут или максимально переносимую). Ключевые критерии исключения соответствовали таковым в исследовании PIONEER 1.

Первичной конечной точкой было изменение HbA_{1c} от исходного уровня до 26-й недели. Подтверждающей вторичной конечной точкой было изменение массы тела от исходного уровня до 26-й недели. Ключевые вторичные конечные точки включали изменения от исходного уровня до 52-й недели HbA_{1c} , массы тела, а также изменения ГПН, профиля самоконтроля глюкозы крови, С-пептида, инсулина, проинсулина, глюкагона, индексов НОМА-IR, НОМА-B, СРБ (%), ИМТ, окружности талии и липидного профиля натощак от исходного уровня до 26 и 52 нед. Конечными точками безопасности были НЯ, возникшие при лечении, частота тяжелых или подтвержденных симптоматических гипогликемических эпизодов согласно классификации Американской диабетической ассоциацией (ADA) (уровень глюкозы в крови <3,1 ммоль/л) и изменения по сравнению

с исходным уровнем частоты сердечных сокращений, артериального давления и других клинических и лабораторных оценок.

В исследовании участвовал 821 пациент: 411 — в группе семаглутида, 410 — в группе эмпаглифлозина, из них исследование завершили 400 и 387 пациентов соответственно. Пероральный прием семаглутида обеспечил значимое снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с эмпаглифлозином на 26-й неделе: -1,4% против -0,9%, $p < 0,0001$. Аналогичные результаты были продемонстрированы на 52-й неделе исследования ($p < 0,0001$). Прием семаглутида также обеспечивал лучший результат в отношении потери массы тела на 52-й неделе по сравнению с эмпаглифлозином: -4,7 против -3,8 кг, $p = 0,0114$.

Общее количество НЯ и доля пациентов, сообщивших о НЯ, были сопоставимы в группах, а большинство событий классифицировались как легкой или умеренной степени тяжести. В группе семаглутида у меньшего числа пациентов регистрировали серьезные НЯ. При этом наиболее частым НЯ в группе семаглутида была тошнота, однако ее частота не превышала 10% в любой отрезок времени.

PIONEER 3

PIONEER 3 — 78-недельное рандомизированное двойное слепое с двойным маскированием исследование фазы IIIa с активным контролем в параллельных группах, проведенное в 14 странах [37]. Целью исследования была сравнительная оценка эффективности и долгосрочной безопасности семаглутида и ситаглиптина в дополнение к терапии метформином с препаратами сульфонилмочевины (СМ) или без них у пациентов с СД2.

В исследовании участвовали взрослые пациенты с СД2 с HbA_{1c} в пределах 7,0–10,5%, принимавшие стабильную дозу метформина ± производные СМ. Пациенты были рандомизированы в группы 1:1:1 для приема семаглутида в дозах 3, 7 и 14 мг или ситаглиптина 100 мг соответственно в течение 78 нед.

Первичной конечной точкой было изменение HbA_{1c} , ключевой вторичной конечной точкой — изменение массы тела от исходного уровня до 26-й недели. Все дополнительные вторичные конечные точки оценивались на 26, 52 и 78-й неделях. Они включали изменения по сравнению с исходными значениями уровней HbA_{1c} , массы тела, ГПН, профиля самоконтроля глюкозы в крови, ИМТ, окружности талии и липидного профиля, а также ряд дополнительных лабораторных и инструментально оцениваемых показателей. Безопасность оценивали по количеству НЯ, количеству тяжелых или подтвержденных анализом эпизодов симптоматической гипогликемии, частоте изменения лабораторных параметров, жизненно важных функций, результатам обследования глаз (на 52 и 78-й неделях), а также появлению антител к семаглутиду.

Завершили исследование 1758 пациентов. В группах семаглутида в дозах 7 и 14 мг/сут по сравнению с ситаглиптином отмечали значимое снижение HbA_{1c} от исходного уровня до 26-й недели: разница -0,3% (95% ДИ -0,4–0,1) и -0,5% (95% ДИ -0,6–0,4) соответственно, $p < 0,001$ для обеих доз). К 26-й неделе также отмече-

но значимое снижение массы тела для доз семаглутида 7 и 14 мг/сут: -1,6 кг (95% ДИ -2,0–1,1 кг) и -2,5 кг (95% ДИ от -3,0–2,0 кг) соответственно, $p < 0,001$ для обеих доз.

Общая доля пациентов хотя бы с одним НЯ во время лечения была сопоставима для всех групп лечения, при этом наиболее частыми были НЯ со стороны ЖКТ в группе семаглутида 14 мг/сут. Наиболее распространенной в группах семаглутида 7 и 14 мг/сут была тошнота: 13,4 и 15,1% соответственно, в группе семаглутида 3 мг/сут — 7,3%, в группе ситаглиптина — 6,9%.

Субанализ данных пациентов из Российской Федерации

Настоящее исследование явилось субанализом исследований PIONEER 1, 2, 3 с целью оценки эффективности и безопасности пероральной формы семаглутида у пациентов из Российской Федерации (РФ) в сравнении с результатами, полученными в остальной популяции (пациенты не из РФ, далее — общая популяция).

В анализ были включены данные 150 пациентов из РФ, которые сравнивали с данными 1956 пациентов остальной популяции исследований. Был проведен анализ соответствия результатов, полученных в российской популяции, в зависимости от временной точки.

Для субанализа были отобраны данные пациентов, принимавших семаглутид в дозе 14 мг/сут: 42 пациента из исследования PIONEER 1, 60 — из исследования PIONEER 2, 48 — из исследования PIONEER 3. Для оценки результатов были экстрагированы данные по исследованиям в соответствии с группами пациентов из РФ и общей популяции. Исходные характеристики пациентов рассматривались в качестве непрерывных переменных. В расчет были взяты данные к концу исследования по оценке эффективности терапии (без необходимости или до момента экстренной терапии). Изменения оцениваемых параметров от исходного уровня были проанализированы с использованием смешанной линейной модели для повторных измерений с терапией, подгруппой и взаимодействием между терапией и подгруппой в качестве категориальных фиксированных эффектов и исходного значения в качестве ковариаты.

Первичной конечной точкой эффективности была разница в изменении HbA_{1c} . Вторичной конечной точкой эффективности было изменение массы тела от исходной. Р-значения не представлены для точек эффективности, так как исходно не запланированы и не проводилась коррекция на множественность сравнения. В дальнейшем был проведен тест взаимодействия эффекта терапии между двумя подгруппами в отношении параметров HbA_{1c} и массы тела в каждом из оцениваемых в исследованиях временных отрезков. Результаты теста были представлены в качестве нескорректированного двустороннего р-значения для взаимодействия (p for interaction): значения $p > 0,05$ принимались в качестве отсутствия разницы между результатами, полученными у пациентов из РФ, и результатами, полученными в общей популяции.

Дополнительными конечными точками безопасности были доля пациентов с НЯ, приведшими к прекращению приема препарата, а также частота НЯ со стороны ЖКТ, выраженная в частоте НЯ на 100 лет приема препарата.

РЕЗУЛЬТАТЫ СУБАНАЛИЗА ДАННЫХ РОССИЙСКИХ ПАЦИЕНТОВ

На рис. 1 представлены графики по изменению HbA_{1c} и массы тела в исследовании PIONEER 1, а также анализ взаимодействия результатов. Можно отметить, что исходные уровни HbA_{1c} в российской и общей популяциях были сопоставимы: в обеих популяциях в группе семаглутида исходный уровень HbA_{1c} был равен 8,0%, а в группе плацебо — 7,9%.

В то же время длительность СД2 в российской популяции как в контрольной группе, так и в группе активного лечения была меньше: 2,6 против 3,5 года в группе семаглутида и 0,8 против 3,7 года в группе плацебо. Необходимо учитывать данное обстоятельство, так как оно может влиять на полученные результаты. Так, в российской популяции разница в снижении HbA_{1c} между группами (семаглутида и плацебо) к 26-й неделе лечения была значимо меньше по сравнению с таковой в общей популяции: -0,7% (95% ДИ -1,4—-0,1) против -1,5% (95% ДИ -1,8—-1,3) при $p=0,0268$. Также следует учитывать отсутствие коррекции на множественные сравнения, что может влиять на значимость этих результатов.

Масса тела и ИМТ в российской популяции как в контрольной группе, так и в группе семаглутида были больше по сравнению с общей популяцией, однако изменения массы тела значимо не отличались между разными популяциями. Так, в когорте пациентов из РФ разница в снижении массы тела (группы семаглутида и плацебо) к 26-й неделе составила -2,5 кг (95% ДИ -4,8—-0,2), тогда как в общей популяции данный показатель был равен -2,8 кг (95% ДИ -3,7—-1,9) при $p=0,8051$ (рис. 1).

В исследовании PIONEER 2, в котором сравнивали эффективность и безопасность семаглутида 14 мг/сут и эмпаглифлозина 25 мг/сут, не было выявлено значимых отличий между российской и общей популяциями (рис. 2).

Необходимо также отметить некоторую разницу между когортой пациентов из РФ и общей когортой пациентов. Так, в группе семаглутида в российской популяции исходный уровень HbA_{1c} был равен 8,4%, средняя про-

должительность СД2 — 4,2 года, средняя масса тела — 97 кг, а ИМТ — 35 кг/м². При этом в общей популяции данные показатели были равны соответственно 8,1%, 7,4 года, 92 кг и 33 кг/м². В группе эмпаглифлозина среди пациентов из РФ исходный уровень HbA_{1c} был равен 8,5%, средняя продолжительность СД2 — 6,8 года, масса тела — 93 кг, ИМТ — 35 кг/м². В общей же популяции соответствующие показатели были равны 8,1%, 7,8 года, 91 кг и 33 кг/м² соответственно. Таким образом, можно отметить, что показатели массы тела, ИМТ и уровня HbA_{1c} в российской популяции численно выше по сравнению с таковыми в общей популяции, при этом продолжительность СД2 — меньше.

Средняя разница в снижении HbA_{1c} в российской популяции составила -0,5% (95% ДИ -0,9—-0,0), а в общей популяции — -0,6% (95% ДИ -0,7—-0,4) (p взаимодействия = 0,7115). Аналогичные результаты были получены для разницы в снижении массы тела: -0,6 кг против -0,5 кг (p взаимодействия = 0,8971). Разницы в полученных результатах по конечным точкам эффективности к 52-й неделе исследования также не наблюдалось (рис. 2).

В исследовании PIONEER 3 оценивали эффективность и безопасность семаглутида 14 мг/сут по сравнению с ситаглиптином 100 мг/сут. Между российской и общей популяциями в исследовании также наблюдалась разница в исходных характеристиках (рис. 3): продолжительность СД2 в российской популяции была меньше, а масса тела и ИМТ — больше как в группе семаглутида, так и в группе ситаглиптина.

Значимых отличий между конечными точками эффективности к 26, 52 и 78-й неделям исследования зарегистрировано не было (рис. 3). Так, отличие в снижении HbA_{1c} между группами семаглутида и ситаглиптина в российской популяции к 26-й неделе составило -0,1% (95% ДИ -0,7—-0,4), а в общей популяции — -0,6% (95% ДИ -0,8—-0,5) (p взаимодействия = 0,0650). К 52-й неделе исследования средняя разница по этому показателю в российской и общей популяциях составила соответственно -0,6 и -0,7%

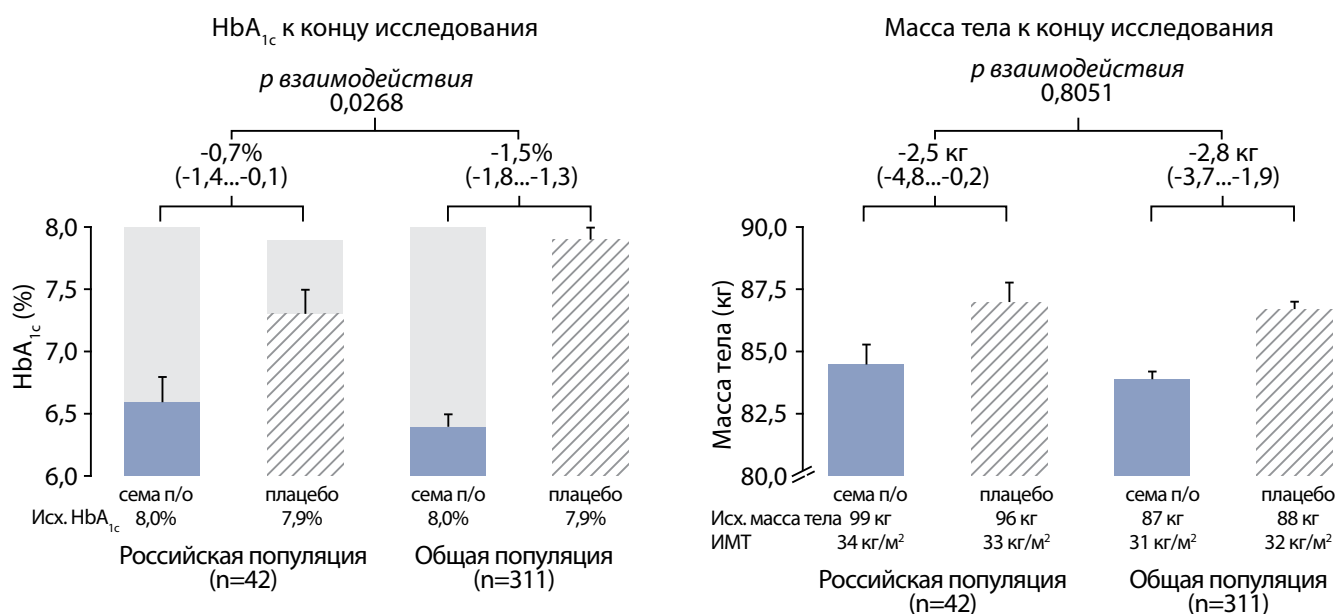


Рисунок 1. Результаты исследования PIONEER 1: изменения к 26-й неделе лечения по сравнению с плацебо.

Примечание. Сема — семаглутид.

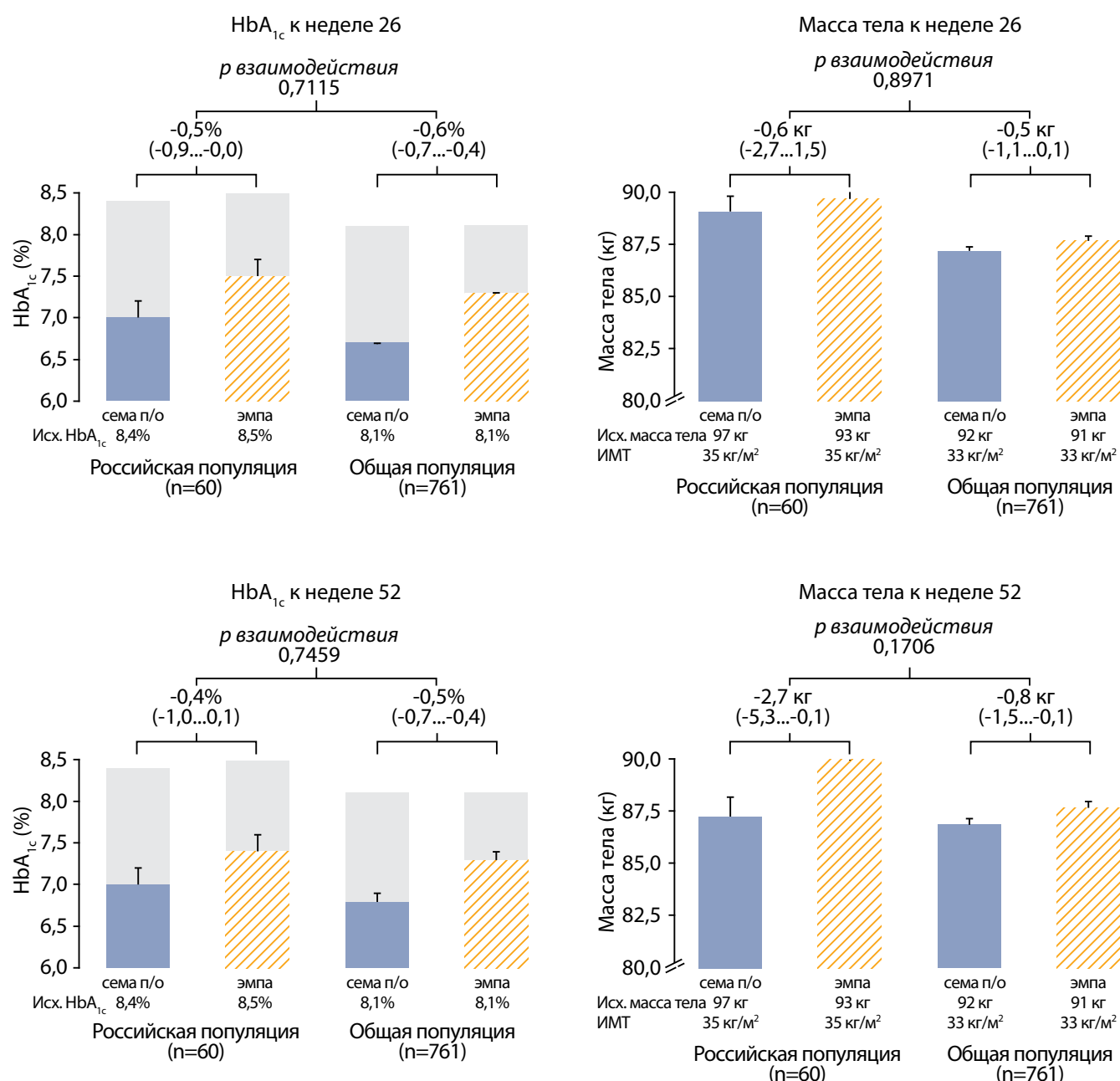


Рисунок 2. Результаты исследования PIONEER 2: изменения к 26-й и 52-й неделям лечения по сравнению с эмпаглифлозином.

Примечание. Сема — семаглутид, эмпа — эмпаглифлозин.

(*p* взаимодействия = 0,8066, а к 78-й неделе — -0,4 и -0,7% (*p* взаимодействия = 0,4906). Аналогичные результаты были получены для массы тела к 26, 52 и 78-й неделям исследования.

Примечательно, что в российской популяции исследований программы PIONEER частота НЯ была ниже, чем в общей популяции (рис. 4). Доля пациентов с НЯ на фоне приема семаглутида, приведшими к прекращению лечения, также была ниже у пациентов из РФ: 0% против 8% в исследовании PIONEER 1, 3% по сравнению с 11% в исследовании PIONEER 2 и 5% по сравнению с 12% в исследовании PIONEER 3. Частота НЯ со стороны ЖКТ в российской популяции также была ниже по сравнению с общей популяцией: 8 против 129 случаев на 100 лет приема в PIONEER 1, 26 против 90 случаев на 100 лет приема в PIONEER 2, 3 против 77 случаев на 100 лет приема в PIONEER 3.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинических исследований в реальных условиях показывают, что риск развития осложнений СД2 можно снизить за счет обеспечения устойчивого гликемического контроля [38, 39]. Однако достижение и поддержание оптимальных уровней гликемии остаются сложной задачей для многих пациентов, несмотря на успехи последних лет в лечении СД2 и увеличение доступности новых классов антидиабетических препаратов. Так, по данным исследования с участием 28 315 пациентов, около половины пациентов с СД2 не могли достигнуть целевого показателя HbA_{1c} в течение 10 лет после установления диагноза: средний процент времени с уровнем HbA_{1c} ≥ 7% составил 40% в первые 2 года и 61% после 6–10 лет [40].

Причинами недостижения оптимального гликемического контроля могут быть сложная патофизиология

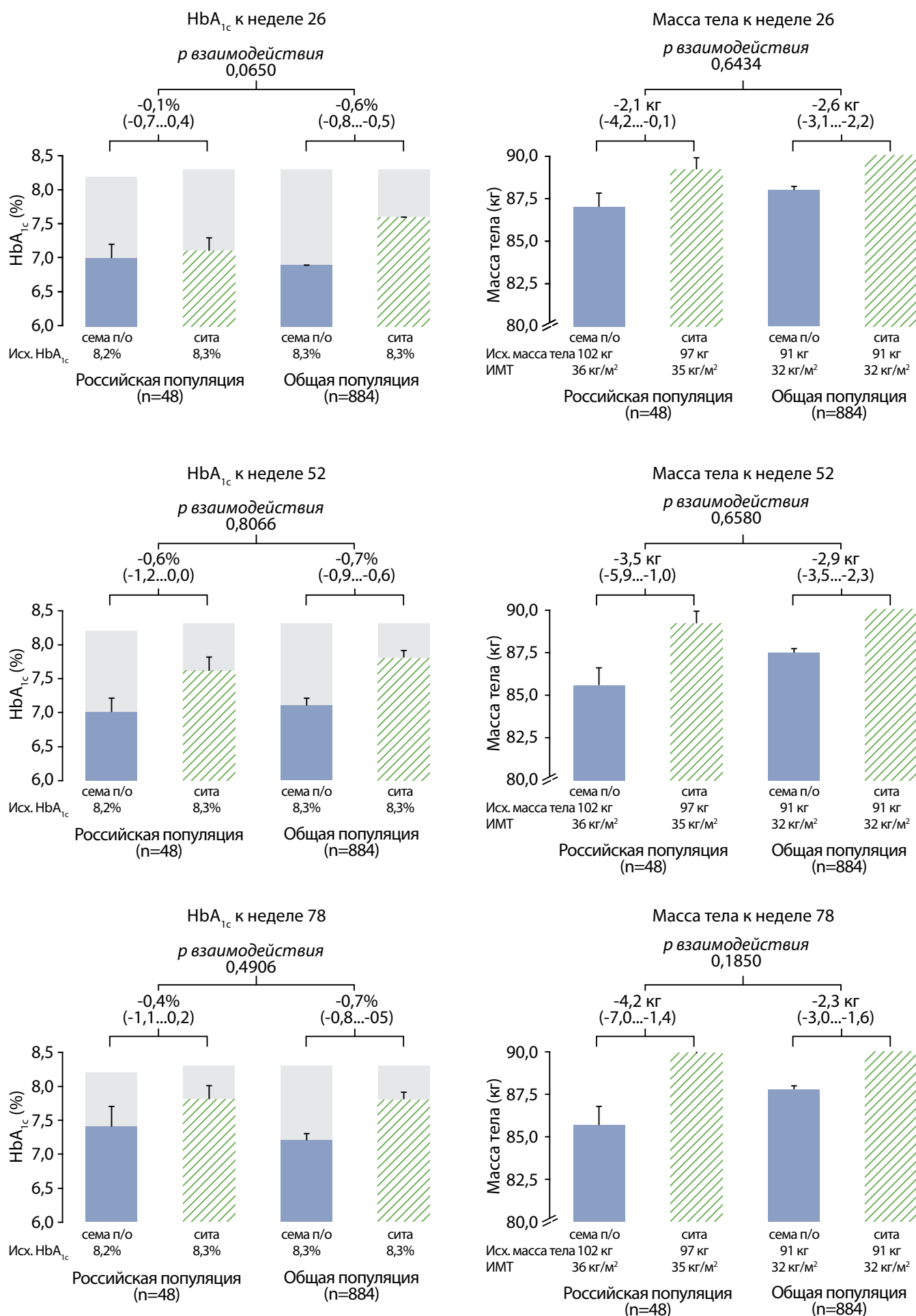


Рисунок 3. Результаты исследования PIONEER 3: изменения к 26, 52 и 78-й неделям лечения по сравнению с ситаглиптином.

Примечание. Сема — семаглутид, сита — ситаглиптин.

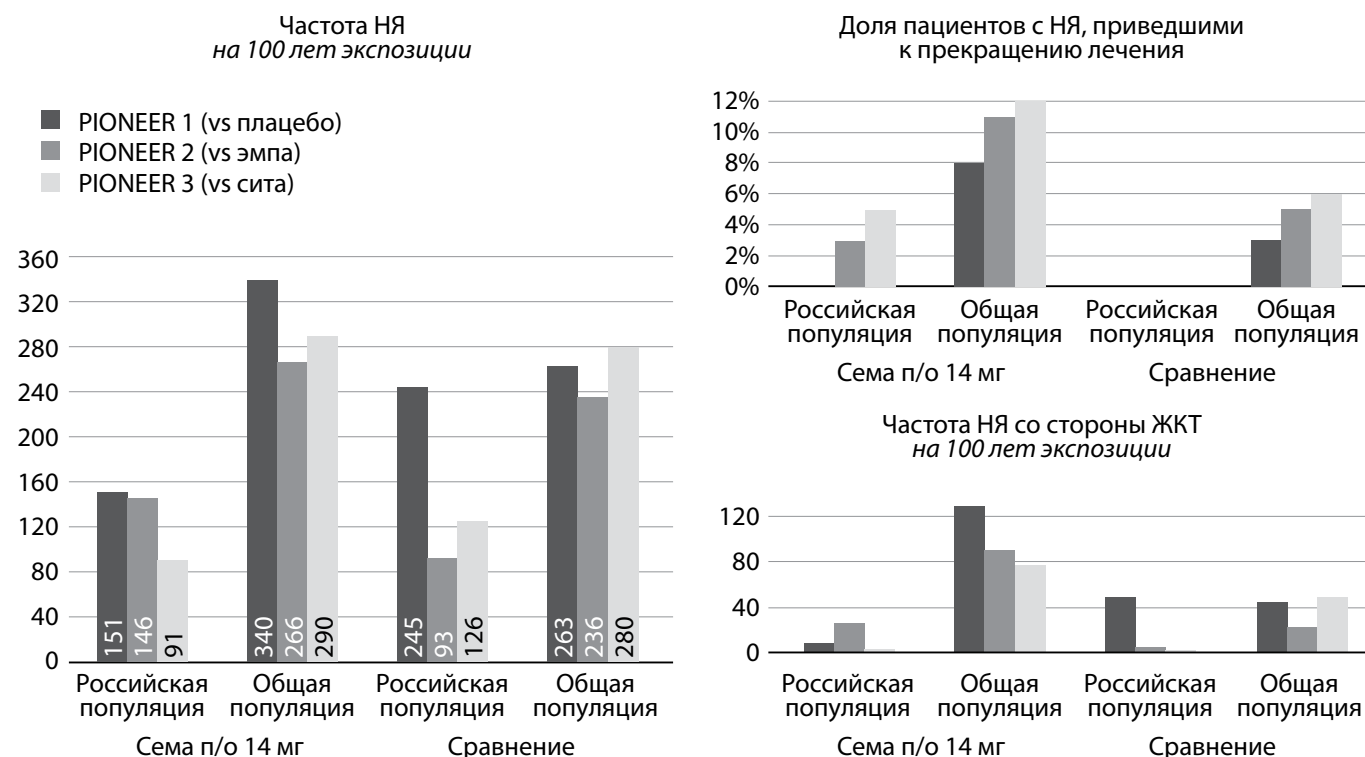


Рисунок 4. Результаты безопасности в исследованиях PIONEER 1, 2, 3 в российской и общей популяциях.

Примечание. НЯ — нежелательные явления, сема — семаглутид, эмпа — эмпаглифлозин, сита — ситаглиптин.

СД2, терапевтическая инерция, которая приводит к задержке интенсификации лечения, недостаточное изменение образа жизни, а также недостаточная приверженность лечению [41–43]. Большинству пациентов сначала рекомендуется принимать метформин, однако при неоптимальном контроле спустя 3–6 мес требуется интенсификация лечения с помощью других препаратов, и выбор таких агентов должен производиться с учетом индивидуальных потребностей пациента [41, 42].

Препараты класса арГПП-1 обладают значительным эффектом в отношении контроля гликемии и других метаболических параметров у пациентов с СД2. Семаглутид, представитель класса арГПП-1, продемонстрировал свое клиническое преимущество в плацебо-контролируемых и сравнительных исследованиях клинических программ SUSTAIN и PIONEER.

В настоящем исследовании были проанализированы данные российской популяции по сравнению с данными общей популяции исследований PIONEER 1, PIONEER 2 и PIONEER 3. Пациенты из РФ составили около 7% общей популяции программы исследований, и, как было показано, их исходный уровень HbA_{1c} был сопоставим с исходными характеристиками пациентов общей популяции, однако несколько отличались исходная масса тела и, соответственно, ИМТ: в российской популяции значения зачастую были больше по сравнению с общей популяцией. В то же время средняя продолжительность заболевания пациентов из РФ была меньше.

В целом семаглутид показал сравнимую эффективность в когорте пациентов из РФ и в когорте общей популяции: практически во всех случаях значимых отличий по оцениваемым конечным точкам эффективности между популяциями не наблюдалось (p взаимодействия $>0,05$).

Значимые отличия в снижении HbA_{1c} в двух когортах были зарегистрированы исключительно в исследовании PIONEER 1 (семаглутид 14 мг vs плацебо): $-0,7\%$ в когорте пациентов из РФ и $-1,5\%$ в общей популяции ($p=0,0268$). При этом степень снижения HbA_{1c} в группе семаглутида у пациентов из РФ была сопоставима с таковой у пациентов общей популяции ($-1,3\%$ и $-1,6\%$ соответственно). Однако была отмечена статистическая разница между когортами из-за разницы эффекта по снижению HbA_{1c} у пациентов в группах плацебо: в российской когорте в группе плацебо было отмечено большее снижение уровня HbA_{1c} по сравнению с группой плацебо общей популяции ($-0,6\%$ и $-0,1\%$ соответственно), что несколько нивелировало результат, достигнутый в российской когорте в группе приема перорального семаглутида. Этот эффект в группе плацебо пациентов из РФ, вероятно, связан со значительно меньшей продолжительностью СД2 (<10 мес) по сравнению с остальными пациентами (около 3 лет). Известно, что эффект плацебо (в данном случае в дополнение к фоновой диетотерапии и физическим нагрузкам) в рамках клинических исследований может иметь большее воздействие у пациентов, которые находятся только в начале своего заболевания, в связи с чем они могут в большей степени отвечать на все интервенции клинического исследования в краткосрочной перспективе.

В исследовании PIONEER 2 (пероральный семаглутид 14 мг vs эмпаглифлозин 25 мг) межгрупповая разница HbA_{1c} в пользу семаглутида составила у пациентов из РФ и пациентов общей популяции соответственно: к 26-й неделе — $-0,5\%$ и $-0,6\%$ ($p=0,7115$), к 52-й неделе — $-0,4\%$ и $-0,5\%$ ($p=0,7459$). А в исследовании PIONEER 3 (пероральный семаглутид 14 мг vs ситаглиптин 100 мг) межгрупповая разница HbA_{1c} в пользу семаглутида составила аналогично: к 26-й неделе — $-0,1\%$ и $-0,6\%$ ($p=0,0650$), к 52-й неделе — $-0,6\%$ и $-0,7\%$ ($p=0,8066$) и к 78-й неделе — $-0,4\%$ и $-0,7\%$ ($p=0,4906$).

Снижение массы тела было показано во всех группах семаглутида, и данные были сопоставимы между подгруппами в разных исследованиях. Здесь стоит еще раз отметить, что пациенты из РФ имели в среднем большую массу тела, в связи с чем, вероятно, имелся, с одной стороны, больший уровень инсулинорезистентности, с другой — большая масса тела могла оказать некоторое влияние на фармакокинетику семаглутида. Как следствие, возможно, из-за этого пациенты из РФ могли демонстрировать незначительно меньший ответ на терапию в отношении показателей углеводного обмена. Интересно, что пациенты из РФ имели минимальный эффект на массу тела в ответ на интервенции в группах сравнения (PIONEER 1 — плацебо, PIONEER 2 — ингибитор натрийглюкозного транспортера 2 типа, PIONEER 3 — ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа). Это, с учетом исходно большей массы тела пациентов из РФ, приводило к численно более выраженным результатам в отношении абсолютных значений снижения массы тела по сравнению с общей популяцией, например, в PIONEER 2 — -2,7 кг против -0,8 кг, в PIONEER 3 — -4,2 кг против -2,3 кг соответственно когортам из РФ и общей популяции. Однако с учетом малой выборки в российской когорте результаты не могли достигнуть номинальной статистической значимости различий между когортами данного анализа, и, таким образом, можно лишь говорить о том, что прием семаглутида приводил к значимому снижению массы тела в равной степени как среди пациентов из РФ, так и пациентов из других стран.

При оценке общего профиля безопасности в российской популяции не было зарегистрировано неизвестных или непредвиденных НЯ. Однако стоит отметить, что как в целом, так и в отношении НЯ, присущих классу аргППП-1, отмечалась тенденция к меньшей частоте событий у пациентов из РФ в сравнении с общей популяцией. Возможно, это связано с малым числом пациентов в российской когорте. Частично это может быть связано с региональными особенностями репортирования НЯ как со стороны исследователей, так и со стороны пациентов.

В завершение стоит подчеркнуть, что рассмотрение представленных данных исходно не планировалась в дизайне клинической программы PIONEER и, соответственно, статистическое сравнение в данном анализе не обладает достаточной мощностью, в связи с чем результаты, полученные у пациентов из РФ в сравнении с общей популяцией, должны трактоваться только с точки зрения поискового характера данного анализа.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ показал соответствие и односторонний эффект от применения перорального семаглутида в двух когортах пациентов. Это подтверждает возможность обобщения результатов международных исследований клинической программы PIONEER, полученных на сегодняшний день, для российской популяции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Благодарность. Анализ, представленный здесь, был подготовлен при участии компании «Ново Нордиск». Мы благодарим пациентов, принявших участие в исследованиях, а также исследователей и команду отдела клинических исследований, вовлеченных в проведение исследований. В дополнение мы благодарим команду биостатистики «Ново Нордиск» за помощь в извлечении и анализе данных.

Конфликт интересов. Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. получали вознаграждение за участие в научных докладах компании «Ново Нордиск» и других фармацевтических компаний. Авторы статьи принимали участие в клинической программе разработки перорального семаглутида. Подготовка статьи выполнена при поддержке компании «Ново Нордиск».

Участие авторов. Команда «Ново Нордиск» — экстракция данных и первичный анализ данных, подготовка черновой рукописи; Шестакова М.В. — редактирование и финальное утверждение рукописи; Шамхалова М.Ш. — редактирование и финальное утверждение рукописи. Авторы внесли значимый вклад в интерпретацию данных, подготовку рукописи, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Atlas 9th edition and other resources n.d. Available from: <https://diabetesatlas.org/en/resources/> [cited September 7, 2021].
2. Галстян Г.Р., Шестакова Е.А., Скляник И.А. Ожирение и сахарный диабет 2 типа: поиск компромиссного терапевтического решения // *Сахарный Диабет*. — 2017. — Т. 20. — №4. — С. 270-278. [Galstyan GR, Shestakova EA, Sklyanik IA. Obesity and type 2 diabetes: can we find a compromised treatment solution? *Diabetes mellitus*. 2017;20(4):270-278. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.2337/DC16-S009>
3. Gomes M de B, Giannella Neto D, Mendonça E de, et al. Prevalência de sobrepeso e obesidade em pacientes com diabetes mellitus do tipo 2 no Brasil: estudo multicêntrico nacional. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2006;50(1):136-144. doi: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302006000100019>
4. Kwon Y, Kim HJ, Park S, et al. Body Mass Index-Related Mortality in Patients with Type 2 Diabetes and Heterogeneity in Obesity Paradox Studies: A Dose-Response Meta-Analysis. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168247. doi: <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0168247>
5. Edqvist J, Rawshani A, Adiels M, et al. BMI and Mortality in Patients With New-Onset Type 2 Diabetes: A Comparison With Age- and Sex-Matched Control Subjects From the General Population. *Diabetes Care*. 2018;41(3):485-493. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1309>
6. Tobias DK, Pan A, Jackson CL, et al. Body-Mass Index and Mortality among Adults with Incident Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014;370(3):233-244. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1304501>
7. Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DiRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-551. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)
8. Wald NJ, Bestwick JP, Morris JK. Body weight reduction to avoid the excess risk of type 2 diabetes. *Br J Gen Pract*. 2012;62(599):e411-e414. doi: <https://doi.org/10.3399/bjgp12X649098>
9. Apovian CM, Okemah J, O'Neil PM. Body Weight Considerations in the Management of Type 2 Diabetes. *Adv Ther*. 2019;36(1):44-58. doi: <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0824-8>
10. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol*. 2012;8(12):728-742. doi: <https://doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>
11. Nauck MA, Meier JJ. Management of endocrine disease: Are all GLP-1 agonists equal in the treatment of type 2 diabetes? *Eur J Endocrinol*. 2019;181(6):R211-R234. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-19-0566>

12. DeFronzo RA, Triplitt CL, Abdul-Ghani M, Cersosimo E. Novel Agents for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes Spectr.* 2014;27(2):100-112. doi: <https://doi.org/10.2337/diaspect.27.2.100>
13. Romera I, Cebrián-Cuenca A, Álvarez-Guisasaola F, et al. A Review of Practical Issues on the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists for the Management of Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther.* 2019;10(1):5-19. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-018-0535-9>
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 AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus.* 2019;22(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
15. Spain CV, Wright JJ, Hahn RM, et al. Self-reported Barriers to Adherence and Persistence to Treatment With Injectable Medications for Type 2 Diabetes. *Clin Ther.* 2016;38(7):1653-1664.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.05.009>
16. Drucker DJ. Advances in oral peptide therapeutics. *Nat Rev Drug Discov.* 2020;19(4):277-289. doi: <https://doi.org/10.1038/s41573-019-0053-0>
17. Mahato RI, Narang AS, Thoma L, Miller DD. Emerging Trends in Oral Delivery of Peptide and Protein Drugs. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2003;20(2-3):153-214. doi: <https://doi.org/10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v20.i23.30>
18. Buckley ST, Bækdal TA, Vegge A, et al. Transcellular stomach absorption of a derivatized glucagon-like peptide-1 receptor agonist. *Sci Transl Med.* 2018;10(467):153-214. doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aar7047>
19. Sorli C, Harashima S, Tsoukas GM, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide monotherapy versus placebo in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 1): a double-blind, randomised, placebo-controlled, parallel-group, multinational, multicentre phase 3a trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(4):251-260. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30013-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30013-X)
20. Ahrén B, Masmiquel L, Kumar H, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily sitagliptin as an add-on to metformin, thiazolidinediones, or both, in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 2): a 56-week, double-blind, phase 3a, randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):341-354. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30092-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30092-X)
21. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, et al. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018;41(2):258-266. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0417>
22. Aroda VR, Bain SC, Cariou B, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus once-daily insulin glargine as add-on to metformin (with or without sulfonylureas) in insulin-naïve patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 4): a randomised, open-label, parallel-group, multicentre, mul. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017;5(5):355-366. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(17\)30085-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(17)30085-2)
23. Rodbard HW, Lingvay I, Reed J, et al. Semaglutide Added to Basal Insulin in Type 2 Diabetes (SUSTAIN 5): A Randomized, Controlled Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(6):2291-2301. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2018-00070>
24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(19):1834-1844. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>
25. Pratley RE, Aroda VR, Lingvay I, et al. Semaglutide versus dulaglutide once weekly in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 7): a randomised, open-label, phase 3b trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2018;6(4):275-286. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(18\)30024-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(18)30024-X)
26. Lingvay I, Catarig A-M, Frias JP, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide versus daily canagliflozin as add-on to metformin in patients with type 2 diabetes (SUSTAIN 8): a double-blind, phase 3b, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(11):834-844. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30311-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30311-0)
27. Zinman B, Bhosekar V, Busch R, et al. Semaglutide once weekly as add-on to SGLT-2 inhibitor therapy in type 2 diabetes (SUSTAIN 9): a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(5):356-367. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30066-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30066-X)
28. Capehorn MS, Catarig A-M, Furburg JK, et al. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1–3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab.* 2020;46(2):100-109. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2019.101117>
29. Granhall C, Donsmark M, Blicher TM, et al. Safety and Pharmacokinetics of Single and Multiple Ascending Doses of the Novel Oral Human GLP-1 Analogue, Oral Semaglutide, in Healthy Subjects and Subjects with Type 2 Diabetes. *Clin Pharmacokinet.* 2019;58(6):781-791. doi: <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0728-4>
30. Davies M, Pieber TR, Hartoft-Nielsen M-L, et al. Effect of Oral Semaglutide Compared With Placebo and Subcutaneous Semaglutide on Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA.* 2017;318(15):1460. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.14752>
31. FDA approves first oral GLP-1 treatment for type 2 diabetes | FDA n.d. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-oral-glp-1-treatment-type-2-diabetes> [cited September 24, 2021].
32. RYBELSUS® (семаглутид), таблетки. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата n.d. [RYBELSUS® (semaglutid), tabletki. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata n.d. (In Russ.)].
33. OZEMPI® (семаглутид), раствор для подкожного введения. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата n.d. [OZEMPIC® (semaglutid), rastvor dlya podkozhnogo vvedeniya. Instruksiya po meditsinskomu primeneniyu lekarstvennogo preparata n.d. (In Russ.)].
34. Nauck MA, Meier JJ. Pioneering oral peptide therapy for patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(7):500-502. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30182-2](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30182-2)
35. Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care.* 2019;42(9):1724-1732. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0749>
36. Rodbard HW, Rosenstock J, Canani LH, et al. Oral Semaglutide Versus Empagliflozin in Patients With Type 2 Diabetes Uncontrolled on Metformin: The PIONEER 2 Trial. *Diabetes Care.* 2019;42(12):2272-2281. doi: <https://doi.org/10.2337/dc19-0883>
37. Rosenstock J, Allison D, Birkenfeld AL, et al. Effect of Additional Oral Semaglutide vs Sitagliptin on Glycated Hemoglobin in Adults With Type 2 Diabetes Uncontrolled With Metformin Alone or With Sulfonylurea. *JAMA.* 2019;321(15):1466. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2019.2942>
38. Stratton IM. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):405-412. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7258.405>
39. Laiteerapong N, Ham SA, Gao Y, et al. The Legacy Effect in Type 2 Diabetes: Impact of Early Glycemic Control on Future Complications (The Diabetes & Aging Study). *Diabetes Care.* 2019;42(3):416-426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-1144>
40. An J, Nichols GA, Qian L, et al. Time in suboptimal glycemic control over 10 years for patients newly diagnosed with type 2 diabetes. *J Diabetes Complications.* 2020;34(8):107607. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2020.107607>
41. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. 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.* 2018;41(12):2669-2701. doi: <https://doi.org/10.2337/dci18-0033>
42. 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>
43. Davies MJ, Bianchi C, Del Prato S. Use of incretin-based medications: what do current international recommendations suggest with respect to GLP-1 receptor agonists and DPP-4 inhibitors? *Metabolism.* 2020;107(2):154242. doi: <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2020.154242>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Шамхалова Минара Шамхаловна**, д.м.н. [**Minara S. Shamkhalova**, MD, PhD]; адрес: 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3433-0142>; eLibrary SPIN: 4942-5481; e-mail: shamkhalova@mail.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [**Marina V. Shestakova**, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: nephro@endocrincentr.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шамхалова М.Ш., Шестакова М.В. Эффективность и безопасность терапии пероральным семаглутидом российских пациентов с сахарным диабетом 2-го типа: подгрупповой анализ исследований PIONEER 1, 2, 3 // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 204-214. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12941>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shamkhalova MSh, Shestakova MV. Efficacy and safety of oral semaglutide in Russian patients with type 2 diabetes: subgroup analysis of PIONEER 1, 2, 3 trials. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):204-214. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12941>

АССОЦИАЦИЯ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ *SLC30A8* И *MC4R* С ПРОГНОЗОМ РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА

© Е.С. Мельникова^{1*}, С.В. Мустафина¹, О.Д. Рымар¹, А.А. Иванова¹, Л.В. Щербак², М. Бобак², С.К. Малютин¹, М.И. Воевода¹, В.Н. Максимов¹

¹Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики» Сибирского отделения РАН, Новосибирск

²Университетский колледж Лондона, Лондон, Великобритания

ОБОСНОВАНИЕ. Распространенность сахарного диабета 2 типа (СД2) достигла масштабов эпидемии — более 400 млн человек во всем мире. Ожидается, что заболеваемость СД2 будет продолжать расти и, согласно прогнозам, к 2050 г. затронет почти каждого третьего человека. Эти тревожные прогнозы указывают на острую необходимость разработки и внедрения новых стратегий профилактики и лечения для борьбы с ростом распространенности СД2.

ЦЕЛЬ. Изучить возможность использования в популяции г. Новосибирска в качестве маркеров прогноза развития СД2 полиморфизмов гена *SLC30A8*, кодирующего трансмембранный белок-транспортёр ионов цинка типа 8 и гена рецептора меланокортина-4 (*MC4R*).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. На основе проспективного наблюдения репрезентативной популяционной выборки жителей Новосибирска (The HAPIEE Project) сформированы 2 группы по принципу «случай–контроль» (случай — лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен СД2, и контроль — лица, у которых за 10-летний период не развились нарушения углеводного обмена). Группа СД2 — (n=443, средний возраст 56,2±6,7 года, мужчины — 29,6%, группа контроля — n=532, средний возраст 56,1±7,1 года, мужчины — 32,7%. ДНК выделена методом фенол-хлороформной экстракции. Генотипирование выполнено методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов. Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета SPSS 16.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Гомозиготный генотип TT rs13266634 гена *SLC30A8* является генотипом риска развития СД2 у женщин всех возрастных групп (относительный риск — ОР 1,51; 95% доверительный интервал — ДИ 1,11–2,05, p=0,008). Генотип CC rs13266634 гена *SLC30A8* ассоциирован с протективным эффектом в отношении СД2 (ОР 0,57; 95% ДИ 0,35–0,92; p=0,026). Не обнаружено значимого влияния rs17782313 гена *MC4R* на риск развития СД2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* подтвердил свою ассоциацию с прогнозом развития СД2, что указывает на возможность его рассмотрения в качестве кандидата на внесение в рискметр СД2. Ассоциация с прогнозом развития СД2 полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* не обнаружена.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2-го типа; однонуклеотидный полиморфизм; rs13266634; *SLC30A8*; rs17782313; *MC4R*; прогноз; рискметр

ASSOCIATION OF POLYMORPHISMS OF GENES *SLC30A8* AND *MC4R* WITH THE PROGNOSIS OF THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS

© Elizaveta S. Mel'nikova¹, Svetlana V. Mustafina¹, Oksana D. Ryamar¹, Anastasia A. Ivanova¹, Liliya V. Shcherbakova¹, Martin Bobak², Sof'a K. Maljutina¹, Mihail I. Voevoda¹, Vladimir N. Maksimov¹

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

²University College London, London, United Kingdom

BACKGROUND: The prevalence of Type 2 diabetes mellitus (T2DM) has reached epidemic proportions and it is estimated to affect over 400 million people worldwide. Moreover, the incidence of diabetes is expected to continue to rise and it is projected to affect nearly one of the three individuals by the year 2050. These alarming projections suggest that there is an urgent need for the development and implementation of novel prevention and treatment strategies to combat the rise in T2DM.

AIM: To study the possibility of using polymorphisms of genes *SLC30A8* and *MC4R* as markers for predicting the development of T2D in the population of Novosibirsk.

MATERIALS AND METHODS: On the basis of prospective follow-up of a representative population sample of residents of Novosibirsk (The HAPIEE Project), 2 groups were formed according to the “case-control” principle (case — people who had diabetes mellitus 2 over 10 years of follow-up, and control — people who did not developed disorders of carbohydrate metabolism). T2D group (n = 443, mean age 56.2 ± 6.7 years, men — 29.6%, women — 70.4%), control group (n = 532, mean age 56.1 ± 7.1 years, men — 32.7%, women — 67.3%). DNA was isolated by phenol-chloroform extraction. Genotyping was performed by the method of polymerase chain reaction with subsequent analysis of restriction fragment length polymorphism, polymerase chain reaction in real time. Statistical processing was carried out using the SPSS 16.0 software package.



RESULTS: Genotype TT rs13266634 of the *SLC30A8* gene was associated with the risk of developing T2D (relative risk — RR 1.51, 95% confidence interval — CI 1.11–2.05, $p=0.008$). The CC genotype rs13266634 of the *SLC30A8* gene was associated with a protective effect against T2D (RR 0.57, 95% CI 0.35–0.92, $p=0.026$). No significant effect of rs17782313 of the *MC4R* gene on the risk of developing T2D was found.

CONCLUSION: The rs13266634 polymorphism of the *SLC30A8* gene confirmed its association with the prognosis of the development of T2D, which indicates the possibility of considering it as a candidate for inclusion in a diabetes risk score. The association between polymorphisms rs17782313 of the *MC4R* gene and the prognosis of the development of T2D was not found.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; single nucleotide polymorphism; rs13266634; *SLC30A8*; rs17782313; *MC4R*; prognosis; risk meter

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является социально значимым заболеванием, распространенность которого неуклонно растет в течение последних лет. По данным Международной федерации диабета (IDF Diabetes Atlas 10th Edition), в настоящее время в мире среди взрослых в возрасте 20–79 лет зарегистрировано около 537 млн случаев диабета, и к 2045 г. эта цифра, вероятно, увеличится до 783 млн. Это заболевание является причиной высокой смертности из-за таких осложнений, как почечная недостаточность, ампутации, сердечно-сосудистые заболевания и цереброваскулярные нарушения [1]. По данным анализа базы данных Федерального регистра СД, включающей 84 региона Российской Федерации (РФ), общая численность пациентов с диабетом в Российской Федерации, состоящих на диспансерном учете, на 01.01.2021 составила 4 799 552 (3,23% населения РФ), из них СД2 — 92,5% (4,43 млн) [2].

Сложная этиология СД2 включает факторы, влияющие на риск и развитие заболевания, такие как этническая принадлежность, плохое питание, малоподвижный образ жизни, ожирение, дислипидемия и семейный анамнез [3]. Что касается генетики, то крупные международные исследования показали связь этого заболевания с многочисленными аллельными вариантами почти 80 генов-кандидатов [4]. Большинство полиморфизмов, локализованных в этих генах, влияет на секрецию инсулина, хотя точные молекулярные механизмы остаются в значительной степени неизвестными [5].

По результатам отечественного исследования NATION, среди взрослого населения России 20–79 лет у 19,3% наблюдался предиабет, у 5,4% населения отмечено наличие СД2, у 54% пациентов заболевание ранее не было диагностировано [6]. Поэтому существует необходимость разработки альтернативного подхода к скринингу для более ранней диагностики СД2. В настоящее время для прогнозирования СД2 используются различные рискометры, основанные на анкетировании, определении биохимических показателей или генетических маркерах, которые более удобны и информативны, чем обычный скрининговый тест на уровень глюкозы в крови. Применение шкал риска с последующими профилактическими мероприятиями может отсрочить начало СД2 у людей с нарушениями толерантности к глюкозе. По данным литературы, насчитывается около 10 видов шкал и ведутся дальнейшие исследования по их разработке или адаптации к различным популяциям [7].

Анкета FINDRISK (Finnish Diabetes Risk Score, Финляндия) — наиболее часто используемая шкала риска, не требующая инвазивных манипуляций и основанная

на 7 параметрах, которые в совокупности хорошо прогнозируют риск развития диабета на 10-летний период [8]. Исходная модель FINDRISK требует информации о возрасте, индексе массы тела (ИМТ), окружности талии (ОТ), приеме гипотензивных препаратов, анамнезе повышенного уровня глюкозы в крови, физической активности и ежедневном употреблении фруктов, ягод и овощей. Включение в шкалу некоторых биохимических показателей (уровни триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), аланинаминотрансферазы, адипонектина) и 20 генетических маркеров риска СД2 у мужчин Финляндии не улучшило модель [9].

Еще один неинвазивный рискметр, оценивающий риск развития СД2 на протяжении 10 лет, — QDScore (ClinRisk, Великобритания) основан на данных, доступных врачу общей практики (этническая принадлежность, возраст, пол, ИМТ, статус курения, семейный анамнез диабета, индекс депривации Таунсенда, гипертензия в анамнезе, сердечно-сосудистые заболевания и текущее лечение кортикостероидами) [10]. Исследования показали, что неинвазивные рискометры более рентабельны в качестве 1-го этапа скрининга, чем анализ крови, а также более чувствительны и специфичны в определении прогноза СД2 [11].

В большинстве стран 10-летние шкалы риска СД2 созданы на основе эпидемиологических исследований и базируются на специфических факторах риска СД2. Для построения модели шкалы риска СД2 С.В. Мустафина использовала пороговые значения, рассчитанные для населения Сибири, что позволило учесть региональные особенности исследуемой когорты. Шкала включила 7 показателей: ИМТ (25–30 и >30 кг/м²), наличие артериальной гипертензии (АГ) в анамнезе, артериальное давление (АД) $>140/90$ мм рт. ст., ГН (гипергликемия натощак $\geq 5,6$ ммоль/л), гипертриглицеридемии, гипохолестеринемии ЛПВП, наследственный анамнез по СД2. Для валидизированной шкалы риска FINDRISK характерно хорошее качество модели, но не все факторы риска, используемые в шкале, применимы для лиц с вновь возникшим СД2, а частота вновь возникшего диабета в группе очень высокого риска (5-я группа) отмечена ниже прогнозируемой в Финляндии: 22,6% против 50%. Таким образом, вопрос поиска факторов риска с выраженным вкладом в развитие СД2 в сибирской популяции остается открытым [12]. В 2021 г. впервые в России, в рамках когортного исследования, С.В. Мустафина и соавт. провели оценку факторов риска СД2 у мужчин и женщин с помощью многомерных моделей риска развития СД2, что позволило выявить существенные факторы риска и прямые превентивные меры по их устранению [13].

В 2020 г. московскими учеными впервые в России был разработан способ экспресс-оценки риска наличия СД2 или предиабета. Наиболее значимыми факторами риска СД2 в российской популяции явились возраст, ИМТ, окружность талии, соотношение окружности талии и бедер, наследственная отягощенность по СД2 и АГ [14].

Большое количество генетических полиморфизмов было исследовано на предмет вовлечения в патогенез СД2, и некоторые из них улучшили прогноз в составе шкал риска в этих исследованиях. Поскольку точность прогноза зависит от многих факторов, таких как количество вовлеченных генов, частота аллелей риска и риски, коррелирующие с генотипами, необходимо выявление дополнительных полиморфизмов генов с достаточной статистической мощностью для успешной рискометрии [15].

На основе данных Европейского проспективного исследования рака и питания (EPIC-Potsdam — European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition — Potsdam Study) в немецком Институте питания человека разработана шкала риска диабета (Diabetes Risk Score). Включение генетических маркеров риска СД2 в данную модель не улучшило точность прогноза. Тем не менее предполагается, что для людей с уже выраженными факторами риска, такими как пожилой возраст, ожирение и отягощенный семейный анамнез, включение однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП) в рискометр будет прогностически значимым [16].

В Японии при проспективном исследовании на базе Центра общественного здравоохранения 4 из 11 связанных с СД2 ОНП улучшили точность прогноза фенотипической шкалы риска СД2, включающей возраст, пол и ИМТ, однако при включении в модель биохимических признаков утратили свою значимость [17].

В швейцарской популяции включение 17 ОНП, ассоциированных с СД2, в шкалу риска, учитывающую возраст, ИМТ, семейный анамнез диабета и такие биохимические показатели, как уровни ТГ и ЛПВП, не улучшило точность прогноза [18].

Незначительное улучшение точности прогноза при включении в рискометр показали 18 ОНП в Фремингемском исследовании (Framingham Offspring Study), учитывающем возраст, пол, семейный анамнез, ИМТ, систолическое АД, уровни глюкозы натощак, ТГ и ЛПВП [19].

Аналогичные данные получены для шведского и финского населения при включении в шкалу риска СД2 16 ОНП генов *TCF7L2*, *PPARG*, *FTO*, *KCNJ11*, *NOTCH2*, *WFS1*, *CDKAL1*, *IGF2BP2*, *SLC30A8*, *JAZF1* и *HHEX* [20].

Генетические полиморфизмы, наряду с клиническими факторами риска, имеют важное прогностическое значение, а их комплексное использование может решить проблему более точной оценки риска развития заболевания. Актуален поиск новых, проверенных на конкретных популяциях молекулярно-генетических маркеров повышенного риска развития СД2 с их последующим включением в рискометры. Более точное прогнозирование диабета позволит применять профилактические мероприятия и лечение более персонализированно, эффективно и экономично. Эта задача актуальна не только для диабета, а в равной степени и для других заболеваний, в отношении которых в настоящее время выявлены гены предрасположенности в результате полногеномных исследований [21].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить возможность использования в качестве маркеров прогноза развития СД2 ОНП rs13266634 гена *SLC30A8*, кодирующего трансмембранный белок-транспортер ионов цинка типа 8 и гена рецептора меланокортина-4 (*MC4R*) и оценить целесообразность их включения в модель рискометра по данному заболеванию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Исходная популяционная выборка жителей 45–69 лет двух административных районов г. Новосибирска, типичных как для Новосибирска, так и для других крупных промышленных городов Сибири, сформирована в рамках международного проекта HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) в 2003–2005 гг. [22]. В течение 10 лет сотрудниками НИИ терапии СО РАМН (с 2017 г. «НИИТГПМ-филиал ИЦиГ СО РАН») в наблюдаемой когорте проводился сбор данных о новых случаях СД2.

Изучаемые популяции, дизайн исследования

Общий объем выборки из генеральной совокупности определен протоколом проекта HAPIEE. С 2003 по 2005 гг. проведено обследование 9360 мужчин и женщин 45–69 лет. Отклик составил 61% [22]. СД2 устанавливали на основании информации, полученной от участников исследования, указавших на наличие у них СД2, а также лиц без истории СД2, у которых впервые определен уровень глюкозы плазмы натощак (ГПН) $\geq 7,0$ ммоль/л (эпидемиологические критерии ВОЗ, 1999 г., ADA 1998 г.) [23]. Из настоящего анализа были исключены лица с установленным СД2 на базовом скрининге.

В программу обследования исходной репрезентативной выборки мужчин и женщин, сформированной в 2003–2005 гг., включены: регистрация социально-демографических данных, клиническое обследование, стандартный опросник по курению, антропометрия, измерение АД, исследование биохимических показателей сыворотки крови.

Дизайн исследования

Одноцентровое наблюдательное когортное проспективное исследование. Сформированы 2 группы по принципу «случай–контроль». Группа «случай» — лица, у которых за 10 лет наблюдения выявлен новый случай СД2 на основе двух источников информации: при проведении повторного скрининга той же выборки в 2007–2008 гг. и на основе данных Новосибирского городского регистра СД2. «Контроль» — лица, сопоставимые по полу и возрасту, у которых за 10-летний период не развились нарушения углеводного обмена. В обеих группах на базовом скрининге проводились анализ данных структурированных опросников проекта HAPIEE, антропометрическое обследование, забор биологического материала для биохимических и молекулярно-генетических анализов.

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа использовалась модель шкалы риска развития СД2, предложенная С.В. Мустафиной и соавт. У мужчин в конечный вариант модели риска СД2 в качестве независимых факторов риска вошли:

глюкоза (Cut-off) $\geq 6,0$ ммоль/л, ИМТ (Cut-off) ≥ 27 кг/м², ЛПВП (Cut-off) $\geq 0,9$ ммоль/л, ТГ (Cut-off) $\geq 1,4$ ммоль/л, АД $\geq 150/90$ мм рт.ст. У женщин в окончательную модель риска развития СД2 вошли предикторы, отличные от выявленных у мужчин: ОТ (Cut-off) ≥ 95 см, глюкоза (Cut-off) $\geq 5,7$ ммоль/л, ТГ (Cut-off) $\geq 1,5$ ммоль/л, АД $\geq 135/90$ мм рт.ст., ИМТ (Cut-off) ≥ 32 кг/м² [13].

Методы

Выделение ДНК из крови проводилось методом фенол-хлороформной экстракции. Выбор генов-кандидатов определялся известными данными о связи их полиморфизмов с СД2. Также при выборе генов-кандидатов учитывались возможные механизмы их реализации в патогенезе СД2. Детекцию полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* и полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* проводили методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Для генотипирования rs13266634 гена *SLC30A8* использовали праймеры: 5'-GTCAGAGCAGTCGCCCCAT-3'(F) и 5'-CCTGGTCAACTGGAGATTCCA-3'. Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 33 цикла, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 56°C 30 с и элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 5 ед. рестриктазы *MspI* («СибЭнзим», Новосибирск) с сайтом распознавания C↓CGG GGC↓C при 37°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации составлял 171 п.н. После проведения рестрикции при генотипе ТТ детектировался продукт 101 п.н., 70 п.н., при генотипе СС — продукт 171 п.н., при гетерозиготном генотипе СТ — продукты 171 п.н., 101 п.н. и 70 п.н.

Для генотипирования rs17782313 гена *MC4R* использовали модифицированную методику S. Abbas и соавт. (2015 г.) [12], праймеры: 5'-AAGCAGGAGAGATTGTATCT-3'(F) и 5'-GCTGAGACAGGTTTCATAAAA-3'(R). Амплификацию проводили в следующем температурном режиме: 35 циклов, включающих денатурацию 95°C 30 с, отжиг праймеров 60°C 30 с, элонгацию 72°C 30 с. Рестрикцию проводили с 5 ед. рестриктазы *Taq I* («СибЭнзим», Новосибирск) при 37°C в течение 16 ч. Детекцию продуктов амплификации и рестрикции осуществляли методом электрофореза в 4% полиакриламидном геле с последующим окрашиванием бромистым этидием. Размер продукта амплификации составлял 208 п.н. После проведения рестрикции

при генотипе ТТ детектировался продукт 208 п.н., при генотипе СС — продукт 187 п.н., при гетерозиготном генотипе ТС — 208 п.н. и 187 п.н.

Статистический анализ

Статистическая обработка проведена с использованием пакета статистических программ SPSS 16.0. Оценку соответствия частот генотипов равновесию Харди–Вайнберга проводили с использованием критерия χ^2 . Достоверность различий частот генотипов между группой СД2 и контрольной группой рассчитывали с использованием критерия χ^2 по Пирсону и точного двустороннего критерия Фишера с поправкой Йейтса на непрерывность. В качестве уровня значимости использовали $p < 0,05$. Для составления статистических моделей оценки риска применялась бинарная логистическая регрессия с функцией последовательного включения признаков. Выполнен анализ частот генотипов и аллелей изучаемых полиморфизмов генов (*SLC30A8* и *MC4R*) в группе СД2 и группе контроля. Дополнительно эти частоты оценивались отдельно у мужчин и женщин в возрасте до 55 лет и 55 лет и старше. Также проведен мультивариантный логистический регрессионный анализ с включением исследуемых полиморфизмов генов и факторов риска (в виде непрерывных переменных) из модели, предложенной С.В. Мустафиной и соавт., отдельно для мужчин и женщин [13].

Этическая экспертиза

Проект HAPIEE одобрен этическим комитетом НИИ терапии СО РАМН (протокол №1, от 14.03.2001). Все обследованные давали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Группа СД2 составила 443 человека (29,6% мужчин и 70,4% женщин), средний возраст на момент первого скрининга $56,2 \pm 6,7$ года, с подтвержденным диагнозом нового случая СД2. В качестве контроля отобраны 532 человека (32,7% мужчин и 67,3% женщин) с отсутствием диабета, средний возраст $56,1 \pm 7,1$ года.

Наблюдаемые частоты генотипов ОНП rs13266634 гена *SLC30A8* и rs17782313 гена *MC4R* в контрольной группе соответствуют ожидаемым частотам согласно равновесию Харди–Вайнберга ($\chi^2=0,52$ и $\chi^2=1,30$ соответственно; табл. 1).

Таблица 1. Частоты генотипов изучаемых полиморфизмов в группах с сахарным диабетом 2 типа и без него

Ген	Генотип	Группа СД2		Контрольная группа	
		n	%	n	%
<i>SLC30A8</i>	СС	27	6,1	54	10,2
	СТ	191	43,2	242	45,6
	ТТ	224	50,7	235	44,2
<i>MC4R</i>	ТТ	273	62,0	336	64,7
	ТС	153	34,8	158	30,5
	СС	14	3,2	25	4,8

Примечание: n — число индивидов

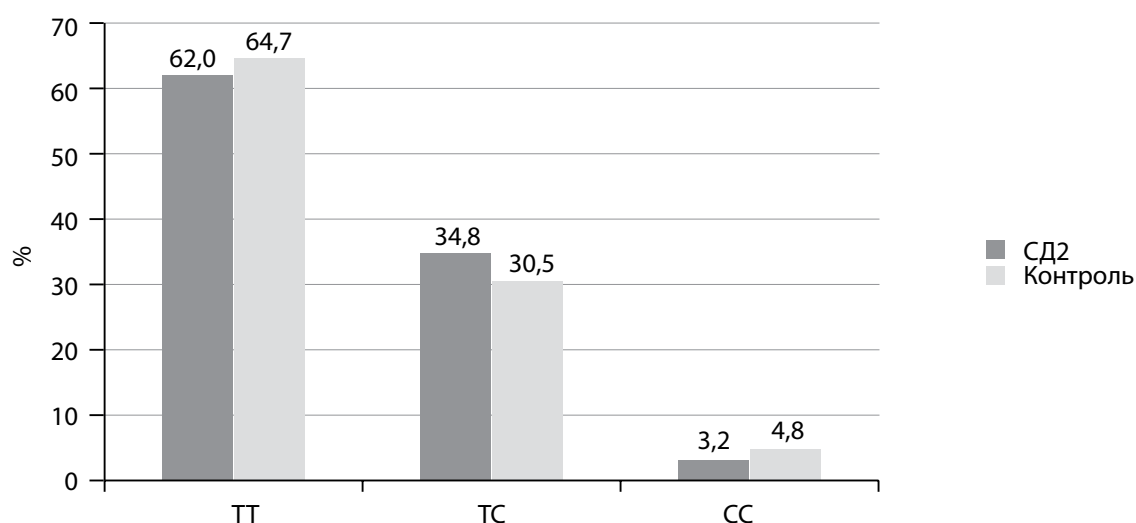


Рисунок 1. Сравнение частот генотипов полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* в группе сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе.

По частотам генотипов и аллелей полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* не выявлено статистически значимых различий между группами, в том числе и при разделении по полу и возрасту ($p > 0,05$); рис. 1.

Были построены многофакторные дисперсионные модели, где полиморфизм rs17782313 гена *MC4R* являлся детерминированной факторной переменной, возраст — ковариатой, а в качестве зависимых переменных были последовательно тестированы ИМТ, общий холестерин сыворотки крови, альфа-холестерин, холестерин ЛПНП, ТГ и индекс атерогенности (ИА), значения которых взяты из базы данных НАРПЕЕ на момент первого скрининга. Проверка гипотезы об однородности дисперсий была проведена с помощью критерия равенства дисперсий (Levene's test). По результатам анализа статистически значимыми оказались ИМТ ($p < 0,006$), ИА ($p = 0,023$) и ТГ ($p = 0,001$). ИМТ, ИА, ТГ с учетом возраста оказались достоверно ниже у носителей генотипа ТТ полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* по сравнению с носителями аллеля С.

При сравнении группы СД2 и контрольной группы по частотам генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* были найдены статистически значимые различия ($p = 0,027$); рис. 2.

В результате данной работы не было обнаружено значимых различий доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ в группе СД2 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,053$ и $p = 0,476$ соответственно). Было найдено значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 (отношение шансов (ОШ) 0,575; 95% доверительный интервал (95% ДИ) 0,36–0,93; $p < 0,026$). Таким образом, можно предположить, что гомозиготный генотип СС полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* является условно протективным в отношении СД2.

При сравнении групп, разделенных по полу, по частотам генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8*, статистически значимые различия были найдены только у женщин. Риск развития СД2 в 1,5 раза выше у женщин — носителей генотипа ТТ (ОШ 1,51; 95% ДИ 1,11–2,05;

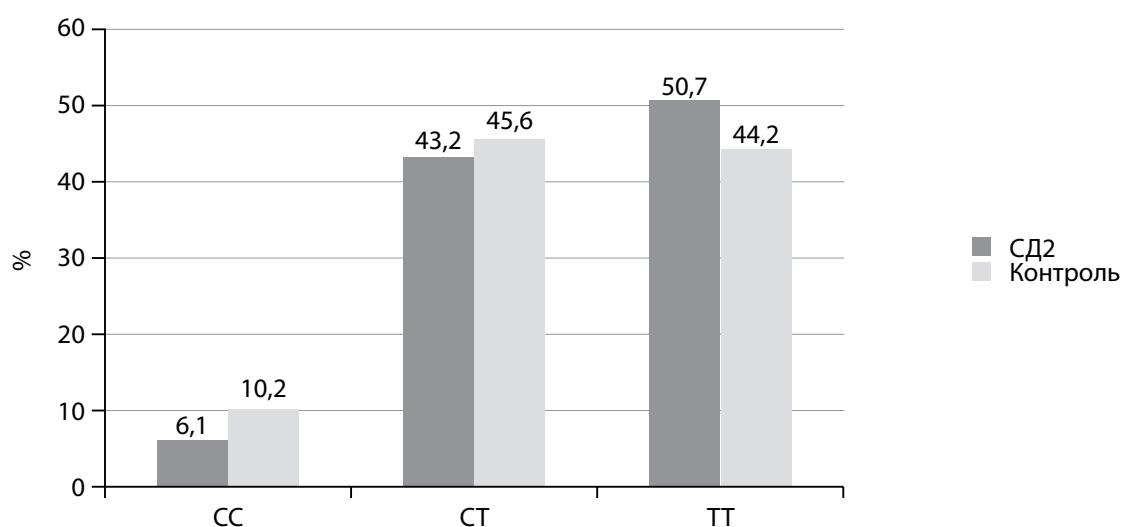


Рисунок 2. Сравнение частот генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и в контрольной группе.

$p=0,008$) по сравнению с носителями двух других генотипов (табл. 2, рис. 3).

При сравнении групп СД2 и контрольной по частотам генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8*, разделенных по возрасту, не было найдено статистически значимых различий ($p>0,05$ в обеих группах). Однако при разделении групп по полу и возрасту были найдены статистически значимые различия у женщин 55 лет и старше ($p=0,032$); табл. 3, рис. 4.

В результате данной работы не было обнаружено значимых различий доли гомозигот ТТ и гетерозигот СТ полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе СД2 по сравнению с контрольной группой у женщин 55 лет и старше ($p=0,055$ и $p=0,455$ соответственно). Было найдено значимое снижение доли гомозигот СС в группе СД2 женщин 55 лет и старше (ОШ 0,4; 95% ДИ 0,17–0,93; $p=0,033$).

Таким образом, можно сказать, что для женщин 55 лет и старше гомозиготный генотип СС является условно протективным в отношении СД2, а относительно геноти-

па ТТ различия хоть и статистически незначимы, но близки к пороговым.

При проведении мультивариантного логистического регрессионного анализа, включающего генотипы полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в модель шкалы риска развития СД2, предложенной С.В. Мустафиной и соавт., использовались пороговые значения факторов риска [13]. При включении в модель полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* при мультивариантном логистическом регрессионном анализе сохранили свое прогностическое значение у мужчин ИМТ ($p<0,001$), у женщин — концентрация глюкозы в крови ($p<0,001$), ИМТ ($p=0,014$), ОТ ($p<0,001$), АГ ($p=0,001$), генотип СС сохранил свою прогностическую значимость у женщин ($p=0,029$). При аналогичном анализе с включением в рискметр rs17782313 гена *MC4R* сохранили свое прогностическое значение ИМТ ($p<0,001$) у мужчин, у женщин — концентрация глюкозы в крови ($p<0,001$), ИМТ ($p=0,013$), ОТ ($p<0,001$) и АГ ($p=0,043$); табл. 4.

Таблица 2. Частоты генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и контрольной группе, разделенных по полу

Генотип	СД2		Контроль	
	Мужчины			
	n	%	n	%
СС	12	9,1	20	11,6
СТ	58	44,3	69	39,9
ТТ	61	46,6	84	48,5
Всего	131	100,0	173	100,0
$p=0,666$				
	Женщины			
	n	%	n	%
СС	15	4,8	34	9,5
СТ	133	42,8	173	48,3
ТТ	163	52,4	151	42,2
Всего	311	100,0	358	100,0
$p=0,008$				

Примечание: n — число индивидов, p — значимость.

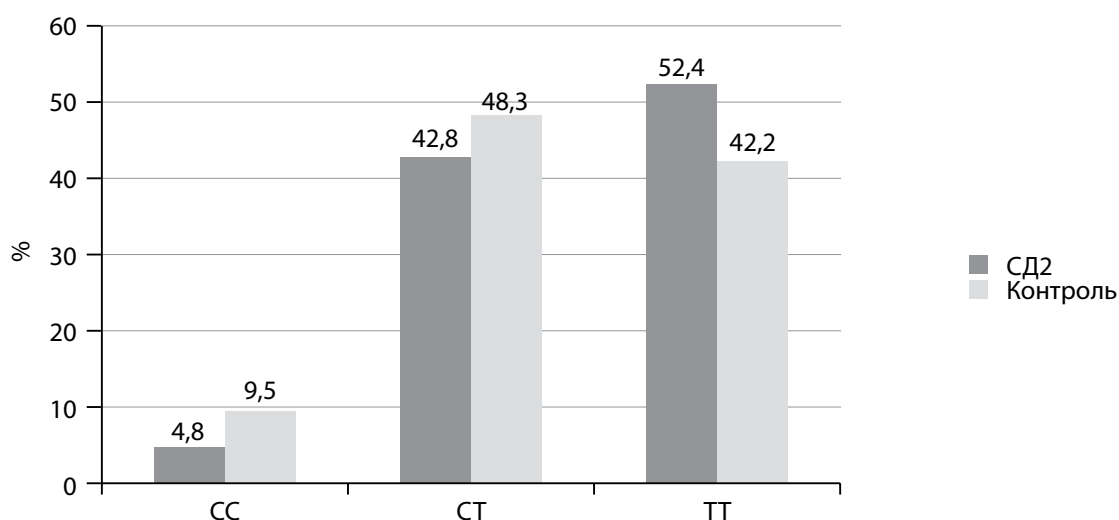
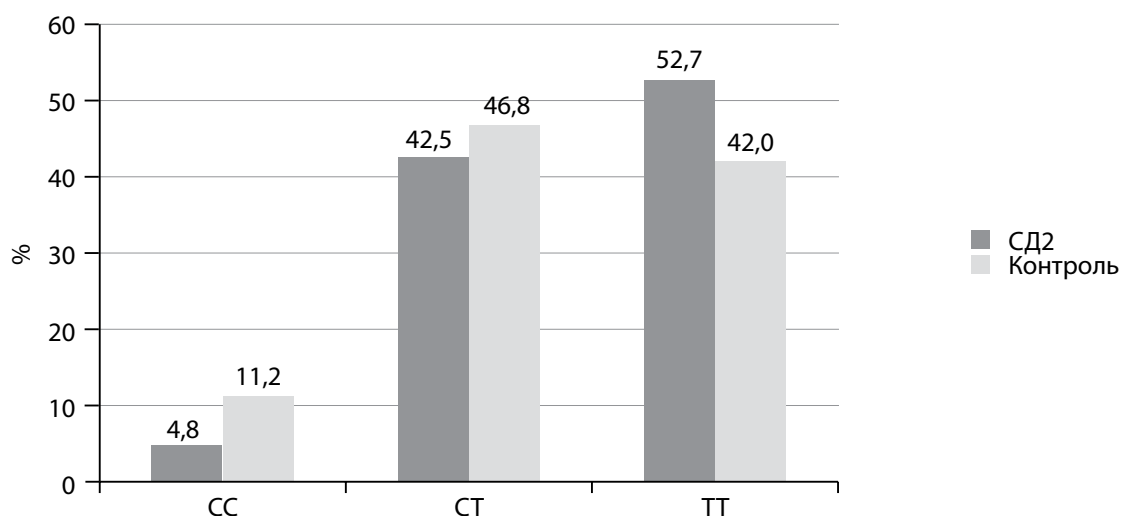


Рисунок 3. Сравнение частот генотипов rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и контрольной группе у женщин.

Таблица 3. Частоты генотипов и аллелей полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и контрольной группе у женщин 55 лет и старше

Генотип	СД2		Контроль	
	n	%	n	%
CC	8	4,8	21	11,2
CT	71	42,5	88	46,8
TT	88	52,7	79	42,0
Всего:	167	100,0	188	100,0
p=0,032				

Примечание: n — число индивидов, p — значимость.

**Рисунок 4.** Сравнение частот генотипов полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* в группе сахарного диабета 2 типа и контрольной группе у женщин 55 лет и старше.**Таблица 4.** Регрессионная модель прогноза развития сахарного диабета 2 типа в течение 10 лет с включением генотипов полиморфизмов rs13266634 гена *SLC30A8* и rs17782313 гена *MC4R* в шкалу риска, предложенную С.В. Мустафиной и соавт., у женщин

Пороговые значения факторов риска	β -Коэффициент	χ^2 Вальда	p-значимость	Относительный риск	95% доверительный интервал
rs13266634 гена <i>SLC30A8</i>					
Глюкоза $\geq 5,7$ ммоль/л	2,968	120,307	<0,001	19,455	11,447–33,064
ИМТ ≥ 32 кг/м ²	0,779	6,100	0,014	2,179	1,174–4,044
ОТ ≥ 95 см	1,632	28,169	<0,001	5,140	2,808–9,408
АД $\geq 135/90$ мм рт.ст.	0,489	4,411	0,036	1,631	1,033–2,575
Генотип CC	-1,056	4,768	0,029	0,348	0,135–0,898
Константа	-2,042	78,897	<0,001	0,130	
rs17782313 гена <i>MC4R</i>					
Глюкоза $\geq 5,7$ ммоль/л	2,987	121,315	<0,001	19,832	11,655–33,747
ИМТ ≥ 32 кг/м ²	0,830	6,157	0,013	2,228	1,183–4,196
ОТ ≥ 95 см	1,595	25,797	<0,001	4,926	2,663–9,120
АД $\geq 135/90$ мм рт.ст.	0,471	4,094	0,043	1,602	1,015–2,529
Константа	-2,872	27,075	<0,001	0,057	

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок, сопоставление с другими публикациями

Полученные данные о полиморфизме rs13266634 гена *SLC30A8* согласуются с результатами других исследований. Ранее показано, что изменения в этом гене ассоциированы с развитием СД2 в нескольких популяциях [24–26]. В частности, в исследованиях отечественных ученых установлено, что наличие аллеля Т повышает риск развития СД2 ($OR=1,36$), а наличие аллеля С уменьшает этот риск ($OR=0,74$) [27]. Ранее на базе используемой в данной работе выборки нами была проанализирована и изучена ассоциация полиморфизмов генов *TCF7L2*, *FABP2*, *KCNQ1*, *ADIPOQ* с прогнозом развития СД2 в Новосибирской популяции; исследование, описанное здесь, является продолжением упомянутой работы [21].

Связь этого полиморфизма с нарушениями регуляции глюкозы и СД2 была продемонстрирована в различных этнических группах с помощью GWAS [28–31]. Данные о связи полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* с СД2 противоречивы. Это может быть обусловлено расовыми, этническими, региональными различиями изучаемых популяций, разными подходами к формированию выборок и их анализу. Аллель С полиморфизма rs13266634 связан с нарушениями регуляции глюкозы и СД2 у китайского населения [32]. Изучение связи данного полиморфизма с СД2 в Индии продемонстрировало умеренное влияние полиморфизма rs13266634 гена *SLC30A8* на предрасположенность к СД2 [33]. Множество метаанализов демонстрирует, что rs13266634 может быть важным генетическим фактором риска СД2 среди азиатских и европейских, но не африканских популяций [34, 35]. Наше проспективное исследование подтвердило протективный эффект ОНП rs13266634 гена *SLC30A8* относительно СД2 у женщин г. Новосибирска 55 лет и старше.

В нескольких исследованиях сообщалось, что ген рецептора меланокортина-4 (*MC4R*) является одним из причинных генов относительно СД2 [36, 37]. В 2008 г. два GWAS сообщили об ассоциации полиморфизма rs17782313 около гена *MC4R* с ожирением [38, 39]. Впоследствии ассоциация была подтверждена другими GWAS [40, 41]. Полногеномные исследования показали, что ОНП rs17782313 вблизи гена *MC4R* связан с риском ожирения у европейцев и корейцев [38, 42]. Поскольку ожирение связано с повышенным риском СД2, во многих исследованиях изучалась связь между полиморфизмом в районе гена *MC4R* и риском СД2 в различных этнических группах с противоречивыми результатами [43–45]. Так, rs17782313 показал связь с диабетом в нескольких исследованиях «случай-контроль» [46–48]. Обширный метаанализ, включающий 123 373 человека, подтвердил независимую от ИМТ значимую связь полиморфизма rs17782313 вблизи гена *MC4R* с риском СД2 в исследуемой популяции, состоящей из европейцев и азиатов [46].

Клиническая значимость результатов

Результаты ассоциации с СД2 ОНП, выявленных как вероятные маркеры СД2, уникальны относительно популяции г. Новосибирска, а также впервые проанализиро-

вана возможность включения изучаемых полиморфизмов генов в модель шкалы риска данного заболевания. Таким образом, полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* подтвердил вклад в развитие СД2 и может быть включен в рискметр СД2.

Направления дальнейших исследований

Необходимы дальнейшие исследования для изучения тонких механизмов связи гена *MC4R* с ожирением и СД2. В нашем исследовании полиморфизм rs17782313 вблизи гена *MC4R* не подтвердил свою ассоциацию с СД2 в исследуемой выборке жителей г. Новосибирска, в том числе при разделении групп по полу и возрасту. Однако была найдена ассоциация rs17782313 с ИМТ, что соответствует вышеупомянутым литературным данным.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полиморфизм rs13266634 гена *SLC30A8* подтвердил свою ассоциацию с прогнозом развития СД2 и может рассматриваться в качестве кандидата на внесение в генетический рискметр СД2. Разработаны варианты шкал риска для оценки прогноза развития СД2 у мужчин и женщин в возрасте 45–69 лет в течение 10 лет наблюдения. Ассоциация с прогнозом развития СД2 полиморфизма rs17782313 гена *MC4R* не обнаружена.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Проект HAPIEE поддержан грантами WT 064947/Z/01/Z; 081081/Z/06/Z; NIA, USA (1R01 AG23522). Настоящее исследование выполнено в рамках бюджетной темы по Государственному заданию № AAAA-A17-117112850280-2.

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

Участие авторов. Мельникова Е.С. — сбор клинического материала, выполнение молекулярно-генетических исследований, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи, статистическая обработка результатов, анализ данных; Максимов В.Н. — концепция и дизайн исследования, анализ данных, предоставление реагентов/материалов/инструментов для анализа, редактирование статьи; Иванова А.А. — рецензирование черновика статьи, проверка критически значимого содержания; Рымар О.Д. — проверка критически значимого содержания, утверждение рукописи для публикации; Мустафина С.В. — проверка критически значимого содержания, утверждение рукописи для публикации; Щербакова Л.В. — статистическая обработка популяционного исследования, утверждение рукописи для публикации; Бобак М. — концепция базового проекта, проверка критически важного содержания, утверждение рукописи для публикации; Малютина С.К. — координация популяционного обследования, проверка критически значимого содержания, утверждение рукописи для публикации; Воевода М.И. — рассмотрение и одобрение проекта 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.

Благодарности. Авторы выражают глубокую признательность академику Юрию Петровичу Никитину за предоставленную возможность сформировать группы на материале когорты HAPIEE; а также статистику Л.В. Щербаковой и Е.Г. Вережкину за подготовку баз данных.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. IDF Diabetes Atlas, 10th edition, 2021.
2. Дедов И.И., Шестакова О.К., Викулова А.В. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova AV. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
3. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes—2013. *Diabetes Care*. 2013;36(1):S11-S66. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-S011>.
4. Stančáková A., Laakso M. Genetics of type 2 diabetes. *Endocrine Development*. 2016;31:203-220. doi: <https://doi.org/10.1159/000439418>
5. Sikhayeva N, Iskakova A, Saigi-Morgui N, et al. Association between 28 single nucleotide polymorphisms and type 2 diabetes mellitus in the Kazakh population: a case-control study. *BMC medical genetics*. 2017;18(1):76. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-017-0443-2>
6. Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // *Сахарный диабет*. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
7. Мустафина С.В., Симонова Г.И., Рымар О.Д. Сравнительная характеристика шкал риска сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №3. — С. 17-22. [Mustafina SV, Simonova GI, Rymar OD. Comparative characteristics of diabetes risk scores. *Diabetes Mellitus*. 2014;17(3):17-22. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014317-22>
8. Gray LJ, Taub NA, Khunti K, et al. The Leicester Risk Assessment score for detecting undiagnosed Type 2 diabetes and impaired glucose regulation for use in a multiethnic UK setting. *Diabet Med*. 2010;27(8):887-895. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2010.03037.x>
9. Wang J, Stančáková A, Kuusisto J, Laakso M. Identification of Undiagnosed Type 2 Diabetic Individuals by the Finnish Diabetes Risk Score and Biochemical and Genetic Markers: A Population-Based Study of 7232 Finnish Men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(8):3858-3862. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2010-0012>
10. Hippisley-Cox J, Coupland C, Robson J, Sheikh A, Brindle P. Predicting risk of type 2 diabetes in England and Wales: prospective derivation and validation of QDScore. *BMJ*. 2009;338(mar17 2):b880. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.b880>
11. Schwarz P, Li J, Lindstrom J, Tuomilehto J. Tools for Predicting the Risk of Type 2 Diabetes in Daily Practice. *Horm Metab Res*. 2009;41(02):86-97. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0028-1087203>
12. 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>
13. Mustafina SV, Rymar OD, Shcherbakova LV, et al. The Risk of Type 2 Diabetes Mellitus in a Russian Population Cohort According to Data from the HAPIEE Project. *J Pers Med*. 2021;11(2):119. doi: <https://doi.org/10.3390/jpm11020119>
14. Шестакова М.В., Колбин А.С., Галстян Г.Р., и др. «ДИАРИСК» — первый отечественный калькулятор риска предиабета и сахарного диабета 2 типа // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №5. — С. 404-411. [Shestakova MV, Kolbin AS, Galstyan GR, et al. «DIARISK»-the first national prediabetes and diabetes mellitus type 2 risk calculator. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(5):404-411 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12570>
15. Janssens ACJW, Moonesinghe R, Yang Q, et al. The impact of genotype frequencies on the clinical validity of genomic profiling for predicting common chronic diseases. *Genet Med*. 2007;9(8):528-535. doi: <https://doi.org/10.1097/GIM.0b013e31812eece0>
16. Mühlenbruch K, Jeppesen C, Joost H-G, et al. The Value of Genetic Information for Diabetes Risk Prediction — Differences According to Sex, Age, Family History and Obesity. *PLoS One*. 2013;8(5):e64307. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064307>
17. Goto A, Noda M, Goto M, et al. Predictive performance of a genetic risk score using 11 susceptibility alleles for the incidence of Type 2 diabetes in a general Japanese population: a nested case-control study. *Diabet Med*. 2018;35(5):602-611. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13602>
18. Lin X, Song K, Lim N, et al. Risk prediction of prevalent diabetes in a Swiss population using a weighted genetic score — the CoLaus Study. *Diabetologia*. 2009;52(4):600-608. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-1254-y>
19. Meigs JB, Shrader P, Sullivan LM, et al. Genotype Score in Addition to Common Risk Factors for Prediction of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2208-2219. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804742>
20. Lyssenko V, Jonsson A, Almgren P, et al. Clinical Risk Factors, DNA Variants, and the Development of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;359(21):2220-2232. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0801869>
21. Мельникова Е.С., Рымар О.Д., Иванова А.А., и др. Ассоциация полиморфизмов генов TCF7L2, FAPB2, KCNQ1, ADIPOQ с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа // *Терапевтический Архив*. — 2020. — Т. 92. — №10. — С. 40-47. [Melnikova ES, Rymar OD, Ivanova AA, et al. Association of polymorphisms of genes SLC30A8 and MC4R with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Therapeutic Archive*. 2020;92(10):40-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2020.10.000393>
22. Peasey A, Bobak M, Kubinova R, et al. Determinants of cardiovascular disease and other non-communicable diseases in Central and Eastern Europe: Rationale and design of the HAPIEE study. *BMC Public Health*. 2006;6(1):255. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-6-255>
23. World Health Organization. Screening for Type 2 Diabetes Report of a World Health Organization and International Diabetes Federation meeting. Department of Noncommunicable Disease Management: Geneva; 2003.
24. Scott LJ, Mohlke KL, Bonnycastle LL, et al. A Genome-Wide Association Study of Type 2 Diabetes in Finns Detects Multiple Susceptibility Variants. *Science* (80-). 2007;316(5829):1341-1345. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1142382>
25. Horikawa Y, Miyake K, Yasuda K, et al. Replication of Genome-Wide Association Studies of Type 2 Diabetes Susceptibility in Japan. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(8):3136-3141. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2008-0452>
26. Ng MCY, Park KS, Oh B, et al. Implication of Genetic Variants Near TCF7L2, SLC30A8, HHEX, CDKAL1, CDKN2A/B, IGF2BP2, and FTO in Type 2 Diabetes and Obesity in 6,719 Asians. *Diabetes*. 2008;57(8):2226-2233. doi: <https://doi.org/10.2337/db07-1583>
27. Никитин А.Г., Бровкин А.Н., Лаврикова Е.Ю., и др. Ассоциация полиморфных маркеров генов FTO, KCNJ11, SLC30A8 и CDKN28 с сахарным диабетом типа 2 // Молекулярная биология. — 2015. — Т. 49. — №1. — С. 119. [Nikitin AG, Brovkin AN, Lavrikova EY, et al. Association of FTO, KCNJ11, SLC30A8 and CDKN28 polymorphisms with type 2 diabetes mellitus. *Molecular biology*. 2015;49(1):119. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.7868/S0026898415010115>
28. Xu J, Wang J, Chen B, et al. SLC30A8 (ZnT8) variations and type 2 diabetes in the Chinese Han population. *Genet Mol Res*. 2012;11(2):1592-1598. doi: <https://doi.org/10.4238/2012.May.24.1>
29. Tan JT, Ng DPK, Nurbaya S, et al. Polymorphisms Identified through Genome-Wide Association Studies and Their Associations with Type 2 Diabetes in Chinese, Malays, and Asian-Indians in Singapore. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010;95(1):390-397. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2009-0688>
30. Waters KM, Stram DO, Hassanein MT, et al. Consistent Association of Type 2 Diabetes Risk Variants Found in Europeans in Diverse Racial and Ethnic Groups. *PLoS Genet*. 2010;6(8):e1001078. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1001078>
31. Kifagi C, Makni K, Boudawara M, et al. Association of Genetic Variations in TCF7L2, SLC30A8, HHEX, LOC387761, and EXT2 with Type 2 Diabetes Mellitus in Tunisia. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2011;15(6):399-405. doi: <https://doi.org/10.1089/gtmb.2010.0199>

32. Dong F, Zhang B, Zheng S, et al. Association Between SLC30A8 rs13266634 Polymorphism and Risk of T2DM and IGR in Chinese Population: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9(6):399-405. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00564>
33. Sarkar P, Bhowmick A, Baruah M, et al. Determination of individual type 2 diabetes risk profile in the North East Indian population & its association with anthropometric parameters. *Indian J Med Res*. 2019;150(4):390. doi: https://doi.org/10.4103/ijmr.IJMR_888_17
34. Chen B. Association between SLC30A8 rs13266634 Polymorphism and Type 2 Diabetes Risk: A Meta-Analysis. *Med Sci Monit*. 2015;21(4):2178-2189. doi: <https://doi.org/10.12659/MSM.894052>
35. Drake I, Hindy G, Ericson U, Orho-Melander M. A prospective study of dietary and supplemental zinc intake and risk of type 2 diabetes depending on genetic variation in SLC30A8. *Genes Nutr*. 2017;12(1):30. doi: <https://doi.org/10.1186/s12263-017-0586-y>
36. Osman W, Tay GK, Alsafar H. Multiple genetic variations confer risks for obesity and type 2 diabetes mellitus in arab descendants from UAE. *Int J Obes*. 2018;42(7):1345-1353. doi: <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0057-6>
37. Qi L, Kraft P, Hunter DJ, Hu FB. The common obesity variant near MC4R gene is associated with higher intakes of total energy and dietary fat, weight change and diabetes risk in women. *Hum Mol Genet*. 2008;17(22):3502-3508. doi: <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn242>
38. Loos RJF, Lindgren CM, Li S, et al. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nat Genet*. 2008;40(6):768-775. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.140>
39. Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, et al. Common genetic variation near MC4R is associated with waist circumference and insulin resistance. *Nat Genet*. 2008;40(6):716-718. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.156>
40. Chambers JC, Elliott P, Zabaneh D, et al. Six new loci associated with body mass index highlight a neuronal influence on body weight regulation. *Nat Genet*. 2009;41(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.287>
41. Thorleifsson G, Walters GB, Gudbjartsson DF, et al. Genome-wide association yields new sequence variants at seven loci that associate with measures of obesity. *Nat Genet*. 2009;41(1):18-24. doi: <https://doi.org/10.1038/ng.274>
42. Sull JW, Lee M, Jee SH. Replication of genetic effects of MC4R polymorphisms on body mass index in a Korean population. *Endocrine*. 2013;44(3):675-679. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-013-9909-y>
43. Huang W, Sun Y, Sun J. Combined effects of FTO rs9939609 and MC4R rs17782313 on obesity and BMI in Chinese Han populations. *Endocrine*. 2011;39(1):69-74. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-010-9413-6>
44. Takeuchi F, Yamamoto K, Katsuya T, et al. Association of genetic variants for susceptibility to obesity with type 2 diabetes in Japanese individuals. *Diabetologia*. 2011;54(6):1350-1359. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-011-2086-8>
45. Janipalli CS, Kumar MVK, Vinay DG, et al. Analysis of 32 common susceptibility genetic variants and their combined effect in predicting risk of Type 2 diabetes and related traits in Indians. *Diabet Med*. 2012;29(1):121-127. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03438.x>
46. Xi B, Takeuchi F, Chandak GR, et al. Common polymorphism near the MC4R gene is associated with type 2 diabetes: data from a meta-analysis of 123,373 individuals. *Diabetologia*. 2012;55(10):2660-2666. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2655-5>
47. Koochakpoor G, Hosseini-Esfahani F, Daneshpour MS, et al. Effect of interactions of polymorphisms in the Melanocortin-4 receptor gene with dietary factors on the risk of obesity and Type 2 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. 2016;33(8):1026-1034. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13052>
48. Sull JW, Kim G, Jee SH. Association of MC4R (rs17782313) with diabetes and cardiovascular disease in Korean men and women. *BMC Med Genet*. 2020;21(1):160. doi: <https://doi.org/10.1186/s12881-020-01100-3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Мельникова Елизавета Сергеевна**, аспирант [Elizaveta S. Mel'nikova; MD, PhD student] адрес: Россия, 630089, Новосибирск, ул. Бориса Богаткова, д. 175/1 [address: 175/1, Borisa Bogatkova str., 630089 Novosibirsk, Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9033-1588>; Scopus Author ID: 57221300480; eLibrary SPIN: 3319-8546 e-mail: jarinaleksi@list.ru

Максимов Владимир Николаевич, д.м.н., профессор [Vladimir N. Maksimov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7165-4496>; Researcher ID: H-7676-2012; Scopus Author ID: 7202540327; eLibrary SPIN: 9953-7867; e-mail: medik11@mail.ru

Иванова Анастасия Андреевна, к.м.н. [Anastasiia A. Ivanova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9460-6294>; Researcher ID: O-2341-2017; Scopus Author ID: 57189646609; eLibrary SPIN: 2299-0463; e-mail: ivanova_a_a@mail.ru

Рымар Оксана Дмитриевна, д.м.н. [Oksana D. Rymar, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4095-0169>; Scopus Author ID: 24339174300; eLibrary SPIN: 8345-9365; e-mail: orymar23@gmail.com

Мустафина Светлана Владимировна, д.м.н. [Svetlana V. Mustafina, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4716-876X>; Researcher ID: Q-9286-2017; Scopus Author ID: 24339090600; eLibrary SPIN: 8395-1395; e-mail: svetamustafina@rambler.ru

Щербакова Лилия Валерьевна [Liliya V. Shcherbakova]; ORCID: 0000-0001-9270-9188; eLibrary SPIN: 5849-7040; e-mail: 9584792@mail.ru

Бобак Мартин, д.м.н., профессор [Martin Bobak, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2633-6851>; e-mail: m.bobak@ucl.ac.uk

Малютин Софья Константиновна, д.м.н., профессор [Sofia K. Maliutina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6539-0466>; Scopus Author ID: 57221302312; eLibrary SPIN: 6780-9141; e-mail: smalyutina@hotmail.com

Воевода Михаил Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН [Mihail I. Voevoda, MD, PhD, Professor, academician RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9425-413X>; Researcher ID: N-6713-2015; Scopus Author ID: 57195959148; eLibrary SPIN: 6133-1780; e-mail: mvoevoda@ya.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Мельникова Е.С., Мустафина С.В., Рымар О.Д., Иванова А.А., Щербакова Л.В., Бобак М., Малютин С.К., Воевода М.И., Максимов В.Н. Ассоциация полиморфизмов генов *SLC30A8* и *MC4R* с прогнозом развития сахарного диабета 2-го типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 215-225. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12767>

TO CITE THIS ARTICLE:

Mel'nikova ES, Mustafina SV, Rymar OD, Ivanova AA, Shcherbakova LV, Bobak M, Maljutina SK, Voevoda MI, Maksimov VN. Association of polymorphisms of genes *SLC30A8* and *MC4R* with the prognosis of the development of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):215-225. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12767>

ОЦЕНКА СВЯЗИ МЕЖДУ ПРЕДИАБЕТОМ И НИЗКОЙ МЫШЕЧНОЙ МАССОЙ НА ОСНОВЕ УРОВНЯ КРЕАТИНИНА КРОВИ



© С.И. Ибрагимова^{1*}, Г.О. Нускабаева¹, Ж.Н. Шалхарова¹, К.Ж. Садыкова¹, Г.А. Джунусбекова², М. Оран³

¹Международный казахско-турецкий университет имени Ходжи Ахмеда Ясави, Туркестан, Казахстан

²Казахский медицинский университет непрерывного образования, Алматы, Казахстан

³Университет Намыка Кемала, Текирдаг, Турция

ОБОСНОВАНИЕ. Низкая мышечная масса повышает риск развития сахарного диабета 2 типа (СД2) и предиабета. Питание пациентов является важным фактором в изучении связи между низкой мышечной массой и развитием нарушений углеводного обмена.

ЦЕЛЬ. Оценить связь между предиабетом и низкой мышечной массой на основе уровня сывороточного креатинина с учетом питания пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование включены 551 пациент в возрасте 18–69 лет, не страдающие СД2. Уровень глюкозы определен натощак и после орального глюкозотолерантного теста. Гипергликемия оценена по классификации Всемирной организации здравоохранения. Для оценки фактора питания использован опросник MedDietScore, определяющий приверженность пациентов к средиземноморской диете. С целью оценки отношений шансов (ОШ) и 95% доверительного интервала (ДИ) проведена бинарная логистическая регрессия.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Распространенность предиабета в группе с наименьшим и наибольшим уровнями креатинина крови составила 31,9 и 17,5% соответственно ($p=0,016$). В результате проведенного нескорректированного регрессионного анализа выявлена статистически значимая связь между низким уровнем креатинина и шансами наличия предиабета (ОШ 2,07; 95% ДИ 1,21–3,56), которая сохранялась после коррекции на социально-демографические, антропометрические факторы, уровень стресса и физической активности, а также мышечную силу. После добавления в статистическую модель данных по MedDietScore выявленная связь терялась ($p=0,187$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Низкий сывороточный креатинин увеличивает шансы наличия предиабета независимо от пола, возраста, индекса массы тела, объема бедер, соотношения объема талии к росту, а также физической активности, уровня стресса и мышечной силы. Однако шансы наличия предиабета не различаются у лиц с низким креатинином крови в зависимости от приверженности к средиземноморской диете среди популяции проживающих в Туркестанской области.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: предиабет; предиабетическое состояние; креатинин; мышечная масса; средиземноморская диета

ASSESSMENT OF THE RELATIONSHIP BETWEEN PREDIABETES AND LOW MUSCLE MASS BASED ON BLOOD CREATININE LEVEL

© Sarviniso I. Ibragimova^{1*}, Gulnaz O. Nuskabayeva¹, Zhanat N. Shalkharova¹, Karlygash Zh. Sadykova¹, Gulnara A. Junusbekova², Mustafa Oran³

¹Khoja Akhmet Yassawi International Kazakh-Turkish University, Turkestan, Kazakhstan

²Kazakh Medical University of Continuing Education, Almaty, Kazakhstan

³Namik Kemal University, Tekirdag, Turkey

BACKGROUND: Low muscle mass increases the risk of developing type 2 diabetes mellitus (DM 2) and prediabetes. Nutrition is an important factor in the study of the relationship between low muscle mass and the development of glucose metabolic disorders.

AIM: The present study was conducted to assess the relationship between prediabetes and low muscle mass on the basis of serum creatinine levels, taking into account patient nutrition.

MATERIALS AND METHODS: The study included 551 patients aged 18–69 years without DM 2. The glucose level was determined based on fasting glucose and after an oral glucose tolerance test (OGTT). Hyperglycemia is assessed according to the classification of the World Health Organization. The MedDietScore questionnaire was used to assess the nutritional factor, which determines the adherence of patients to the Mediterranean diet. In order to assess odds ratios (OR) and 95% confidence interval (CI), a binary logistic regression was performed.

RESULTS: The prevalence of prediabetes in the group with the lowest and highest blood creatinine level was 31.9% and 17.5% respectively ($p=0.016$). As a result of the conducted regression analysis, a statistically significant relationship was found between low creatinine levels and the chances of having prediabetes (crude OR 2.07, 95% CI 1.21; 3.56), which persisted after adjusting for socio-demographic, anthropometric factors, stress level and physical activity as well as muscle strength. After adding the data on MedDietScore to the statistical model, the revealed relationship was lost ($p=0.187$).



CONCLUSION: Low serum creatinine increases the chances of the presence of prediabet regardless of gender, age, body weight index, the volume of the hips, the ratio of the volume of the waist to growth, as well as physical activity, the level of stress and muscular power. However, the chances of the presence of prediabet do not differ in persons with low creatinine blood depending on the commitment to the Mediterranean diet among the population of those living in the Turkestan region.

KEYWORDS: *prediabetes; prediabetic condition; creatinine; muscle mass; Mediterranean diet*

ОБОСНОВАНИЕ

Сахарный диабет 2 типа (СД2) является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире. По прогнозам, распространенность СД2 увеличится более чем на 200 млн человек в промежутке между 2013 и 2035 гг. Увеличение затрат на лечение данного дорогостоящего заболевания ложится экономическим бременем как на финансовые расходы государств, так и на самих пациентов. Все это подчеркивает необходимость дальнейшего определения стратегии скрининга факторов риска, а также разработки дополнительных мер по снижению распространенности и смертности от СД2 [1].

Промежуточное состояние между нормогликемией и диабетом, называемое предиабетом, представляет собой повышенный риск развития диабета в будущем. Несмотря на то что лица с предиабетом могут находиться в данном состоянии многие годы, Американская Диабетическая Ассоциация сообщает, что у 70% пациентов в конечном итоге произойдет переход от состояния предиабета в СД2. Таким образом, предиабет является своеобразным сигналом, при появлении которого профилактическими вмешательствами можно будет предотвратить развитие столь грозного заболевания, как СД2 [2].

Общеизвестно, что избыточный вес и ожирение являются ведущими факторами риска развития как СД2, так и предиабета [3]. При этом СД2 представляет собой нарастающую эпидемию в азиатских странах и привлекает особое внимание в связи с началом данного заболевания в более раннем возрасте. Кроме того, отличительной особенностью диабета в азиатских странах является тот факт, что во многих случаях диабет развивается у пациентов с нормальным весом [4]. Исследования показали, что при использовании индекса массы тела (ИМТ) как критерия ожирения у лиц азиатского происхождения ожирение выявляется в меньшей степени. Однако визуализирующие методы исследования показали, что они имеют более высокий процент висцерального жира в организме, чем европейцы, что не учитывается при расчете ИМТ. Наряду с высокими показателями висцерального жира у азиатов был выявлен более низкий процент скелетной мышечной массы, что тоже может быть причиной высокой распространенности диабета без ожирения [5].

Как известно, скелетные мышцы, составляющие 40% общей массы тела, являются органом-мишенью инсулина, выполняя инсулин-опосредованное поглощение глюкозы в плазме в постпрандиальном состоянии [6]. Поскольку мышцы являются основным органом, утилизирующим глюкозу крови, при низкой мышечной массе целевых мест для действия инсулина становится меньше, что приводит к гипергликемии и инсулинорезистентности [7].

Для оценки мышечной массы применялись различные методы исследования. Современные методы клинической оценки мышечной массы включают компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), дейтерированную воду (D_2O) и биоэлектрический импеданс (BIA). При этом отмечено, что эти методы дороги, имеют ограниченную точность (BIA) и могут быть трудны для выполнения в клинических испытаниях с большим размером выборки (КТ, МРТ). Что более важно, ни один из этих методов не измеряет непосредственно массу скелетных мышц, и каждый метод становится менее точным в качестве меры оценки мышечной массы, если изменяется содержание воды в организме [8, 9]. Кроме этого, сложные методы визуализации обычно не доступны в обычной клинической практике, и поэтому для оценки массы мышц необходимы легкодоступные, рентабельные и надежные биомаркеры [8].

ИМТ часто используется для оценки ожирения, однако он не позволяет различить жировую и мышечную массу [10]. В качестве одного из таких маркеров мышечной массы, который лишен вышеперечисленных недостатков, выступает креатинин крови, который является недорогим и повсеместно доступным [8]. Креатинин является эндогенным субстратом, образуемым в результате неферментативного превращения креатина и фосфата креатина, 95% которого находится в мышцах. Он свободно фильтруется клубочком без канальцевой реабсорбции. При стабильной функции почек креатинин обычно вырабатывается организмом с относительно постоянной скоростью в зависимости от абсолютного количества мышечной массы. Существует корреляция между уровнем сывороточного креатинина и мышечной массой, поэтому креатинин используется как маркер для определения массы мышц [8, 11].

Многие исследования показали наличие ассоциации между низким уровнем креатинина, свидетельствующим о низкой мышечной массе, и развитием СД2 [12–14]. Между тем в исследованиях сообщается, что низкая мышечная масса повышает риск развития не только СД2, но и предиабета [14, 15].

Результаты многих исследований показали, что уменьшение мышечной массы может привести к гипергликемии [16], но при этом в работах не учитывается питание пациентов, которое непосредственно связано с массой мышц. Хотя наряду с этим ранее сообщалось, что низкая мышечная масса может быть связана с распространенностью СД2 [14, 15], в литературе имеются ограниченные работы, исследовавшие данную связь с предиабетом. Во многих исследованиях связь между мышечной массой и метаболизмом глюкозы была исследована среди пожилых людей ввиду того, что мышечная масса является низкой у этой возрастной категории пациентов [17], хотя в литературе сообщается о том, что потеря массы мышц уже начинается с 30 лет [18]. Исходя

из этого, целью настоящего исследования является оценка связи между предиабетом и низкой массой скелетных мышц на основании уровня креатинина с учетом питания пациентов.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить связь между низкой мышечной массой, определенной по креатинину крови, и предиабетом, с учетом питания пациентов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование было проведено в поликлинике клиничко-диагностического центра имени Ахмеда Ясави, расположенной в городе Туркестан.

Время исследования. Исследование проведено с августа 2018 г. по март 2020 г.

Исследуемые популяции

Популяция исследования: пациенты в возрасте 18–69 лет, проживающие в Туркестанской области.

Критерии включения: возраст 18–69 лет и наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения: наличие заболеваний почек, СД2, а также возраст старше 69 лет.

Способ формирования выборки из изучаемой популяции

Данное исследование является частью проспективного когортного исследования по изучению предиабета. В исследование включены пациенты, участвовавшие в повторном исследовании. Выборку исследования составили 633 человека, 82 из которых были исключены, и в окончательную выборку для данного исследования вошел 551 участник (рис. 1).



Рисунок 1. Формирование окончательной выборки.

Дизайн исследования

Обсервационное аналитическое одномоментное исследование.

Описание медицинского вмешательства (для интервенционных исследований)

В ходе работы данные об участниках исследования собраны в карту обследования пациента, которая содержала краткую информацию об исследовании, форму письменного добровольного информированного согласия, паспортные, социально-демографические данные, опросники по курению, употреблению алкоголя, физической активности, стрессу. Наряду с этим в карте обследования пациента были отображены дневники питания, анамнез перенесенных заболеваний. Проведены антропометрические, лабораторные исследования, а также определена мышечная сила участников.

В качестве опросника для определения статуса курения использован тест Фагестрема, для оценки употребления алкоголя — опросник AUDIT. Уровень физической активности определен по опроснику IPAQ. По результатам данного опросника пациенты подразделены на три группы — с низкой, умеренной и высокой физической активностью, а также определены метаболическая единица физической активности за неделю (МЕТ/мин/нед) и потраченные килокалории за неделю (ккал/нед). По результатам опросника PSQ для определения уровня стресса среди участников исследования определены лица с низким, умеренным и значительным уровнем стресса.

В ходе антропометрического исследования определены рост, масса тела, по которым рассчитан ИМТ. Рост измерялся ростометром, при котором участники исследования стояли прямо, без верхней одежды и обуви, пятки, ягодицы и плечи соприкасались с вертикальной плоскостью ростомера. Голова пациентов удерживалась в «плоскости Франкфурта»: нижние границы орбит находились в той же горизонтальной плоскости, что и внешнее слуховое пространство. При задержке дыхания на вдохе пластину ростомера опускали до головы пациентов, после чего обследуемый отходил, в результате трех измерений определялся средний показатель роста с точностью до 0,1 см. Измерение массы тела проводилось на электронных весах. После включения дисплея весов для проверки работоспособности, при появлении 0,00 г, просили участников встать на весы. При этом обувь, верхняя одежда, тяжелые предметы в карманах (мобильные телефоны, кошельки и др.) были сняты. Участники исследования стояли в центре весов со свободно опущенными по бокам руками. При этом пациенты смотрели прямо и оставались неподвижными. После трехкратного измерения средний показатель массы тела записывали с точностью до 0,1 кг. По результатам измерения роста и массы тела определялся ИМТ по формуле: вес (кг)/рост в м². Согласно классификации Всемирной организации здравоохранения, ИМТ меньше чем 18,5 кг/м² принимался как дефицит массы тела, показатель 18,5–24,9 кг/м² — как нормальная масса тела, 25,0–29,9 кг/м² — как избыточная масса тела, 30,0–34,9 кг/м² — ожирение I степени, 35,0–39,9 кг/м² — ожирение II степени, более 40,0 кг/м² — ожирение

III степени. Измерение объема талии (ОТ) — проводилось стоя, мягкой сантиметровой лентой с точностью до 0,1 см. Определение ОТ проводилось после нормального выдоха посередине между нижним ребром и верхней частью гребня подвздошной кости. По данным измерения ОТ определяли наличие абдоминального ожирения (АО) по критерию IDF (2005), согласно которому, ОТ больше 94 см у мужчин и 80 см у женщин принимался как АО. Наряду с этим по значениям ОТ и роста рассчитано соотношение ОТ/рост. Измерение объема бедер (ОБ) проводилось сантиметровой лентой, в положении стоя, на максимально выступающей части ягодичной области над большими вертелами, результат определялся с точностью до 0,1 см. По данным ОТ и ОБ рассчитано соотношение ОТ/ОБ.

Измерение мышечной силы проводилось электронным динамометром CAMRYEN101. Для того чтобы исследуемые могли держать ручку динамометра удобно, размер рукоятки каждый раз настраивался. После регулировки динамометра просили пациентов встать, опустить руки вниз и сжать рукоятку динамометра в течение 5с с максимальным усилием, выдыхая при сжатии. Мышечная сила измерялась 3 раза в каждой руке с интервалом в 1 мин. В результате оценки 6 измерений было принято среднее значение в качестве силы мышц.

Питание пациентов оценивалось опросником приверженности к средиземноморской диете (MediterraneanDietScore — MDS). Опросник состоит из 11 шкал, каждая из которых показывает определенную группу продуктов питания и частоту их употребления в месяц с указанием определенного балла. Пациенты заполняли опросник самостоятельно, в зависимости от частоты употребления продуктов питания, которые включены в MDS, отмечался соответствующий балл. Расчет приверженности к средиземноморской диете проводился по 11 шкалам. В зависимости от частоты употребления продуктов питания, рекомендуемых по средиземноморской диете, категории «никогда» присваивался 0 балл, за употребление 1–4 раза в месяц — 1 балл, 5–8 — 2 балла, 9–12 — 3 балла, 13–18 — 4 балла и 5 баллов за >18 раз в месяц. Для нерекомендуемых и рекомендуемых для редкого употребления продуктов питания использовалась противоположная шкала оценки. При этом 0 баллов присваивались за употребление продуктов >18 раз в месяц и 5 баллов — для редкого употребления. Диапазон оценки приверженности к средиземноморской диете составлял от 0 до 55 баллов. Более высокие баллы расценивались как высокая приверженность, низкие баллы указывали на низкую приверженность к средиземноморской диете.

МЕТОДЫ

Лабораторные методы исследования включали определение уровня глюкозы натощак, после 2-часового орального глюкозотолерантного теста (ОГТТ), общего холестерина, триглицеридов, холестерина липопротеидов высокой (ЛПВП), холестерина липопротеидов низкой плотности (ЛПНП), креатинина и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}). Забор крови проводился из локтевой вены после 12-часового голодания. ОГТТ проводился 75 г раствором глюкозы, при котором уровень глюко-

зы в плазме измерялся через 0 и 120 мин. За предиабет принимали значение глюкозы натощак 6,1–6,9 ммоль/л, после ОГТТ — 7,8–11,1 ммоль/л (ВОЗ). Биохимические исследования были определены в биохимическом анализаторе Cobas Integra-400 фирмы Roche (Германия). Перечисленные лабораторные исследования проведены в лаборатории клинко-диагностического центра Международного казахско-турецкого университета имени Ходжи Ахмеда Ясави.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Нормальность распределения количественных данных проверялась описательной статистикой, квантильной диаграммой, гистограммой и с помощью критериев Колмогорова–Смирнова и Шапиро–Уилка. В случае нормального распределения данные представлялись в виде средних значений (M) и стандартного отклонения (SD). При распределении, отличном от нормального, количественные данные представлялись в виде медианы (Me) и межквартильного интервала (Q1; Q3). Сравнение средних трех и более групп при нормальном распределении данных проводилось однофакторным дисперсионным анализом, при распределении, отличном от нормального, критерием Краскела–Уоллиса. Качественные данные оценивались хи-квадратом Пирсона. Связь между креатинином и предиабетом, а также отношение шансов (ОШ) определялась бинарной логистической регрессией. Для определения пороговой точки (cut-off) применялся ROC-анализ. При проверке статистических гипотез критический уровень значимости (p) принимался за 0,05. Статистическая обработка данных была проведена пакетом статистических программ пробной версии SPSS 20 (SPSS Inc, Chicago, IL, USA).

ЭТИЧЕСКАЯ ЭКСПЕРТИЗА

Одобрение на проведение исследования было получено на заседании экспертной комиссии Международного казахско-турецкого университета имени Ходжи Ахмеда Ясави, г. Туркестан (Протокол №2 от 24.10.2018 г.).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В исследовании участвовал 551 пациент, среди которых 397 респондентов были женского пола, 154 — мужского пола. В табл. 1 представлена социально-демографическая характеристика исследуемых. Медиана возраста пациентов составила 50 лет (41; 58). В исследуемой выборке преобладали женщины (72,1%), лица казахской национальности (88,7%), пациенты с высшим/незаконченным высшим образованием (65,0%) а также состоящие в браке (88,4%). Среди пациентов 7,6% курили, 27,4% употребляли алкоголь, 48,6% занимались средним уровнем физической активности, а у 68,4% была выявлена умеренная степень стресса.

Состояние предиабета было выявлено у 166 пациентов, что составило 30,1% в исследуемой выборке. При этом, среди пациентов с предиабетом преобладали респонденты имеющие нарушенную гликемию натощак (НГТ), тогда как нарушенную толерантность к глюкозе (НТГ) и НГН/НТГ встречалась всего у 1,5% и 6,0% случаев

Таблица 1. Социально-демографическая характеристика обследуемых пациентов

Параметры		n=551	%
Пол	мужчины	154	27,9
	женщины	397	72,1
Возраст	Me (Q ₁ ; Q ₃)	50 (41; 58)	
	до 40 лет	125	22,6
	40–49 лет	141	25,6
	50–59 лет	170	30,9
	60–69 лет	115	20,9
Национальность	казахи	489	88,7
	другие	62	11,3
Образование	высшее/незаконченное высшее	358	65,0
	среднее /ниже среднего	193	35,0
Семейное положение	женат/замужем	487	88,4
	не женат/разведен/вдовец	64	11,6
Курение	да	42	7,6
	нет	509	92,4
Употребление алкоголя	да	151	27,4
	нет	400	72,6
Физическая активность	низкая	159	28,9
	умеренная	268	48,6
	высокая	124	22,5
Уровень стресса	низкая	152	27,6
	умеренная	377	68,4
	высокая	22	4,0
Предиабет		166	30,1
НГН		125	22,7
НТГ		8	1,5
НГН/НТГ		33	6,0

Примечание. Me — медиана; Q₁ — первый квартиль; Q₃ — третий квартиль; НГН — нарушенная гликемия натощак; НТГ — нарушенная толерантность к глюкозе; НГН/НТГ — сочетанная нарушенная гликемия натощак и нарушенная толерантность к глюкозе.

соответственно. Клинико-метаболическая характеристика пациентов с нормогликемией и предиабетом представлена в табл. 2.

Доля лиц с нормальным ИМТ среди пациентов с нормогликемией и предиабетом составила 81,1 и 18,9% соответственно. При этом ожирение II степени было самым распространенным у пациентов с предиабетом. Среди антропометрических показателей по ОТ, ОБ, ОТ/ОБ и ОТ/росту у пациентов с предиабетом отмечаются статистически значимо высокие значения по сравнению с лицами с нормогликемией. МЕТ/мин/нед. в группе нормогликемии составил 2076 (1125; 3840), а в группе предиабета — 1680 (960; 2880). По значениям приверженности к средиземноморской диете и силе мышц у лиц с предиабетом наблюдались статистически значимо низкие показатели по сравнению с пациентами в группе нормогликемии.

Среди сравниваемых групп по уровню триглицеридов статистически значимых различий не выявлено

($p=0,335$). Значения общего холестерина, ЛПНП, креатинина были выше в группе предиабета ($p<0,001$, $p=0,002$, $p=0,002$), а по уровню ЛПВП пациенты с предиабетом имели низкий показатель ($p=0,026$).

Таким образом, пациенты с предиабетом имели более высокие показатели ожирения, артериального давления, общего холестерина и ЛПНП. Наряду с этим, по параметрам физической активности, приверженности к MDS, мышечной силе, уровням ЛПВП и сывороточного креатинина у участников с предиабетом выявлены более низкие показатели по сравнению с респондентами в группе нормогликемии.

Социально-демографические характеристики и поведенческие факторы риска пациентов по уровню сывороточного креатинина представлены в табл. 3.

Изучаемые группы по национальности, уровню образования, курению и употреблению алкоголя статистически значимо не различались. По уровню физической активности в группе сывороточного креатинина $<0,7$ мг/дл

Таблица 2. Клинико-метаболическая характеристика пациентов с предиабетом и нормогликемией

Параметры	Нормогликемия n=385	Предиабет n=166	p
ИМТ, кг/м ²	81,1	18,9	p<0,001
до 24,9	71,4	28,6	
25–29,9	62,8	37,2	
30–34,9	53,6	46,4	
35–39,9	66,7	33,3	
40 и выше			
ОТ, см	91 (80; 100)	97 (89; 106)	p<0,001
ОБ, см	102 (97; 111)	108 (102; 115)	p<0,001
ОТ/ОБ	0,87 (0,82; 0,93)	0,89 (0,84; 0,94)	0,003
ОТ/рост	0,56 (0,49; 0,61)	0,61 (0,55; 0,65)	p<0,001
САД, мм рт.ст.	120 (110; 140)	137 (110; 150)	p<0,001
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 90)	85 (78; 90)	p<0,001
Физическая активность	2076 (1125; 3840)	1680 (960; 2880)	0,043
МЕТ/мин/нед	2386 (1407; 4416)	2094 (1248; 4049)	0,178
ккал/нед	70,4	29,6	0,191
низкая	66,8	33,2	
средняя	75,8	24,2	
высокая			
MDS, баллы	26 (20; 33)	22 (18; 30)	p<0,001
Мышечная сила, кг	28 (23,0; 33,0)	24,5 (20,0; 32,0)	p<0,001
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,1 (4,8; 5,4)	6,1 (5,8; 6,3)	p<0,001
Глюкоза после ОГТТ, ммоль/л	5,3 (4,9; 5,8)	5,8 (5,1; 7,4)	p<0,001
HbA _{1c} , %	5,4 (5,1; 5,7)	5,7 (5,4; 6,1)	p<0,001
Общий холестерин, ммоль/л	4,8 (4,4; 5,2)	5,1 (4,6; 5,5)	p<0,001
ЛПНП, ммоль/л	2,8±0,8	3,0±0,7	0,002
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,4)	1,1 (1,1; 1,3)	0,026
Триглицериды, ммоль/л	1,5 (1,1; 2,2)	1,6 (1,3; 2,2)	0,335
Креатинин, мг/дл	0,9 (0,7; 0,9)	0,8 (0,7; 0,9)	0,002

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; MedDietScore — баллы по опроснику приверженности к средиземноморской диете; ОГТТ — оральная глюкозотолерантная проба; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности. Данные представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения (m±SD)/ медианы, межквартильных интервалов (Me, Q₁ — Q₃) или %.

преобладали лица с низкой физической активностью, тогда как в группе с наибольшим уровнем сывороточного креатинина высокая физическая активность была самой распространенной (p<0,001).

Результаты исследования по приверженности к средиземноморской диете показывают, что с увеличением баллов по MDS у пациентов наблюдались более высокие показатели сывороточного креатинина (p<0,001). Аналогичная тенденция отмечается и по силе мышц. Пациенты с низким сывороточным креатинином, свидетельствующим о низкой мышечной массе, имели более низкую силу мышц по сравнению с другими группами (p<0,001).

Таким образом, в категории сывороточного креатинина <0,7 мг/дл преобладали респонденты более старшего возраста, лица женского пола, участники употребляющие алкоголь, меньше занимающиеся физической активностью с низкой мышечной силой и приверженностью к MDS, а также более подверженные стрессу.

В табл. 4 приведены клинико-метаболические показатели пациентов в зависимости от уровня сывороточного креатинина. По значениям ОТ, ОТ/ОБ, АО, САД, ДАД, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), общего холестерина, ЛПНП, ЛПВП и триглицеридов изучаемые группы не различались. По ИМТ отмечается, что пациенты в группе сывороточного креатинина <0,7 мг/дл имели более высокое значение, чем в группе 0,9–0,99 мг/дл (p=0,004). Значение ОБ имело тенденцию к снижению с увеличением уровня сывороточного креатинина (p=0,015). Как по уровню глюкозы, так и по ОГТТ у пациентов в группе сывороточного креатинина <0,7 мг/дл наблюдалось относительно высокое значение глюкозы крови по сравнению с другими группами. Наряду с этим с уменьшением показателей глюкозы крови натощак и после ОГТТ увеличивалось значение сывороточного креатинина (p=0,032, p=0,012 соответственно). Распространенность предиабета в группе сывороточного креатинина <0,7 мг/дл составила 31,9%, тогда как в группе 0,9–0,99 мг/дл и 1,0 мг/дл и выше 13,9%, 17,5% соответственно (0,016).

Таблица 3. Социально-демографические характеристики и поведенческие факторы риска пациентов по уровню сывороточного креатинина

Изучаемые параметры		Уровни креатинина, мг/дл					p
		<0,7 n=136	0,7–0,79 n=97	0,8–0,89 n=89	0,9–0,99 n=106	1,0 и выше n=123	
Пол	мужчины	10,4	16,2	19,5	28,6	25,3	<0,001
	женщины	30,2	18,1	14,9	15,6	21,3	
Возраст	Me, Q ₁ ; Q ₃	52 (43; 58)	53 (41; 59)	50 (39; 57)	46 (39; 54)	50 (40; 60,5)	0,023
	до 40 лет	19,2	15,2	19,2	22,4	24,0	0,004
	40–49 лет	20,6	16,3	14,2	27,0	22,0	
	50–59 лет	32,4	19,4	17,1	16,5	14,7	
	60–69 лет	24,3	19,1	13,9	10,4	32,2	
Национальность	казахи	24,9	17,4	16,8	18,8	22,1	0,775
	другие	22,6	19,4	11,3	22,6	24,2	
Образование	выше/ незаконченное высшее	29,0	17,6	16,6	14,5	22,3	0,219
	среднее/ниже среднего	22,3	17,6	15,9	21,8	22,3	
Курение	не курит	25,9	17,9	15,9	18,5	21,8	0,107
	курит	9,5	14,3	19,0	28,6	28,6	
Употребление алкоголя	не употребляет	26,3	17,5	17,5	17,3	21,5	0,162
	употребляет	24,7	17,6	16,2	19,2	22,3	
Физическая активность	MET/мин/нед.	1646 (960; 2316)	1986 (960; 3840)	2133 (975; 3630)	2250 (1370; 3840)	2244 (1290; 4461)	0,403
	ккал/нед.	1900 (1097; 2847)	2193 (1139; 4408)	2345 (1315; 4186)	2674 (1624; 4800)	2428 (1523; 5244)	<0,001
	низкая	37,1	31,4	5,7	15,1	10,7	<0,001
	средняя	24,6	13,4	20,5	19,0	22,4	
	высокая	8,9	8,9	20,2	25,0	37,1	
Стресс	низкий	23,0	12,5	12,5	21,7	30,3	0,007
	умеренный	25,7	18,6	18,3	18,8	18,6	
	высокий	18,2	36,4	4,5	9,1	31,8	
MDS, баллы	Me, Q ₁ ; Q ₃	18 (17; 20)	22 (19; 24)	23 (20; 29)	29 (26; 32)	35 (33; 37)	<0,001
Мышечная сила, кг	Me, Q ₁ ; Q ₃	24 (20,5; 27,5)	25 (21,0; 34,2)	29 (24,0; 36,0)	29 (25,0; 36,5)	28 (23,0; 34,8)	<0,001

Примечание. MDS — баллы по опроснику приверженности к средиземноморской диете; Me — медиана; Q₁ — первый квартиль, Q₃ — третий квартиль. Данные представлены в виде медианы, межквартильных интервалов (Me, Q₁ — Q₃) или %.

В табл. 5 приведена оценка связи между показателями креатинина и предиабетом. С помощью бинарной логистической регрессии было рассчитано нескорректированное (Модель I) и скорректированное отношение шансов. Нескорректированная модель включала влияние только одного из изучаемых факторов (уровень сывороточного креатинина), а скорректированные модели учитывали совместное влияние нескольких факторов или конфаундеров на изучаемый исход (наличие предиабета).

Модель II была скорректирована по полу, возрасту, ИМТ, ОБ, ОТ/рост, Модель III — по Модели II + стрессу, физической активности и мышечной силе, Модель IV — по Модели III+MDS.

При оценке связи между уровнем сывороточного креатинина и предиабетом, в результате нескорректированного регрессионного анализа (Модель I) была выявлена статистически значимая связь между низким уровнем креатинина и шансами наличия предиабета (ОШ 2,07; ДИ 1,21–3,56; p=0,001), которая сохранялась при коррекции на социально-демографические факторы, антропометрические показатели (Модель II; p=0,001), мышечную силу, уровень стресса и физической активности (Модель III; p=0,015). Однако при коррекции на MDS статистическая значимость терялась (Модель IV; p=0,187), что может свидетельствовать о весомом влиянии фактора питания на развитие предиабета.

Таблица 4. Клинико-метаболические показатели пациентов в зависимости от уровня сывороточного креатинина

Параметры	Уровни креатинина, мг/дл					p
	<0,7	0,7–0,79	0,8–0,89	0,9–0,99	1,0 и выше	
ИМТ, кг/м ²	28,7 (25,5; 33,7)	29,4 (25,7; 33,1)	27,9 (24,2; 32,4)	26,7 (23,4; 30,1)	28,4 (23,3; 32,4)	0,004
ОТ, см	94 (83; 101)	95 (86; 101)	96 (82; 102)	91 (80; 99)	94 (83; 103)	0,326
ОБ, см	106 (99; 113)	106 (99; 115)	104 (99; 114)	102 (96; 109)	104 (98; 112)	0,015
ОТ/ОБ	0,88 (0,8; 0,9)	0,87 (0,8; 0,9)	0,88 (0,8; 0,9)	0,89 (0,8; 0,9)	0,89 (0,8; 0,9)	0,523
ОТ/рост	0,6±0,1	0,6±0,1	0,6±0,1	0,5±0,1	0,6±0,1	0,027
АО, %						
без АО	18,3	17,7	15,9	25,6	22,6	0,066
с АО	27,4	17,6	16,3	16,5	22,2	
САД, мм рт.ст.	120 (110; 140)	125 (110; 140)	120 (110; 140)	118 (110; 140)	120 (110; 140)	0,262
ДАД, мм рт.ст.	80 (70; 90)	80 (70; 90)	80 (70; 90)	80 (70; 90)	80 (70; 90)	0,275
Глюкоза натощак, ммоль/л	5,5 (4,9; 6,2)	5,4 (4,9; 6,2)	5,4 (5,0; 6,0)	5,3 (4,8; 5,8)	5,2 (4,8; 5,8)	0,032
ОГТТ, ммоль/л	5,6 (5,0; 6,2)	5,6 (5,0; 5,9)	5,4 (4,9; 5,9)	5,2 (4,9; 5,7)	5,3 (4,9; 5,8)	0,012
HbA _{1c} , %	5,6 (5,1; 5,8)	5,7 (5,3; 6,1)	5,3 (5,2; 5,7)	5,4 (5,2; 5,8)	5,5 (5,1; 5,7)	0,153
Предиабет						
нет	21,6	16,4	16,1	21,6	24,4	0,016
да	31,9	20,5	16,3	13,9	17,5	
Общий холестерин, ммоль/л	4,9±0,8	4,9±0,6	4,9±0,7	4,9±0,7	4,8±0,8	0,798
ЛПНП, ммоль/л	2,9 (2,4; 3,4)	2,9 (2,5; 3,4)	2,9 (2,4; 3,5)	2,8 (2,4; 3,2)	2,9 (2,3; 3,3)	0,856
ЛПВП, ммоль/л	1,2 (1,1; 1,3)	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	1,3 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,3)	0,103
ТГ, ммоль/л	1,6 (1,1; 2,3)	1,7 (1,2; 2,2)	1,6 (1,1; 2,3)	1,5 (1,1; 2,0)	1,5 (1,0; 2,1)	0,359

Примечание. ИМТ — индекс массы тела; ОТ — окружность талии; ОБ — окружность бедер; АО — абдоминальное ожирение; САД — систолическое артериальное давление; ДАД — диастолическое артериальное давление; ОГТТ — оральная глюкозотолерантная проба; HbA_{1c} — гликированный гемоглобин; ЛПНП — липопротеиды низкой плотности; ЛПВП — липопротеиды высокой плотности. Данные представлены в виде среднего значения, стандартного отклонения (m±SD)/ медианы, межквартильных интервалов (Me, Q₁–Q₃) или %.

Таблица 5. Оценка связи между показателями креатинина и предиабетом

Креатинин	Предиабет, да/нет							
	Модель I	95% ДИ	Модель II	95% ДИ	Модель III	95% ДИ	Модель IV	95% ДИ
	НОШ	p=0,001	сОШ	p=0,001	сОШ	p=0,015	сОШ	p=0,187
1,0 и выше	Reference		Reference		Reference		Reference	
0,9–0,99	0,89	0,48–1,67	1,17	0,61–2,26	0,96	0,51–1,80	1,05	0,51–2,20
0,8–0,89	1,41	0,76–2,61	1,57	0,82–2,99	1,44	0,77–2,68	1,35	0,58–3,18
0,7–0,79	1,75	0,97–3,15	1,89	0,36–1,23	1,65	0,88–3,09	1,64	0,67–4,03
<0,7	2,07	1,21–3,56	2,34	1,31–4,19	1,81	1,01–3,22	1,76	0,64–4,80

Модель I — нескорректированное отношение шансов.

Модель II — скорректированное отношение шансов по полу, возрасту, ИМТ, ОБ, ОТ/рост.

Модель III — скорректированное отношение шансов по Модели II + стрессу, физической активности, мышечной силе.

Модель IV — скорректированное отношение шансов по Модели III + MDS

Примечание. Reference — референтная группа; НОШ — нескорректированное отношение шансов; сОШ — скорректированное отношение шансов.

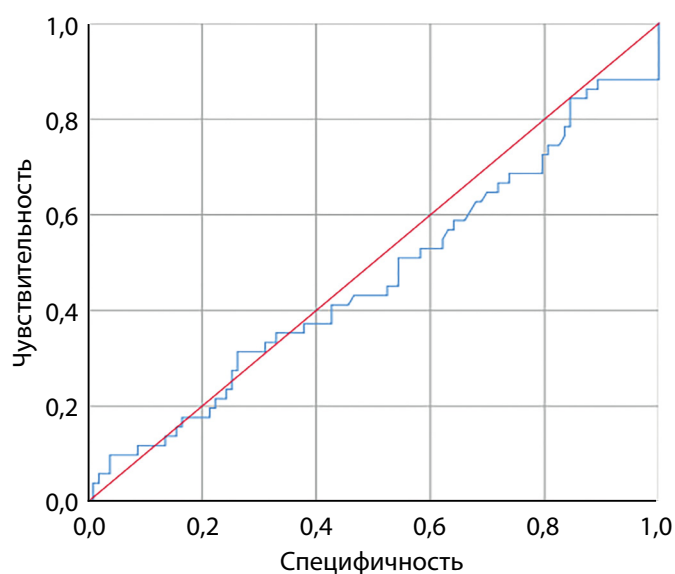


Рисунок 2. ROC-кривая, показывающая предсказательную способность уровня сывороточного креатинина у мужчин для выявления предиабета.

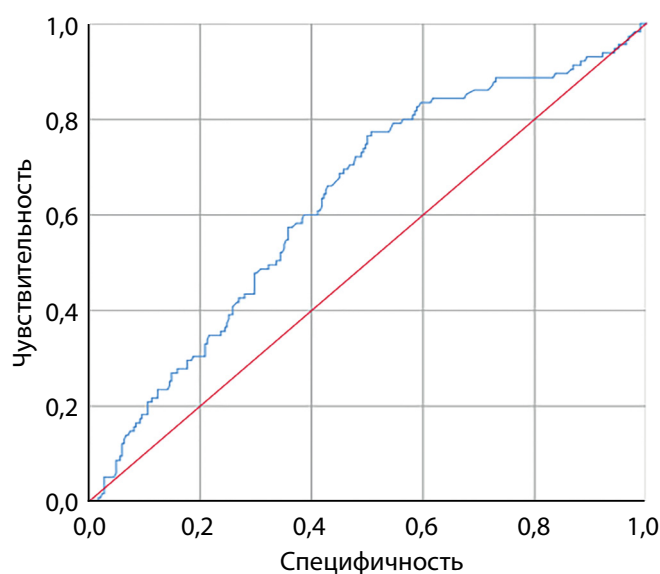


Рисунок 3. ROC-кривая, показывающая предсказательную способность уровня сывороточного креатинина у женщин для выявления предиабета.

С целью определения пороговой точки (cut-off) для креатинина проведен ROC-анализ для мужчин и женщин. ROC-анализ, проведенный для выявления предсказательной способности уровня креатинина в отношении предиабета у мужчин, оказался статистически незначимым, составляя $p=0,505$ с 95% ДИ 0,367–0,567 (рис. 2).

Площадь под ROC-кривой, соответствующая предсказательной способности креатинина в отношении предиабета у женщин, составила $0,631 \pm 0,030$ с 95% ДИ 0,571–0,690 (рис. 3). Полученная модель была статистически значимой ($p < 0,001$). Пороговое значение креатинина в точке cut-off равно 0,77 мг/дл. При значении креатинина, равном или ниже данного значения, прогнозировался высокий риск предиабета. Чувствительность и специфичность модели составили 60 и 62% соответственно.

ОБСУЖДЕНИЕ

Репрезентативность выборок

В данной работе мы изучили связь между низким уровнем креатинина и риском развития предиабета. Результаты проведенного нами исследования показывают увеличение ОШ развития предиабета в 2,07 раза в категории сывороточного креатинина $< 0,7$ мг/дл. Выявленная связь сохранялась в скорректированных моделях после поправки на пол, возраст, ИМТ, ОБ, ОТ/рост, уровень стресса, физической активности и мышечную силу. Наряду с этим мы не нашли ассоциации между данными по приверженности средиземноморской диете и предиабетом у респондентов с низким уровнем сывороточного креатинина. Отсутствие данной связи, вероятно, связано с национальными и генетическими особенностями изучаемой популяции.

По результатам нашего исследования распространенность предиабета в изучаемой выборке составила 30,1%. Аналогичные результаты были получены

в эпидемиологическом исследовании NOMAD, проведенном в Казахстане, где сообщается, что частота встречаемости предиабета составляет 38,2% [19]. В исследовании NATION, выполненном в России, предиабет выявлен у 19,3% пациентов [20]. Сравнение наших данных с вышеприведенными исследованиями может быть затруднено вследствие того, что в этих работах предиабет был диагностирован по уровню гликированного гемоглобина.

Общеизвестно, что предиабет диагностируется на основании наличия одного из состояний — НГН, НТГ или сочетанной НГН/НТГ. Частота встречаемости предиабета, вероятно, варьирует в зависимости от диагностического теста, используемого для выявления предиабета. В нашей работе предиабет диагностировался на основании уровня гликемии натощак и после ОГТТ. При этом большинство участников исследования имели НГН, далее по частоте встречаемости следовала сочетанная НГН/НТГ, а изолированную НТГ имела самая малая часть исследуемых. А. Mohammad и соавт. сообщают, что НГН встречается в 47,9%, а НТГ — 36,8% случаев среди населения Кувейта [21]. В работе L.J. Andes и соавт. показано, что в изучаемой ими популяции НГН, НТГ и сочетанная НГН/НТГ выявлены среди 9,2, 2,8 и 0,7% респондентов [22]. Однако в литературе имеются работы, в которых показатели распространенности НГН, НТГ расходятся с полученными результатами в нашем исследовании. В этих работах показывается преобладание НТГ по сравнению с НГН. Так, в работе W. Aekplakorn и соавт. сообщается о значительном превалировании в изучаемой популяции лиц с НТГ по сравнению с НГН, составляя 18,0 и 7,3% соответственно [23]. Аналогичные результаты показывает исследование, проведенное в Малайзии, где распространенность НГН, НТГ и сочетанной НГН/НТГ составила 3,4, 16,1 и 2,6% среди исследуемой популяции [24]. Таким образом, проведенные исследования показывают, что НГН и НТГ описывают разные

популяции с разными метаболическими нарушениями. Инсулинорезистентность и нарушение функции бета-клеток — основные дефекты, наблюдаемые при СД2, могут быть обнаружены также у лиц с НГН и НТГ. Однако, как показывают клинические исследования, локализация инсулинорезистентности при этих двух состояниях различается. В то время как лица с НТГ имеют выраженную мышечную инсулинорезистентность, пациенты с НГН имеют тяжелую резистентность к инсулину в печени [25]. Следовательно, на уровень глюкозы в плазме натошак в большей степени влияет дисрегуляция глюкозы в печени, чем нарушение метаболизма глюкозы в мышцах. Дисрегуляция обмена глюкозы, обусловленная массой мышц, проявляется в постпрандиальном периоде, так как около 80% поглощения глюкозы после еды обеспечивается мышечной тканью. Таким образом, для изучения взаимосвязи между уровнем креатинина сыворотки крови и нарушением обмена глюкозы более подходящим диагностическим тестом, вероятнее всего, выступает определение уровня глюкозы после ОГТТ [26, 27]. Однако в литературе имеются работы, где данная связь рассматривалась на основании уровня глюкозы натошак.

Сопоставление с другими публикациями

Исследования по изучению корреляции креатинина и гипергликемии в большинстве случаев были проведены среди пациентов, страдающих СД2. Более важным моментом является тот факт, что в исследованиях для диагностики гипергликемии часто использовали только уровень гликемии натошак, который в большей степени связан с обменом глюкозы в печени, нежели в мышцах. Результаты нашей работы показывают, что низкий уровень креатинина повышает риск развития предиабета, ОШ для группы сывороточного креатинина $<0,7$ мг/дл составило 2,07 (95% ДИ 1,21–3,56) по сравнению с референтной группой. С целью определения порогового значения (точка cut-off) сывороточного креатинина, повышающего риск предиабета, был проведен ROC-анализ. В результате данный анализ показал статистически незначимый показатель у мужчин, тогда как у женщин пороговая точка креатинина составила 0,77 мг/дл. Данная пороговая точка предсказывала бы повышение риска развития предиабета у женщин при уровне сывороточного креатинина от 0,77 мг/дл и ниже, однако пороговое значение не показало приемлемого уровня чувствительности и специфичности. Статистическая значимость бинарной логистической регрессии сохранялась в скорректированных моделях после поправки на такие факторы, как пол, возраст, ИМТ, ОБ, ОТ/рост, физическая активность, уровень стресса и мышечная сила. Данный результат показывает, что низкий сывороточный креатинин повышает риск предиабета независимо от влияния перечисленных факторов.

В ранее проведенных исследованиях сообщалось о наличии связи между низким сывороточным креатинином, свидетельствующим о низкой мышечной массе, и развитием предиабета и СД2 [12–14]. В работе J. Hjelmesth и соавт. сообщается, что низкий уровень креатинина является предиктором развития СД2 независимо от пола, возраста, антропометрических

данных, артериального давления и курения [12]. В The Kansai Healthcare Study также сообщается о высоком риске диабета у мужчин имеющих низкий уровень креатинина крови с учетом возраста, ИМТ, курения, употребления алкоголя и физической активности [5]. N. Yoshida и соавт. [15] в своей работе выявили связь между низким уровнем креатинина и развитием НГН. Результаты множественной логистической регрессии были скорректированы с учетом социально-демографических факторов, антропометрических показателей и образа жизни. S. Kashima и соавт. сообщают о том, что низкий уровень сывороточного креатинина позволяет прогнозировать развитие СД2 у обоих полов даже после исключения влияния диабетической и предиабетической клубочковой гиперфильтрации и ИМТ [13]. Аналогичные результаты были получены в The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study, где после поправки на возраст, курение, ИМТ, гипертонию и дислипидемию выявлена связь между низким уровнем креатинина и риском развития диабета [14]. Наряду с этим в литературе имеются работы, получившие противоположные данные. Так, B.A. Larsen и соавт. не находят ассоциацию между мышечной массой и развитием диабета у пациентов с избыточным весом и ожирением [28]. Отсутствие зависимости диабета от низкой массы мышц также подтверждается в исследовании J.L. Kuk и соавт. [29].

До настоящего времени в исследованиях при изучении связи между низкой массой мышц и гипергликемией фактор питания не был изучен. В нашей работе мы не нашли связи между приверженностью средиземноморской диете и риском развития предиабета у лиц с низким уровнем креатинина крови. Связь между предиабетом и сывороточным креатинином исчезла после коррекции на данные по MDS. Исследования сообщают о «миопротективном» воздействии средиземноморской диеты, которая характеризуется более высоким потреблением растительной пищи (фрукты, овощи, бобовые и злаки) и оливкового масла, умеренным потреблением рыбы, яиц, птицы и молочных продуктов, низким потреблением красного мяса и умеренным потреблением красного вина во время еды [30]. Несмотря на то что данная диета традиционно ассоциируется с населением, проживающим вокруг Средиземного моря в регионах оливковых рощ, исследование приверженности к данной диете в популяции вне территории Средиземного моря привлекает внимание многих исследователей. E. Kelaiditi и соавт. отмечают, что высокая приверженность к средиземноморской диете в популяции женщин Северной Европы предотвращает потерю массы мышц [31]. В трех систематических обзорах была проанализирована связь между средиземноморской диетой и старением мышц. Данные работы выявили в значительной степени устойчивые положительные ассоциации с некоторыми исходами, связанными с мышцами, особенно с показателями функционирования мышц, причем эти эффекты наблюдались как среди средиземноморских, так и несредиземноморских популяций [32–34]. Наряду с этим назначение данной диеты пациентам с СД2 сопровождалось снижением уровня гликированного гемоглобина по сравнению с другими диетами. Тем не менее в нашем исследовании связь

между приверженностью к средиземноморской диете и предиабетом у лиц с низким уровнем креатинина не была найдена. В работе M. Falguera и соавт. изучена ассоциация между приверженностью к средиземноморской диете и предиабетом. Авторы тоже сообщают об отсутствии различий у лиц с предиабетом и нормогликемией по приверженности к средиземноморской диете [35]. В другом исследовании соблюдение принципов средиземноморской диеты было обратно пропорционально связано со скоростью ходьбы у пациентов с диабетом, однако корреляция не поддерживалась в скорректированных моделях [36]. Расхождение данных по изучению связи средиземноморской диеты и предиабета, вероятно, связано с вариациями диагностики предиабета, что затрудняет сравнение этих результатов. Кроме того, генетические и этнические особенности изучаемой популяции также могут препятствовать обобщению и сравнению результатов работ. В нашей изучаемой популяции НГН, которая менее связана с мышечной инсулинорезистентностью, была более распространенной по сравнению с НТГ. Данный факт, возможно, является особенностью нашей изучаемой популяции. Мы предполагаем, что отсутствие связи между приверженностью к средиземноморской диете и предиабетом у респондентов с низким сывороточным креатинином обусловлено малым количеством лиц с НТГ, которая патогенетически характеризуется нарушением обмена глюкозы в мышцах. Вместе с тем, несмотря на то, что средиземноморская диета характеризуется как миопротективная, она богата в основном продуктами растительного происхождения. В литературе имеются работы, которые сообщают о том, что белки животного происхождения играют большую роль в защите мышечной массы. При этом связь между растительными белками и массой мышц не была установлена [37]. Таким образом, существуют противоречия в изучении связи питания и мышечной массы, что требует проведения дальнейших исследований для восполнения пробела в этом направлении.

Клиническая значимость результатов

К основным достоинствам нашего исследования относится коррекция на такие факторы, как уровень физической активности, сила мышц, а также питание пациентов при изучении связи между низким уровнем креатинина и предиабетом. Наряду с этим, необходимо отметить, что для диагностики предиабета мы определили не только уровень глюкозы натощак, но и глюкозу после ОГТТ, который показывает способность мышц утилизировать глюкозу из крови.

Ограничения исследования

Наше исследование имеет свои недостатки, к которым можно отнести поперечный дизайн исследования, что не позволяет сделать причинно-следственные выводы. В исследуемой нами популяции преобладали респонденты с НГН, которая менее связана с мышечной массой, что, вероятно, повлияло на результаты нашего исследования. Кроме этого, мы не рассмотрели уровень инсулина, который мог бы выступить в качестве вмешивающегося фактора, что должно быть учтено в последующих исследованиях.

Направления дальнейших исследований

Существенный научный и практический интерес могут представлять последующие исследования, направленные на выявление причинно-следственных связей между креатинином и предиабетом. Необходимо проведение продольных исследований у лиц с НГН и НТГ в отдельных группах с учетом всевозможных конфаундинг-факторов, связанных с мышечной массой и гипергликемией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патофизиологии, эпидемиологии и риска развития предиабета привлекает внимание мирового научного сообщества, что подтверждается увеличивающимся количеством научных исследований в крупных базах данных. Представленное исследование изучило связь низкого уровня сывороточного креатинина и риска предиабета. Низкий уровень сывороточного креатинина увеличивает риск предиабета независимо от пола, возраста, ИМТ, ОБ, ОТ/рост, а также физической активности, уровня стресса и мышечной силы. Однако данный риск не различается в зависимости от приверженности к средиземноморской диете среди популяции проживающих в Туркестанской области. Мы предполагаем, что данный результат связан с тем, что среди нашей популяции НГН, которая менее связана с мышечной инсулинорезистентностью, более распространена по сравнению с НТГ. Тем не менее мы не исключаем роль особенности питания в развитии предиабета, что следует дополнительно изучить в будущих исследованиях, контролируя при этом важные факторы, влияющие на связь сывороточного креатинина и развитие предиабета. Наряду с этим широкое распространение предиабета требует акцентирования внимания на своевременном выявлении категории пациентов, имеющих НГН, НТГ или сочетанную НГН/НТГ, с целью проведения в полном объеме профилактики СД2.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Ибрагимова С.И. — концепция исследования, сбор и обработка материала, написание текста статьи, анализ данных и интерпретация; Нускабаева Г.О. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста; Шалхарова Ж.Н. — концепция и дизайн исследования; редактирование текста; Садыкова К.Ж. — анализ данных и интерпретация, редактирование текста; Джунусбекова Г.А. — редактирование текста, Мустафа Оран — редактирование 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.

Благодарности. Выражаем признательность администрации клинико-диагностического центра имени Ахмеда Ясави за помощь в организации и проведении исследования.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Jing C, Wang Z, Fu X. Effect of diabetes mellitus on survival in patients with gallbladder Cancer: A systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20(1):1-8. doi: <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07139-y>
- Bullard KMK, Saydah SH, Imperatore G, et al. Secular changes in U.S. prediabetes prevalence defined by hemoglobin A 1c and fasting plasma glucose: National Health and Nutrition Examination Surveys, 1999-2010. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2286-2293. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2563>
- Al-Goblan AS, Al-Alfi MA, Khan MZ. Mechanism linking diabetes mellitus and obesity. *Diabetes, MetabSyndrObes Targets Ther*. 2014;7:587-591. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S67400>
- Rhee E-J. Diabetes in Asians. *Endocrinol Metab*. 2015;30(3):263. doi: <https://doi.org/10.3803/EnM.2015.30.3.263>
- Harita N, Hayashi T, Sata KK, et al. Lower serum creatinine is a new risk factor of type 2 diabetes: The kansai healthcare study. *Diabetes Care*. 2009;32(3):424-426. doi: <https://doi.org/10.2337/dc08-1265>
- Takeuchi M, Imano H, Muraki I, et al. Serum creatinine levels and risk of incident type 2 diabetes mellitus or dysglycemia in middle-aged Japanese men: a retrospective cohort study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2018;6(1):e000492. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2017-000492>
- Kim JA, Hwang SY, Chung HS, et al. Proportion and characteristics of the subjects with low muscle mass and abdominal obesity among the newly diagnosed and drug-naïve type 2 diabetes mellitus patients. *Diabetes Metab J*. 2019;43(1):105-113. doi: <https://doi.org/10.4093/dmj.2018.0036>
- Patel SS, Molnar MZ, Tayek JA, et al. Serum creatinine as a marker of muscle mass in chronic kidney disease: Results of a cross-sectional study and review of literature. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2013;4(1):19-29. doi: <https://doi.org/10.1007/s13539-012-0079-1>
- Clark RV, Walker AC, O'Connor-Semmes RL, et al. Total body skeletal muscle mass: Estimation by creatine (methyl-d3) dilution in humans. *J Appl Physiol*. 2014;116(12):1605-1613. doi: <https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00045.2014>
- Noori N, Kovesdy CP, Bross R, et al. Novel equations to estimate lean body mass in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2011;57(1):130-139. doi: <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.10.003>
- Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Kashani K. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis*. 2016;8(5):E305-E311. doi: <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.03.62>
- Hjeltnesæth J, Røislien J, Nordstrand N, et al. Low serum creatinine is associated with type 2 diabetes in morbidly obese women and men: A cross-sectional study. *BMC Endocr Disord*. 2010;10(1):1-6. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-10-6>
- Kashima S, Inoue K, Matsumoto M, Akimoto K. Low serum creatinine is a type 2 diabetes risk factor in men and women: The Yuport Health Checkup Center cohort study. *Diabetes Metab*. 2017;43(5):460-464. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabet.2017.04.005>
- Hu H, Nakagawa T, Honda T, et al. Low serum creatinine and risk of diabetes: The Japan Epidemiology Collaboration on Occupational Health Study. *J Diabetes Investig*. 2019;10(5):1209-1214. doi: <https://doi.org/10.1111/jdi.13024>
- Yoshida N, Miyake T, Yamamoto S, et al. The serum creatinine level might be associated with the onset of impaired fasting glucose: A community-based longitudinal cohort health checkup study. *Intern Med*. 2019;58(4):505-510. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0760-18>
- Sakai S, Tanimoto K, Imbe A, et al. Decreased β -cell function is associated with reduced skeletal muscle mass in Japanese subjects without diabetes. *PLoS One*. 2016;11(9):1-11. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162603>
- Aleman-Mateo H, Lopez Terros MT, Ramirez C FA, Astiazaran-Garcia H. Association Between Insulin Resistance and Low Relative Appendicular Skeletal Muscle Mass: Evidence From a Cohort Study in Community-Dwelling Older Men and Women Participants. *Journals Gerontol Ser A Biol Sci Med Sci*. 2014;69(7):871-877. doi: <https://doi.org/10.1093/gerona/glt193>
- Moon SS. Low skeletal muscle mass is associated with insulin resistance, diabetes, and metabolic syndrome in the Korean population: The Korea National health and nutrition examination survey (KNHANES) 2009-2010. *Endocr J*. 2014;61(1):61-70. doi: <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ13-0244>
- Токтарова Н.Н., Базарбекова Р.Б., Досанова А.К. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди взрослого населения Казахстана (результаты регистрового национального исследования NOMAD) // Медицина (Алматы). — 2017. — Т. 6. — №180. — С. 43-51. [Toktarova NN, Bazarbekova RB, Dosanova AK. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in adult population of Kazakhstan (results of NOMAD national register study). *Medicine (Almaty)*. 2017;6(180):43-51. (In Russ.)].
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Галстян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. — 2016. — Т. 19. — №2. — С. 104-112. [Dedov II, Shestakova MV, Galstyan GR. The prevalence of type 2 diabetes mellitus in the adult population of Russia (NATION study). *Diabetes Mellitus*. 2016;19(2):104-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2004116-17>
- Mohammad A, Ziyab AH, Mohammad T. Prevalence of prediabetes and undiagnosed diabetes among kuwaiti adults: A cross-sectional study. *Diabetes, MetabSyndrObes Targets Ther*. 2021;14:2167-2176. doi: <https://doi.org/10.2147/DMSO.S296848>
- Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, et al. Prevalence of Prediabetes among Adolescents and Young Adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. 2020;174(2). doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2019.4498>
- Aekplakorn W, Tantayotai V, Numsangkul S, et al. Detecting Prediabetes and Diabetes: Agreement between Fasting Plasma Glucose and Oral Glucose Tolerance Test in Thai Adults. *J Diabetes Res*. 2015;2015:1-7. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/396505>
- Mustafa N, Kamarudin NA, Ismail AA, et al. Prevalence of abnormal glucose tolerance and risk factors in urban and rural Malaysia. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1362-1364. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-0005>
- Hostalek U. Global epidemiology of prediabetes — present and future perspectives. *ClinDiabetesEndocrinol*. 2019;5(1):1-5. doi: <https://doi.org/10.1186/s40842-019-0080-0>
- Sharabi K, Tavares CDJ, Rines AK, Puigserver P. Molecular pathophysiology of hepatic glucose production. *Mol Aspects Med*. 2015;46:21-33. doi: <https://doi.org/10.1016/j.mam.2015.09.003>
- Yoshida N, Miyake T, Yamamoto S, et al. The serum creatinine level might be associated with the onset of impaired fasting glucose: A community-based longitudinal cohort health checkup study. *Intern Med*. 2019;58(4):505-510. doi: <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.0760-18>
- Larsen BA, Wassel CL, Kritchevsky SB, et al. Association of muscle mass, area, and strength with incident diabetes in older adults: The Health ABC Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101(4):1847-1855. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2015-3643>
- Kuk JL, Kilpatrick K, Davidson LE, et al. Whole-body skeletal muscle mass is not related to glucose tolerance or insulin sensitivity in overweight and obese men and women. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2008;33(4):769-774. doi: <https://doi.org/10.1139/H08-060>
- Granic A, Sayer AA, Robinson SM. Dietary patterns, skeletal muscle health, and sarcopenia in older adults. *Nutrients*. 2019;11(4):1-29. doi: <https://doi.org/10.3390/nu11040745>
- Kelaiditi E, Jennings A, Steves CJ, et al. Measurements of skeletal muscle mass and power are positively related to a Mediterranean dietary pattern in women. *Osteoporos Int*. 2016;27(11):3251-3260. doi: <https://doi.org/10.1007/s00198-016-3665-9>
- Bloom I, Shand C, Cooper C, et al. Diet quality and sarcopenia in older adults: A systematic review. *Nutrients*. 2018;10(3):1-28. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10030308>
- Silva R, Pizato N, da Mata F, et al. Mediterranean Diet and Musculoskeletal-Functional Outcomes in Community-Dwelling Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Nutr Heal Aging*. 2018;22(6):655-663. doi: <https://doi.org/10.1007/s12603-017-0993-1>
- Craig JV, Bunn DK, Hayhoe RP, et al. Relationship between the Mediterranean dietary pattern and musculoskeletal health in children, adolescents, and adults: Systematic review and evidence map. *Nutr Rev*. 2017;75(10):830-857. doi: <https://doi.org/10.1093/nutrit/nux042>

35. Falguera M, Castelblanco E, Rojo-López MI, et al. Mediterranean diet and healthy eating in subjects with prediabetes from the mollerussa prospective observational cohort study. *Nutrients*. 2021;13(1):1-10. doi: <https://doi.org/10.3390/nu13010252>
36. Buchanan A, Villani A. Association of Adherence to a Mediterranean Diet with Excess Body Mass, Muscle Strength and Physical Performance in Overweight or Obese Adults with or without Type 2 Diabetes: Two Cross-Sectional Studies. *Healthcare*. 2021;9(10):1255. doi: <https://doi.org/10.3390/healthcare9101255>
37. Alexandrov NV, Eelderink C, Singh-Povel CM, et al. Dietary protein sources and muscle mass over the life course: The lifelines cohort study. *Nutrients*. 2018;10(10):1-17. doi: <https://doi.org/10.3390/nu10101471>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Ибрагимова Сарвинисо Исламовна**, докторант [Sarviniso I. Ibragimova, PhD, student]; адрес: Казахстан, 161200-161205, Туркестан, улица Едиге батыра, д. 51 [address: 51, Edigebatyr street, 161200-161205, Turkistan, Kazakhstan]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2295-672X>; e-mail: sarvinisso.ibragimova@ayu.edu.kz

Нускабаева Гульназ Оразбековна, к.м.н., доцент [Gulnaz O. Nuskabayeva, MD, PhD, associate professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2139-3221>; e-mail: nuskabayeva.gulnaz@ayu.edu.kz

Шалхарова Жанат Нагметовна, д.м.н., профессор [Zhanat N. Shalkharova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0069-3073>; e-mail: zhanat.shalkharova@ayu.edu.kz

Садыкова Карлыгаш Жарылкасыновна, PhD [Karlygash Zh. Sadykova, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8623-2539>; e-mail: karlygash.sadykova@ayu.edu.kz

Джунусбекова Гульнара Алдешовна, д.м.н., ассоциированный профессор [Gulnara A. Junusbekova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7452-5625>; e-mail: gulnara_1010@mail.ru

Мустафа Оран, доцент, доктор [Mustafa Oran, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6949-3585>; e-mail: moran@nku.edu.tr

ЦИТИРОВАТЬ:

Ибрагимова С.И., Нускабаева Г.О., Шалхарова Ж.Н., Садыкова К.Ж., Джунусбекова Г.А., Оран М. Оценка связи между предиабетом и низкой мышечной массой на основе уровня креатинина крови // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 226-238. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12745>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ibragimova SI, Nuskabayeva GO, Shalkharova ZN, Sadykova KZ, Junusbekova GA, Oran M. Assessment of the relationship between prediabetes and low skeletal mass based on blood creatinine level. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):226-238. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12745>

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 1 ТИПА



© М.Р. Рагимов*, Т.В. Никонова, Д.М. Бабаева, В.П. Владимирова, М.В. Шестакова

Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

ОБОСНОВАНИЕ. Наблюдения за изменениями объема и размеров поджелудочной железы (ПЖ) имеют давнюю историю, однако результаты исследований до сих пор не однозначны, не ясны конкретные причины данных изменений, а также их последствия. По некоторым данным, снижение объема ПЖ (ОПЖ) составляет 35–45% в популяции пациентов с длительным анамнезом сахарного диабета 1-го типа (СД1) и около 20–25% в течение первого года заболевания. Интересно, что при СД1 в 20–45% случаев отмечается развитие экзокринной недостаточности ПЖ, одним из проявлений которой является атрофия ПЖ, приводящая к снижению ОПЖ.

ЦЕЛЬ. Оценить объемы и размеры ПЖ, а также факторы, способные влиять на их изменение.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. В исследование были включены 78 пациентов с СД1, группу контроля составили 23 человека без ранее выявленных нарушений углеводного обмена, сопоставимые по возрасту и антропометрическим показателям с исследуемой группой.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Объем и размеры ПЖ были статистически значимо меньше у пациентов с СД1, чем в контрольной группе. Кроме того, доказано влияние длительности СД1 и возраста дебюта заболевания на данные показатели.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Объем и размеры ПЖ у пациентов с СД1 меньше, чем у здоровых лиц. Необходимо изучение влияния этих изменений на функцию ПЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; объем и размеры поджелудочной железы; экзокринная недостаточность поджелудочной железы

STRUCTURAL FEATURES OF THE PANCREAS IN PATIENTS WITH TYPE 1 DIABETES MELLITUS

© Magomedkerim R. Ragimov, Tatiana V. Nikonova, Diana M. Babaeva, Victoria P. Vladimirova, Marina V. Shestakova

Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

BACKGROUND: Observation of changes in the volume and size of the pancreas has a long history, however, the results of studies are still not unambiguous, the specific causes of changes in pancreatic volume, as well as their consequences, are not clear. According to some data, the decrease of pancreas volume in life expectancy is 35–45% in the population of patients with a long history of type 1 diabetes, and about 20–25% during the first year of the disease. Interestingly, in T1D in 20–45% of cases, the development of exocrine pancreatic insufficiency is noted, one of the manifestations of which is pancreatic atrophy, leading to a decrease in life expectancy.

AIM: Assess the volume and size of the pancreas, as well as factors that can influence on their changes.

MATERIALS AND METHODS: The study included 78 patients with type 1 diabetes mellitus, the control group consisted of 23 people without previously identified disorders of carbohydrate metabolism, comparable in age and anthropometric parameters with the study group.

RESULTS: The volume and dimensions of the pancreas were statistically significantly less in patients with T1D than in the control group. In addition, the influence of the duration of T1D and the age of onset of the disease on these indicators has been proven.

CONCLUSION: The volume and size of the pancreas in patients with T1D is less than in healthy individuals. It is necessary to study the effect of these changes on the function of the pancreas.

KEYWORDS: type 1 diabetes; pancreatic volume and size; exocrine pancreatic insufficiency

Наблюдения за изменениями размера и объема поджелудочной железы (ПЖ) пациентов с сахарным диабетом (СД) имеют давнюю историю. Еще более 100 лет назад исследования показали снижение веса ПЖ у 25 из 90 пациентов с СД [1]. Однако результаты исследований до сих пор не однозначны, не ясны конкретные причины изменений объема ПЖ (ОПЖ), а также их последствия. Поскольку островки Лангерганса составляют только 1–2% всей ПЖ,

снижение объема происходит, вероятно, из-за значительной потери именно экзокринной ткани органа.

Помимо непосредственного исследования аутопсийного материала ПЖ, ОПЖ изучался посредством множества неинвазивных методов визуализации — ультразвукового исследования (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) у взрослых и детей.

В ряде исследований выявлено, что у пациентов с длительным течением СД 1 типа (СД1) ОПЖ меньше, чем у контрольных субъектов и пациентов с СД 2 типа (СД2) [2–5]. По некоторым данным, снижение ОПЖ составляет 35–45% в популяции пациентов с длительным анамнезом СД1 и около 20–25% в течение первого года заболевания [2–5].

Как показали некоторые исследования, ПЖ меньше у лиц с СД1, так как в ней снижено количество ацинарных клеток. При этом размеры ацинарных клеток остаются неизменными. В данном исследовании обнаружили, что размер ПЖ не менялся в зависимости от продолжительности заболевания [6].

Интересно, что при СД1 в 20–45% случаев отмечается развитие экзокринной недостаточности ПЖ, одним из проявлений которой является атрофия ПЖ, приводящая к снижению ОПЖ [4, 5].

Таким образом, результаты работ по определению размеров и ОПЖ при СД1 с различной длительностью заболевания немногочисленны и противоречивы.

ЦЕЛЬ

Изучить размеры и ОПЖ у пациентов с СД1 с различной длительностью заболевания и возрастом дебюта.

МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Проведено обсервационное одноцентровое одномоментное сравнительное нерандомизированное исследование.

Критерии соответствия

Критерии включения и исключения для СД1.

Критерии включения:

1. СД1;
2. возраст от 18 до 65 лет;
3. индекс массы тела (ИМТ) от 18,0 до 29,9 кг/м².

Критерии исключения:

1. тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ;
2. онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
3. период беременности и лактации.

Критерии включения и исключения для контрольной группы.

Критерии включения:

1. отсутствие ранее известных нарушений углеводного обмена;
2. возраст от 18 до 65 лет;
3. ИМТ от 18,0 до 29,9 кг/м².

Критерии исключения:

1. тяжелая печеночная недостаточность или наличие воспалительных заболеваний ПЖ;
2. онкологические заболевания печени и ПЖ в анамнезе;
3. период беременности и лактации;
4. уровни антител (АТ) к компонентам β-клеток (глутаматдекарбоксилазе (GADA), тирозинфосфатазе (IA-2A), транспортеру цинка T8 (ZnT8A)) выше значений референсного интервала (более 10 Ед/мл);
5. гликированный гемоглобин более 5,7% (HbA_{1c}).

УСЛОВИЯ ПРОВЕДЕНИЯ

Исследование пациентов, соответствующих критериям включения и подписавших информированное согласие, проводилось на базе отделения «Референс-центра обучения» Института диабета ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России.

ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проведено в период с 11.2018 по 02.2020 гг.

ОПИСАНИЕ МЕДИЦИНСКОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

Размеры ОПЖ определялись посредством проведения МРТ (натощак). За сутки до проведения исследования рекомендовалось ограничение в рационе блюд, богатых клетчаткой, а также потребление газированных напитков. Всем пациентам из контрольной группы (КГ) проведен забор крови из периферической вены для проведения иммунологического исследования, включавшего определение АТ к GADA, IA-2A, ZnT8A, а также определяли уровень HbA_{1c} на этапе включения или исключения из исследования. У всех лиц из КГ уровень АТ к компонентам островковых клеток был в рамках референсного интервала, а уровень HbA_{1c} не превышал 5,7%.

ОСНОВНОЙ ИСХОД ИССЛЕДОВАНИЯ

Отмечены более низкие показатели объема и размеров ПЖ при СД1 в сравнении с КГ.

ДОПОЛНИТЕЛЬНЫЕ ИСХОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявлена ассоциация длительности СД1 и возраста дебюта заболевания с данными ОПЖ.

АНАЛИЗ В ПОДГРУППАХ

Все обследованные пациенты были разделены на 6 групп исходя из длительности СД1 (от момента установления диагноза: группа 1 — до 1 года, группа 2 — до 5 лет, группа 3 — до 10 лет, группа 4 — до 15 лет, группа 5 — до 20 лет и группа 6 — более 20 лет).

В зависимости от возраста дебюта СД1 пациенты были разделены на 4 группы: группа 1 — 1–10 лет, группа 2 — 11–20, группа 3 — 21–30 и группа 4 — более 30 лет.

Методы регистрации исходов

ОПЖ измерялись посредством МРТ на аппарате General Electric Optima MR450w 1.5 T (General Electric Healthcare, USA) с использованием поверхностной радиочастотной катушки, в трех плоскостях (сагитальной, корональной и аксиальной), с толщиной среза 1,5–4 мм. Для исследования ПЖ используется стандартный МРТ протокол брюшной полости, включающий следующие импульсные последовательности:

- T2-взвешенные изображения (ВИ) в корональной плоскости;
- T2-ВИ, аксиальная плоскость;
- T2-ВИ с подавлением сигнала от жировой ткани, аксиальная плоскость;
- T1-ВИ, аксиальная плоскость;
- магнитно-резонансная холангиопанкреатография с построением 3D-изображений;
- диффузионно-взвешенные изображения с высоким b-фактором (600, 800, 1000) с построением карты измеряемого коэффициента диффузии.

Этическая экспертиза

Все пациенты, которым проводились медицинские манипуляции в рамках исследования, подписали информированные согласия (пациенты или их законные представители).

Проведение исследования было одобрено локальным Этическим комитетом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» МЗ РФ. Заключение ЛЭК №17 от 27.09.2017.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки.

Минимальный размер выборки предварительно не рассчитывался.

Методы статистического анализа данных.

Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием прикладных про-

грамм STATISTICA (StatSoft inc., США, версия 13.0). Распределение количественных данных пациентов представлено в виде медианы (Me) и интерквартильного интервала (Q1; Q3). Распределение качественных признаков описано абсолютными (n) и относительными частотами (%). Сравнение между группами проводили с использованием критерия Краскела–Уоллиса с 3 и более группами сравнения и U-теста Манна–Уитни для сравнения 2 групп. С целью оценки межгрупповых различий применялся критерий Данна. С целью оценки корреляционной связи проводился ранговый корреляционный анализ Спирмена. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. В случае множественных сравнений применялась поправка Бонферрони, а значения p в диапазоне между вычисленным и 0,05 интерпретировались как статистическая тенденция.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Объекты (участники) исследования

По данным возраста, ИМТ и площади поверхности тела (ППТ) пациентов с СД1 и лиц КГ статистически значимых различий выявлено не было (табл. 1). Количество лиц мужского пола преобладало в группе СД1, а женского — в КГ.

Все показатели размеров ОПЖ при СД1 были статистически значимо меньше, чем у лиц КГ (табл. 2, рис. 1, 2, 3).

При оценке влияния длительности течения СД1 на показатели ОПЖ нами была получена статистически значимая обратная корреляционная связь, свидетельствующая

Таблица 1. Общая характеристика обследованных пациентов

Исследуемые параметры	СД1 (n=78)	Контрольная группа (n=23)	p, M-W U-test
М:Ж, n (%)	41 (53):37 (47)	7 (30):16 (70)	
Возраст, лет	29,6 [25,2; 34,3]	27,9 [26,3; 35]	1,0
Возраст дебюта СД1, лет	18,7 [12,3; 25]	-	-
ИМТ, кг/м ²	22,8 [20,1; 25,2]	23,1 [21,6; 24,9]	1,0
ППТ, м ²	1,75 [1,68; 1,89]	1,72 [1,64; 1,87]	1,0

Примечание. М — мужчины, Ж — женщины. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен U-тест Манна–Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/4 = 0,0125$. Значения p в диапазоне между 0,0125 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Таблица 2. Оценка объема и размеров поджелудочной железы

Исследуемые параметры	СД1 (n=78)	Контрольная группа (n=23)	p
ОПЖ, мл	28,5 [21,3; 38,2]	57,7 [52,5; 62,4]	<0,001
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м ²)	1,19 [0,82; 1,62]	2,45 [2,24; 2,6]	<0,001
ОПЖ/ППТ, мл/м ²	16,3 [12,45; 19,24]	31,46 [29,95; 33,79]	<0,001
Головка ПЖ, мм	19,5 [16; 23]	24 [23; 25]	<0,001
Тело ПЖ, мм	13 [9; 16]	20 [17; 21]	<0,001
Хвост ПЖ, мм	17,5 [14; 21]	23 [21; 25]	<0,001

Примечание. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен U-тест Манна–Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p = 0,05/6 = 0,008$. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

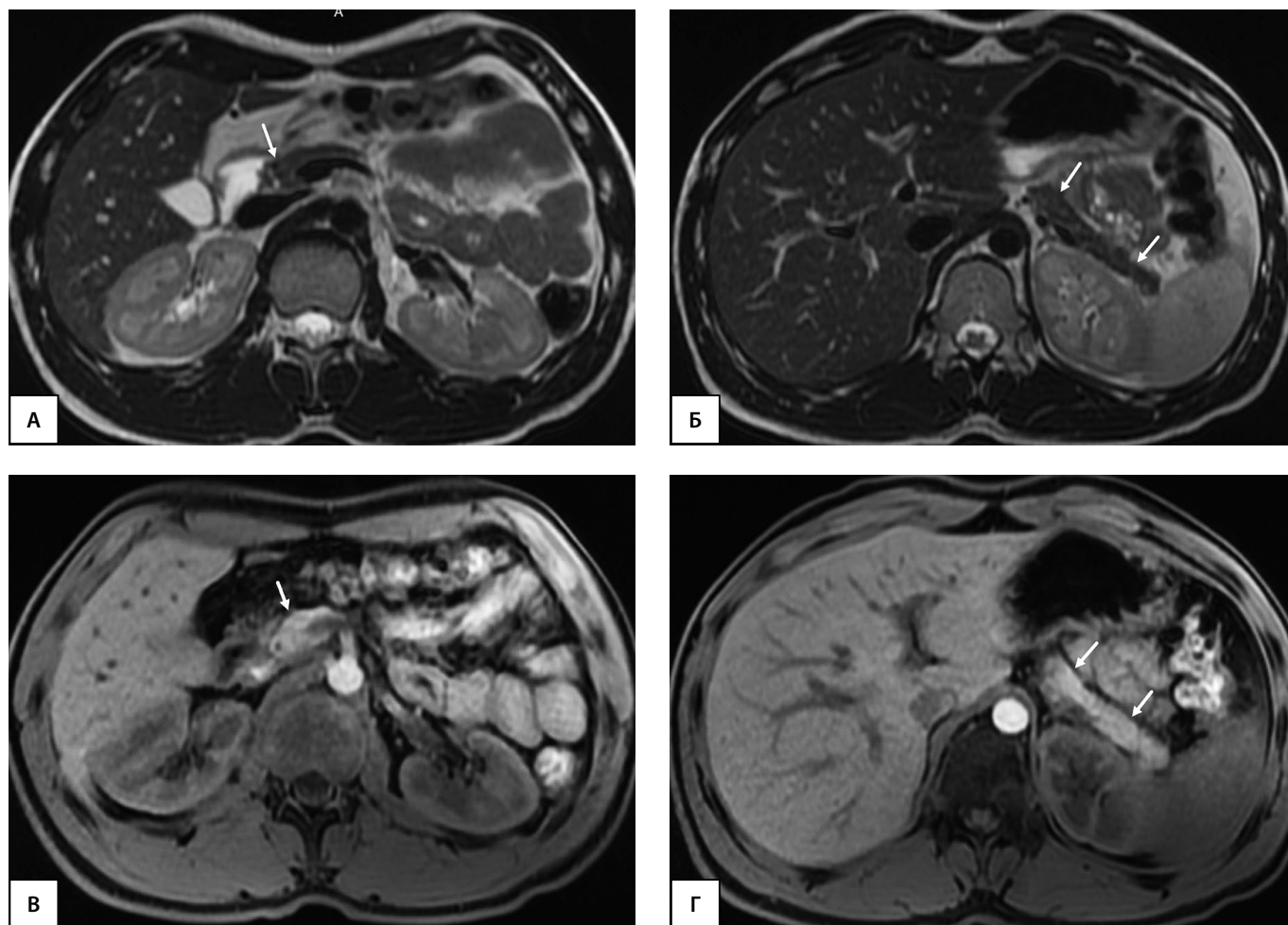


Рисунок 1. Пациент, 19 лет (длительность СД1 — 17 лет). МРТ органов брюшной полости на уровне головки поджелудочной железы (А, В) и на уровне тела и хвоста (Б, Г). А, Б — Т2-ВИ, аксиальная плоскость; В, Г — Т1-ВИ, аксиальная плоскость. Определяется диффузное снижение объема поджелудочной железы, более выражены изменения на уровне головки (стрелки). ОПЖ=15,2 мл; ОПЖ/ИМТ=15,2/22,98=0,66 мл/(кг/м²); ОПЖ/ППТ=15,2/1,89=8,04 мл/м².

Примечание. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. ВИ — взвешенные изображения.

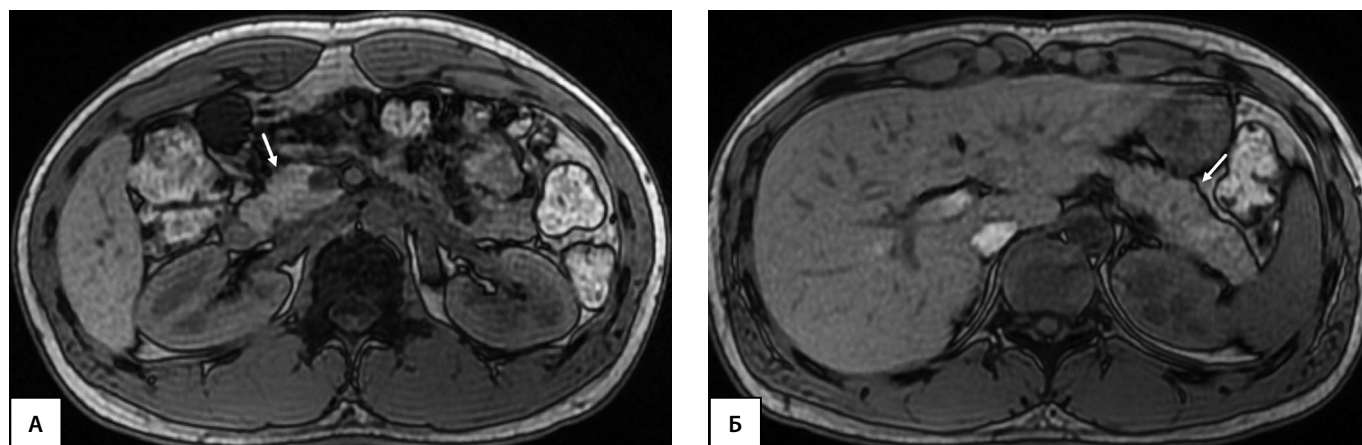


Рисунок 2. Здоровый доброволец из группы контроля, 25 лет, без нарушений углеводного обмена. МРТ органов брюшной полости на уровне головки поджелудочной железы (А) и на уровне тела и хвоста (Б) (поджелудочная железа показана стрелками). А и Б — Т1-ВИ, аксиальная плоскость. ОПЖ=57,3 мл; ОПЖ/ИМТ=57,3/24,3=2,36 мл/(кг/м²); ОПЖ/ППТ=57,3/1,98=28,93 мл/м².

Примечание. ОПЖ - объем поджелудочной железы. ИМТ - индекс массы тела. ППТ - площадь поверхности тела. ВИ - взвешенные изображения.

щая о том, что с возрастанием длительности течения СД1 данные показатели снижаются. Статистически значимой корреляционной связи между длительностью СД1 и размерами ПЖ выявлено не было, однако отмечена статистическая тенденция к снижению показателей размеров ПЖ с течением длительности СД1 (табл. 3).

С учетом выявленной статистически значимой обратной корреляционной связи между показателями

размеров ОПЖ и длительностью СД1 проведен межгрупповой анализ данных показателей (табл. 4). Выявлены статистически значимые различия в показателях размеров и ОПЖ. Все три показателя ОПЖ в группах 4, 5, 6 были статистически значимо меньше, чем в группах 1 и 2, ОПЖ/ИМТ в группе 6 было статистически значимо меньше, чем в группе 3. Размеры головки в группах 1 и 2 были статистически значимо меньше, чем в группе 5. Размеры

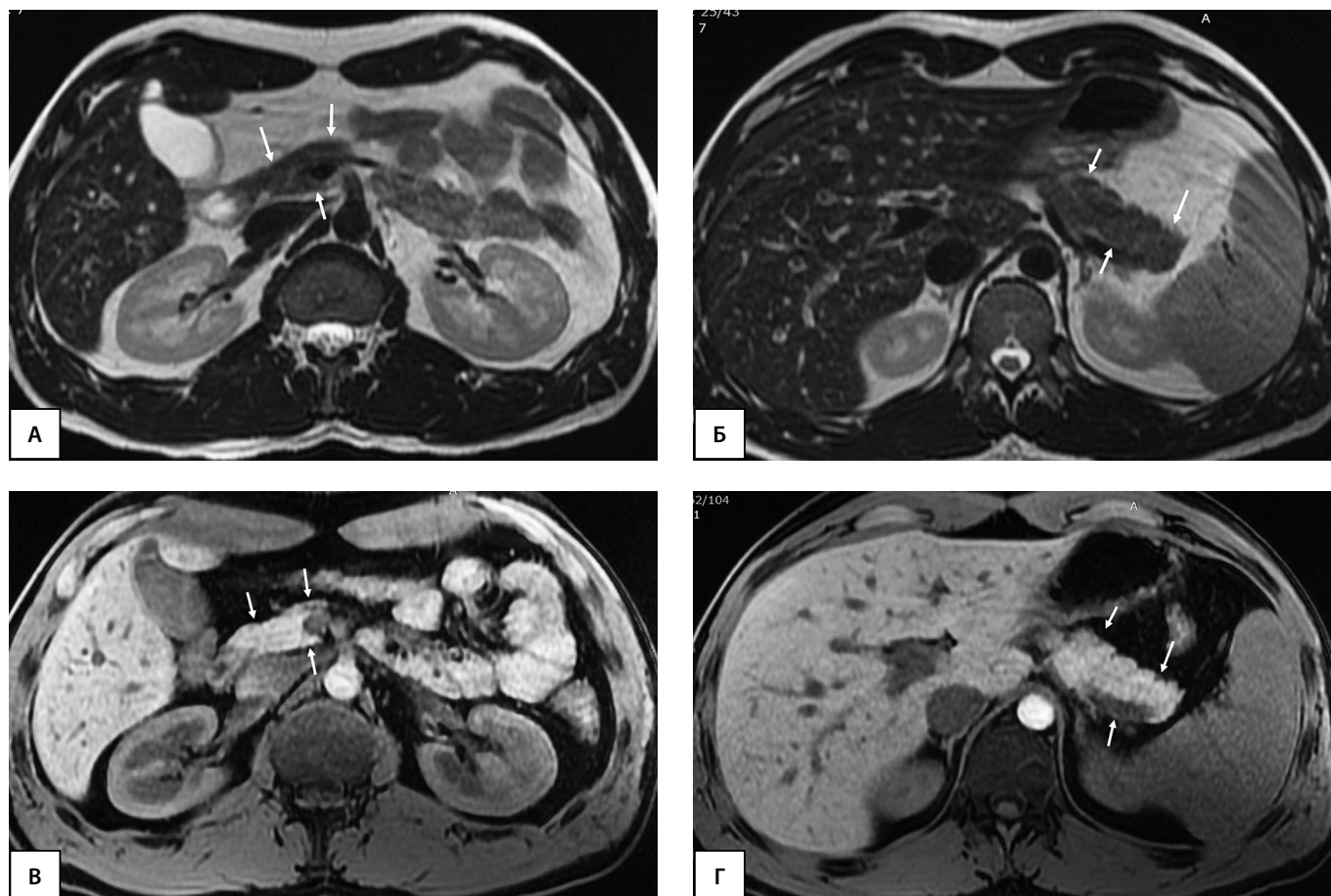


Рисунок 3. Пациент, 24 года (длительность СД1 4 года). МРТ органов брюшной полости на уровне головки поджелудочной железы (А, В) и на уровне тела и хвоста (Б, Г). А, Б — Т2-ВИ, аксиальная плоскость; В, Г — Т1-ВИ, аксиальная плоскость. Определяется диффузное снижение объема поджелудочной железы, больше изменения выражены на уровне головки (стрелки). ОПЖ=38,1 мл; ОПЖ/ИМТ=38,1/23,4=1,63 мл/(кг/м²); ОПЖ/ППТ=38,1/1,94=19,64 мл/м².

Примечание. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. ВИ — взвешенные изображения.

Таблица 3. Корреляция объема и размеров поджелудочной железы с длительностью сахарного диабета 1 типа

Исследуемые параметры	Длительность СД1	
	r	p
ОПЖ	-0,608	<0,001
ОПЖ/ИМТ	-0,688	<0,001
ОПЖ/ППТ	-0,607	<0,001
Головка ПЖ	-0,432	0,008
Тело ПЖ	-0,329	0,016
Хвост ПЖ	-0,408	0,009

Примечания. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде значения r — коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/6=0,0083$. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

тела и хвоста ПЖ в группе 1 были статистически значимо меньше, чем в группе 5.

Была проведена оценка различий в значениях размеров и ОПЖ у пациентов с недавно диагностированным СД1 (длительность менее 1 года, группа 1 по длительности СД1) с данными у лиц без нарушений углеводного обмена. У лиц с длительностью СД1 менее 1 года ОПЖ был статистически значимо меньше, чем в КГ. По данным размеров ПЖ статистически значимых различий не выявлено, однако отмечена статистическая тенденция к меньшим размерам тела и хвоста ПЖ у лиц с длительностью СД1 менее года в сравнении с данными в КГ (табл. 5).

С целью оценки влияния возраста дебюта СД1 на показатели размеров и ОПЖ нами был проведен корреляционный анализ данных показателей в зависимости от возраста дебюта заболевания. У пациентов с более ранним возрастом дебюта СД1 отмечались наименьшие показатели ОПЖ, а также статистическая тенденция к меньшим показателям размеров головки, тела и хвоста ПЖ (табл. 6).

На основании выявленной статистической тенденции к корреляции показателей размеров и ОПЖ с возрастом дебюта СД1 проведен межгрупповой анализ данных значений. Пациенты были разделены по возрасту дебюта СД1 на 4 группы: 1–10 лет, 11–20 лет, 21–30 лет и более

Таблица 4. Межгрупповое сравнение объема и размеров поджелудочной железы в зависимости от длительности сахарного диабета 1 типа

Исследуемые параметры	Длительность СД1						p, ANOVA K-W, p, d-test
	до 1 года (n=14)	1–5 лет (n=13)	5–10 лет (n=15)	10–15 лет (n=12)	15–20 лет (n=10)	более 20 лет (n=14)	
	1	2	3	4	5	6	
ОПЖ, мл	38,6 [33,6; 52,5]	38,1 [31,2; 45,4]	37 [23,5; 42,5]	20,5 [18,4; 26,4] ^{1,2}	21,8 [19,6; 27,6] ^{1,2}	21,5 [18,3; 28,4] ^{1,2}	<0,001 1–4: 0,004 1–5: 0,008 1–6: <0,001 2–4: 0,02 2–5: 0,042 2–6: <0,001
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м ²)	1,74 [1,42; 2,17]	1,61 [1,34; 1,92]	1,35 [1,26; 1,6]	0,96 [0,82; 1,17] ^{1,2}	1,04 [0,88; 1,19] ^{1,2}	0,94 [0,82; 1,1] ^{1,2,3}	<0,001 1–4: 0,01 1–5: 0,006 1–6: <0,001 2–4: 0,02 2–5: 0,012 2–6: <0,001 3–6: 0,028
ОПЖ/ППТ, мл/м ²	22,32 [17,95; 26,38]	20,28 [16,79; 24,58]	19,03 [14,39; 22,3]	13,09 [11,02; 16,62] ¹	13,91 [11,57; 16,48] ^{1,2}	12,95 [9,75; 17,01] ^{1,2}	<0,001 1–4: 0,023 1–5: 0,011 1–6: <0,001 2–4: 0,046 2–5: 0,031 2–6: 0,002
Головка ПЖ, мм	23 [20; 24,5]	23 [20; 24,5]	18 [13; 26]	17 [14; 19]	15,5 [12; 18] ^{1,2}	17,5 [15,5; 20]	0,0011 1–5: 0,004 2–5: 0,005
Тело ПЖ, мм	18 [12; 21]	15 [10,5; 17]	12 [7; 14]	11 [8; 14]	8 [7; 10] ¹	13 [10; 15]	0,003 1–5: 0,002
Хвост ПЖ, мм	22 [18; 23,5]	19 [17; 22]	17 [13; 20]	14 [13; 15]	14 [13; 15] ¹	16,5 [13,5; 19]	0,006 1–5: 0,011

Примечания. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен критерий Краскела–Уоллиса. Применен критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/6=0,0083$. Значения p в диапазоне между 0,0014 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

¹Данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 1 (критерий Данна).

²Данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 2 (критерий Данна).

³Данный показатель статистически значимо меньше, чем в группе 3 (критерий Данна).

Таблица 5. Сравнение объема и размеров поджелудочной железы у пациентов с длительностью сахарного диабета 1 типа менее 1 года с данными в контрольной группе

Исследуемые параметры	Длительность СД1 до 1 года (n=14)	Контрольная группа (n=23)	p
ОПЖ, мл	38,6 [33,6; 52,5]	57,7 [52,5; 62,4]	<0,001
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м ²)	1,74 [1,42; 2,17]	2,45 [2,24; 2,6]	<0,001
ОПЖ/ППТ, мл/м ²	22,32 [17,95; 26,38]	31,46 [29,95; 33,79]	<0,001
Головка ПЖ, мм	23 [20; 24,5]	24 [23; 25]	0,061
Тело ПЖ, мм	18 [12; 21]	20 [17; 21]	0,022
Хвост ПЖ, мм	22 [18; 23,5]	23 [21; 25]	0,037

Примечание. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен U-тест Манна–Уитни. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/6=0,008$. Значения p в диапазоне между 0,008 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Таблица 6. Корреляционный анализ показателей объема и размера поджелудочной железы в зависимости от возраста дебюта сахарного диабета 1 типа

Исследуемые параметры	Длительность СД1	
	r	p
ОПЖ	0,624	0,005
ОПЖ/ИМТ	0,569	0,0067
ОПЖ/ППТ	0,6	0,0057
Головка ПЖ	0,362	0,026
Тело ПЖ	0,232	0,033
Хвост ПЖ	0,325	0,015

Примечания. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде значения r — коэффициента корреляции. Проведен ранговый корреляционный анализ Спирмена. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/6=0,0083$. Значения p в диапазоне между 0,0083 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

Таблица 7. Сравнение показателей по возрасту дебюта сахарного диабета 1 типа

Исследуемые параметры	Возраст дебюта сахарного диабета 1 типа				p, ANOVA K-W, p, d-test
	1–10 лет (n=19)	11–20 лет (n=18)	21–30 (n=22)	>31 года (n=19)	
	1	2	3	4	
ОПЖ, мл	21,7 [18,7; 28,2]	24 [19,6; 32,4]	36,9 [30,7; 39,3] ^{1,2}	46,8 [38,4; 53,2] ^{1,2}	<0,001 1–3: 0,001 1–4: <0,001 2–3: 0,03 2–4: <0,001
ОПЖ/ИМТ, мл/(кг/м ²)	13,91 [11,08; 16,83]	14,65 [12,17; 18]	19,19 [15,38; 21,72] ¹	24,23 [20,32; 26,39] ^{1,2}	<0,001 1–3: 0,007 1–4: <0,001 2–4: 0,001
ОПЖ/ППТ, мл/м ²	1,04 [0,87; 1,19]	1,08 [0,92; 1,4]	1,41 [1,23; 1,82] ^{1,2}	1,85 [1,74; 2,17] ^{1,2}	<0,001 1–3: 0,001 1–4: <0,001 2–3: 0,045 2–4: 0,002
Головка ПЖ, мм	17 [16; 19]	18 [14; 21]	21,5 [18; 24]	23 [20; 26,5] ^{1,2}	0,069 1–4: 0,047 2–4: 0,048
Тело ПЖ, мм	12 [8; 15]	11 [9; 16]	15 [11; 19]	15 [10,5; 21]	0,135
Хвост ПЖ, мм	15 [13; 18]	16 [13; 20]	19,5 [16; 21]	20,5 [15,5; 25,5]	0,076

Примечания. ОПЖ — объем поджелудочной железы. ИМТ — индекс массы тела. ППТ — площадь поверхности тела. Данные представлены в виде медианы и интерквартильного интервала [Q1; Q3]. Применен критерий Краскела–Уоллиса. Применен критерий Данна. После применения поправки Бонферрони пороговый уровень значимости составил $p=0,05/24=0,0021$. Значения p в диапазоне между 0,0021 и 0,05 интерпретируются как статистическая тенденция.

¹Данный показатель статистически значимо больше, чем в группе 1 (критерий Данна).

²Данный показатель статистически значимо больше, чем в группе 2 (критерий Данна).

31 года на момент дебюта СД (табл. 7). Выявлены статистически значимые различия по данным всех трех показателей ОПЖ. По данным размеров ПЖ статистически значимых различий не выявлено. В группе дебюта СД1 в возрасте 1–10 лет показатели ОПЖ, ОПЖ/ИМТ, ОПЖ/ППТ были статистически значимо меньше, чем в группах 3 и 4. В группе 10–20 лет ОПЖ и ОПЖ/ИМТ были статистически значимо меньше, чем в группах 3 и 4. ОПЖ/ППТ в группе 2 было статистически значимо меньше, чем в группе 4. Размеры головки ПЖ в группах 1 и 2 были статистически значимо меньше, чем в группе 4.

ОБСУЖДЕНИЕ

ОПЖ определяется посредством множества различных методов исследования. Среди неинвазивных методов визуализации преобладают МРТ, КТ, несколько реже — УЗИ. В нашем исследовании, как и в ряде других работ [3–7], методом визуализации и определения ОПЖ послужила МРТ. Благодаря прекрасному контрасту мягких тканей МРТ может очертить границы ПЖ от соседних органов, что, в свою очередь, может быть использовано для количественной оценки размера и объема ПЖ. Однако и дан-

ные КТ, согласно исследованию Goda K. et al. (2001), могут регистрировать изменение ОПЖ у пациентов с СД1. В проведенном нами исследовании выявлено, что показатели размеров и ОПЖ были статистически значимо меньше при СД1 в сравнении с КГ ($p < 0,001$) [8].

Нормальный диапазон ОПЖ у взрослых, по данным ряда исследований, составляет 57–83 см³, без статистически значимой разницы между мужчинами и женщинами [9–11]. ОПЖ, определенный нами в КГ, варьировал от 47 до 70 мл, а при СД1 — от 13 до 45 мл.

В исследовании Williams J.M. и соавт. (2020) рассматривались факторы, способные в той или иной степени повлиять на результат определения ОПЖ при проведении МРТ [12]. Было установлено, что объем желудка (степень наполненности) никак не коррелировал с ОПЖ. Результаты аналогичны и в случае, когда ОПЖ корректируют по ППТ и ИМТ, которые являются одними из основных факторов, определяющих массу железы. Влияния пола пациентов на объем и размеры органа также не было отмечено [6]. Антропометрические данные пациентов могут оказывать влияние на объем ПЖ, в том числе ИМТ и ППТ [9]. В исследовании Campbell-Thompson M. и соавт. (2012) данной взаимосвязи выявлено не было [13]. Однако уже в следующей проведенной работе с большей выборкой пациентов авторы сообщают о наличии корреляции ИМТ и ППТ с ОПЖ [14].

В нашей работе пациенты с СД1 и лица из КГ были однородны по возрасту, ИМТ и ППТ, что подтверждается отсутствием статистически значимых различий при их сравнении. При этом, даже с учетом пересчета ОПЖ на ППТ и ИМТ, различия в исследуемых данных изучаемых групп оставались существенными.

По данным Lindkvist B. и соавт. (2013), корреляция между ОПЖ и длительностью СД подтверждается, а в исследовании Alistair J.K. и соавт. (2012) опровергается [15, 16]. Нами выявлено, что с увеличением длительности СД1 уменьшаются показатели объема, что подтверждается статистически значимой обратной корреляционной связью между данными показателями и длительностью СД1. Также стоит отметить выявленную нами статистическую тенденцию к снижению размеров ПЖ по мере увеличения длительности течения СД1.

Однако в настоящее время неизвестно, являются ли данные структурные изменения ПЖ следствием развития СД либо начинаются задолго до дебюта заболевания. В нескольких исследованиях оценивались структурные изменения органа в группе пациентов с недавно диагностированным СД1 в сравнении с КГ, и, по данным авторов, снижение ОПЖ может происходить еще до дебюта СД1 [17].

Возможно, ацинарные клетки подвергаются аутоиммунному повреждению при СД1 [18]. С другой стороны, ранние исследования трупных материалов ПЖ с недавно диагностированным СД1 выявили атрофию экзокринных клеток, а также инсулит [19]. Таким образом, локальная паракринная передача сигналов может способствовать изменениям в экзокринной ткани. Обсуждается измененный приток крови к экзокринной ткани или измененные процессы развития ПЖ, приводящие к уменьшению размера ПЖ до начала заболевания.

В нашем исследовании у пациентов с длительностью СД1 менее 1 года показатели ОПЖ были также статисти-

чески значимо меньше, чем в КГ ($p < 0,001$). Кроме того, отмечена статистическая тенденция к более низким показателям размеров тела и хвоста ПЖ у пациентов с длительностью СД1 менее 1 года в сравнении с данными КГ.

В исследовании Williams J.M. и соавт. (2020) было показано, что у пациентов с СД1 ОПЖ уменьшается на 26% в течение нескольких месяцев после постановки диагноза, что позволяет предположить, что атрофия начинается за годы до начала клинического заболевания [12]. Таким образом, атрофия ПЖ у отдельных лиц может служить потенциальным клиническим маркером прогрессирования заболевания.

Еще одним параметром, определяющим структурные изменения ПЖ при СД1, является возраст дебюта заболевания. В исследовании Dozio N. и соавт. (2021) была выявлена ассоциация между возрастом дебюта СД1 и структурными изменениями органа [20]. В нашем исследовании выявлено, что у пациентов с более ранним возрастом дебюта СД1 размеры и ОПЖ меньше. Получена статистически значимая прямая корреляционная связь между ОПЖ, ОПЖ/ИМТ, ОПЖ/ППТ, а также статистическая тенденция к корреляции между размерами головки, тела, хвоста органа и возрастом дебюта СД1. При сравнении показателей ОПЖ по группам в зависимости от возраста пациентов на момент дебюта СД1 нами были получены статистически значимые различия. Выявлено, что ОПЖ у пациентов с дебютом СД1 в возрасте до 20 лет был статистически значимо меньше, чем у тех, у кого заболевание манифестировало после 21 года. При подобном сравнении размеров головки, тела и хвоста ПЖ статистически значимых различий выявлено не было, однако стоит отметить, что размеры головки ПЖ были статистически значимо меньше у пациентов в группах дебюта СД1 до 10 и до 20 лет в сравнении с данными при возрасте дебюта после 31 года.

ВЫВОДЫ

В проведенном нами исследовании размеры и ОПЖ у пациентов с СД1 были меньше, чем у лиц в КГ. Наиболее низкие величины ОПЖ были выявлены у пациентов с длительным анамнезом (более 10 лет) СД1. ОПЖ снижается по мере увеличения длительности течения СД1, так же, как и размеры органа. У пациентов с ранним дебютом СД1 объем и размеры ПЖ меньше, чем у лиц с более поздним возрастом дебюта заболевания.

ОГРАНИЧЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

У пациентов с длительно существующим СД1 заболевание было диагностировано в значительно более молодом возрасте, чем у пациентов с впервые выявленным СД1, и мы не можем исключить, что могут существовать некоторые различия в патофизиологии между СД1 с дебютом в детстве и у взрослых. Также ограничением исследования являлся размер выборки пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании продемонстрировано, что размеры и ОПЖ у пациентов с СД1 меньше, чем у лиц КГ. Так как экзокринная ткань составляет большую часть

массы ПЖ, выявленное снижение объема и размеров органа при СД1 может стать основанием для комплексной диагностики экзокринной функции ПЖ и, при необходимости, ее коррекции.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Исследование выполнено на средства гранта Российского научного фонда № 17-75-30035 «Аутоиммунные эндокринопатии с полиорганными поражениями: геномные, постгеномные и метаболомные маркеры. Генетическое прогнозирование рисков, мониторинг, ранние предикторы, персонализированная коррекция и реабилитация».

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

Участие авторов. Рагимов М.Р. — концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материалов, анализ полученных данных, написание текста; Бабаева Д.М., Владимирова В.П. — проведение и анализ результатов МРТ, написание текста; Никонова Т.В., Шестакова М.В. — концепция и дизайн исследования, редактирование текста. Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

Благодарности. Выражаем благодарность пациентам и лицам контрольной группы за участие в исследовании.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Cecil RL. A study of the pathological anatomy of the pancreas in ninety cases of diabetes mellitus. *J Exp Med.* 1909;11(2):266-290. doi: <https://doi.org/10.1084/jem.11.2.266>
- Philippe M-F, Benabadi S, Barbot-Trystam L, et al. Pancreatic volume and endocrine and exocrine functions in patients with diabetes. *Pancreas.* 2011;40(3):359-363. doi: <https://doi.org/10.1097/MPA.0b013e3182072032>
- Campbell-Thompson M, Wasserfall C, Montgomery EL, et al. Pancreas organ weight in individuals with disease-associated autoantibodies at risk for type 1 diabetes. *JAMA.* 2012;308(22):2337-2339. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2012.15008>
- Virostko J, Williams J, Hilmes M, et al. Pancreas Volume Declines During the First Year After Diagnosis of Type 1 Diabetes and Exhibits Altered Diffusion at Disease Onset. *Diabetes Care.* 2019;42(2):248-257. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-1507>
- Virostko J, Hilmes M, Eitel K, et al. Use of the Electronic Medical Record to Assess Pancreas Size in Type 1 Diabetes. *PLoS One.* 2016;11(7):e0158825. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158825>
- Wright JJ, Saunders DC, Dai C, et al. Decreased pancreatic acinar cell number in type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2020;63(7):1418-1423. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05155-y>
- Williams AJ, Chau W, Callaway MP, Dayan CM. Magnetic resonance imaging: a reliable method for measuring pancreatic volume in Type 1 diabetes. *Diabet Med.* 2007;24(1):35-40. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2007.02027.x>
- Goda K, Sasaki E, Nagata K, et al. Pancreatic volume in type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Acta Diabetol.* 2001;38(3):145-149. doi: <https://doi.org/10.1007/s005920170012>
- Saisho Y, Butler AE, Meier JJ, et al. Pancreas volumes in humans from birth to age one hundred taking into account sex, obesity, and presence of type-2 diabetes. *Clin Anat.* 2007;20(8):933-942. doi: <https://doi.org/10.1002/ca.20543>
- Djuric-Stefanovic A, Masulovic D, Kostic J, et al. CT volumetry of normal pancreas: correlation with the pancreatic diameters measurable by the cross-sectional imaging, and relationship with the gender, age, and body constitution. *Surg Radiol Anat.* 2012;34(9):811-817. doi: <https://doi.org/10.1007/s00276-012-0962-7>
- Wathle GK, Tjora E, Erslund L, et al. Assessment of exocrine pancreatic function by secretin-stimulated magnetic resonance cholangiopancreatography and diffusion-weighted imaging in healthy controls. *J Magn Reson Imaging.* 2014;39(2):448-454. doi: <https://doi.org/10.1002/jmri.24167>
- Williams JM, Hilmes MA, Archer B, et al. Repeatability and Reproducibility of Pancreas Volume Measurements Using MRI. *Sci Rep.* 2020;10(1):4767. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-61759-9>
- Campbell-Thompson M, Fu A, Kaddis JS, et al. Insulinitis and β -Cell Mass in the Natural History of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2016;65(3):719-731. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0779>
- Campbell-Thompson ML, Kaddis JS, Wasserfall C, et al. The influence of type 1 diabetes on pancreatic weight. *Diabetologia.* 2016;59(1):217-221. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3752-z>
- Lindkvist B. Diagnosis and treatment of pancreatic exocrine insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2013;19(42):7258-7266. doi: <https://doi.org/10.3748/wjg.v19.i42.7258>
- Williams AJK, Thrower SL, Sequeiros IM, et al. Pancreatic Volume Is Reduced in Adult Patients with Recently Diagnosed Type 1 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(11):E2109-E2113. doi: <https://doi.org/10.1210/jc.2012-1815>
- Vecchio F, Messina G, Giovannanza A, Petrelli A. New Evidence of Exocrine Pancreatopathy in Pre-symptomatic and Symptomatic Type 1 Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):92. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-019-1223-5>
- Rodriguez-Calvo T, Ekwall O, Amirian N, et al. Increased Immune Cell Infiltration of the Exocrine Pancreas: A Possible Contribution to the Pathogenesis of Type 1 Diabetes. *Diabetes.* 2014;63(11):3880-3890. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-0549>
- Foulis AK, Stewart JA. The pancreas in recent-onset type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus: insulin content of islets, insulinitis and associated changes in the exocrine acinar tissue. *Diabetologia.* 1984;26(6):456-461. doi: <https://doi.org/10.1007/BF00262221>
- Dozio N, Indirli R, Giamporcaro GM, et al. Impaired exocrine pancreatic function in different stages of type 1 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2021;9(1):e001158. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdr-2019-001158>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Рагимов Магомедкерим Разинович**, аспирант [Magomedkerim R. Ragimov, MD, PhD, student]; адрес: Россия, 117036, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova street, 117036 Moscow, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4290-3182>; eLibrary SPIN: 8445-6795; e-mail: tga.endocrine@gmail.com

Никонова Татьяна Васильевна, д.м.н. [Tatiana V. Nikonova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-5656-2596>; eLibrary SPIN: 8863-0201; e-mail: tatiana_nikonova@mail.ru

Бабаева Диана Мажлумовна, врач-рентгенолог [Diana M. Babaeva, MD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2812-7017>; eLibrary SPIN: 6431-9855; e-mail: dianababaeva1@yandex.ru

Владимирова Виктория Павловна, к.м.н. [Victoria P. Vladimirova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-7775-7568>; eLibrary SPIN: 9830-3276; e-mail: vpv970@gmail.com

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Рагимов М.Р., Никонова Т.В., Бабаева Д.М., Владимирова В.П., Шестакова М.В. Структурные особенности поджелудочной железы у пациентов с сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 239-248. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12892>

TO CITE THIS ARTICLE:

Ragimov MR, Nikonova TV, Babaeva DM, Vladimirova VP, Shestakova MV. Structural features of the pancreas in patients with type 1 diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):239-248. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12892>

ОКСИДАТИВНЫЙ СТРЕСС И ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОБМЕНА СИАЛОГЛИКОКОНЬЮГАТОВ ПЕЧЕНИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ



© И.В. Вольхина¹, Е.Г. Бутолин²

¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

²Ижевская государственная медицинская академия, Ижевск

ОБОСНОВАНИЕ. Одним из механизмов развития осложнений при сахарном диабете (СД) и многих форм хронических заболеваний печени может выступать действие оксидативного стресса. Однако неизвестно влияние данного фактора на обмен сиалогликоконъюгатов, принимающих активное участие в регуляторных процессах организма.

ЦЕЛЬ. Сравнительное изучение влияния оксидативного стресса на показатели обмена сиалогликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым СД на фоне коррекции липоевой кислотой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Исследования проводили на белых крысах — самцах массой 180–220 г. Животных разделили на три группы: у грызунов 1-й и 2-й групп вызывали аллоксановый СД однократным подкожным введением аллоксана тетрагидрата (АТ). Животные 2-й группы получали липоевую кислоту внутримышечно, 3-ю группу составляли интактные крысы. На 5, 10, 20, 30 и 40-й дни после инъекции АТ проводили комплексное обследование состояния животного: 1) определение уровня гликемии; 2) оценку степени развития окислительного стресса по содержанию тиобарбитуровой кислоты (ТБК) — активных продуктов в печени; 3) изучение динамики показателей обмена сиалогликоконъюгатов в печени (свободных, олиго- и белоксвязанных сиаловых кислот, сиалидазной активности).

РЕЗУЛЬТАТЫ. Исследование проводилось на 106 крысах, в каждой экспериментальной группе было по 48 животных, контрольных — 10. Обнаружено, что на фоне введения α-липоевой кислоты крысам с аллоксановым сахарным диабетом происходит уменьшение уровня гликемии. Введение липоевой кислоты экспериментальным животным существенно не влияло на показатели обмена сиаловых кислот в печени, хотя и снижало степень развития оксидативного стресса в организме.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Поступление липоевой кислоты в организм экспериментальных животных существенно не снижало сиалидазную активность и содержание исследуемых фракций сиаловых кислот в печени, хотя и уменьшало степень развития оксидативного стресса в организме. Повышение скорости обмена сиалосодержащих соединений в печени крыс с аллоксановым диабетом может свидетельствовать о перестройке метаболизма гепатоцитов для адаптации всего организма к длительной гипергликемии в условиях недостатка инсулина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень; сиаловые кислоты; оксидативный стресс; липоевая кислота; аллоксановый сахарный диабет; сиалогликоконъюгаты

OXIDATIVE STRESS AND CHANGES IN LIVER SIALOGLYCOCONJUGATE METABOLIC PARAMETERS IN RATS WITH ALLOXANIC DIABETES MELLITUS

© Irina V. Volkhina¹, Evgeny G. Butolin²

¹St. Petersburg State Pediatric Medical University Ministry of Health of the Russian Federation

²Izhevsk State Medical Academy of the Russian Federation

BACKGROUND: Oxidative stress may be one of the mechanisms for the development of complications in DM and many forms of CKD. However, the influence of this factor on the metabolism of sialoglycoconjugates, which actively participates in the regulatory processes of the body, is unknown.

AIM: comparative study of the effect of lipoic acid on the parameters of liver sialoglycoconjugate metabolism in rats with alloxan diabetes mellitus.

MATERIALS AND METHODS: Studies were conducted on white male rats weighing 180–220 grams. The animals were divided into three groups: in the animals of the first and second groups, alloxan diabetes mellitus (DM) was caused by a single subcutaneous injection of alloxan tetrahydrate (AT). Animals of the second group received lipoic acid intramuscularly; the third group consisted of intact rats. On 5, 10, 20, 30 and 40 days after the injection of AT, a comprehensive examination of the animal's condition was performed: 1) determination of the level of glycemia; 2) assessment of the degree of development of oxidative stress by the content of TBK-active products in the liver; 3) study of the dynamics of the exchange of sialoglycoconjugates in the liver (free, oligo- and protein-bound sialic acids, sialidase activity).

RESULTS: The study was conducted on 106 rats, each experimental group had 48 animals, control — 10. It was found that the administration of α-lipoic acid to rats with alloxan diabetes leads to a decrease in the level of glycemia. The introduction of lipoic acid in experimental animals did not reduce the sialidase activity and the content of all sialic acid fractions in the liver, although it reduced the degree of oxidative stress in the body.



CONCLUSION: Supplementation of lipoic acid in experimental animals did not significantly decrease sialidase activity and content of the sialic acid fractions under study in the liver, although it did reduce the degree of oxidative stress development in the organism. The increased rate of sialic acid metabolism in the liver of alloxan-diabetic rats may indicate a restructuring of hepatocyte metabolism to adapt the whole organism to prolonged hyperglycemia under insulin deficiency conditions.

KEYWORDS: liver; sialic acids; oxidative stress; lipoic acid; alloxanic diabetes mellitus; sialoglycoconjugate

ОБОСНОВАНИЕ

К социально значимым заболеваниям относится сахарный диабет (СД), терапия и профилактика которого остаются все еще недостаточно эффективными [1]. Сложностями изучения механизмов патогенеза СД являются, с одной стороны, нарушения всех видов обменов, а с другой — вовлеченность в развитие патологических изменений практически всех органов и тканей.

Печень интегрирует все виды обмена веществ. К основной функции печени в углеводном обмене относится поддержание гомеостаза глюкозы в крови, в регуляции которого важную роль играет инсулин. На внешней мембране гепатоцитов находится большое количество инсулиновых рецепторов.

В настоящее время неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) рассматривается в качестве печеночного компонента метаболического синдрома [2]. Частота НАЖБП среди пациентов с СД 2 типа, по данным разных исследований, составляет до 80%, при СД 1 типа — около 50% [3]. Декомпенсация углеводного обмена при СД вызывает значительные изменения метаболизма гепатоцитов, приводящих к снижению запасов в них гликогена, накоплению липидов, что ведет к жировому гепатозу и стеатогепатиту [3].

Сиаловые кислоты (СК) являются терминальными моносахаридными остатками в составе сialogликоконъюгатов (гликопротеинов, ганглиозидов), которые в мембранах клеток образуют плотный массив сложно организованных сialiрированных гликанов [4] и участвуют в процессах распознавания маркеров молекулярных и клеточных взаимодействий во время передачи сигналов, пролиферации, дифференциации, миграции и адгезии клеток [5].

Более 50% общих СК в сыворотке крови приходится на белки острой фазы [6], которые в основном синтезируются в печени и стимулируются противовоспалительными цитокинами.

Сиалидаза (ЕС 3.2.1.18) катализирует удаление концевых остатков СК из углеводсодержащих соединений. Данный фермент, локализованный на поверхности клеток и во внутриклеточном пространстве, может, с одной стороны, инициировать катаболизм сialogликоконъюгатов, а с другой — отщеплять от них остатки СК, регулируя, таким образом, их структуру, свойства и функции [7, 8].

Десialiрирование инсулинового рецептора в результате взаимодействия с инсулином приводит к его активации [7, 9]. Некоторые ингибиторы сиалидазы могут являться глюкозозависимым усилителем секреции инсулина [10]. При алиментарной гипергликемии у крыс наблюдалось повышение содержания СК в сыворотке крови [11].

В патогенезе СД важная роль принадлежит развитию окислительного стресса. Фармакотерапия НАЖБП

направлена в первую очередь на факторы, способствующие ее развитию и прогрессированию, а также коррекцию ассоциированных метаболических нарушений, в том числе уменьшению оксидативного стресса [2].

Важным проявлением оксидативного стресса в условиях длительной гипергликемии является процесс гликирования белков, в том числе ферментов и рецепторных структур на поверхности мембран клеток, к которым относятся и сialogликопротеины. Также активируется липидная пероксидация, что может оказывать влияние как на строение липидов, так и на работу различных белков (переносчиков, ферментов, рецепторных структур) в составе мембран, многие из которых в той или иной степени относятся к сialogликоконъюгатам. Исследования показали, что гликолипиды могут изменять сигнальные свойства белковых рецепторов, присутствующих в одной и той же клеточной мембране. Например, сialiрированный ганглиозид GM3 может оказывать различное влияние на тирозинкиназную сигнализацию рецептора эпидермального фактора роста (Epidermal Growth Factor, EGF), а удаление GM3 влияет на действие рецептора инсулина [12]. Показано, что повышение уровня СК в сыворотке крови и снижение концентрации менее сialiрированных изоформ трансферрина, называемых углевод-дефицитным трансферрином, при СД 2 типа имеют статистически значимую корреляцию при наличии микроангиопатии [13].

К неферментным антиоксидантам относится α -липоевая кислота (ЛК), которая способствует превращению углеводов, участвуя в процессах окислительного декарбоксилирования пирувата, α -кетоглутарата и других α -кетокислот. Высокая эффективность α -липоевой кислоты при СД показана в ходе многочисленных экспериментальных и клинических наблюдений [14]. Применение данного антиоксиданта улучшало показатели гликемии, увеличивало чувствительность к инсулину [15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящего исследования явилось сравнительное изучение влияния оксидативного стресса на показатели обмена сialogликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым СД на фоне коррекции ЛК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Место и время проведения исследования

Место проведения. Исследование проводилось на научно-технической базе ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Время исследования. 40 сут с момента введения аллоксана тетрагидрата (АТ) животным в осенне-зимний период.

Исследуемые популяции (одна или несколько)

Беспородные белые крысы-самцы были разделены на три группы: у животных 1-й и 2-й групп вызывали аллоксановый СД однократным подкожным введением АТ. Грызуны 2-й группы получали ЛК внутримышечно. Третью группу составили интактные животные. Содержание и обращение с животными соответствовали требованиям ГОСТ 33216–2014 от 01.07.2016. Крыс содержали в условиях конвенционального вивария со свободным доступом к воде и пище (стандартный корм для лабораторных животных). Всех животных в течение 1 мес до начала эксперимента адаптировали к условиям эксперимента и диагностическим манипуляциям.

Дизайн исследования

Проведено экспериментальное одноцентровое динамическое рандомизированное открытое доклиническое исследование с использованием модели аллоксан-индуцированного СД.

Методы

Исследования проводили на 106 самцах беспородных белых крыс массой 180–220 г. Животных разделили на три группы: у грызунов 1-й и 2-й групп вызывали аллоксановый СД однократным подкожным введением АТ (Fluka Chemica, Швеция) в дозе 170 мг/кг массы тела животного [16]. После индукции диабета, с 4 по 40-й дни эксперимента, крысы 2-й группы (СД+ЛК) ежедневно получали ЛК в дозе 5 мг/100 г массы внутримышечно [15]. Третью группу составляли интактные крысы. В каждой из опытных групп было по 48 животных, контрольная группа включала 10 крыс. В плазме крови определяли концентрацию глюкозы глюкозооксидазным методом (Humap, Германия). Степень развития окислительного стресса оценивали по уровню тиобарбитуровой кислоты (ТБК) -активных продуктов (ТБАП) в печени (набор реактивов «ТБК-Агат», Россия). Содержание свободных, олиго- и белоксвязанных СК (ССК, ОСК и БСК соответственно), сиалидазную активность (СА) в печени определяли с помощью набора реактивов «СиалоТест» (НПЦ «Эко-Сервис», Россия). Все изуча-

емые показатели исследовали на 5, 10, 20, 30 и 40-й дни экспериментов. Крысы подвергались эвтаназии для взятия биологического материала.

Статистический анализ

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета Statistica 6.0 фирмы StatSoft. В сравниваемых выборках оценку значимости полученных данных (p) осуществляли с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни. Данные представлены в виде медиан, а также минимальных и максимальных значений. Различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

Этическая экспертиза

На проведение опытов получено разрешение комиссии по биоэтике ЛЭК ФГБОУ ВО ИГМА Минздрава России 703/1 от 26.01.2021.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Концентрация глюкозы в плазме крови интактных животных составила 6,06 [5,21; 6,7] ммоль/л.

Введение аллоксана экспериментальным крысам приводило к развитию гипергликемии. Содержание глюкозы в плазме крови животных 1-й и 2-й групп, согласно полученным данным (табл. 1), статистически значимо превышало контрольные значения на протяжении всего периода наблюдения. Максимальное значение данного показателя было отмечено на 30-й день у грызунов с аллоксановым СД и составляло 15,8 [10,97; 38,08] ммоль/л ($p < 0,05$) [17]. Значимое уменьшение массы тела животных с аллоксановым СД наблюдалось только на 5-й и 40-й дни наблюдений.

Количество ТБАП в печени контрольных животных равнялось 11,18 [8,51; 13,13] мкмоль/кг сухой ткани. В 1-й группе серии СД уровень ТБАП в печени животных превышал контрольные значения на протяжении всего опыта, за исключением 30-го дня исследований. Увеличение концентрации ТБАП в печени в течение длительного времени свидетельствует о развитии оксидативного стресса.

Таблица 1. Содержание глюкозы в плазме крови и тиобарбитуровой кислоты активных продуктов в печени крыс с аллоксановым диабетом после введения липоевой кислоты

Показатель, серия эксперимента		Контроль	Дни эксперимента				
			5	10	20	30	40
Глюкоза в плазме крови, ммоль/л	СД	6,06 [5,21; 6,7]	9,86 [7,45; 21,97]*	13,03 [11,9; 23,07]*	8,32 [6,17; 12,6]*	15,8 [10,97; 38,08]*	12,1 [5,87; 17,1]*
	СД+ЛК		7,23 [5,66; 10,74]*	14,44 [7,49; 19,73]*	7,78 [6,03; 8,72]*	9,46 [8,28; 12,08]*	8,44 [6,86; 10,83]*
ТБАП, мкмоль/кг	СД	11,18 [8,51; 13,13]	14,71 [10,26; 18,46]*	18,46 [15,6; 30,26]*	20,36 [16,31; 30,77]*	8,2 [5,64; 34,87]	34,87 [19,49; 56,92]*
	СД+ЛК		4,04 [3,37; 9,32]*	8,71 [6,44; 16,7]	8,66 [5,73; 11,47]*	9,38 [7,68; 18,56]	5,89 [4,0; 10,66]*
Масса тела крыс, г	СД	200 [180; 220]	183 [170; 205]*	190 [182; 235]	180 [160; 215]	185 [100; 215]	180 [125; 210]*
	СД+ЛК		180 [127; 240]	197 [149; 269]	176 [122; 205]*	212 [175; 245]	207 [200; 260]

Примечания: * — различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$).

СД — сахарный диабет; ЛК — липоевая кислота; ТБАК — тиобарбитуровой кислоты активные продукты

Уровень гипергликемии у животных, получавших ЛК, был ниже, чем у крыс 1-й группы, на 5, 30 и 40-й дни наблюдений. Содержание ТБКАП в печени крыс с СД достоверно уменьшалось после введения ЛК в почти все дни эксперимента по сравнению с грызунами 1-й группы ($p < 0,001$), кроме 30-го дня. На 30-й день опытов концентрация ТБКАП в печени животных 1-й и 2-й групп статистически значимо не отличалась от контрольных показателей. Достоверно значимое уменьшение массы тела животных с аллоксановым СД на фоне введения ЛК по сравнению с данными интактных крыс наблюдалось только на 20-й день наблюдений ($p < 0,01$).

Содержание ССК в печени крыс с аллоксановым СД, согласно полученным данным (табл. 2), было выше контрольных значений во все сроки эксперимента. Наиболее значительное повышение содержания ССК наблюдалось на 40-й день и составляло 2,95 [2,22; 4,68] ммоль/кг ($p < 0,05$). Концентрация ОСК также была выше уровня контрольных грызунов на 5, 20 и 40-й дни опытов, а уровень БСК в печени — на 5, 10, 20 и 40-й дни наблюдений с максимальным повышением на 10 и 20-й дни эксперимента.

Концентрации ССК и ОСК в печени грызунов 2-й группы были выше контрольных значений на протяжении всех дней опытов. Увеличение содержания БСК в печени отмечалось на 5, 10 и 20-й дни, а к концу наблюдений концентрации значимо не отличались от контрольных значений. Содержание БСК в печени крыс с СД после введения ЛК достоверно уменьшалось по сравнению с показателями 1-й группы животных на 20 и 40-й дни эксперимента ($p < 0,01$).

СА в печени крыс 1-й и 2-й групп статистически значимо превышала контрольные значения на протяжении всего эксперимента.

Между изменениями уровня ТБКАП в печени и концентрацией глюкозы в крови крыс 1-й и 2-й групп корреляционных зависимостей не наблюдалось. Отмечалась

положительная корреляционная связь между содержанием ТБКАП и СА ($r = 0,92$), а также уровнями ССК и СА ($r = 0,77$) в печени крыс с аллоксановым СД.

У животных с СД на фоне введения ЛК наблюдалась положительная корреляционная связь между концентрацией глюкозы в крови и исследуемыми показателями печени: содержаниями глюкозы и ОСК ($r = 0,91$), а также уровнями глюкозы и БСК ($r = 0,78$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Повышение содержания ТБКАП в печени на протяжении всего периода наблюдений подтверждает развитие окислительного стресса у животных. Параллельно происходит увеличение скорости обмена сиалогликоконъюгатов в клетках печени крыс при аллоксановом СД на фоне развития оксидативного стресса.

С одной стороны, отмечается повышение СА гепатоцитов, которое положительно коррелирует с показателями ТБКАП в печени крыс. Закономерным итогом в качестве продукта действия сиалидаз на различные сиалогликоконъюгаты клетки следует увеличение содержания ССК в печени. Между данными показателями (уровнями СА и ССК) также наблюдалась положительная корреляционная связь. Возможны различные причины увеличения СА. Например, данный рост активности может быть связан с лизосомальными сиалидазами и разрушением внутриклеточных сиалогликоконъюгатов. Также возможен вариант активации сиалидаз мембран, которые необходимы для изменения работы рецепторных структур в процессе адаптации гепатоцитов к условиям длительной гипергликемии и оксидативному стрессу.

С другой стороны, у животных 1-й группы наблюдалось стойкое (кроме 30-го дня опытов) увеличение концентрации БСК в печени. К возможным причинам данного

Таблица 2. Содержание показателей обмена сиалосодержащих биополимеров в печени крыс с аллоксановым диабетом после введения липоевой кислоты

Показатель, серия эксперимента		Контроль	Дни эксперимента				
			5	10	20	30	40
ССК, ммоль/кг	СД	0,99 [0,49; 1,35]	2,46 [2,22; 2,95]*	2,34 [1,23; 3,08]*	1,79 [1,35; 2,58]*	2,03 [1,11; 2,34]*	2,95 [2,22; 4,68]*
	СД+ЛК		2,28 [1,72; 3,57]*	3,45 [2,83; 4,06]*	1,66 [1,23; 2,09]*	1,85 [1,23; 2,59]*	1,85 [1,48; 1,85]*
ОСК, ммоль/кг	СД	1,11 [0,62; 1,85]	2,46 [2,09; 2,83]*	1,35 [1,11; 1,84]	1,35 [1,09; 3,2]*	1,23 [1,0; 1,72]	3,32 [2,95; 3,69]*
	СД+ЛК		2,34 [1,85; 3,08]*	3,57 [2,71; 4,31]*	1,6 [1,23; 1,85]*	1,66 [1,11; 3,94]*	1,97 [1,6; 3,2]*
БСК, ммоль/кг	СД	9,85 [7,39; 13,54]	11,89 [11,45; 17,98]*	14,78 [12,93; 16,62]*	15,45 [12,93; 16,75]*	9,79 [8,0; 13,79]	12,93 [8,62; 14,9]*
	СД+ЛК		13,30 [12,31; 14,78]*	15,83 [12,31; 16,62]*	12,19 [11,08; 13,54]*	14,96 [5,04; 16; 75]	9,97 [8,62; 11,94]
СА, ммоль/кг/час	СД	0,19 [0,12; 0,37]	0,92 [0,12; 2,41]*	1,85 [0,86; 2,95]*	2,09 [1,35; 3,69]*	2,03 [0,49; 4,06]*	4,43 [3,08; 5,91]*
	СД+ЛК		2,03 [0,99; 2,59]*	2,77 [1,11; 3,57]*	2,59 [1,72; 3,57]*	3,14 [2,59; 4,31]*	2,97 [2,34; 3,69]*

Примечания: * — различие с контролем статистически значимо ($p < 0,05$).

СД — сахарный диабет; ЛК — липоевая кислота; ССК — свободные сиаловые кислоты; ОСК — олиго-сиаловые кислоты; БСК — белоксвязанные сиаловые кислоты; СА — сиалидазная активность.

явления относится активация в гепатоцитах синтеза и секреции различных сиалогликопротеинов (α 1-анти-трипсина, α 1-кислого гликопротеина, церулоплазмينا, α 2-макроглобулина и т.д.) в качестве ответа острой фазы. По данным литературы известно, что у больных СД отмечались повышения содержания белков острой фазы [18, 19], уровня СК и активности сиалидазы в плазме крови, которые коррелируют со степенью развития таких осложнений СД, как диабетическая нефропатия [20].

При введении ЛК животным с аллоксановым СД уровень оксидативного стресса снижается, о чем свидетельствует значимое уменьшение содержания ТБКАП в печени по сравнению с данными показателями у крыс 1-й группы. Но при этом не происходило значительного изменения скорости обмена исследуемых показателей обмена сиалосодержащих соединений. На фоне введения ЛК крызунам с СД проявляется положительная корреляционная связь между концентрациями глюкозы в плазме крови и содержанием ОСК в печени, а также уровнями глюкозы в плазме крови и концентрацией БСК в печени. Можно высказать предположение, требующее дальнейшей проверки, что уменьшение действия одного повреждающего фактора (оксидативного стресса) на клетки печени вызвало увеличение зависимости обмена сиалосодержащих соединений от другого повреждающего фактора (гипергликемии).

Печеночные клетки координируют различные потоки веществ, адаптируя метаболизм к потребностям организма. В гепатоцитах происходит синтез различных веществ на «экспорт», то есть для обеспечения выполнения функций других органов и систем, осуществляется синтез плазменных белков крови, имеющих самые разнообразные значения, биосинтез и распад гликогена. Печень выполняет роль модификации и детоксикации различных соединений, а также экскреторную функцию, участвуя в выведении билирубина, желчных кислот и холестерина через желчные протоки.

Одной из основных функций печени является поддержание концентрации глюкозы в крови на постоянном уровне, которое осуществляется путем поглощения или высвобождения глюкозы в ответ на изменения, в частности, содержания инсулина, глюкагона и адреналина в организме, а также в результате изменения концентрации самой глюкозы в кровотоке.

Поступление данного моносахарида в гепатоциты происходит независимо от действия инсулина путем пассивной диффузии с помощью белкового глюкозного транспортера GLUT2. Инсулин связан с изменением активности ферментов важных метаболических процессов в печени, но не с регуляцией скорости транспорта глюкозы в ее клетки [21].

На основании вышесказанного можно сделать вывод, что гепатоциты обладают интенсивным и высокоспециализированным клеточным метаболизмом, содержат много специфических ферментов и активно влияют на обменные процессы в клетках других органов и тканей. В условиях длительной гипергликемии, способствующей развитию оксидативного стресса, в результате дефицита инсулина происходит активная перестройка обмена веществ в печени, сопровождающаяся различными взаимодействиями на всех уровнях организма.

Биологическое значение СК следует рассматривать с точки зрения их двойной функции, то есть они либо маскируют сайты распознавания, либо, напротив, представляют собой биологическую мишень, позволяя определять их рецепторным белком и выступая в роли лиганда. Противоположные реакции сиалилирования и десиалилирования необходимо изучать как динамическую модификацию углеводсодержащих соединений в ответ на внешние или внутренние стимулы наподобие процессов фосфорилирования и дефосфорилирования. Повышение интенсивности обмена сиалогликоконъюгатов у крыс с аллоксан-индуцированным СД и на фоне его коррекции ЛК может свидетельствовать об их вовлеченности в сложные регуляторные процессы, происходящие в гепатоцитах.

Ограничения исследования

При изучении влияния коррекции оксидативного стресса ЛК у экспериментальных животных с аллоксановым СД отсутствовала группа плацебо. При этом нельзя исключить возможное системное действие в результате внутримышечного введения антиоксиданта опытным крысам.

Сопоставление с другими публикациями

Данные по вариабельности показателей обмена сиалогликоконъюгатов в печени крыс с аллоксановым СД, их сравнение с динамикой изменений одного из показателей оксидативного стресса на фоне введения ЛК получены впервые. Подобная динамика изменения показателей обмена сиалогликоконъюгатов наблюдалась в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым СД на фоне введения ЛК [22]. Транспорт глюкозы через базальную мембрану энтероцитов, как и в клетках печени, происходит с помощью GLUT2 путем пассивной диффузии независимо от действия инсулина. По мощности отдельных ферментных систем метаболизма и биотрансформации веществ эпителий тонкой кишки может превосходить печень.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о снижении уровня гликемии и показателей окислительного стресса в печени крыс с аллоксановым диабетом на фоне введения ЛК.

Поступление ЛК в организм экспериментальных животных существенно не снижало СА и содержание исследуемых фракций СК в печени, хотя и уменьшало степень развития оксидативного стресса в организме. Повышение скорости обмена сиалосодержащих соединений в печени крыс с аллоксановым СД может свидетельствовать о перестройке метаболизма гепатоцитов для адаптации всего организма к длительной гипергликемии в условиях недостатка инсулина.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование проводилось на научно-технической базе ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академии» Минздрава России. Расходные материалы закупались за счет средств ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академии» Минздрава России.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов.

Участие авторов. Вольхина И.В. — экспериментальная работа по моделированию аллоксан-индуцированного сахарного диабета, проведение комплексного обследования животных, концепция и дизайн статьи, анализ литературы, статистическая обработка результатов исследования, интерпретация результатов, написание

статьи; Бутолин Е.Г. — концепция и дизайн статьи, анализ данных, редактирование текста, утверждение финальной версии 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

1. Дедов И.И., Ткачук В.А., Гусев Н.Б., и др. Сахарный диабет 2 типа и метаболический синдром: молекулярные механизмы, ключевые сигнальные пути и определение биомаркеров для новых лекарственных средств // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №5. — С. 364-375. [Dedov II, Tkachuk VA, Gusev NB, et al. Type 2 diabetes and metabolic syndrome: identification of the molecular mechanisms, key signaling pathways and transcription factors aimed to reveal new therapeutic targets. *Diabetes mellitus*. 2018;21(5):364-375. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9730>
2. Петунина Н.А., Тельнова М.Э. Неалкогольная жировая болезнь печени при сахарном диабете 2-го типа // *Медицинский совет*. — 2016. — №4. — С.92-95. [Petunina NA, Tel'nova ME. Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. *Medical Council*. 2016;4:92-95. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-4-84-89>
3. Калмыкова З.А., Кононенко И.В., Майоров А.Ю. Сахарный диабет и хронические заболевания печени. Часть 1: общие механизмы этиологии и патогенеза // *Терапевтический архив*. — 2019. — Т. 91. — №10. — С.106-111. [Kalmykova ZA, Kononenko IV, Mayorov AY. Diabetes mellitus and chronic liver diseases. Part 1: general mechanisms of etiology and pathogenesis. *Terapevticheskii arkhiv*. 2019;91(10):106-111. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2019.10.000165>
4. Cohen M, Varki A. The Sialome — Far More Than the Sum of Its Parts. *Omi A J Integr Biol*. 2010;14(4):455-464. doi: <https://doi.org/10.1089/omi.2009.0148>
5. Pshezhetsky AV, Ashmarina M. Keeping it trim: roles of neuraminidases in CNS function. *Glycoconj J*. 2018;35(4):375-386. doi: <https://doi.org/10.1007/s10719-018-9837-4>
6. El-Sayed MS, Badawy AEI, Abdelmoneim RO, et al. Relationship between serum sialic acid concentration and diabetic retinopathy in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus. *Benha Medical J*. 2018;35:257-263. doi: https://doi.org/10.4103/bmfj.bmfj_17_18
7. Dridi L, Seyrantepe V, Fougerat A, et al. Positive regulation of insulin signaling by neuraminidase 1. *Diabetes*. 2013;62(7):2338-2346. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-1825>
8. Puigdemalliv M, Allendorf DH, Brown GC. Sialylation and Galectin-3 in Microglia-Mediated Neuroinflammation and Neurodegeneration. *Front Cell Neurosci*. 2020;14(4):375-386. doi: <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.00162>
9. Arabkhari M, Bunda S, Wang Y, et al. Desialylation of insulin receptors and IGF-1 receptors by neuraminidase-1 controls the net proliferative response of L6 myoblasts to insulin. *Glycobiology*. 2010;20(5):603-616. doi: <https://doi.org/10.1093/glycob/cwq010>
10. Minami A, Fujita Y, Shimba S, et al. The sialidase inhibitor 2,3-dehydro-2-deoxy-N-acetylneuraminic acid is a glucose-dependent potentiator of insulin secretion. *Sci Rep*. 2020;10(1):5198. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62203-8>
11. Ibrahim MA, Abdulkadir A, Onojah A, et al. Modulation of sialic acid levels among some organs during insulin resistance or hyperglycemic states. *Mol Cell Biochem*. 2016;411(1-2):235-239. doi: <https://doi.org/10.1007/s11010-015-2585-x>
12. Varki A. Biological roles of glycans. *Glycobiology*. 2017;27(1):3-49. doi: <https://doi.org/10.1093/glycob/cww086>
13. Cylwik B, Chrostek L, Jakimiuk B, et al. Serum level of sialic acid (SA) and carbohydrate-deficient transferrin (CDT) in type 2 diabetes mellitus with microvascular complications. *J Clin Lab Anal*. 2006;20(2):68-73. doi: <https://doi.org/10.1002/jcla.20099>
14. Строков И.А., Фокина А.С. Альфа-липоевая кислота — основное фармакологическое лечение диабетической полиневропатии в стационаре и поликлинике // *Медицинский совет*. — 2016. — №17. — С.28-33. [Strokov IA, Fokina AS. α-Lipoic acid as the main pharmacological drug for in- and outpatient treatment of diabetic polyneuropathy. *Medical Council*. 2016;17:28-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2016-17-28-33>
15. Волчегорский И.А., Рассохина Л.М., Мирошниченко И.Ю. Инсулинпотенцирующее действие антиоксидантов при экспериментальном сахарном диабете // *Проблемы эндокринологии*. — 2010. — Т. 56. — №2. — С. 27-35. [Volchegorskiy IA, Rassokhina LM, Miroshnichenko II. Insulin-potentiating action of antioxidants in experimental diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 2010;56(2):27-35. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl201056227-35>
16. Пальчикова Н.А., Селятицкая В.Г., Шорин Ю.П. Количественная оценка чувствительности экспериментальных животных к диабетогенному действию аллоксана // *Проблемы эндокринологии*. — 1987. — Т. 33. — №4. — С.65-68. [Palchikova NA, Selyatitskaya VG, Shorin YuP. Quantitative assessment of the sensitivity of experimental animals to the diabetogenic action of alloxan. *Problems of Endocrinology*. 1987;33(4):65-65. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl198733465-65>
17. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г., Скворцова Е.А. Влияние липоевой кислоты на обмен сиалосодержащих соединений в плазме крови крыс с аллоксановым диабетом // *Педиатрия*. — 2018. — Т. 9. — №5. — С. 36-40. [Volkhina IV, Butolin EG, Skvorcova EA. Effect of lipoic acid on the exchange of sialo-containing compounds in rats blood plasma with alloxan diabetes. *Pediatrician*. 2018;9(5):36-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/PED9536-40>
18. Volp ACP, Silva FCS, Bressan J. Hepatic inflammatory biomarkers and its link with obesity and chronic diseases. *Nutr Hosp*. 2015;31(5):1947-1956. doi: <https://doi.org/10.3305/nh.2015.31.5.8525>
19. Климонтов В.В., Тянь Н.В., Фазуллина О.Н., и др. Белки острой фазы воспаления и адипоцитокينات в сыворотке крови у женщин с сахарным диабетом 2-го типа: взаимосвязи с составом тела и колебаниями уровня глюкозы в крови // *Терапевтический архив*. — 2016. — Т. 88. — №10. — С. 35-41. [Klimontov VV, Tyan NV, Fazullina ON, et al. Acute-phase serum proteins and adipocytokines in women with type 2 diabetes mellitus: Relationships with body composition and blood glucose fluctuations. *Terapevticheskii arkhiv*. 2016;88(10):35-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016881035-41>
20. Ghosh J, Datta S, Pal M. Role of sialic acid in prediction of diabetic nephropathy. *Al Ameen J Med Sci*. 2016;9(1):58-64.
21. Ткачук В.А., Воронников А.В. Молекулярные механизмы развития резистентности к инсулину // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №2. — С. 29-40. [Tkachuk VA, Vorotnikov AV. Molecular Mechanisms of Insulin Resistance Development. *Diabetes mellitus*. 2014;17(2):29-40. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014229-40>
22. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г. Влияние липоевой кислоты на обмен сиаловых кислот в стенке тонкой кишки крыс с аллоксановым диабетом // *Педиатрия*. — 2020. — Т. 11. — №1 — С. 37-42. [Volkhina IV, Butolin EG. Influence of lipoic acid on the exchange of sialic acids in small intestine of rats with alloxan diabetes. *Pediatrician*. 2020;11(1):37-42. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17816/PED11137-42>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Вольхина Ирина Витальевна**, к.б.н., доцент [Irina V. Volkhina, PhD in Biology, Associate Professor]; адрес: Россия, 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2 [address: Russian Federation, 194100, 2 Litovskaya Str., St. Petersburg]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6481-3383>; Scopus Author ID: 290794; eLibrary SPIN: 8435-7481; e-mail: volchinaiv@gmail.com

Бутолин Евгений Германович, д.м.н., профессор [Evgeny G. Butolin, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3312-4689>; Scopus ID: 283195; e-mail: butoline@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Вольхина И.В., Бутолин Е.Г. Оксидативный стресс и изменения показателей обмена сиалогликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 249-255. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12763>

TO CITE THIS ARTICLE:

Volkhina IV, Butolin EG. Oxidative stress and changes in liver sialoglycoconjugate metabolic parameters in rats with alloxanic diabetes mellitus. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):249-255. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12763>

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 гипопифиза, надпочечников, половых желез) и др.

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

Оформить заявку и уточнить стоимость консультации можно **по телефону:**

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

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ САХАРНОГО ДИАБЕТА 1 ТИПА



© К.Г. Корнева, Л.Г. Стронгин, К.Ю. Назарова, В.Е. Загайнов

Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород

Сахарный диабет 1 типа (СД1) развивается в результате взаимодействия генетических факторов и факторов внешней среды. Наследственная предрасположенность к СД1 реализуется только в половине случаев, что косвенно указывает на важную роль внешних факторов, значимость которых периодически подвергается пересмотру. В обзор включены данные ретроспективных и проспективных клинических зарубежных и отечественных исследований. Поиск источников проводился в системах PubMed, Medline, eLibrary. Изложены актуальные представления о возможном влиянии основных пренатальных и постнатальных факторов внешней среды на развитие аутоиммунной реакции против инсулинпродуцирующих островковых клеток и клинического СД1. Риск развития СД1 определяется сложным взаимодействием комплекса факторов внешней среды и генетической предрасположенностью. Механизмы их влияния остаются недостаточно понятными. Дальнейшие исследования в данном направлении могли бы позволить определить стратегии первичной и вторичной профилактики СД1, что позволит осуществлять более эффективный контроль заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 1 типа; факторы риска; систематический обзор

POTENTIAL RISK FACTORS FOR DIABETES MELLITUS TYPE 1

© Kseniya G. Korneva, Leonid G. Strongin, Kseniya Yu. Nazarova, Vladimir E. Zagainov

Privolzhsky Research Medical University, Nizhny Novgorod, Russia

Diabetes mellitus type 1 (T1D) develops as a result of the interaction of genetic and environmental factors. Genetic predisposition to T1D turns into clinical reality only in half of hereditary cases, which indirectly indicates the importance of external factors, the significance of which is periodically reviewed. Retrospective and prospective clinical foreign and national studies were included. PubMed, Medline and eLibrary were searched. Modern ideas about the possible impact of the main prenatal and postnatal environmental factors on the development of autoimmune response against insulin-producing islet cells and T1D were discussed. The risk of developing type 1 diabetes is determined by the complex interaction of environmental factors and genetic predisposition. The mechanisms of their influence remain rather unknown. Further research is needed to determine strategies of primary and secondary prevention of T1D.

KEYWORDS: type 1 diabetes mellitus; risk factors; systematic review

Сахарный диабет 1 типа (СД1) является заболеванием с наследственной предрасположенностью. Эмпирический риск развития заболевания СД1 для родственников пациентов с СД1 неодинаков и варьирует от 2 до 50%. Риск развития заболевания у здорового родственника составляет 2% в случае наличия СД1 у матери, 6% — у отца и 5% — у одного сибса, в том числе дизиготного. Риск повышается до 10–12%, если в семье заболели два сибса, у потомков двух больных родителей — до 30–35% и у монозиготных близнецов — до 30–50% [1]. Тем не менее существенный процент монозиготных близнецов, несущих одинаковый набор предрасполагающих генов, не развивает заболевания. Наблюдательные исследования монозиготных близнецов показали, что только у 13–33% детей манифестирует СД1. При анализе встречаемости HLA-генотипов у больных СД1 было установлено, что за последние 20 лет в российской популяции наблюдается тенденция к снижению частоты встречаемости генотипов высокого риска и к увеличению частоты генотипов низкого риска [2]. Аналогичные данные были получены в исследованиях, проведенных в Финляндии и Австралии [3–4]. Географические

различия в заболеваемости СД1 в последние десятилетия также неодинаковы среди населения европеоидной расы. Самые низкие показатели заболеваемости СД1 были зарегистрированы в Македонии, самые высокие — в Финляндии, достигнув 10-кратной разницы [5, 6]. Эпидемиологическое исследование среди мигрантов, переехавших из региона с низкой заболеваемостью СД1 в регион с высокой, продемонстрировало увеличение частоты новых случаев СД1, что подчеркивает влияние факторов окружающей среды. Так, распространенность СД1 среди сомалийских детей, живущих в Финляндии, была такой же, как и у коренных жителей, несмотря на то, что в Сомали СД1 встречается редко [7]. Накопленные данные при относительно стабильном или даже протективном генетическом фонде в отношении СД1 косвенно указывают на возрастающую роль факторов внешней среды в развитии заболевания и требуют дальнейшего изучения.

В отечественной литературе мы не нашли обобщающих публикаций по данной проблеме. В данном обзоре представлены текущие исследования, посвященные изучению потенциальных факторов риска развития СД1.

ПРЕНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Внутриутробные вирусные инфекции связаны с повышенным риском развития СД1. Классическим примером является синдром врожденной краснухи, при котором у 10–20% потомков развивается диабет. Роль вирусной инфекции в развитии СД1 была показана в эпидемиологических, клинических, клеточных и молекулярных исследованиях *in vitro* и в моделях на животных. У матерей, дети которых заболели СД1, в образцах крови, взятых в период родов, были признаки недавно перенесенной энтеровирусной инфекции в сравнении с матерями в группе контроля [7]. Однако более позднее исследование выявило умеренную связь между серологическими данными материнской энтеровирусной инфекции и риском раннего развития СД1 у потомства [8]. Последний метаанализ показал взаимосвязь между перенесенной матерью во время беременности вирусной инфекцией (врожденная краснуха, вирус Коксаки, цитомегаловирус, энтеровирус) и последующим развитием СД1 у потомства, но не с повышением уровня островковых аутоантител [9]. Для более четкого установления этиологической связи требуются более масштабные проспективные исследования с более частым отбором проб и исследованиями патогенеза.

Данные о влиянии увеличения массы тела матери во время беременности противоречивы. Норвежское исследование показало, что более высокая прибавка веса у матери связана с повышенным риском развития СД1 у потомства [10], в то время как финское исследование не смогло обнаружить какую-либо связь [11].

Согласно данным датских ученых, дети, рожденные от матерей, подвергшихся стрессу в связи с тяжелой утратой близкого человека в период беременности или ее планирования, чаще заболевали СД1 [12]. Ряд публикаций показал, что кесарево сечение связано с повышенным риском развития СД1 у потомства, являясь стрессовым фактором для ребенка. Было показано, что увеличение частоты оперативного родоразрешения приводит к увеличению случаев СД1 у детей, особенно в группе генетически предрасположенных лиц [13–14]. Исследование BABYDIAB обнаружило, что кесарево сечение связано с более высоким риском прогрессирования заболевания от аутоиммунной деструкции β -клеток к клиническому СД1, но не связано с сероконверсией диабет-ассоциированных аутоантител [15]. Предполагается, что кесарево сечение может изменять микрофлору кишечника новорожденного, имеющую важное значение в формировании иммунитета, модулируя риск развития СД1 [16]. Однако около 20% детей, рожденных через естественные родовые пути, имеют микрофлору кишечника, аналогичную той, которая наблюдается у детей, рожденных путем кесарева сечения [17].

Известно, что риск развития СД1 у детей, рожденных от матерей с данным заболеванием, в 3 раза ниже в сравнении с пробандами-отцами. Причины такой разницы остаются неясными. У детей, рожденных от матерей с СД1, наблюдается повышенное количество регуляторных Т-лимфоцитов в пуповинной крови, что может способствовать снижению риска развития СД1 в сравнении со здоровыми матерями и больными отцами [18].

Особенности диеты матери во время беременности не нашли убедительных ассоциаций с риском развития СД1 у потомства. Ряд работ был посвящен изучению потребления витамина D во время беременности и последующему развитию СД1 у родившихся детей. Витамин D — микроэлемент, который принимает участие в метаболизме кальция, необходимого для функционирования β -клеток, экзцитоза инсулина и регуляции иммунного ответа. Исследования, посвященные изучению возможной связи между потреблением витамина D и концентрацией циркулирующего витамина D во время беременности, привели к противоречивым выводам. Результаты, полученные в Норвегии, продемонстрировали, что матери детей с СД1 употребляли в пищу меньше масла печени трески, богатой витамином D [19]. Напротив, исследование в Финляндии по прогнозированию и профилактике СД1 не обнаружило связи между повышенным потреблением витамина D с пищей или дополнительным его назначением во время беременности с появлением у потомства положительных диабет-ассоциированных аутоантител или развитием манифестного СД1 [20]. Высокая концентрация витамина D в образцах сыворотки крови, взятых у матерей на поздних сроках беременности, ассоциировалась с более низким риском развития СД1 у детей при проспективном наблюдении [21]. В отличие от этого, финские исследователи не смогли найти такую связь на основе образцов, собранных в течение I триместра беременности [22]. В другом проспективном исследовании даже сообщалось об обратной связи между концентрацией витамина D в сыворотке крови в образцах, взятых на поздних сроках беременности, и риском развития СД1 [23]. Последнее опубликованное исследование не обнаружило преимуществ назначения витамина D во время беременности с целью профилактики предотвращения аутоиммунной реакции у будущих детей [24].

В большинстве исследований, анализирующих связь между курением матери и риском развития СД1 у детей, сообщается, что, несмотря на очевидный вред, курение снижает риск его развития. Предполагается, что курение матери может оказывать модулирующее воздействие на иммунную систему, приводящее к супрессии диабетогенных генов [25]. Прием антигипертензивных препаратов во время беременности может повышать риск развития СД1 у потомства [26]. Сообщается, что более старший возраст матери при родах связан с повышенным риском развития СД1 у потомства [25]. Однако в других работах существенной связи между курением матери или возрастом не обнаружено [27]. Неблагоприятные психосоциальные факторы во время беременности могут негативно повлиять на развитие иммунной системы плода [28]. В одной из работ было показано, что стрессовое жизненное событие во время беременности в 2 раза повышало риск развития СД1 у детей [26].

Таким образом, проанализированные материнские факторы риска, такие как вирусные инфекции, недостаток витамина D, стрессовые ситуации, оперативное родоразрешение, прибавка в весе, курение, прием гипотензивных препаратов во время беременности, а также более старший возраст матери не имеют серьезной доказательной базы в отношении риска развития СД1 у будущих детей. Рекомендации по ведению беременности у матерей, имеющих потенциальный риск появления ребенка с СД1, не отличаются от общепринятых.

ПОСТНАТАЛЬНЫЕ ФАКТОРЫ РИСКА

Питание ребенка первого года жизни

Предполагается, что взаимодействие между генами и факторами внешней среды, прежде всего питанием ребенка в течение первого года жизни, может оказывать влияние на появление СД1. Человеческое молоко содержит уникальный, сбалансированный и физиологичный для ребенка состав компонентов, которые могут положительно влиять на развитие иммунной системы младенцев, отсрочить воздействие диетических антигенов, включая антигены коровьего молока, поддерживать здоровую микрофлору кишечника. Были приведены доказательства важности грудного вскармливания, связанные с рядом положительных влияний на здоровье и развитие младенцев и, возможно, защитным эффектом в отношении развития СД1 [29]. Проведенные исследования изучали влияние продолжительности грудного вскармливания, сроки введения адаптированных детских молочных смесей (АМС), белка коровьего молока и твердой пищи, в том числе глютеносодержащей, на появление аутоиммунной реакции против β -клеток и/или развитие СД1. В ряде работ продемонстрировано протективное влияние грудного кормления. Короткая продолжительность грудного вскармливания ассоциировалась с появлением аутоантител против β -клеток и развитием СД1. Метаанализ 43 наблюдательных, в основном ретроспективных исследований показал, что грудное вскармливание в первые недели жизни снижало риск развития СД1 на 15–30%. Однако увеличение его продолжительности не оказывало защитного эффекта [30]. Продолжительное любое (эксклюзивное или частичное) грудное вскармливание в течение 12 мес и более снижало риск развития СД1 в сравнении с менее продолжительным периодом и ассоциировалось с более низким риском прогрессирования заболевания от появления аутоантител до манифестации СД1 у детей с высоким генетическим риском [31]. Анализ базы данных детей с СД1 в центральной Италии показал, что у детей, получавших одновременно грудное молоко и детские молочные смеси в течение первых 3 мес жизни, СД1 развился раньше, чем у детей, получавших эксклюзивное грудное вскармливание или только детские молочные смеси [32]. Последний обзор нескольких исследований показал, что отсутствие или непродолжительный период грудного вскармливания ассоциировались с умеренным повышением риска развития СД1 у детей, имеющих наследственную предрасположенность к заболеванию. [33]. В ряде других работ данная концепция не была подтверждена. Так, популяционное скандинавское исследование не обнаружило значимой разницы между продолжительностью эксклюзивного или частичного грудного вскармливания в течение 12 мес и более и развитием СД1. Тем не менее, риск развития СД1 увеличивался в 2 раза среди генетически предрасположенных детей, вообще не получавших материнское молоко [34]. Продолжительное грудное вскармливание не снижало риски развития СД1 у детей с генетической предрасположенностью в течение 15 мес наблюдения [35]. Наблюдение более 7 тыс. детей с генетическим риском СД1, находившихся под наблюдением в течение 8 лет, не выявило взаимосвязи между продолжительностью эксклюзивного или частичного грудного вскармливания и появлением диабет-ассоциированных аутоантител [36].

Распространенность и продолжительность эксклюзивного грудного вскармливания ниже рекомендуемых сроков в большинстве стран. Грудное молоко чаще заменяют АМС на основе белка коровьего молока. Многочисленные исследования, изучавшие связь между возрастом первого введения АМС и развитием СД1, продемонстрировали неоднозначные результаты. Потребление молочных продуктов и АМС на основе белка коровьего молока было связано с увеличением появления аутоантител к β -клеткам [37]. Большинство других перспективных когортных исследований не подтвердило данной взаимосвязи [35, 36]. Были сообщения, что более частое потребление белка коровьего молока детьми, уже имеющими диабет-ассоциированные антитела, способствовало прогрессированию аутоиммунного процесса и ускоряло манифестацию СД1. Проспективное исследование DAISY при наблюдении 1835 новорожденных детей с наследственной предрасположенностью к СД1 в течение 2 лет показало, что употребление белка коровьего молока и продуктов на его основе увеличивало частоту появления диабетических антител у детей с генотипом HLA-DR с низкого/среднего риска, но не у детей с генотипами HLA-DR высокого риска. Потребление белка коровьего молока способствовало прогрессированию деструкции β -клеток и манифестации СД1 [38].

Использование гидролизированных смесей, традиционно назначаемых детям с аллергическими проявлениями, в сравнении с обычными молочными смесями у детей, находящихся на искусственном вскармливании и имеющих высокий риск развития СД1, не снижало кумулятивную заболеваемость СД1. Так, сравнительный анализ двух групп новорожденных, получавших смеси, содержащие гидролизат казеина и получавших АМС, показал одинаковые риски развития СД1. Абсолютный риск СД1 составлял 8,4% в группе гидролизата казеина против 7,6% среди рандомизированных детей, получавших АМС [39]. В другом проспективном исследовании на большой выборке детей риск развития СД1 не снижался и даже увеличивался в случае применения гидролизата казеина в первые 7 дней жизни по сравнению с детьми, получавшими АМС. Данное исследование представило дополнительные доказательства об отсутствии пользы применения гидролизованной смеси для младенцев с генетическим риском развития СД1 в качестве альтернативы АМС. Применение данной смеси в настоящее время рассматривается только в контексте профилактики аллергических реакций [40].

В проспективном наблюдении более 2000 детей, имеющих родственников с СД1, было оценено влияние грудного вскармливания и возраста введения прикорма (глютеносодержащие продукты) в течение первого года жизни на развитие СД1 или появление диабет-ассоциированных антител. Было показано, что введение прикорма до 3-месячного возраста ассоциировалось с повышенным риском образования одного или нескольких видов аутоантител и развитием СД1 (конечные точки) в сравнении с детьми, получавшими исключительно грудное молоко. Повышенный риск в основном наблюдался у детей с HLA-генотипом высокого риска DR3/DR4-DQ8. Кроме того, риск по всем конечным точкам был выше у детей, получивших прикорм до 3 мес жизни, в сравнении с детьми, получившими его в период от 3 до 6 мес. После 6 мес введения прикорма

такой тенденции не отмечено. Введение детской молочной смеси или безглютенового прикорма до 3 мес также не ассоциировалось с повышением частоты конечных точек в сравнении с детьми, находившимися только на грудном вскармливании [41]. В другой работе введение в прикорм глютеносодержащих злаков в возрасте старше 9 мес ассоциировалось с более частым появлением аутоантител к β -клеткам в сравнении с более ранним прикормом, что не согласуется с предыдущими исследованиями [36]. В проспективном исследовании DAISY было оценено влияние времени введения прикорма у детей, имеющих высокий риск развития СД1 (наличие сибсов с СД1 или высокий генетический риск развития заболевания по системе HLA). Период наблюдения составил 15 мес от момента рождения. За период наблюдения у 53 детей развился СД1. Раннее (<4 мес) и позднее (>6 мес) введение прикорма ассоциировалось с более высоким риском развития СД1 как у детей, имеющих родственников первой линии родства с СД1, так и у HLA-позитивных инфантов, и не зависело от продолжительности грудного вскармливания. Интересно, что раннее введение фруктов и позднее введение риса и овса повышало риск развития СД1. Сроки введения овощей и мяса не влияли на заболеваемость, а введение в прикорм пшеницы и ячменя при условии сохранения грудного вскармливания даже снижало вероятность развития СД1 [35]. Обзор 9 исследований показал отсутствие взаимосвязи между характером раннего грудного вскармливания, введением глютеносодержащих продуктов или возрастом инфанта к моменту их введения на развитие СД1 или появление аутоиммунного процесса в β -клетках [42]. В интервенционном исследовании BABYDIET дети были рандомизированы на две группы. В группе диетического вмешательства сроки введения глютеносодержащих продуктов были отсрочены до возраста 12 мес. Вмешательство не привело к каким-либо различиям в общей частоте встречаемости связанных с диабетом аутоантител или развитием клинического СД1 [43].

Такие противоречивые результаты исследований, посвященные особенностям питания первого года жизни ребенка и риску развития СД1, могут быть вызваны несколькими причинами. Во многих исследованиях не проводится различий между исключительным и полным грудным вскармливанием, что может быть важно. По объективным причинам невозможно выделить группы детей с однообразным рационом питания. Комбинированный прикорм может оказывать влияние на результаты. Ретроспективные исследования, основанные на анамнестических данных, могут содержать неточности и ошибки. В целом можно сделать заключение, что грудное вскармливание защищает или не влияет на риск развития СД1. По возможности следует избегать раннего введения в питание продуктов на основе коровьего молока и АМС. Выбор безопасных сроков введения глютеносодержащих круп требует дальнейшего изучения. В настоящее время роль грудного вскармливания, оптимальная его продолжительность, сроки и состав введения пищевых продуктов в рацион ребенка продолжают обсуждаться. Текущие результаты не подтверждают необходимость пересмотра рекомендаций по питанию в раннем детском возрасте детям с семейным или генетическим риском развития СД1.

Вирусная инфекция

Широко обсуждается возможная роль вирусной инфекции в развитии СД1. Теоретически вирусная инфекция может оказывать прямое цитотоксическое действие на β -клетки, индуцировать аутоиммунный ответ, изменяя экспрессию молекул HLA-класса и стимулируя аутоиммунные реакции, включая перекрестные реакции между белками вируса и хозяина (молекулярная мимикрия). Рациональность данной теории основана на том, что ряд вирусов могут вызывать СД1 у лабораторных животных. В человеческой популяции вирусы паротита и краснухи могут поражать островковые клетки, провоцируя развитие СД1. Однако внедрение широкомасштабной вакцинации против данных инфекций не снизило заболеваемость СД1, что, по-видимому, подтверждает их незначительный вклад в развитие заболевания. В настоящее время в литературе обсуждается роль различных вирусов, способных инициировать аутоиммунный ответ при СД1, таких как ротавирусы, энтеровирусы, включая цитомегаловирус, вирус герпеса и т.д. Ряд исследований подтвердил эту гипотезу. Так, установлено, что оценочное отношение риска появления аутоиммунной реакции в отношении островковых клеток выше у генетически предрасположенных к СД1 детей, перенесших вирусную инфекцию нижних дыхательных путей в раннем младенческом возрасте [44]. Рецидивирующая вирусная респираторная инфекция в первом семестре жизни повышала риск развития СД1 через несколько лет. Еще в одном проспективном исследовании 148 детей с высоким риском развития СД1 показано, что респираторные инфекции в течение первых 6 мес жизни ребенка являются потенциальным фактором развития аутоиммунной реакции в отношении островковых клеток, повышая ее в 2,3 раза. Более высокая частота респираторных инфекций за 6 мес до появления островковых аутоантител также ассоциировалась с повышенным риском в 1,5 раза [45, 46]. В международном исследовании TEDDY исследовалась взаимосвязь вирусной инфекции с быстрым началом СД1 у младенцев. Под наблюдением находились 8677 детей в возрасте до 4,5 мес, из них 932 ребенка имели близких родственников с СД1 (родители или сибсы). Каждые 3 мес до возраста 4 лет дети сдавали анализы на маркеры аутоиммунности островковых клеток (антитела к тирозинфосфатазе (IA-2), декарбоксилазе глутаминовой кислоты (GAD65) и инсулину (IAA)). Исследователи обнаружили, что за период наблюдения у 355 детей (4,1%) появились специфические для СД1 антитела и у 86 детей (1%) развился клинический СД1. У 24 детей время прогрессирования диабета от появления первых антител до манифестации диабета составило около 6 месяцев. 14 детей из этой группы в возрасте от 6 мес до 2 лет были протестированы на наличие всех возможных вирусов в сыворотке крови. Только у 1 ребенка вирусы были найдены. Кроме того, дополнительно все 24 ребенка с быстрым развитием СД1 были проанализированы на наличие других известных вирусных заболеваний желудочно-кишечного и респираторного трактов в сравнении с 72 детьми группы контроля. Статистически значимой разницы не было выявлено. Данное исследование быстрого развития диабета в раннем детстве не представило доказательств наличия вирусной инфекции во время начала аутоиммунного процесса

в островковых клетках. Однако это не исключает того, что вирус был приобретен ранее 6-месячного возраста, появлялся в плазме кратковременно и уже отсутствовал на момент исследования. Дополнительным интересным открытием было снижение частоты периодов лихорадки в основной группе в сравнении с участниками контрольной. Возможно, лихорадка обладает защитным действием и способствует более эффективной элиминации вирусов, что требует проведения дополнительных тестов [47].

Не исключается, что развитие СД1, в том числе, может быть обусловлено энтеровирусной инфекцией. К настоящему времени накоплены данные, свидетельствующие о роли энтеровирусной инфекции в патогенезе СД1. Энтеровирусы способны вызывать панкреатит и были обнаружены в островковых клетках у больных с впервые выявленным СД1 [48, 49]. Метаанализ 24 источников литературы, охватывающий 4448 участников, показал значительную взаимосвязь между наличием маркеров энтеровирусной инфекции в сыворотке крови и развитием аутоиммунной реакции или клинической картины СД1. Энтеровирусная инфекция в 10 раз чаще встречалась у детей с СД1 и в 3,7 раза чаще у детей в латентной фазе диабета [50]. Результаты проспективного исследования DIPPE продемонстрировали наличие статистически значимой ассоциации между обнаружением маркеров энтеровирусной инфекции и появлением островковых антител. Энтеровирусная инфекция диагностировалась в раннем детском возрасте и предшествовала появлению диабетических антител за несколько месяцев. Недавние исследования показали, что β -клетки экспрессируют специфические энтеровирусные рецепторы и могут поддерживать продуктивную энтеровирусную инфекцию. Важно, что они также могут вызывать противовирусные реакции, которые ослабляют репликацию вируса и могут способствовать установлению персистирующей энтеровирусной инфекции. Исследования в этом направлении продолжаются [51].

Проспективное исследование 187 детей с высоким генетическим риском СД1 с момента рождения в течение 11 лет и 366 детей контрольной группы с отрицательными за весь период наблюдения антителами показало, что наличие вируса Коксаки В1 ассоциировалось с повышением аутоиммунитета β -клеток. Другие подтипы Коксаки вируса В3 и В6, наоборот, были связаны с низким риском появления диабет-ассоциированных антител или развитием клинического диабета [52]. В работе Mustonen N. и соавт. была оценена взаимосвязь между наличием инфекций (респираторных, гастроинтестинальных инфекций, эпизодов лихорадки и других не локальных инфекций) в раннем детском возрасте и появлением островковых антител или развитием клинического СД1 у генетически предрасположенных детей. Выявлено, что у детей с зарегистрированным впоследствии латентным или клиническим СД1 инфекционные заболевания регистрировались чаще и наблюдались в более раннем возрасте [53]. Другие вирусы (аденовирусы, вирус гриппа А, ротавирусы, пареховирусы, риновирусы, цитомегаловирус, вирус Эпштейна–Барр) не показали аналогичной ассоциации [54].

Не исключено, что вирусные инфекции могут способствовать активации и прогрессированию аутоиммунной деструкции β -клеток с развитием в конечном итоге СД1.

Это может происходить на разных стадиях развития болезни. Идентификация вируса может быть затруднительна. Не исключено кратковременное воздействие вирусной инфекции на организм задолго до начала аутоиммунной реакции. Кроме того, адаптивный иммунный ответ на инфекцию индивидуален и может влиять на степень повреждения β -клеток и последующую аутоиммунную реакцию. Однако в целом этиологическая роль вирусной инфекции при СД1 остается недоказанной, и профилактические мероприятия по предупреждению остаются только общепринятыми.

Вакцинация

Рутинная вакцинация детей в раннем периоде жизни, предположительно, может вносить коррективы в последующее становление и развитие иммунной системы и представляет интерес как возможный фактор риска в отношении развития СД1. С одной стороны, вакцинация может защищать от определенных диабетогенных инфекционных агентов, например, вируса краснухи, с другой — определенное беспокойство вызывают возможные неблагоприятные последствия, связанные с вмешательством в развивающуюся иммунную систему ребенка. Ранее было высказано предположение, что рост заболеваемости СД1 может быть связан с внедрением программ массовой вакцинации детей. Большой систематический обзор и метаанализ, посвященный изучению связи между плановой вакцинацией в разных странах (16 прививок) и риском развития СД1 у детей, не нашел доказательств того, что какая-либо примененная прививка была связана с риском развития заболевания. На животных моделях были получены данные о риске развития СД в зависимости от сроков вакцинации. В данном обзоре ввиду отсутствия информации такие данные не анализировались. Будущие исследования необходимы для уточнения [55]. Проспективное немецкое когортное исследование 2000 детей с семейным анамнезом СД1 также показало отсутствие взаимосвязи между рутинной вакцинацией (дифтерия, гепатит В, гемофильная инфекция, коклюш, полиомиелит, столбняк, ветряная оспа, краснуха, корь, паротит, менингококковая инфекция, туберкулез и грипп), выполненной в течение первых 2 лет жизни ребенка, и появлением аутоиммунного процесса в островковых клетках или развитием СД1 [56]. Широко применяемая в настоящее время вакцинация против гриппа прививкой Pandemrix® не увеличивала риск появления островковых аутоантител или развития СД1 в финской и шведской популяциях. Напротив, была обнаружена отрицательная обратная связь [57].

В настоящее время отсутствуют обоснованные научные доказательства того, что отказ от вакцинации снижает потенциальный риск развития СД1 при несомненно очевидной пользе.

Витамин D

Витамин D — микроэлемент, который принимает участие в метаболизме кальция, необходимого для функционирования β -клеток, экзоцитоза инсулина и регуляции иммунного ответа. Исследования на клеточных линиях человека и на животных показывают, что витамин D обладает противовоспалительными и иммуномодулирующими свойствами [58–60]. Основы-

ваясь на результатах доклинических исследований, витамин D, по-видимому, играет регулирующую роль в секреции инсулина, выживании β -клеток и потоке кальция в β -клетках поджелудочной железы [61]. Исследования показали, что потребление витамина D на ранних этапах жизни снижает риск развития СД1, хотя нет достаточных доказательств связи между потреблением витамина D матерями и риском развития СД у потомства [62, 63]. Назначение витамина D детям с впервые выявленным СД1 оказывало краткосрочный положительный эффект [64].

Обеспеченность витамином D напрямую зависит от продолжительности солнечных дней, так как ультрафиолетовое облучение кожи является основным его источником. Ряд исследований выявил значительную отрицательную обратную связь между заболеваемостью СД1 и продолжительностью воздействия окружающего ультрафиолетового излучения [65]. В недавнем обзоре, посвященном изучению влияния климатических условий в 72 странах на развитие СД1, показано, что заболеваемость СД1 была выше в северных регионах с меньшей продолжительностью солнечного воздействия. Там же регистрировался дефицит витамина D в детской популяции [66]. Возможно, дополнительное назначение витамина D в таких регионах имеет определенные преимущества.

В настоящее время нет четкого понимания протективного механизма ультрафиолетового воздействия на риск развития СД1. Это может быть связано как с регуляцией образования витамина D, так и, возможно, с изолированными иммуnoreгуляторными эффектами.

Токсическое воздействие

Потенциальные токсические эффекты нитратов, нитритов, нитрозаминов на клетки поджелудочной железы по-прежнему являются спорным вопросом. Химические токсические вещества в пищевых продуктах или воде могут активировать аутоиммунные механизмы у генетически восприимчивых к СД1 детей, что может привести к гибели островковых клеток поджелудочной железы. Некоторые косвенные экологические данные свидетельствуют о связи между СД1 и водой, содержащей нитраты, нитриты или нитрозамины. Экологические исследования, изучавшие взаимосвязи между воздействием нитратов, нитритов и нитрозаминов в пище и питьевой воде и развитием СД1, показали, что в регионах с уровнем нитратов менее 25 мг/л в питьевой воде в основном сообщалось об отсутствии риска развития СД1, в то время как повышенный риск наблюдался у пациентов с максимальным уровнем нитратов более 40–80 мг/л. Имеются ограниченные экспериментальные данные о потенциальном диабетогенном эффекте нитрита и нитрозаминов, и этот эффект, как правило, связан с более высокими, за пределами приемлемого диапазона значениями [67]. Дальнейшие исследования необходимы для выяснения потенциальных вредных последствий воздействия нитратсодержащих соединений на риски развития СД1.

Микробиота кишечника

Растущее число исследований по изучению состава микробиоты кишечника на животных моделях и человеке показало, что изменения кишечной микробиоты могут потенцировать развитие СД1. Микробиота кишеч-

ника взаимодействует с врожденными иммунными клетками и играет важную роль в формировании иммунной системы, оказывая влияние на иммунный ответ и системное воспаление вне кишечника, что может модулировать аутоиммунные реакции. Составы колонизирующей кишечник микробиоты у новорожденных могут отличаться и в ряде случаев не обеспечивать адекватное «обучение» иммунной системы [68]. В ряде исследований изучалось влияние состава микробиоты кишечника у инфантов на потенциальное развитие СД1. Был обнаружен обедненный состав микробиоты кишечника у детей с положительными диабетическими аутоантителами в сравнении с детьми без таковых [69–71]. Кроме того, изменение состава микробиоты кишечника может происходить под влиянием многих факторов, например способ родоразрешения, особенности диеты, инфекции, лекарственные препараты, включая антибиотики. Поэтому применение пробиотиков, предположительно, должно положительно влиять на поддержание здоровой микробиоты кишечника и теоретически может предотвращать патологический аутоиммунный ответ, что было доказано в эксперименте на моделях животных [72, 73]. Назначение пробиотиков в первые 27 дней жизни детям с высоким риском развития СД1 снижало частоту аутоиммунного повреждения β -клеток в сравнении с детьми, не получавшими пробиотики или получавшими их в более поздние сроки. Однако это отмечалось в группе детей с определенным генотипом по HLA (DR3/DR4) [74]. Применение антибактериальных препаратов может изменять микробиоту кишечника. Недавнее исследование хотя и не показало существенной связи в целом между частым применением антибиотиков в раннем детском возрасте и риском развития СД1, однако наличие 5 или более назначений антибиотиков в первые два года жизни было связано с повышенным риском развития заболевания. Предположено, что данная связь была вызвана воздействием антибиотиков широкого спектра действия в течение второго года жизни [75]. В другом датском исследовании лечение антибиотиками широкого спектра в течение первых 2 лет жизни было связано с увеличением частоты СД1 в течение последующих 13 лет только среди детей, рожденных с помощью кесарева сечения [76].

С изменениями микробиоты кишечника тесно связана гипотеза гигиены, согласно которой встреча с инфекционными агентами в раннем периоде жизни ребенка «тренирует» развивающуюся иммунную систему. Улучшение санитарных условий и гигиены может снижать риск такого воздействия и увеличивать заболеваемость СД1 [77]. Перенесенные бактериальные инфекции задерживают возраст манифестации СД1 [32].

Таким образом, состав микробиоты кишечника имеет определенную взаимосвязь с развитием аутоиммунного СД и продолжает изучаться.

Антропометрические показатели

Существует мнение, что избыточный вес приводит к инсулинорезистентности и может инициировать аутоиммунный ответ в отношении β -клеток, приводя в конечном итоге к развитию СД1. Было показано, что более быстрый набор массы тела в первый год жизни положительно коррелирует с развитием СД1 [78] или

Таблица 1. Обзор публикаций по влиянию факторов риска развития сахарного диабета 1 типа

Фактор	Влияет	Не влияет	Защищает
Пренатальные факторы риска			
Перенесенная вирусная инфекция у матери	Oilinki T, и соавт. [7] Allen DW, и соавт. [9]	Viskari H, и соавт. [8]	
Чрезмерная прибавка в весе	Rasmussen T, и соавт. [10]	Arkkola T, и соавт. [11]	
Стрессовые ситуации	Virk J, и соавт. [12] Boljat A, и соавт. [29]		
Кесарево сечение	Cho CE, и соавт. [13] Cardwell CR, и соавт. [14] Bonifacio E, и соавт. [15]		
Дефицит витамина D у матери	Stene LC, и соавт. [19] Sorensen IM, и соавт. [21] Sorensen IM, и соавт. [23]	Marjamäki L, и соавт. [20] Miettinen ME, и соавт. [22] Silvis K, и соавт. [24]	
Курение		Stene LV, и соавт. [25]	
Прием гипотензивных препаратов	Boljat A, и соавт. [26]		
Старший возраст матери	Stene LV, и соавт. [25]	Virtanen SM, и соавт. [27]	
Постнатальные факторы риска			
Продолжительность грудного вскармливания	Lund-Blix NA, и соавт. [32] Altobelli E, и соавт. [33] Gungor D, и соавт. [34]	Cardwell CR, и соавт. [31] Lund-Blix NA, и соавт. [35] Frederiksen B, и соавт. [36] Hakola L, и соавт. [37]	
Введение адаптированных молочных смесей	Virtanen SM, и соавт. [38] Lamb MM, и соавт. [39]	Frederiksen B, и соавт. [36] Hakola L, и соавт. [37]	
Введение молочных смесей на основе гидролизата		Knip M, и соавт. [40] Hummel S, и соавт. [41]	
Прикорм продуктами, содержащими глютен	Chmier R, и соавт. [42]	Hakola L, и соавт. [37] Pieścik-Lech M, и соавт. [43] Schoen S, и соавт. [44]	
Раннее введение прикорма	Frederiksen B, и соавт. [36]	Pieścik-Lech M, и соавт. [43]	
Вирусная инфекция	Rasmussen T, и соавт. [45] Beyerlein A, и соавт. [46] Beyerlein A, и соавт. [47] Richrdson SJ, и соавт. [52] Mustonen N, и соавт. [54]	Lee HS, и соавт. [48] Hyoty H, и соавт. [55]	
Вакцинация		Morgan M, и соавт. [56] Beyerlein A, и соавт. [57] Elding Larsson H, и соавт. [58]	
Дополнительное назначение витамина D			Antico A, и соавт. [63] Noble JA, и соавт. [64] Gregoriou E, и соавт. [65] Miller KM, и соавт. [66] Chen YL, и соавт. [67]
Токсическое воздействие нитратсодержащих веществ	Bahadoran Z, и соавт. [68]		
Состояние микробиоты кишечника	Gülden E, и соавт. [70] Kostic AD, и соавт. [71] De Goffau MC, и соавт. [72] Clausen TD, и соавт. [76] Moulder R, и соавт. [77]		Uusitalo U, и соавт. [75]
Чрезмерный набор веса	Magnus MC, и соавт. [79] Yassouridis C, и соавт. [80] Beyerlein A, и соавт. [81]	Meah FA, и соавт. [82]	
Низкий вес при рождении	Goldacre RR, и соавт. [83]		
Хронические стрессовые ситуации	Zung A, и соавт. [85] Virk J, и соавт. [86]		

появлением островковых аутоантител [79]. В другом исследовании увеличение массы тела в первый год жизни было связано только с увеличением частоты появления диабетических аутоантител [80]. Однако еще одно исследование не нашло подтверждения теории акселерации с повышенным риском развития СД1 [81]. Дети, родившиеся недоношенными (<37 нед) или в раннем сроке (37–38 нед), имели значительно более высокий уровень заболеваемости СД1, чем доношенные дети (39–40 нед). Среди детей с массой тела при рождении выше среднего (>3500 г) также более часто регистрировался СД1, тогда как дети с низким весом при рождении (<2500 г) имели более низкую заболеваемость [82]. Отсутствуют убедительные доказательства, подтверждающие взаимосвязь избыточного веса с развитием СД1, но поддержание веса в пределах возрастных целевых значений является как минимум оправданным с точки зрения профилактики заболеваний, связанных с ожирением.

Стрессовые события

Острый или хронический стресс может привести к дисфункции иммунной системы. Широкий спектр фактических данных, от эпидемиологических до животных моделей, указывает на роль психологических стрессов в патогенезе СД1. Были предложены различные механизмы, включая нарушения гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, влияние нервной системы на иммунные клетки и резистентность к инсулину [83]. Точный механизм, с помощью которого стресс может влиять на риск развития СД1, неизвестен. Повышенная заболеваемость СД1 среди детей наблюдалась в послевоенное время в Израиле [84]. Смерть близкого члена семьи может вызвать длительный стресс и иметь серьезные социальные и медицинские последствия для маленького ребенка. Дети, потерявшие близкого человека в возрасте после 11 лет, чаще заболевали СД1 [85].

Анализируя полученные данные, можно предположить, что хронический стресс может увеличить шансы на развитие СД1. Психологическая помощь в такие периоды жизни может оказаться полезной.

В табл. 1 представлены обобщенные данные публикаций по влиянию факторов риска на развитие СД1.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, рост частоты новых случаев заболеваемости СД1 в последние десятилетия может быть связан с более агрессивным влиянием ряда современных внешних факторов, которые могут инициировать или ускорять аутоиммунное разрушение островковых клеток. Механизмы, которые вызывают первое появление маркеров аутоиммунной реакции и последующее прогрессирование диабета, до сих пор четко не определены, что связывают с отсутствием убедительных доказательств влияния конкретных факторов, трудностями оценки их комбинированного воздействия, географическими различиями и т.д. В настоящее время это не позволяет разработать стратегию первичной профилактики у генетически предрасположенных лиц, и тем более в общей популяции. Необходимы дальнейшие исследования для оценки провоцирующего влияния факторов внешней среды в сочетании с оценкой показателей специфического аутоиммунного воспаления. Это позволит выявлять СД1 на ранних доклинических стадиях и применять фармакологическую терапию, обеспечивая более эффективный контроль заболевания.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источник финансирования. Работа проведена за счет бюджетных средств по месту работы авторов.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов, связанных с публикацией данной статьи.

Участие авторов. Корнева К.Г. — подбор и анализ литературы, написание текста статьи; Стронгин Л.Г. — финальный анализ, редактирование текста; Назарова К.Ю. — подбор литературы; Загайнов В.Е. — финальный анализ, редактирование текста. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом: Клинические рекомендации (Вып. 9) // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №51. — С. 1–144. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2019;22(51):1–144. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
2. Титович Е.В., Кураева Т.Л., Иванова О.Н., и др. Прогнозирование сахарного диабета 1 типа в семьях больных (проспективное 16-летнее наблюдение). Акцент на будущее // *Сахарный диабет*. — 2014. — Т. 17. — №3. — С. 83–89. [Titovich EV, Kuraeva TL, Ivanova ON, et al. The Prediction of Type 1 Diabetes in discordant and concordant families: 16 years of follow-up. Focus on the future. *Diabetes mellitus*. 2014;17(3):83–89. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM2014383-89>
3. Hermann R, Knip M, Veijola R, et al. Temporal changes in the frequencies of HLA genotypes in patients with Type 1 diabetes — indication of an increased environmental pressure? *Diabetologia*. 2003;46(3):420–425. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-003-1045-4>
4. Fourlanos S, Harrison LC, Colman PG. The accelerator hypothesis and increasing incidence of type 1 diabetes. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2008;15(4):321–325. doi: <https://doi.org/10.1097/MED.0b013e3283073a5a>
5. Patterson CC, Gyürüs E, Rosenbauer J, et al. Trends in childhood type 1 diabetes incidence in Europe during 1989–2008: evidence of non-uniformity over time in rates of increase. *Diabetologia*. 2012;55(8):2142–2147. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2571-8>
6. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop P-H. Incidence of Type 1 Diabetes in Finland. *JAMA*. 2013;310(4):427–428. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2013.8399>
7. Oilinki T, Otonkoski T, Ilonen J, et al. Prevalence and characteristics of diabetes among Somali children and adolescents living in Helsinki, Finland. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(2):176–180. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00783.x>
8. Viskari H, Knip M, Tauriainen S, et al. Maternal Enterovirus Infection as a Risk Factor for Type 1 Diabetes in the Exposed Offspring. *Diabetes Care*. 2012;35(6):1328–1332. doi: <https://doi.org/10.2337/dc11-2389>

9. Allen DW, Kim KW, Rawlinson WD, Craig ME. Maternal virus infections in pregnancy and type 1 diabetes in their offspring: Systematic review and meta-analysis of observational studies. *Rev Med Virol.* 2018;28(3):e1974. doi: <https://doi.org/10.1002/rmv.1974>
10. Rasmussen T, Stene LC, Samuelsen SO, et al. Maternal BMI Before Pregnancy, Maternal Weight Gain During Pregnancy, and Risk of Persistent Positivity for Multiple Diabetes-Associated Autoantibodies in Children With the High-Risk HLA Genotype. *Diabetes Care.* 2009;32(10):1904-1906. doi: <https://doi.org/10.2337/dc09-0663>
11. Arkkola T, Kautiainen S, Takkinen H-M, et al. Relationship of maternal weight status and weight gain rate during pregnancy to the development of advanced beta cell autoimmunity in the offspring: a prospective birth cohort study. *Pediatr Diabetes.* 2011;12(5):478-484. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2010.00703.x>
12. Virk J, Li J, Vestergaard M, et al. Early Life Disease Programming during the Preconception and Prenatal Period: Making the Link between Stressful Life Events and Type-1 Diabetes. *PLoS One.* 2010;5(7):e11523. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0011523>
13. Cho CE, Norman M. Cesarean section and development of the immune system in the offspring. *Am J Obstet Gynecol.* 2013;208(4):249-254. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jog.2012.08.009>
14. Cardwell CR, Stene LC, Joner G, et al. Caesarean section is associated with an increased risk of childhood-onset type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia.* 2008;51(5):726-735. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-008-0941-z>
15. Bonifacio E, Warncke K, Winkler C, et al. Cesarean Section and Interferon-Induced Helicase Gene Polymorphisms Combine to Increase Childhood Type 1 Diabetes Risk. *Diabetes.* 2011;60(12):3300-3306. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0729>
16. Yatsunenko T, Rey FE, Manary MJ, et al. Human gut microbiome viewed across age and geography. *Nature.* 2012;486(7402):222-227. doi: <https://doi.org/10.1038/nature11053>
17. Yassour M, Vatanen T, Siljander H, et al. Natural history of the infant gut microbiome and impact of antibiotic treatment on bacterial strain diversity and stability. *Sci Transl Med.* 2016;8(343). doi: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aad0917>
18. Luopajarvi K, Nieminen JK, Ilonen J, et al. Expansion of CD4+CD25+FOXP3+ regulatory T cells in infants of mothers with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes.* 2012;13(5):400-407. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2012.00852.x>
19. Stene LC, Ulriksen J, Magnus P, Joner G. Use of cod liver oil during pregnancy associated with lower risk of Type 1 diabetes in the offspring. *Diabetologia.* 2000;43(9):1093-1098. doi: <https://doi.org/10.1007/s001250051499>
20. Marjamäki L, Niinistö S, Kenward MG, et al. Maternal intake of vitamin D during pregnancy and risk of advanced beta cell autoimmunity and type 1 diabetes in offspring. *Diabetologia.* 2010;53(8):1599-1607. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-010-1734-8>
21. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, et al. Maternal Serum Levels of 25-Hydroxy-Vitamin D During Pregnancy and Risk of Type 1 Diabetes in the Offspring. *Diabetes.* 2012;61(1):175-178. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-0875>
22. Miettinen ME, Reinert L, Kinnunen L, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D level during early pregnancy and type 1 diabetes risk in the offspring. *Diabetologia.* 2012;55(5):1291-1294. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-012-2458-8>
23. Sørensen IM, Joner G, Jenum PA, et al. Serum long chain n-3 fatty acids (EPA and DHA) in the pregnant mother are independent of risk of type 1 diabetes in the offspring. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28(5):431-438. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2293>
24. Silvis K, Aronsson CA, Liu X, et al. Maternal dietary supplement use and development of islet autoimmunity in the offspring: TEDDY study. *Pediatr Diabetes.* 2019;20(1):86-92. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12794>
25. Stene LC, Gale EAM. The prenatal environment and type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2013;56(9):1888-1897. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2929-6>
26. Boljat A, Gunjača I, Konstantinović I, et al. Environmental Risk Factors for Type 1 Diabetes Mellitus Development. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2017;125(8):563-570. doi: <https://doi.org/10.1055/s-0043-109000>
27. Virtanen SM, Kenward MG, Erkkola M, et al. Age at introduction of new foods and advanced beta cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2006;49(7):1512-1521. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-006-0236-1>
28. Karlén J, Faresjö T, Ludvigsson J. Could the social environment trigger the induction of diabetes related autoantibodies in young children? *Scand J Public Health.* 2012;40(2):177-182. doi: <https://doi.org/10.1177/1403494811435491>
29. Victora CG, Bahl R, Barros AJD, et al. Breastfeeding in the 21st century: epidemiology, mechanisms, and lifelong effect. *Lancet.* 2016;387(10017):475-490. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)01024-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01024-7)
30. Cardwell CR, Stene LC, Ludvigsson J, et al. Breast-Feeding and Childhood-Onset Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2215-2225. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0438>
31. Lund-Blix NA, Stene LC, Rasmussen T, et al. Infant Feeding in Relation to Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Genetically Susceptible Children: The MIDIA Study. *Diabetes Care.* 2015;38(2):257-263. doi: <https://doi.org/10.2337/dc14-1130>
32. Altobelli E, Petrocelli R, Verrotti A, et al. Genetic and environmental factors affect the onset of type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes.* 2016;17(8):559-566. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12345>
33. Güngör D, Nadaud P, LaPergola CC, et al. Infant milk-feeding practices and diabetes outcomes in offspring: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2019;109(S1):817S-837S. doi: <https://doi.org/10.1093/ajcn/nqy311>
34. Lund-Blix NA, Dydensborg Sander S, Størdal K, et al. Infant Feeding and Risk of Type 1 Diabetes in Two Large Scandinavian Birth Cohorts. *Diabetes Care.* 2017;40(7):920-927. doi: <https://doi.org/10.2337/dc17-0016>
35. Frederiksen B, Kroehl M, Lamb MM, et al. Infant Exposures and Development of Type 1 Diabetes Mellitus. *JAMA Pediatr.* 2013;167(9):808. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.317>
36. Hakola L, Takkinen H-M, Niinistö S, et al. Infant Feeding in Relation to the Risk of Advanced Islet Autoimmunity and Type 1 Diabetes in Children With Increased Genetic Susceptibility: A Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2018;187(1):34-44. doi: <https://doi.org/10.1093/aje/kwx191>
37. Virtanen SM, Nevalainen J, Kronberg-Kippilä C, et al. Food consumption and advanced β cell autoimmunity in young children with HLA-conferred susceptibility to type 1 diabetes: a nested case-control design. *Am J Clin Nutr.* 2012;95(2):471-478. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.018879>
38. Lamb MM, Miller M, Seifert JA, et al. The effect of childhood cow's milk intake and HLA-DR genotype on risk of islet autoimmunity and type 1 diabetes: The Diabetes Autoimmunity Study in the Young. *Pediatr Diabetes.* 2015;16(1):31-38. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12115>
39. Knip M, Åkerblom HK, Al Taji E, et al. Effect of Hydrolyzed Infant Formula vs Conventional Formula on Risk of Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2018;319(1):38. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2017.19826>
40. Hummel S, Beyerlein A, Tamura R, et al. First infant formula type and risk of islet autoimmunity in the environmental determinants of diabetes in the young (TEDDY) study. *Diabetes Care.* 2017;40(3):398-404. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-1624>
41. Chmiel R, Beyerlein A, Knopff A, et al. Early infant feeding and risk of developing islet autoimmunity and type 1 diabetes. *Acta Diabetol.* 2015;52(3):621-624. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-014-0628-5>
42. Pieścik-Lech M, Chmielewska A, Shamir R, Szajewska H. Systematic Review: Early Infant Feeding and the Risk of Type 1 Diabetes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2017;64(3):454-459. doi: <https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001293>
43. Schoen S, Jergens S, Barbaresco J, et al. Diet Quality during Infancy and Early Childhood in Children with and without Risk of Type 1 Diabetes: A DEDIPAC Study. *Nutrients.* 2017;9(1):48. doi: <https://doi.org/10.3390/nu9010048>
44. Rasmussen T, Witsø E, Tapia G, et al. Self-reported lower respiratory tract infections and development of islet autoimmunity in children with the type 1 diabetes high-risk HLA genotype: the MIDIA study. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(8):834-837. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1258>
45. Beyerlein A, Wehweck F, Ziegler A-G, Pflueger M. Respiratory Infections in Early Life and the Development of Islet Autoimmunity in Children at Increased Type 1 Diabetes Risk. *JAMA Pediatr.* 2013;167(9):800. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2013.158>
46. Beyerlein A, Donnachie E, Jergens S, Ziegler A-G. Infections in Early Life and Development of Type 1 Diabetes. *JAMA.* 2016;315(17):1899. doi: <https://doi.org/10.1001/jama.2016.2181>

47. Lee H-S, Briese T, Winkler C, et al. Next-generation sequencing for viruses in children with rapid-onset type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(8):1705-1711. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-013-2924-y>
48. Morgan NG, Richardson SJ. Enteroviruses as causative agents in type 1 diabetes: loose ends or lost cause? *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25(12):611-619. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2014.08.002>
49. Krogvold L, Edwin B, Buanes T, et al. Detection of a Low-Grade Enteroviral Infection in the Islets of Langerhans of Living Patients Newly Diagnosed With Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2015;64(5):1682-1687. doi: <https://doi.org/10.2337/db14-1370>
50. Yeung W-CG, Rawlinson WD, Craig ME. Enterovirus infection and type 1 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis of observational molecular studies. *BMJ*. 2011;342(1):d35-d35. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.d35>
51. Richardson SJ, Morgan NG. Enteroviral infections in the pathogenesis of type 1 diabetes: new insights for therapeutic intervention. *Curr Opin Pharmacol*. 2018;43:11-19. doi: <https://doi.org/10.1016/j.coph.2018.07.006>
52. Laitinen OH, Honkanen H, Pakkanen O, et al. Coxsackievirus B1 Is Associated With Induction of β -Cell Autoimmunity That Portends Type 1 Diabetes. *Diabetes*. 2014;63(2):446-455. doi: <https://doi.org/10.2337/db13-0619>
53. Mustonen N, Siljander H, Peet A, et al. Early childhood infections precede development of beta-cell autoimmunity and type 1 diabetes in children with HLA-conferred disease risk. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(2):293-299. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12547>
54. Hyöty H. Viruses in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:56-64. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12370>
55. Morgan E, Halliday SR, Campbell GR, Cardwell CR, Patterson CC. Vaccinations and childhood type 1 diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Diabetologia*. 2016;59(2):237-243. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-015-3800-8>
56. Beyerlein A, Strobl AN, Winkler C, et al. Vaccinations in early life are not associated with development of islet autoimmunity in type 1 diabetes high-risk children: Results from prospective cohort data. *Vaccine*. 2017;35(14):1735-1741. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.049>
57. Elding Larsson H, Lynch KF, Lonnrot M, et al. Pandemrix(R) vaccination is not associated with increased risk of islet autoimmunity or type 1 diabetes in the TEDDY study children. *Diabetologia*. 2018;61(1):193-202.
58. Jolliffe DA, Griffiths CJ, Martineau AR. Vitamin D in the prevention of acute respiratory infection: Systematic review of clinical studies. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2013;136:321-329. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2012.11.017>
59. Kongsbak M, Levring TB, Geisler C, von Essen MR. The Vitamin D Receptor and T Cell Function. *Front Immunol*. 2013;4:148. doi: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2013.00148>
60. Olliver M, Spelmink L, Hiew J, et al. Immunomodulatory Effects of Vitamin D on Innate and Adaptive Immune Responses to *Streptococcus pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2013;208(9):1474-1481. doi: <https://doi.org/10.1093/infdis/jit355>
61. Mitri J, Pittas AG. Vitamin D and diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2014;43(1):205-232. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2013.09.010>
62. Antico A, Tampoia M, Tozzoli R, Bizzaro N. Can supplementation with vitamin D reduce the risk or modify the course of autoimmune diseases? A systematic review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2012;12(2):127-136. doi: <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2012.07.007>
63. Noble JA, Erlich HA. Genetics of Type 1 Diabetes. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012;2(1):a007732. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a007732>
64. Gregoriou E, Mamais I, Tzanetakou I, et al. The Effects of Vitamin D Supplementation in Newly Diagnosed Type 1 Diabetes Patients: Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Rev Diabet Stud*. 2017;14(2-3):260-268. doi: <https://doi.org/10.1900/RDS.2017.14.260>
65. Miller KM, Hart PH, de Klerk NH, et al. Are low sun exposure and/or vitamin D risk factors for type 1 diabetes? *Photochem Photobiol Sci*. 2017;16(3):381-398. doi: <https://doi.org/10.1039/C6PP00294C>
66. Chen Y, Huang Y, Qiao Y, et al. Climates on incidence of childhood type 1 diabetes mellitus in 72 countries. *Sci Rep*. 2017;7(1):12810. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-017-12954-8>
67. Bahadoran Z, Ghasemi A, Mirmiran P, et al. Nitrate-nitrite-nitrosamines exposure and the risk of type 1 diabetes: A review of current data. *World J Diabetes*. 2016;7(18):433. doi: <https://doi.org/10.4239/wjdv7.118.433>
68. Hu Y, Wong FS, Wen L. Antibiotics, gut microbiota, environment in early life and type 1 diabetes. *Pharmacol Res*. 2017;119:219-226. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.01.034>
69. Gulden E, Wong FS, Wen L. The gut microbiota and Type 1 Diabetes. *Clin Immunol*. 2015;159(2):143-153. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clim.2015.05.013>
70. Kostic AD, Gevers D, Siljander H, et al. The Dynamics of the Human Infant Gut Microbiome in Development and in Progression toward Type 1 Diabetes. *Cell Host Microbe*. 2015;17(2):260-273. doi: <https://doi.org/10.1016/j.chom.2015.01.001>
71. de Goffau MC, Luopajarvi K, Knip M, et al. Fecal Microbiota Composition Differs Between Children With β -Cell Autoimmunity and Those Without. *Diabetes*. 2013;62(4):1238-1244. doi: <https://doi.org/10.2337/db12-0526>
72. Henschel AM, Cabrera SM, Kaldunski ML, et al. Modulation of the diet and gastrointestinal microbiota normalizes systemic inflammation and β -cell chemokine expression associated with autoimmune diabetes susceptibility. *PLoS One*. 2018;13(1):e0190351. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0190351>
73. Mariño E, Richards JL, McLeod KH, et al. Gut microbial metabolites limit the frequency of autoimmune T cells and protect against type 1 diabetes. *Nat Immunol*. 2017;18(5):552-562. doi: <https://doi.org/10.1038/ni.3713>
74. Uusitalo U, Liu X, Yang J, et al. Association of Early Exposure of Probiotics and Islet Autoimmunity in the TEDDY Study. *JAMA Pediatr*. 2016;170(1):20. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.2757>
75. Clausen TD, Bergholt T, Bouaziz O, et al. Broad-Spectrum Antibiotic Treatment and Subsequent Childhood Type 1 Diabetes: A Nationwide Danish Cohort Study. *PLoS One*. 2016;11(8):e0161654. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161654>
76. Moulder R, Lahesmaa R. Early signs of disease in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:43-48. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12329>
77. Stiemsma L, Reynolds L, Turvey S, Finlay B. The hygiene hypothesis: current perspectives and future therapies. *ImmunoTargets Ther*. 2015;4:143-157. doi: <https://doi.org/10.2147/ITT.S61528>
78. Magnus MC, Olsen SF, Granström C, et al. Infant Growth and Risk of Childhood-Onset Type 1 Diabetes in Children From 2 Scandinavian Birth Cohorts. *JAMA Pediatr*. 2015;169(12):e153759. doi: <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3759>
79. Yassouridis C, Leisch F, Winkler C, et al. Associations of growth patterns and islet autoimmunity in children with increased risk for type 1 diabetes: a functional analysis approach. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(2):103-110. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12368>
80. Beyerlein A, Thiering E, Pflueger M, et al. Early infant growth is associated with the risk of islet autoimmunity in genetically susceptible children. *Pediatr Diabetes*. 2014;15(7):534-542. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12118>
81. Meah FA, DiMeglio LA, Greenbaum CJ, et al. The relationship between BMI and insulin resistance and progression from single to multiple autoantibody positivity and type 1 diabetes among TrialNet Pathway to Prevention participants. *Diabetologia*. 2016;59(6):1186-1195. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-016-3924-5>
82. Goldacre RR. Associations between birthweight, gestational age at birth and subsequent type 1 diabetes in children under 12: a retrospective cohort study in England, 1998-2012. *Diabetologia*. 2018;61(3):616-625. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4493-y>
83. Sharif K, Watad A, Coplan L, et al. Psychological stress and type 1 diabetes mellitus: what is the link? *Expert Rev Clin Immunol*. 2018;14(12):1081-1088. doi: <https://doi.org/10.1080/1744666X.2018.1538787>
84. Zung A, Blumenfeld O, Shehadeh N, et al. Increase in the incidence of type 1 diabetes in Israeli children following the Second Lebanon War. *Pediatr Diabetes*. 2012;13(4):326-333. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1399-5448.2011.00838.x>
85. Virk J, Ritz B, Li J, et al. Childhood Baevevement and Type 1 Diabetes: a Danish National Register Study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2016;30(1):86-92. doi: <https://doi.org/10.1111/ppe.12247>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Корнева Ксения Георгиевна**, к.м.н., доцент [**Kseniya G. Korneva**, MD, PhD, associate professor]; адрес: 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1 [address: 10/1, Minin and Pozharsky square, 603005 Nizhny Novgorod, Russia]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3293-4636>; eLibrary SPIN: 5945-3266; e-mail: ksenkor@mail.ru

Стронгин Леонид Григорьевич, д.м.н., профессор [Leonid G. Strongin, MD, PhD, Professor];

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2645-2729>; eLibrary SPIN: 9641-8130; e-mail: malstrong@mail.ru

Назарова Ксения Юрьевна, ординатор [Kseniya Yu. Nazarova, clinical resident]; e-mail: deryeva0@mail.ru

Загайнов Владимир Евгеньевич, д.м.н., доцент [Vladimir E. Zagainov, MD, PhD, associate professor];

eLibrary SPIN: 6477-0291; e-mail: zagainov@gmail.com

ЦИТИРОВАТЬ:

Корнева К.Г., Стронгин Л.Г., Назарова К.Ю., Загайнов В.Е. Потенциальные факторы риска развития сахарного диабета 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 256-266. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12573>

TO CITE THIS ARTICLE:

Korneva KG, Strongin LG, Nazarova KYu, Zagainov VE. Potential risk factors for diabetes mellitus type 1. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):256-266. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12573>

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ 2 ТИПА И СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ — СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ



© А.В. Сваровская*, А.А. Гарганеева

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

Сердечная недостаточность (СН) является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Согласно литературным данным, наличие сахарного диабета (СД) значительно увеличивает риск повторных госпитализаций и длительность пребывания в стационаре у пациентов с СН. Доля СН остается высокой вследствие увеличения продолжительности жизни, большей распространенности факторов риска и улучшения показателей выживаемости. В настоящее время достижения в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и патологии клапанного аппарата значительно улучшили показатели выживаемости, однако прогноз при СН остается крайне неблагоприятным. Среди наиболее важных медицинских проблем особое место занимает СН у пациентов с СД 2 типа (СД2). СД2 способствует возникновению СН с помощью различных механизмов, включая комплекс специфических структурных, функциональных и метаболических изменений со стороны миокарда, называемых диабетической кардиомиопатией. Несмотря на активное изучение причин кардиомиопатии, поиск и внедрение новых подходов в оценке риска развития данного патологического феномена у пациентов с СН остаются актуальными. В данном обзоре рассматриваются современные гипотезы развития диабетической кардиомиопатии, такие как инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, фиброз, липотоксичность и энергетические нарушения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: диабетическая кардиомиопатия; сердечная недостаточность; инсулинорезистентность; фиброз; липотоксичность

DIABETES MELLITUS AND HEART FAILURE — A MODERN LOOK AT THE MECHANISMS OF DEVELOPMENT

© Alla V. Svarovskaya*, Alla A. Garganeeva

Cardiology Research Institute, Tomsk National Research Medical Centre, Tomsk, Russia

Heart failure (HF) is a pressing public health problem. According to the literature, the presence of diabetes mellitus (DM) significantly increases the risk of repeated hospitalizations and the length of hospital stay in patients with heart failure. The proportion of HF remains high due to increased life expectancy, higher prevalence of risk factors and improved survival rates. Currently, advances in the treatment of coronary heart disease (CHD) and valvular disease have significantly improved survival rates, but the prognosis for heart failure remains extremely poor. Among the most important medical problems, heart failure occupies a special place in patients with type 2 diabetes. DM contributes to the onset of HF through a variety of mechanisms, including a complex of specific structural, functional, and metabolic changes in the myocardium called diabetic cardiomyopathy. Despite the active study of the causes of cardiomyopathy, the search and implementation of new approaches in assessing the risk of developing this pathological phenomenon in patients with heart failure remains relevant. This review examines current hypotheses for the development of diabetic cardiomyopathy, such as insulin resistance, endothelial dysfunction, fibrosis, lipotoxicity, and energy disorders.

KEYWORDS: diabetic cardiomyopathy; heart failure; insulin resistance; fibrosis; lipotoxicity

Сердечная недостаточность (СН) является актуальной проблемой общественного здравоохранения. Согласно литературным данным, наличие сахарного диабета (СД) значительно увеличивает риск повторных госпитализаций и длительность пребывания в стационаре у пациентов с СН [1]. Доля СН остается высокой вследствие увеличения продолжительности жизни, большей распространенности факторов риска и улучшения показателей выживаемости [2, 3]. В настоящее время достижения в лечении ишемической болезни сердца (ИБС) и патологии клапанного аппарата значительно улучшили пока-

затели выживаемости, однако прогноз при СН остается крайне неблагоприятным [4].

Среди наиболее важных медицинских проблем особое место занимает СН у пациентов с СД 2 типа (СД2). Согласно данным регистра REACH, у пациентов с СД2 СН увеличивает риск сердечно-сосудистой смерти примерно на 250%, количество госпитализаций по поводу СН — на 500% [5]. Кроме того, СН у пациентов с диабетом ассоциируется со средней продолжительностью жизни около 4 лет от момента постановки диагноза [6]. СД может способствовать возникновению СН с помощью

различных механизмов, включающих комплекс специфических структурных, функциональных и метаболических изменений со стороны миокарда, называемых диабетической кардиомиопатией [7].

Несмотря на активное изучение причин кардиомиопатии, поиск и внедрение новых подходов в оценке риска развития данного патологического феномена у пациентов с СН остаются актуальными.

Патогенез СН при СД2 практически всегда складывается из метаболического и ишемического компонентов. Взаимосвязь сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и СД необходимо рассматривать в рамках единой концепции кардио-рено-церебрально-метаболического или кардио-рено-церебрально-диабетического континуума, поскольку она носит непрерывный характер и обусловлена общими факторами риска и механизмами прогрессирования [8].

Формирование СН у больных СД2 обусловлено сочетанием ИБС с диабетической микроангиопатией, снижающей резерв коронарного кровотока, диастолической дисфункцией левого желудочка (ЛЖ). Одним из осложнений СД2, оказывающим существенное воздействие на клиническую картину и прогноз ССЗ, является диабетическая кардиальная автономная нейропатия (ДКАН). Наличие ДКАН отмечается у больных с длительным течением СД2, которое ухудшает качество жизни пациентов и сочетается с высокой летальностью [9]. Метаанализ 15 продольных исследований [10], которые включали в общей сложности 2900 пациентов, наблюдавшихся в течение 1–16 лет, показал, что наличие ДКАН обуславливает более высокий риск смертности. Наиболее опасным проявлением ДКАН является бессимптомная ишемия миокарда.

Формирование ДКАН происходит за счет трех основных патофизиологических механизмов:

- ускоренного атеросклеротического поражения коронарных артерий (вследствие усиления пролиферации гладкомышечных клеток сосудистой стенки, стимулирования процессов воспаления, тромбообразования, эндотелиальной дисфункции, дислипидемии) с повышенным риском ишемии миокарда (из-за повышенной уязвимости атеросклеротических бляшек), развитием инфаркта, постинфарктного ремоделирования ЛЖ с последующим каскадом нарушений, приводящих к развитию ишемической кардиомиопатии;
- повышенной предрасположенности к развитию гипертрофии ЛЖ и усилению процессов фиброобразования миокарда, что способствует увеличению жесткости миокарда, нарушению процессов расслабления и нарастанию диастолических нарушений ЛЖ;
- создание условий для нарушения энергетического баланса миокардиоцитов (МКЦ) вследствие дефектов утилизации глюкозы и свободных жирных кислот (СЖК) с аккумуляцией липидов в МКЦ, формированием липотоксичности, усилением апоптоза МКЦ и, в конечном итоге, развитием систолической дисфункции ЛЖ [11].

Термины «ишемическая кардиомиопатия» и «диабетическая кардиомиопатия» в литературе чаще используются как патофизиологические, а не клинические понятия; они признаются полезными для более четкого понимания механизмов развития СН при СД2 [12]. Вполне понятно, что на практике их разграничение затруднительно, так как у каждого конкретного больного с диабе-

том и СН они, более вероятно, сосуществуют вместе, при этом относительная весомость каждой из них широко варьирует.

Этиология диабетической кардиомиопатии многофакторная. Современные гипотезы развития включают в себя инсулинорезистентность (ИР), эндотелиальную дисфункцию, фиброз, липотоксичность и энергетические нарушения [13].

Согласно литературным данным, ИР играет существенную роль в развитии атеросклероза и артериальной гипертензии [14]. ИР классически определяется как неспособность инсулина стимулировать его метаболическое действие в органах, таких как жировая ткань, скелетные мышцы и печень. Резистентность к инсулину является ранним признаком ожирения, СД2 и, возможно, фактором риска развития СН. Однако вопрос о том, могут ли ожирение и ИР провоцировать СН, остается спорным. Умеренная ИР оказывает благоприятный защитный эффект на сердце от повреждений, вызванных чрезмерным накоплением метаболитов [15], приводящим к увеличению метаболического стресса и развитию дисфункции миокарда [16].

Основные метаболические эффекты инсулина реализуются через передачу сигналов при связывании лиганда с рецептором инсулина, членом которого является семейство рецепторов тирозинкиназы. После связывания лиганда аутофосфорилированные остатки увеличивают активность тирозинкиназы для белков семейства субстратов инсулина (IRS). В дальнейшем рецептор инсулина взаимодействует с белками IRS, чтобы активировать сеть внутриклеточных сигнальных путей, включая фосфатидилинозитол-3-киназу (PI3K) и протеинкиназу B (Akt) [17]. IRS1 и IRS2 являются двумя наиболее распространенными изоформами в сердце и необходимы для инсулин-опосредованной активации PI3K. PI3K состоит из каталитической субъединицы p110 и регуляторной субъединицы p85, которые катализируют генерацию фосфатидилинозитол (3,4,5)-трифосфата (PIP3) и приводят к активации протеинкиназы B [18]. В дополнение к активации сигнального каскада PI3K/Akt инсулин стимулирует другую систему — митоген-активируемую протеинкиназу (MAPK). В результате чего происходят рост и пролиферация эндотелиальных клеток, усиливается миграция их в интиму, увеличиваются пролиферация гладкомышечных клеток и продукция коллагена, что способствует ускоренному развитию атеросклероза [19].

Таким образом, в состояниях, устойчивых к инсулину, наблюдаются ухудшение инсулин-опосредованной активации глюкозы в мышцах и адипоцитах, подавление печеночной продукции и нарушение липолиза [20].

Основными типами клеток в сосудистом русле, в которых была оценена передача сигналов инсулина, являются эндотелиальные и гладкомышечные клетки. В эндотелиальных клетках передача сигналов инсулина через PI3K и Akt приводит к активации эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), которая способствует не только снижению тонуса сосудов, но может также активировать противовоспалительные и антиатеросклеротические пути. Таким образом, нарушенная передача сигналов инсулина способствует развитию ожирения и связанной с диабетом эндотелиальной дисфункции, а также гипертензии и ускоренному атеросклерозу [21].

Важно отметить, что при ИР нарушение активности eNOS может происходить независимо от дефектов в передаче инсулина [22, 23]. Одним из важных моментов в понимании ослабленной передачи сигналов эндотелиального инсулина в контексте ИР является концепция несбалансированной передачи сигналов инсулина, в результате чего периферическая гиперинсулинемия приводит к активации сигнального пути, в то время как другие остаются подавленными. Например, передача сигналов инсулина PI3K-Akt и eNOS может быть нарушена в эндотелиальных клетках, при этом активация сигнальных путей MAPK приводит к экспрессии эндотелина-1 и долгое время остается активной, что способствует увеличению вазоконстрикции [24, 25].

Предполагается, что гиперинсулинемия, сопровождающая ИР, вносит существенный вклад в гиперплазию гладкомышечных клеток, способствуя травмированию интимы и тем самым развитию стенозов в артериях [26]. Роль нарушения передачи сигналов инсулина в коронарном русле и патофизиология СН при инсулинорезистентных состояниях изучены недостаточно. Однако для пациентов с ИР и диабетом было показано, что эндотелий-зависимая вазодилатация значительно снижена [27]. Таким образом, существует вероятность того, что нарушение коронарной вазодилатации при инсулинорезистентных состояниях способствует ухудшению сократительного резерва миокарда при СН, особенно у пациентов с ИР.

ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эндотелиальная дисфункция является самым ранним признаком сосудистых изменений и представляет собой состояние, приводящее к выработке медиатора оксида азота (NO), образующегося из аминокислоты L-аргинина с участием eNOS. При отсутствии адекватных уровней L-аргинина eNOS генерирует активные формы кислорода (АФК) вместо азотных частиц.

При СД2 ИР и компенсаторная гиперинсулинемия вызывают дисбаланс в активности eNOS путем уменьшения количества кофакторов eNOS. Это приводит к уменьшению вазорелаксации, повышенной экспрессии молекул адгезии, таких как молекула адгезии сосудистого эндотелия 1 типа (VCAM-1) и Е-селектин, которые обладают более выраженными проатерогенными и воспалительными свойствами. Позднее при прогрессировании заболевания высокая гипергликемия способствует неферментативному образованию конечных продуктов гликирования и активирует матриксные металлопротеиназы, участвующие в разрыве бляшек и ремоделировании артерий [28]. Длительное воздействие гипергликемии может изменить экспрессию генов в клетках эндотелия, гладких мышц, сетчатки глаза и сердца без изменений в последовательности ДНК.

Хроническая гипергликемия вызывает гликирование митохондриальных белков, что способствует снижению митохондриальной функции и чрезмерной продукции АФК [29]. Митохондриальные белки дыхательной цепи, которые подвергаются гликированию, становятся более склонными к образованию супероксидного аниона, независимо от уровня гипергликемии, повреждающей

митохондриальную ДНК, считающуюся даже более чувствительной к окислительным повреждениям, чем ядерная ДНК [30]. Долгосрочное сохранение этих эпигенетических аномалий, которые могут стать необратимыми, представляет собой ключевой механизм, лежащий в основе феномена «метаболической памяти», который относится к измененной экспрессии генов, ответственной за прогрессирование наиболее опасных микро- и макрососудистых диабетических осложнений [31, 32].

Понятие «метаболическая память» возникает из экспериментальных и клинических наблюдений, в которых установлено, что раннее воздействие гипергликемической среды «регистрируется» клетками и может объяснить сосудистые осложнения, наблюдаемые у пациентов с диабетом, у которых гликемический контроль не осуществлялся [32]. Поскольку молекулярные изменения касаются в основном эндотелия, наиболее подходящим выражением этого феномена можно считать «эндотелиальная гипергликемическая память».

Повреждение, вызванное гипергликемией, может быть ограничено или предотвращено, когда гликемический контроль достигается на ранней стадии, но его трудно изменить. Если неудовлетворительный контроль длится дольше, это означает, что высокий уровень глюкозы может вызвать различные изменения, сохраняющиеся в течение нескольких дней после нормализации уровня глюкозы.

Гипергликемия способствует развитию сердечно-сосудистых событий, но ее возможно контролировать фармакологически с помощью стандартной терапии гипогликемическими средствами, а также модификацией диеты и физическими упражнениями, но все же у некоторых пациентов продолжают развиваться опасные для жизни сосудистые осложнения, для которых современные методы лечения не всегда эффективны [33].

В возникновении индивидуальных различий в ответной реакции организма на повреждающее действие гипергликемии рассматриваются потенциальная роль генетических полиморфизмов и их влияние на всасывание, биодоступность, эффективность и безопасность антидиабетических препаратов. Наличие большинства однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в некодирующих областях генома или в других регуляторных областях связано с заболеваемостью диабетом [34].

В связи с чем ожидается, что оценка ассоциации эпигенотипов с помощью исследований по всему эпигеному может представлять новую важную информацию о патогенезе диабетических осложнений и метаболической памяти, а также способна определить новые терапевтические методы и диагностические биомаркеры для более раннего вмешательства у этой тяжелой категории пациентов.

Эпигенетические исследования эндотелиальной дисфункции, связанной с диабетом, несомненно, могут быть многообещающей стратегией для выявления пациентов с большей восприимчивостью к развитию микро- и макрососудистых осложнений. Одновременно включение эпибиомаркеров может заложить основу для нового терапевтического подхода, который выбирается индивидуально для каждого больного диабетом в качестве более подходящей терапии с целью увеличения выживаемости и продолжительности жизни.

ДИАБЕТИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ И ФИБРОЗ

Клинически диабетическое сердце характеризуется диастолической дисфункцией с сохраненной фракцией выброса ЛЖ. Эти изменения вызваны патологическим ремоделированием сердца вследствие увеличения интерстициального и периваскулярного фиброза и развитием гипертрофии ЛЖ. Увеличение фиброза является результатом повышенного отложения коллагена в сочетании с отклонениями в структуре внеклеточного матрикса [35, 36].

Метаболическая дисфункция, гиперинсулинемия, окислительный стресс и воспаление являются одними из распространенных причин гипертрофии ЛЖ, наблюдаемой у больных диабетом [37]. Гипергликемия, гиперинсулинемия и ИР приводят к увеличению количества окисленных свободных жирных кислот (СЖК), провоспалительных цитокинов, а также накоплению конечных продуктов гликирования. Эти нарушения способствуют изменению метаболизма, приводящему к апоптозу кардиомиоцитов и фиброзу (рис. 1).

Прогрессирование диабетической кардиомиопатии, которая, особенно на ранних стадиях, часто носит бессимптомный характер, происходит в несколько разных фаз. Процесс начинается на субклеточном уровне и про-

является ремоделированием миокарда с развитием гипертрофии ЛЖ.

Следующие патофизиологические изменения — это развитие интерстициального и периваскулярного фиброза, которые являются более поздним этапом в прогрессировании заболевания. Гипертрофия и фиброз вызывают нарушения расслабления, пассивное наполнение ЛЖ и, как следствие, диастолическую дисфункцию ЛЖ.

Как упоминалось ранее, диастолическая дисфункция представляет собой основные функциональные нарушения у больных диабетом, которые могут протекать бессимптомно на ранних стадиях [38].

Систолическая дисфункция развивается реже и только у небольшого процента пациентов на поздних стадиях диабетической кардиомиопатии [39]. Кроме того, связанный с диабетом фиброз способствует развитию фибрилляции предсердий и внезапной смерти [40].

В настоящее время нет конкретных морфологических изменений, биохимических маркеров или клинических проявлений, необходимых для постановки диагноза диабетической кардиомиопатии. Эта патология на ранних стадиях часто имеет бессимптомный характер и обычно сопровождается другими осложнениями, что делает окончательный диагноз сложным.

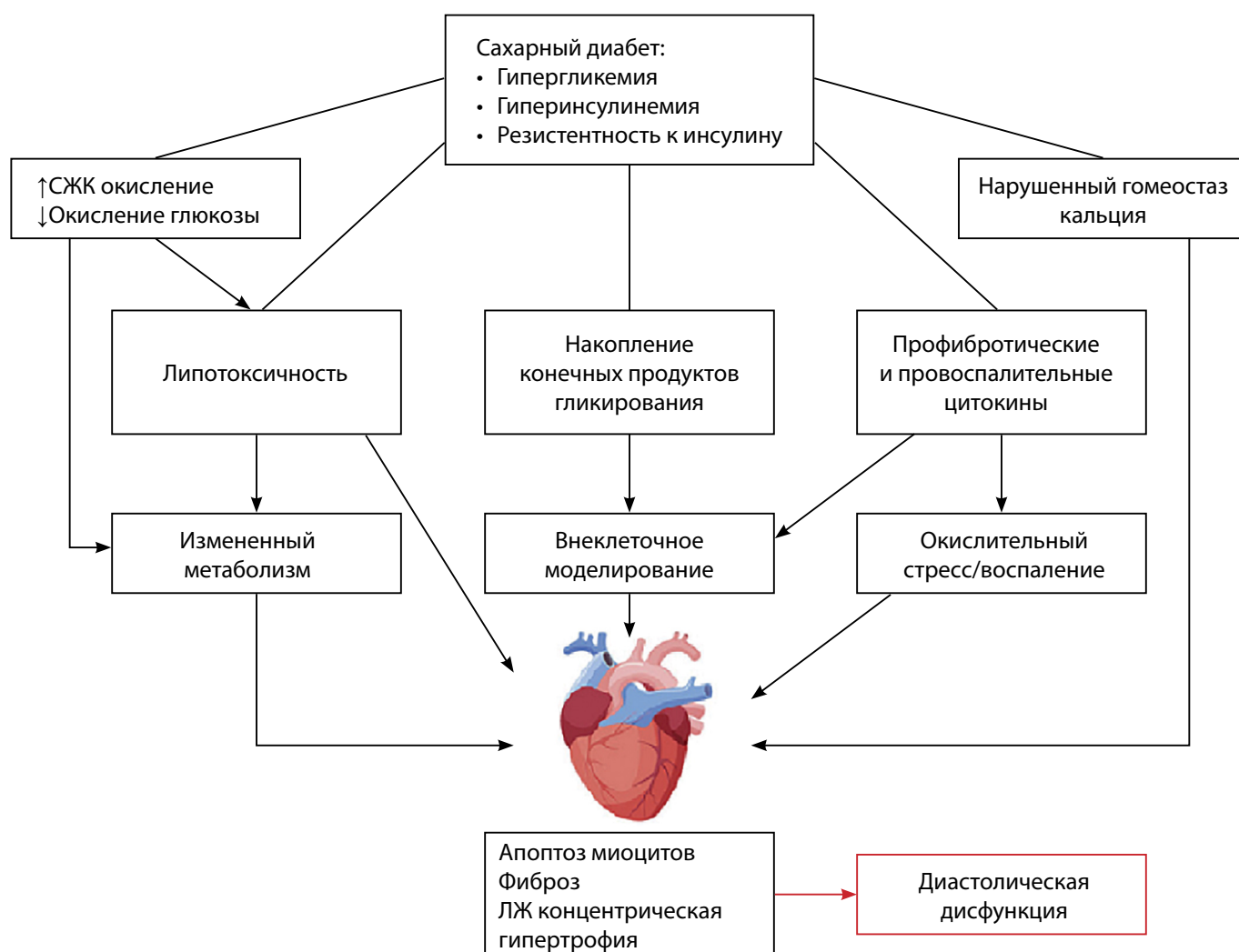


Рисунок 1. Патофизиологические механизмы развития диабетической кардиомиопатии.

Примечание. СЖК — свободные жирные кислоты, ЛЖ — левый желудочек

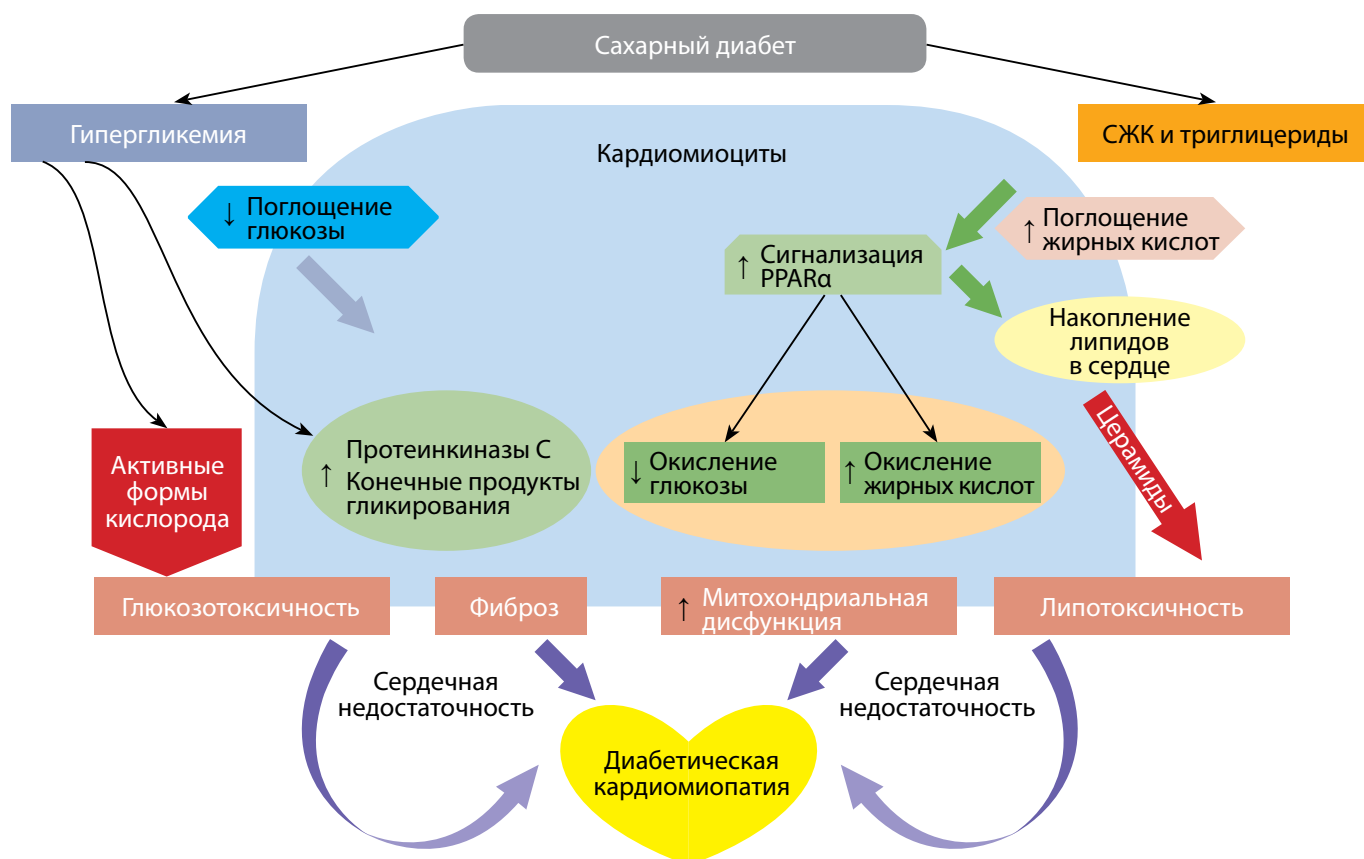


Рисунок 2. Процессы, приводящие к развитию диабетической кардиомиопатии.

САХАРНЫЙ ДИАБЕТ, ВОСПАЛЕНИЕ И ЛИПОТОКСИЧНОСТЬ

В условиях ИР адипоциты не способны реагировать на стимулы инсулина и подавлять липолиз. Одним из последствий ИР является высвобождение жирными кислот из клеток большого количества СЖК в кровоток. Таким образом, инициируются системные липотоксические эффекты, включая эктопическое отложение липидов в тканях организма, а также образование множества токсических медиаторов (ацил-КоА, церамид и диацилглицерин) и последующее прерывание передачи сигналов инсулина. Это приводит к липотоксичности и в дальнейшем усугублению ИР [41].

Важно подчеркнуть, что избыток липидов вреден в случае наличия насыщенных СЖК, тогда как моно- и полиненасыщенные СЖК часто оказывают антилипотоксическое действие. Наиболее опасна насыщенная СЖК, найденная в плазме, такая как пальмитиновая кислота, которая вызывает окислительный стресс через β -окисление в митохондриях и приводит к стрессу в эндоплазматическом ретикулуме и нарушению в Ca^{2+} гомеостазе. Таким образом, липотоксичность, вызванная насыщенными СЖК, способствует дисфункции митохондрий, усугубляет окислительный стресс и ИР, вызывая тем самым воспаление [42, 43].

Эти процессы, посредством которых СЖК вызывает токсичность, имеют место в нескольких тканях организма, в том числе и в β -клетках поджелудочной железы. Было показано, что высокие концентрации СЖК в β -клетках способствуют пролиферации β -клеток, при этом хроническое липотоксическое состояние, возникающее при диабете, может способствовать нарушению секреции инсулина

и в конечном итоге вызывать гибель β -клеток [44]. Наконец, окислительный стресс, вызванный митохондриями и дисфункцией эндоплазматического ретикулума, также связан с липотоксичностью в β -клетках (рис. 2).

Таким образом, митохондриальная дисфункция и существование окислительного стресса, по-видимому, обуславливают роль липотоксичности в развитии диабета, благодаря которой он усугубляет ИР и недостаточность β -клеток поджелудочной железы.

ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ МЕТАБОЛИЗМ МИОКАРДА

Сердце преобразует химическую энергию, присутствующую в форме субстратов и кислорода, в механическую энергию и тепло [45]. Поддержание адекватного уровня сердечной деятельности происходит с помощью фосфатных метаболитов, аденозинтрифосфата (АТФ), фосфокреатина, которые являются основными компонентами для накопления энергии [46]. Для получения АТФ здоровое сердце способно метаболизировать ряд субстратов, включая СЖК, глюкозу, аминокислоты, кетоны и лактат. На нормальное сердце приходится всего около 0,5% общей массы человеческого тела, при этом доля АТФ, потребляемого ежедневно, достигает 8% [47]. Кроме того, потребление энергии увеличивается в геометрической прогрессии под воздействием сердечного стресса [48]. Следовательно, недостаточное энергоснабжение миокарда, нарушение утилизации субстрата и окислительный стресс считаются ответственными за прогрессирование СН [49]. Однако представляется затруднительным рассматривать СН с метаболической точки зрения, учитывая гибкость метаболизма сердечного субстрата (способность организма реагировать на изменения метаболических или энергетических потребностей) и сложной метаболической сети [50].

Согласно литературным данным, митохондриальная дисфункция вносит свой вклад в этиологию СН [51]. Следует отметить, что умеренная митохондриальная дисфункция или стресс снижают факторы риска развития СН частично за счет метаболической регуляции митокинов. Митокины — это тип цитокинов, пептидов или сигнальных путей, продуцируемых или активируемых ядром или митохондриями через клеточные неавтономные реакции во время клеточного стресса. В дополнение к стимулированию связи между митохондриями и ядром митокины также оказывают системное регуляторное действие, циркулируя в отдаленных тканях. В настоящее время появляется все больше данных, свидетельствующих о том, что митокины способны снижать метаболические факторы риска и связаны со степенью тяжести СН [52]. Следовательно, митокины могут представлять собой потенциальную мишень для терапии СН. Кроме того, митокины способны улучшать клеточный метаболизм с помощью не прямых факторов, таких как ингибирование воспаления, ослабление повреждающего действия окислительного стресса, уменьшение аутофагии и задержки клеточного старения [53–55].

В дополнение к этим системным нарушениям, ИР связана с изменениями в метаболической среде, такими как низкоинтенсивное воспаление с увеличением липопротеинассоциированной фосфолипазы А2, повышение концентраций различных цитокинов и измененная секреция адипокинов, в том числе лептина, резистина и адипонектина [56–58].

Воспаление может сопутствовать ИР, сопровождаясь повышением уровня циркулирующих провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли (ФНО) альфа, интерлейкинов (ИЛ) ИЛ-1 и -6, а также снижением содержания противовоспалительных медиаторов, таких как ИЛ-10 и ФНО1β [59]. Согласно литературным данным, уровень воспалительных цитокинов повышен у пациентов с СН [60, 61].

Данные факторы (ФНОα, ИЛ-6 и СЖК) механически активируют внутриклеточные киназы, которые потенцируют фосфорилирование белков IRS, тем самым ослабляя передачу сигналов инсулина и индуцируя сопротивление инсулина. Такая сложная патофизиология ИР тесно взаимосвязана с ожирением и малоподвижным образом жизни. Большинство исследований, касающихся механизмов ИР, было выполнено у пациентов с ожирением или СД, при этом меньшее количество исследований было проведено у пациентов с СН. ИР при СН также коррелирует с повышением сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов, катехоламинов, катаболических стероидов и гормона роста [62].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на растущий интерес к изучению диабетической кардиомиопатии, на сегодняшний день отсутствует четкое определение данного патологического состояния. Вместе с тем в настоящее время доказана целесообразность применения как при диабетической кардиомиопатии, так и при СН у больных с СД, имеющих общие механизмы формирования, стратегии многофакторного воздействия, при которой, наряду с адекватным контролем углеводного обмена, основополагающей целью является снижение сердечно-сосудистого риска и смертности.

Проблема сочетания СН и СД2 многогранна и требует дальнейшего продолжения исследований. Среди нерешенных проблем остаются такие вопросы, как возможность обратимости изменений при диабетической кардиомиопатии; каковы оптимальные целевые уровни гликированного гемоглобина для больных с разными стадиями СН; безопасность сахароснижающих препаратов у лиц с диабетом и хронической СН с сохраненной и низкой фракцией выброса ЛЖ.

Последнее стало возможным с внедрением в клиническую практику нового класса сахароснижающих препаратов — ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2-го типа, подтвердивших высокую эффективность в способности снижения риска сердечно-сосудистой смертности и госпитализаций по поводу СН у больных СД и ассоциированными ССЗ, что, безусловно, будет способствовать улучшению прогноза.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Тема фундаментальных научных исследований «Изучение механизмов структурного и функционального ремоделирования миокарда при разных фенотипах хронической сердечной недостаточности ишемической и неишемической этиологии» № 122020300045-5.

Участие авторов. Сваровская А.В. — разработка концепции и дизайна; Гарганеева А.А. — проверка критически важного интеллектуального содержания, окончательное утверждение для публикации рукописи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of Amer. *Circulation*. 2017;136(6):86-92. doi: <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000509>
2. Metra M, Teerlink JR. Heart failure. *Lancet*. 2017;390:1981-1995. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31071-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31071-1)
3. Lara KM, Levitan EB, Gutierrez OM, et al. Dietary Patterns and Incident Heart Failure in U.S. Adults Without Known Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2019;73:2036-2045. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.01.067>
4. Brown DA, Perry JB, Allen ME, et al. Expert consensus document: mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14:238-250. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.203>
5. Cavender MA, Steg PG, Smith SC Jr, et al. Impact of Diabetes Mellitus on Hospitalization for Heart Failure, Cardiovascular Events, and Death: Outcomes at 4 Years From the Reduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry. *Circulation*. 2015;132(10):923-931. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014796>
6. Paneni F. Empagliflozin across the stages of diabetic heart disease. *Eur Heart J*. 2018;39(5):371-373. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx519>

7. Lee WS, Kim J. Diabetic cardiomyopathy: where we are and where we are going. *Korean J Intern Med.* 2017;32:404-421. doi: <https://doi.org/10.3904/kjim.2016.208>
8. Резник Е.В., Никитин И.Г. Кардиоренальный синдром у больных с сердечной недостаточностью как этап кардиоренального континуума (часть I): определение, классификация, патогенез, диагностика, эпидемиология (обзор литературы) // *Архив Внутренней Медицины.* — 2019. — Т. 9. — №1. — С. 5-22. [Reznik EV, Nikitin IG. Cardiorenal syndrome in patients with heart failure as a stage of the cardiorenal continuum (Part I): definition, classification, pathogenesis, diagnosis, epidemiology (literature review). *Archive of Internal Medicine.* 2019;9(1):5-22 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-1-5-22>
9. Котов С.В., Рудакова И.Г., Исакова Е.В., Волченкова Т.В. Диабетическая нейропатия: разнообразие клинических форм (лекция) // *РМЖ. Медицинское обозрение.* — 2017. — Т. 25. — №11. — С. 822-830. [Kotov SV, Rudakova IG, Isakova EV, Volchenkova TV. Diabetic neuropathy: a variety of clinical forms (lecture). *RMJ. Medical Review.* 2017;25(11):822-830. (In Russ.)].
10. Spallone V, Ziegler D, Freeman R, et al. Cardiovascular autonomic neuropathy in diabetes: clinical impact, assessment, diagnosis, and management. *Diabetes Metab Res Rev.* 2011;27(7):639-653. doi: <https://doi.org/10.1002/dmrr.1239>
11. Багрий А.Э., Супрун Е.В., Михайличенко Е.С., Голодников И.А. Хроническая сердечная недостаточность и сахарный диабет 2 типа: состояние проблемы // *Российский кардиологический журнал.* — 2020. — Т. 25. — №4. — С. 3858. [Bagriy AE, Suprun YV, Mykhailichenko IS, Golodnikov IA. Chronic heart failure and type 2 diabetes: state of the problem. *Russian Journal of Cardiology.* 2020;25(4):3858. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2020-3858>
12. Lorenzo-Almorós A, Tuñón J, Orejas M, et al. Diagnostic approaches for diabetic cardiomyopathy. *Cardiovascular diabetology.* 2017;16(28):1-14. doi: <https://doi.org/10.1186/s12933-017-506-x>
13. Althunibat OY, Al Hroob AM, Abukhalil MH, et al. Fisetin ameliorates oxidative stress, inflammation and apoptosis in diabetic cardiomyopathy. *Life Sci.* 2019;221:83-92. doi: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.02.017>
14. Di Pino A, DeFronzo RA. Insulin Resistance and Atherosclerosis: Implications for Insulin Sensitizing Agents. *Endocr Rev.* 2019;40(6):1447-1467. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00141>
15. Bertero E, Maack C. Metabolic remodelling in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:457-470. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0044-6>
16. Ceylan-Isik AF, Kandadi MR, Xu X, et al. Apelin administration ameliorates high fat diet-induced cardiac hypertrophy and contractile dysfunction. *J Mol Cell Cardiol.* 2013;63:4-13. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2013.07.002>
17. Kadowaki T, Ueki K, Yamauchi T, Kubota N. SnapShot: Insulin Signaling Pathways. *Cell.* 2012;148(3):624-624.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2012.01.034>
18. Демидова Т.Ю., Зенина С.Г. Роль инсулинорезистентности в развитии сахарного диабета и других состояний. Современные возможности коррекции // *РМЖ. Медицинское обозрение.* — 2019. — Т. 10. — №11. — С. 116-122. [Demidova TYu, Zenina SG. Insulin resistance and its role in the development of diabetes and other conditions. Current modalities to improve insulin sensitivity. *RMJ. Medical Review.* 2019;10(11):116-122. (In Russ.)].
19. Riehle C, Abel ED. Insulin Signaling and Heart Failure. *Circ Res.* 2016;118(7):1151-1169. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.116.306206>
20. Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin Receptor Signaling in Normal and Insulin-Resistant States. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2014;6(1):a009191-a009191. doi: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a009191>
21. Symons JD, Abel ED. Lipotoxicity contributes to endothelial dysfunction: A focus on the contribution from ceramide. *Rev Endocr Metab Disord.* 2013;14(1):59-68. doi: <https://doi.org/10.1007/s11154-012-9235-3>
22. Bharath LP, Ruan T, Li Y, et al. Ceramide-Initiated Protein Phosphatase 2A Activation Contributes to Arterial Dysfunction In Vivo. *Diabetes.* 2015;64(11):3914-3926. doi: <https://doi.org/10.2337/db15-0244>
23. Zhang QJ, Holland WL, Wilson L, et al. Ceramide mediates vascular dysfunction in diet-induced obesity by pp2a-mediated dephosphorylation of the enos-akt complex. *Diabetes.* 2012;61:1848-1859. doi: <https://doi.org/10.2337/db11-1399>
24. Li Q, Park K, Li C, et al. Induction of vascular insulin resistance and endothelin-1 expression and acceleration of atherosclerosis by the overexpression of protein kinase c-beta isoform in the endothelium. *Circulation research.* 2013;113(4):418-427. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.113.301074>
25. Park K, Li Q, Rask-Madsen C, et al. Serine phosphorylation sites on irs2 activated by angiotensin ii and protein kinase c to induce selective insulin resistance in endothelial cells. *Molecular and cellular biology.* 2013;33(16):3227-3241. doi: <https://doi.org/10.1128/MCB.00506-13>
26. Isenovic E, Kedees M, Tepavcevic S, et al. Role of PI3K/AKT, cPLA2 and ERK1/2 Signaling Pathways in Insulin Regulation of Vascular Smooth Muscle Cells Proliferation. *Cardiovasc Hematol Disord Targets.* 2009;9(3):172-180. doi: <https://doi.org/10.2174/187152909789007034>
27. Стаценко М.Е., Деревянченко М.В. Роль системного воспаления в снижении эластичности магистральных артерий и прогрессировании эндотелиальной дисфункции у больных артериальной гипертензией в сочетании с ожирением, сахарным диабетом 2 типа // *Российский кардиологический журнал.* — 2018. — Т. 23. — №4. — С. 32-36. [Statsenko ME, Derevyanchenko MV. The role of systemic inflammation in decrease of elasticity of magistral arteries and in progression of endothelial dysfunction in patients with systemic hypertension, obesity and type 2 diabetes. *Russian Journal of Cardiology.* 2018;23(4):32-36. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-4-32-36>
28. Fishman SL, Sonmez H, Basman C, et al. The role of advanced glycation end-products in the development of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus: A review. *Mol. Med.* 2018;24:59. doi: <https://doi.org/10.1186/s10020-018-0060-3>
29. Rajasekar P, O'Neill CL, Eeles L, et al. Epigenetic Changes in Endothelial Progenitors as a Possible Cellular Basis for Glycemic Memory in Diabetic Vascular Complications. *J Diabetes Res.* 2015;2015(3):1-17. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/436879>
30. Berezin A. Metabolic memory phenomenon in diabetes mellitus: Achieving and perspectives. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev.* 2016;10(2):S176-S183. doi: <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2016.03.016>
31. Praticchizzo F, Giuliani A, Ceka A, et al. Epigenetic mechanisms of endothelial dysfunction in type 2 diabetes. *Clin Epigenetics.* 2015;7(1):56. doi: <https://doi.org/10.1186/s13148-015-0090-4>
32. Potenza MA, Nacci C, De Salvia MA, et al. Targeting endothelial metaflammation to counteract diabetes cardiovascular risk: Current and perspective therapeutic options. *Pharmacol Res.* 2017;120(1):226-241. doi: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.04.009>
33. Maurano MT, Humbert R, Rynes E, et al. Systematic localization of common disease-associated variation in regulatory DNA. *Science.* 2012;337:1190-1195. doi: <https://doi.org/10.1126/science.1222794>
34. Reddy MA, Natarajan R. Role of Epigenetic Mechanisms in the Vascular Complications of Diabetes. *Pharmacological Research.* 2013;120:435-454. doi: https://doi.org/10.1007/978-94-007-4525-4_19
35. Tate M, Grieve DJ, Ritchie RH. Are targeted therapies for diabetic cardiomyopathy on the horizon? *Clin Sci.* 2017;131(10):897-915. doi: <https://doi.org/10.1042/CS20160491>
36. Velic A, Laturnus D, Chhoun J, et al. Diabetic Basement Membrane Thickening Does Not Occur in Myocardial Capillaries of Transgenic Mice When Metallothionein is Overexpressed in Cardiac Myocytes. *Anat Rec.* 2013;296(3):480-487. doi: <https://doi.org/10.1002/ar.22646>
37. Huynh K, Bernardo BC, McMullen JR, Ritchie RH. Diabetic cardiomyopathy: Mechanisms and new treatment strategies targeting antioxidant signaling pathways. *Pharmacol Ther.* 2014;142(3):375-415. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2014.01.003>
38. Borghetti G, von Lewinski D, Eaton DM, et al. Diabetic Cardiomyopathy: Current and Future Therapies. Beyond Glycemic Control. *Front Physiol.* 2018;9(3):375-415. doi: <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01514>
39. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Vázquez-Carrera M. Emerging Actors in Diabetic Cardiomyopathy: Heartbreaker Biomarkers or Therapeutic Targets? *Trends Pharmacol Sci.* 2018;39(5):452-467. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tips.2018.02.010>
40. Russo I, Frangogiannis NG. Diabetes-associated cardiac fibrosis: cellular effectors, molecular mechanisms and therapeutic opportunities. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 2016;90:84-93. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jmcc.2015.12.011>
41. Burgos-Morón, Abad-Jiménez, Maraño AM, et al. Relationship Between Oxidative Stress, ER Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes: The Battle Continues. *J Clin Med.* 2019;8(9):1385. doi: <https://doi.org/10.3390/jcm8091385>

42. Tumova J, Andel M, Trnka J. Excess of free fatty acids as a cause of metabolic dysfunction in skeletal muscle. *Physiol. Res.* 2016;65(2):193-207. doi: <https://doi.org/10.33549/physiolres.932993>
43. Palomer X, Pizarro-Delgado J, Barroso E, Vázquez-Carrera M. Palmitic and Oleic Acid: The Yin and Yang of Fatty Acids in Type 2 Diabetes Mellitus. *Trends Endocrinol Metab.* 2018;29(3):178-190. doi: <https://doi.org/10.1016/j.tem.2017.11.009>
44. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, et al. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2018;9(3):178-190. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2018.00384>
45. Taegtmeyer H, Young ME, Lopaschuk GD, et al. Assessing Cardiac Metabolism. *Circ Res.* 2016;118(10):1659-1701. doi: <https://doi.org/10.1161/RES.0000000000000097>
46. Peterzan MA, Lygate CA, Neubauer S, Rider OJ. Metabolic remodeling in hypertrophied and failing myocardium: a review. *Am J Physiol Circ Physiol.* 2017;313(3):H597-H616. doi: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.00731.2016>
47. Brown DA, Perry JB, Allen ME, et al. Mitochondrial function as a therapeutic target in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2017;14(4):238-250. doi: <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2016.203>
48. Smyrniak I, Gray SP, Okonko DO, et al. Cardioprotective Effect of the Mitochondrial Unfolded Protein Response During Chronic Pressure Overload. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(14):1795-1806. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.12.087>
49. Münzel T, Camici GG, Maack C, et al. Impact of Oxidative Stress on the Heart and Vasculature. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(2):212-229. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.05.035>
50. Bertero E, Maack C. Metabolic remodeling in heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2018;15:457-470. doi: <https://doi.org/10.1038/s41569-018-0044-6>
51. Sorrentino V, Menzies KJ, Auwerx J. Repairing Mitochondrial Dysfunction in Disease. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2018;58:353-89. doi: <https://doi.org/10.1146/annurev-pharmtox-010716-104908>
52. Kim KH, Jeong YT, Oh H, et al. Autophagy deficiency leads to protection from obesity and insulin resistance by inducing Fgf21 as a mitokine. *Nat Med.* 2013;19:83-92. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3014>
53. Foote K, Bennett MR. Molecular insights into vascular aging. *Aging (Albany NY).* 2018;10:3647-3649. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.101697>
54. Crupi AN, Nunnelee JS, Taylor DJ, et al. Oxidative muscles have better mitochondrial homeostasis than glycolytic muscles throughout life and maintain mitochondrial function during aging. *Aging (Albany NY).* 2018;10:3327-3352. doi: <https://doi.org/10.18632/aging.101643>
55. Fuku N, Pareja-Galeano H, Zempo H, et al. The mitochondrial-derived peptide MOTS-c: a player in exceptional longevity? *Aging Cell.* 2015;14:921-923. doi: <https://doi.org/10.1111/acel.12389>
56. Keane KN, Cruzat VF, Carlessi R, et al. Molecular Events Linking Oxidative Stress and Inflammation to Insulin Resistance and β -Cell Dysfunction. *Oxid Med Cell Longev.* 2015;2015(2):1-15. doi: <https://doi.org/10.1155/2015/181643>
57. Тепляков А.Т., Кузнецова А.В., Протопопова Н.В., и др. Прогностическое значение липопротеин-ассоциированной фосфолипазы А2 в стратификации сердечно-сосудистого риска после коронарного стентирования у пациентов с СД 2 типа: какой порог решающего правила выбрать? // *Бюллетень сибирской медицины.* — 2015. — Т. 14. — №2. — С. 47-54. [Teplyakov AT, Kuznetsova AV, Protopopova NV, et al. Prognostic value of lipoprotein associated phospholipase A2 in stratification of cardiovascular risk after coronary stenting in patients with type 2 diabetes: what threshold of decision rule to choose? *Bulletin of Siberian medicine.* 2015;14(2):47-54. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2015-2-47-54>
58. Blüher M. Adipokines – removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab.* 2014;3(3):230-240. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2014.01.005>
59. Сваровская А.В., Тепляков А.Т. Инсулинорезистентность при сахарном диабете. Контроль над риском кардиоваскулярных осложнений. — Томск: НИИ кардиологии, Томский НИМЦ; 2018. — 196 с. [Svarovskaya AV, Teplyakov AT. *Insulin resistance in diabetes mellitus. Control of the risk of cardiovascular complications.* Tomsk: Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Science, Tomsk, Russia; 2018. 196 p. (In Russ.)].
60. Тепляков А.Т., Болотская Л.А., Дибиров М.М., и др. Клинико-иммунологические нарушения у больных с постинфарктным ремоделированием левого желудочка с хронической сердечной недостаточностью // *Терапевтический архив.* — 2008. — Т. 80. — №11. — С. 52-57. [Teplyakov AT, Bolotskaya LA, Dibirov MM, et al. Clinicoimmunological disorders in patients with postinfarction left ventricular remodeling and chronic cardiac failure. *Therapeutic Archive.* 2008;80(11):52-57. (In Russ.)].
61. Fiordelisi A, Iaccarino G, Morisco C, et al. NF- κ B is a Key Player in the Crosstalk between Inflammation and Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7):1599. doi: <https://doi.org/10.3390/ijms20071599>
62. Токмачев Р.Е., Будневский А.В., Кравченко А.Я. Роль воспаления в патогенезе хронической сердечной недостаточности // *Терапевтический архив.* — 2016. — Т. 88. — №9. — С. 106-110. [Tokmachev RE, Budnevsky AV, Kravchenko AY. The role of inflammation in the pathogenesis of chronic heart failure. *Therapeutic Archive.* 2016;88(9):106-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/terarkh2016889106-110>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Сваровская Алла Владимировна**, д.м.н., с.н.с. [Alla V. Svarovskaya, MD, PhD, senior research associate];
адрес: Россия, 634012, Томск, Киевская ул., д. 111А [address: 111A, Kievskaya st., 634012 Tomsk, Russia];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7834-2359>; eLibrary SPIN: 2390-2877; e-mail: kuznecova-alla@list.ru

Гарганеева Алла Анатольевна, д.м.н., профессор [Alla A. Garganeeva, MD, PhD, Professor];
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9488-6900>; eLibrary SPIN: 6774-7931; e-mail: aagg55@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Сваровская А.В., Гарганеева А.А. Сахарный диабет 2 типа и сердечная недостаточность — современный взгляд на механизмы развития // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 267-274. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12648>

TO CITE THIS ARTICLE:

Svarovskaya AV, Garganeeva AA. Diabetes mellitus and heart failure — a modern look at the mechanisms of development. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(3):267-274. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12648>

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИНИЦИАЦИИ И ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРОВ НАТРИЙ-ГЛЮКОЗНОГО КОТРАНСПОРТЕРА 2 ТИПА В СТАЦИОНАРЕ И НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ



© В.В. Салухов^{1*}, Г.Р. Галстян², Т.А. Ильинская¹

¹Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

²Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

В современной терапии сахарного диабета 2 типа (СД2) ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (SGLT2) закономерно заняли достойное место благодаря как своим позитивным сахароснижающим свойствам, так и выдающимся кардиоренометаболическим эффектам. Данные последних рандомизированных клинических исследований, таких как DAPA-HF, EMPEROR-Reduced и EMPEROR-Preserved, показавших пользу их применения при лечении больных с хронической сердечной недостаточностью без учета наличия или отсутствия СД2, значительно расширяют ареал применения SGLT2 в практике врачей различных специальностей. В настоящем обзоре представляются не только результаты наиболее значимых исследований ингибиторов SGLT2, но и основные подходы к старту терапии этим классом препаратов в условиях различных клинических ситуаций как в стационаре, так и на амбулаторном этапе. Помимо этого, подробно рассматриваются потенциальные нежелательные явления и ограничения, связанные с использованием ингибиторов SGLT2, которые необходимо учитывать при назначении каждому конкретному пациенту. Отдельно изложены практические аспекты назначения ингибиторов SGLT2 через призму их безопасного применения в периоперационный и ранний постинфарктный периоды, а также при других особых состояниях. Особое внимание уделено вопросам мониторинга объективных данных, лабораторных и инструментальных показателей при использовании ингибиторов SGLT2, учет которых позволит минимизировать нежелательные явления и получить максимальную пользу для большого числа пациентов с СД2, так же как больных кардиологического, нефрологического профиля вне зависимости от статуса гликемии

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; хроническая сердечная недостаточность; ингибитор SGLT2; нежелательные явления; безопасность; инициация лечения в стационаре

PRACTICAL ASPECTS OF INITIATION AND USE OF SGLT2 INHIBITORS: INPATIENT AND OUTPATIENT PERSPECTIVES

© Vladimir V. Salukhov^{1*}, Gagik R. Galstyan², Tatiana A. Ilyinskaya¹

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Saint-Petersburg, Russia

²Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

In today's therapy of type 2 diabetes mellitus, SGLT2 inhibitors have taken their rightful place both due to their positive hypoglycemic and outstanding cardiorenometabolic effects. Recent randomized clinical trials, such as DAPA-HF, EMPEROR-Reduced and EMPEROR-Preserved, show the benefits of their use in the treatment of patients with chronic heart failure without regard to the status of type 2 diabetes mellitus and so significantly expands the range of use of SGLT2 in the practice of doctors of various specialties. This review presents not only the results of the most significant studies of SGLT2 inhibitors, but also the main approaches to the starting therapy with this class of drugs in various clinical situations, both inpatient and outpatient. In addition, potential adverse events and limitations associated with the use of SGLT2 inhibitors are discussed in detail, which must be taken into account when prescribing in particular patient. The practical aspects of SGLT2 inhibitors' prescription are considered separately through the prism of their safe use in the perioperative and postinfarction periods, as well as during other special conditions. Particular attention is paid to the monitoring of physical and general examination data and laboratory instrumental tests, the consideration of which will minimize adverse events and best benefit for many cardiological, endocrinological and nephrological patients.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; chronic heart failure; SGLT2 inhibitor; adverse events; safety, initiation of inpatient treatment

АКТУАЛЬНОСТЬ

В настоящий момент невозможно представить современное управление сахарным диабетом 2 типа (СД2) без внедрения в терапевтическую практику инновационных сахароснижающих препаратов, которые бы обладали значимым гипогликемическим эффектом, и соответствовали жесткому профилю кардиоренальной безопасности. Последнее десятилетие мировой диабетологии

ознаменовано появлением такого класса сахароснижающих препаратов, как ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа (иSGLT2), или глифлозины [1].

Отличительной особенностью этой группы препаратов является уникальный подход к терапии СД2, реализованный особым инсулинонезависимым механизмом действия и точками терапевтического приложения. Сахароснижающее действие препаратов этой группы связано с уменьшением реабсорбции глюкозы в почках за счет

обратимой блокады вышеупомянутой специфической транспортной системы, и этот механизм уверенно демонстрирует множество клинических преимуществ, включая снижение уровня гликированного гемоглобина, массы тела, артериального давления, уровня мочевой кислоты [2].

иSGLT2, изначально разрабатываемые как сахароснижающие препараты, в многоцентровых клинических исследованиях, посвященных кардиоренальной безопасности, практически в равной степени продемонстрировали позитивное влияние как на сердечно-сосудистые, так и на почечные исходы, уверенно заняв нишу в лечении пациентов с СД2 с сердечно-сосудистой патологией. Востребованность в таком классе препаратов предопределена высокой частотой коморбидности пациентов с СД2 [3], поскольку именно кардиоваскулярные риски наиболее тесно ассоциированы с развитием его неблагоприятных макро- и микрососудистых осложнений [4]. Более того, доказанная в последнее время польза применения иSGLT2 у больных с явлениями сердечной недостаточности и/или хронической болезни почек без СД2 заметно расширяет диапазон их назначения.

Учитывая вышесказанное, активное внедрение иSGLT2 в клиническую практику требует всестороннего осмысления подходов по их безопасному применению как на амбулаторном этапе, так и в различных клинических ситуациях при стационарном лечении.

НЕДАВНИЕ ОТКРЫТИЯ В ОБЛАСТИ КАРДИОРЕНАЛЬНОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРЕПАРАТОВ КЛАССА иSGLT2

Состоявшиеся рандомизированные клинические исследования класса иSGLT2 показали выдающиеся кардиоренометаболические эффекты у больных СД2 [5]. Первыми были представлены вдохновляющие результаты проспективного рандомизированного клинического исследования (РКИ) EMPA-REG OUTCOME (терапия эмпаглифлозином в 2 дозах в дополнение к стандартной сахароснижающей терапии), включавшего в себя пациентов с СД2 и подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями (табл. 1) [6, 7].

В результате исследования CANVASProgram (исследования CANVAS и CANVAS-R), включавшего больных СД2 с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска, были установлены позитивные кардиометаболические эффекты еще одного препарата группы иSGLT2 — канаглифлозина [8].

В исследовании DECLARE-TIMI 58 изучались сердечно-сосудистые исходы на фоне приема еще одного представителя класса — дапаглифлозина. В это исследование, как и в исследование CANVAS Program, были включены пациенты с СД2 с подтвержденными сердечно-сосудистыми заболеваниями или множественными факторами риска [9].

Несколько особняком стоит исследование VERTIS CV, схожее по дизайну с исследованием EMPA-REG OUTCOME, где изучаемый эртуглифлозин, так же как и дапаглифлозин в исследовании DECLARE-TIMI 58, не показал значимого влияния на атеросклеротические события, однако, как и другие представители класса, характеризовался снижением риска госпитализации по причине сердечной недостаточности (ГЧН) [7, 10, 11].

Обнадеживающие результаты вышеупомянутых исследований чрезвычайно заинтересовали исследователей на предмет изучения эффективности иSGLT2 в специальных когортах больных — пациентов с различными фенотипами хронической сердечной недостаточности (ХСН) или хронической болезни почек (ХБП).

Способность иSGLT2 реализовывать свое кардио- и ренопротективное действие в отношении больных с ХБП значимо подтвердилась при анализе результатов таких крупномасштабных исследований, как CREDENCE (у больных СД2) и DAPA-CKD (безотносительно статуса диабета) [12]. Результаты оценивали по комбинированной почечной точке — возникновению нефропатии или ее прогрессированию (с некоторым варьированием суррогатных критериев). В рамках исследования DAPA-CKD было продемонстрировано, что первичная комбинированная конечная точка (время до снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) >50% по сравнению с исходным уровнем, время до терминальной стадии болезни почек, определенное как рСКФ <15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе или трансплантации почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти)

Таблица 1. Основные сердечно-сосудистые исходы в исследованиях ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

		Смерть по сердечно-сосудистым причинам, нефатальный инфаркт, нефатальный инсульт: (первичная комбинированная конечная точка MACE)	Смерть по сердечно-сосудистым причинам (вторичная конечная точка)	Госпитализация по поводу сердечной недостаточности (вторичная конечная точка)
		ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Эмпаглифлозин vs плацебо	EMPA-REG OUTCOME	0,86* (0,74–0,99)	0,62* (0,49–0,77)	0,65* (0,5–0,85)
Канаглифлозин vs плацебо	CANVAS	0,86* (0,75–0,97)	0,87 (0,72–1,06)	0,67* (0,52–0,87)
Дапаглифлозин vs плацебо	DECLARE-TIMI 58	0,93 (0,84–1,03)	0,98 (0,82–1,17)	0,73* (0,61–0,88)
Эртуглифлозин vs плацебо	VERTIS CV	0,97 (0,85–1,11)	0,92 (0,77–1,11)	0,70* (0,54–0,90)

* статистически значимые отличия в сравнении с плацебо.

Таблица 2. Основные результаты почечных исходов в исследованиях CREDENCE и DAPA-CKD

		Первичная конечная комбинированная почечная точка	Вторичная почечная точка	Госпитализация по поводу сердечной недостаточности или сердечно-сосудистой смерти (вторичная конечная точка)
		ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
Канаглифлозин vs плацебо	CREDENCE	0,70* (0,59–0,82)	0,66 (0,53–0,81)	0,69 (0,5–0,83)
Дапаглифлозин vs плацебо	DAPA-CKD	0,61** (0,51–0,72)	0,56 (0,45–0,68)	0,71 (0,55–0,92)

* Удвоение креатинина крови, терминальная почечная недостаточность или смерть от почечных или кардиоваскулярных причин.

**Время до снижения рСКФ $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем подтверждено повторным измерением в течение 28 дней и более по уровню креатинина сыворотки, время до терминальной стадии болезни почек определяется как рСКФ < 15 мл/мин/1,73 м², необходимость в хроническом диализе (оба подтверждены в течение 28 дней и более) или трансплантация почки, время до почечной или сердечно-сосудистой смерти.

значимо реже встречалась у больных, получавших дапаглифлозин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (9,2 и 14,5% случаев соответственно) [13].

Также на терапии дапаглифлозином реже достигали вторичных конечных точек (сочетание снижения рСКФ $> 50\%$, терминальной стадии болезни почек или почечной смерти; сердечно-сосудистой смерти или ГСН; а также смерть от любой причины). Положительный эффект дапаглифлозина отмечался у больных с ХБП независимо от наличия СД2 и уровня рСКФ [14].

Особенностью исследования CREDENCE являлось включение в исследование пациентов с высоким уровнем альбуминурии (более 300 мг/г) и в большинстве случаев с рСКФ менее 60 мл/мин/1,73 м² [12]. У пациентов со столь скомпрометированной почечной функцией, получавших в течение 2,6 года канаглифлозин, состоялось снижение на 30% относительного риска (ОР) развития первичной конечной точки (удвоение креатинина крови, развившаяся терминальная почечная недостаточность или летальный исход от почечных/кардиоваскулярных причин). Это сопровождалось устойчивым снижением альбуминурии, а также замедлением снижения рСКФ по сравнению с плацебо (табл. 2) [15].

Возможно, еще более важным открытием стали результаты исследований, включающих пациентов с ХСН. Действительно, ХСН — одна из главных причин всех госпитализаций у больных в возрасте старше 65 лет. При этом прогноз для жизни пациентов зачастую все

равно остается тяжелым, а годовичная смертность у госпитализированных и амбулаторных (стабильных) пациентов составляет 17 и 7% соответственно. Действующая классификация ХСН подразумевает ранжирование ее на 3 группы в зависимости от величины фракции выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ), а именно ХСН с низкой ФВ ЛЖ (СНнФВ) ($< 40\%$), СН с несколько сниженной ФВ ЛЖ (40–49%); СН с сохраненной ФВ ЛЖ (СНсФВ) ($> 50\%$) [16].

Причем более 50% пациентов из общего количества — это пациенты с СНсФВ, и их доля с учетом эскалации современной кардиотропной терапии значительно увеличивается в отсутствие методов лечения, способных изменить их неблагоприятный прогноз.

Первым крупным исследованием, специально разработанным для оценки пациентов с СНнФВ, стало исследование DAPA-HF (n=4744), в котором было показано, что применение дапаглифлозина безотносительно статуса СД2 приводит к снижению на 26% ОР комбинированной конечной точки, включающей в себя комбинацию сердечно-сосудистой смертности и ухудшения СН (госпитализация или экстренное обращение из-за СН; ОР 0,75; 95% ДИ 0,63–0,90 для больных СД2 и ОР 0,73; 95% ДИ 0,60–0,88 без СД2). Важно отметить, что при изучении компонентов первичной конечной точки выявлено снижение на 18% смертности от сердечно-сосудистых заболеваний (ОР 0,82; 95% ДИ 0,69–0,98). Вместе с тем в исследовании DAPA-HF не состоялось значимого влияния дапаглифлозина на комбинированную почечную точку (табл. 3).

Таблица 3. Основные результаты кардиоренальных исходов в рандомизированных клинических исследованиях [17, 18]

Исследование		Первая госпитализация по поводу СН или сердечно- сосудистой смерти	Сердечно- сосудистая смерть	Комбинированная почечная точка
		ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)	ОР (95% ДИ)
DAPA-HF	Дапаглифлозин vs плацебо	0,74 (0,65–0,85)	0,83 (0,71–0,97)	0,71 (0,44–1,16)
EMPEROR-Reduced	Эмпаглифлозин vs плацебо	0,75 (0,65–0,86)	0,92 (0,77–1,10)	0,50 (0,32–0,79)
EMPEROR-Preserved	Эмпаглифлозин vs плацебо	0,71 (0,60–0,83)	0,91 (0,76–1,09)	0,95 (0,73–1,24)

В рамках программы исследований EMPOWER представлены результаты двух ее крупных ветвей EMPEROR-Reduced по влиянию применения эмпаглифлозина на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СНФВ с/без СД2 и по влиянию на сердечно-сосудистые исходы у пациентов с СНФВ с/без СД. Первичная и вторичная конечные точки были схожи для обоих исследований. Первичная точка была определена как время до первой подтвержденной сердечно-сосудистой смерти или ГСН, вторичные точки включали первую или повторные ГСН и угловой коэффициент изменения рСКФ по сравнению с исходным уровнем.

По результатам EMPEROR-Preserved ($n=5988$), включившего пациентов с СД2 и без СД2, возраст старше 18 лет, ФВ ЛЖ $>40\%$ (ФК II–IV по NYHA), эмпаглифлозин на 21% снижал риск подтвержденного случая сердечно-сосудистой смерти или подтвержденной ГСН (ОР 0,79; 95% ДИ 0,69–0,90; $p<0,001$) и на 27% снижал риск первой или повторных ГСН (ОР 0,73; 95% ДИ 0,61–0,88; $p<0,001$). Важно отметить, что позитивное влияние эмпаглифлозина наблюдалось независимо от гликемического статуса и по всему спектру ФВ, с некоторым ослаблением эффекта у пациентов с ФВ ЛЖ $\geq 60\%$. Исследование EMPEROR-Reduced, в котором участвовали 3730 пациентов с ХСН II–IV функциональных классов и ФВ ЛЖ $\leq 40\%$, продемонстрировало существенное положительное многофакторное влияние эмпаглифлозина независимо от наличия СД: по сравнению с плацебо снижение риска сердечно-сосудистой смерти или ГСН на 25% (ОР 0,75; 95% ДИ 0,65–0,86; $p<0,001$), общего числа ГСН на 30% (ОР 0,70; 95% ДИ 0,58–0,85; $p<0,001$), скорости ухудшения почечной функции (абсолютная разница снижения рСКФ 1,73 (95% ДИ 1,10–2,37; $p<0,001$)) [17]. Вместе с тем, анализируя влияние эмпаглифлозина на функцию почек в исследовании EMPEROR-Reduced, было установлено, что в группах больных СНФВ с разной исходной функцией почек риск развития комбинированной конечной почечной точки (хронический диализ, или трансплантация почек, или устойчивое снижение рСКФ на 40% и более, или устойчивое снижение рСКФ <15 мл/мин/1,73 м² у пациентов с исходной рСКФ ≥ 30 мл/мин/1,73 м² либо <10 мл/мин/1,73 м² у пациентов с исходной рСКФ <30 мл/мин/1,73 м²) снижался на 50% (ОР 0,50; 95% ДИ 0,32–0,77) и статистически значимо темп прогрессирования ХБП был уменьшен вне зависимости от наличия СД (табл. 3) [18].

Однако в отношении почечных исходов между двумя исследованиями была обнаружена значительная гетерогенность. В частности, в РКИ EMPEROR-Reduced ОР для крупных почечных событий составило 0,50 (95% ДИ 0,32–0,79) по сравнению с 0,95 (95% ДИ 0,73–1,24) в EMPEROR-Preserved, что указывает на то, что применение эмпаглифлозина скажется в отношении почечных исходов в первую очередь у пациентов с СНФВ. Наконец, тот факт, что эмпаглифлозин в исследовании EMPEROR-Preserved привел к значительной разнице в темпе снижения рСКФ в год по сравнению с плацебо (–1,25 против –2,62; $p<0,001$), позволяет предположить, что рСКФ не может быть надежным суррогатным показателем почечных исходов в популяции пациентов с ХСН в целом.

Таким образом, результаты, представленные выше, демонстрируют высокую эффективность применения дапаглифлозина у пациентов с СНФВ как у пациентов с СД2, так и лиц с ХСН без нарушенной толерантности к глюкозе и эмпаглифлозина — у пациентов с ХСН — вне зависимости от ФВ ЛЖ безотносительно статуса СД2 [19]. Результаты исследования EMPEROR-Preserved особенно значимы с учетом отсутствия эффективных стратегий лечения СНФВ. Следующим крупным исследованием иSGLT2 у пациентов с СНФВ станет РКИ DELIVER, которое позволит оценить эффективность дапаглифлозина, результаты его ожидаются в 2022 г.

Следует учесть, что во всех крупных исследованиях, посвященных кардиоренальной безопасности класса иSGLT2, соблюдался принцип гликемического равенства, дабы исключить влияние контроля гликемии на полученные результаты. Средние различия между группами составляли менее 0,6%, при значительной большей необходимости для поддержания контроля гликемии в интенсификации гипогликемизирующей терапии в группе плацебо. Представленные результаты должны мотивировать врачей различного профиля к более широкому обоснованному применению препаратов из класса иSGLT2 в области диабетологии, кардиологии, нефрологии, терапии с доказанными сердечно-сосудистыми и почечными эффектами у пациентов. Однако назначение этих препаратов подразумевает соблюдение некоторых правил, что и стало основным предметом изучения данных литературы и личного опыта применения авторов статьи.

ПОЧЕЧНЫЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ОГРАНИЧЕНИЯ

Учитывая тесную связь СД2 с развитием диабетической нефропатии, использование иSGLT2 в указанной группе больных длительное время было дискуссионно. Однако доказанная нефропротективная направленность в сочетании с эффективностью в отношении сердечно-сосудистой патологии у больных СД2 позволили данному классу препаратов занять приоритетное место в лечении больных СД2 и ХБП и получить одобрение как Американской диабетической ассоциации (ADA), так и Европейской ассоциации по изучению сахарного диабета (EASD). Консенсусом по управлению гипергликемией у больных СД2 (2018) и в обновленной версии этого документа (2019 г.) даны разъяснения, что иSGLT2 приоритетны к назначению у больных ХБП (в частности, при рСКФ ≥ 30 и ≤ 60 мл/мин/1,73 м² или с альбумин-креатининовым соотношением >30 мг/г, особенно с альбумин-креатининовым соотношением >300 мг/г). При этом сформулировано, что их применение у больных СД2 и ХБП рекомендуется для снижения прогрессирования почечной функции, риска госпитализаций по причине ХСН и риска сердечно-сосудистой смерти и MACE [13, 14].

При назначении иSGLT2 необходимо учитывать, что разные представители этого класса ранжированы по уровню допустимой СКФ, прописанному в инструкции по применению лекарственного средства, поэтому обязательным условием для инициации терапии иSGLT2

Таблица 4. Противопоказания к назначению представителей класса ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа по уровню расчетной скорости клубочковой фильтрации. Адаптировано из [20]

Противопоказание	Форсига (дапаглифлозин)	Джардинс (эмпаглифлозин)	Инвокана (канаглифлозин)	Суглат (ипраглифлозин)	Стиглатра (эртуглифлозин)
	<25 мл/мин/1,73 м ²	<30 мл/мин/1,73 м ²	<30 мл/мин/1,73 м ²	<30 мл/мин/1,73 м ²	<45 мл/мин/1,73 м ²

является определение уровня исходной СКФ у пациентов (табл. 4).

иSGLT2 часто входят в схемы комбинированной терапии с тиазидами и петлевыми диуретиками, что ведет к усилению действия последних и, следовательно, к увеличению риска гиповолемии/дегидратации и гипотонии, поэтому важным аспектом является соблюдение адекватного питьевого режима на протяжении всего лечения. Возможное снижение рСКФ (3–5 мл/мин/1,73 м²) в первые дни/недели терапии ингибиторами иSGLT2 обусловлено механизмом их действия и не является поводом для отмены препаратов, так как сопровождается последующей стабилизацией клубочковой фильтрации [21].

Терапия иSGLT2 во всех крупных РКИ была ассоциирована с небольшим, но клинически значимым снижением как систолического (САД), так и диастолического артериального давления (ДАД). В ряде исследований показано, что иSGLT2 вызывают снижение САД в диапазоне 3–5 мм рт.ст. и ДАД 2–3 мм рт.ст., уменьшают пульсовое давление и среднее АД [22]. Важно отметить, что снижение АД не сопровождается повышением частоты сердечных сокращений, что связано с отсутствием влияния иSGLT2 на повышение активности симпатической нервной системы.

Гипотензивный эффект глифлозинов связывают с ингибированием SGLT2 в проксимальных канальцах почек, что приводит к диуретическому и слабому натрийуретическому эффектам. Соответственно, при выборе терапии для пациентов, имеющих потенциальный риск гиповолемии, врачу следует руководствоваться клинической оценкой ситуации во избежание развития гипотензии.

Риск побочных эффектов, связанных с гиповолемией /гипотензией, особенно важно учитывать у пожилых и ослабленных больных, пациентов, которые получают лечение диуретиками и/или гипотензивными средствами [23]. Поэтому перед началом применения иSGLT2 следует оценить АД пациента и его объемный статус. В целях минимизации риска развития гипотензии следует воздержаться от назначения иSGLT2 у пациентов с САД<100 мм рт. ст. и ДАД<60 мм рт. ст., а также исключить их применение у гемодинамически нестабильных больных. При нормоволемии/нормотензии у пациентов, принимающих мочегонную и гипотензивную терапию, могут потребоваться снижение на 50% суточной дозы диуретика и пересмотр схемы приема антигипертензивных средств [24]. При этом важно учесть, что в исследованиях, посвященных изучению различных

иSGLT2, пациенты должны были принимать максимальные переносимые дозы блокаторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Аналогичная стратегия должна реализовываться в клинической практике, и блокаторы РАС следует рассматривать как приоритетные базовые гипотензивные препараты для комбинации с иSGLT2, которые отменяются последними [25]. В этом смысле монотерапия иSGLT2 будет целесообразна у пациентов, которые не переносят блокаторы РАС.

Если у пациента гипертония/гипертензия, то терапию иSGLT2 можно инициировать без коррекции дозы других антигипертензивных или диуретических средств [26].

ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ SGLT2

Диабетический эугликемический кетоацидоз

Диабетический эугликемический кетоацидоз (эУДКА), ассоциированный с применением иSGLT2, представляет собой серьезное осложнение СД, возникающее при умеренной гипергликемии или даже нормальных значениях глюкозы крови. Согласно данным метаанализа, применение иSGLT2 приводило к 2,5 раза более высокому риску развития эУДКА по сравнению с плацебо или препаратами сравнения (ОР 2,46; 95% ДИ 1,16–5,21), однако частота эУДКА среди пациентов, рандомизированных для приема иSGLT2, была низкой и варьировалась от 0,6 до 2,2 случая на 1000 пациенто-лет [27].

Трудности верификации данного состояния обусловлены особенностями его клинических проявлений (обычно кетоацидоз характеризуется выраженной гипергликемией и/или его развитию предшествует длительный период выраженной гипергликемии), что подразумевает необходимость своевременной диагностики с последующим выбором правильной тактики ведения таких пациентов [28]. С одной стороны, иSGLT2 снижают соотношение инсулина и глюкагона в плазме, что приводит к усилению липолиза и окисления свободных жирных кислот в печени, а также усиленному печеночному кетогенезу (рис. 1).

В результате снижения глюкозы в крови секреция инсулина уменьшается, что приводит к активации секреции глюкагона [30]. Кроме того, α-клетки островков Лангерганса экспрессируют рецепторы SGLT2, которые функционируют как чувствительный сенсор глюкозы и блокируются ингибиторами SGLT2 [31]. Блокада этого сенсора имитирует гипогликемию, тем самым запуская порочный круг в виде увеличения секреции глюкагона.

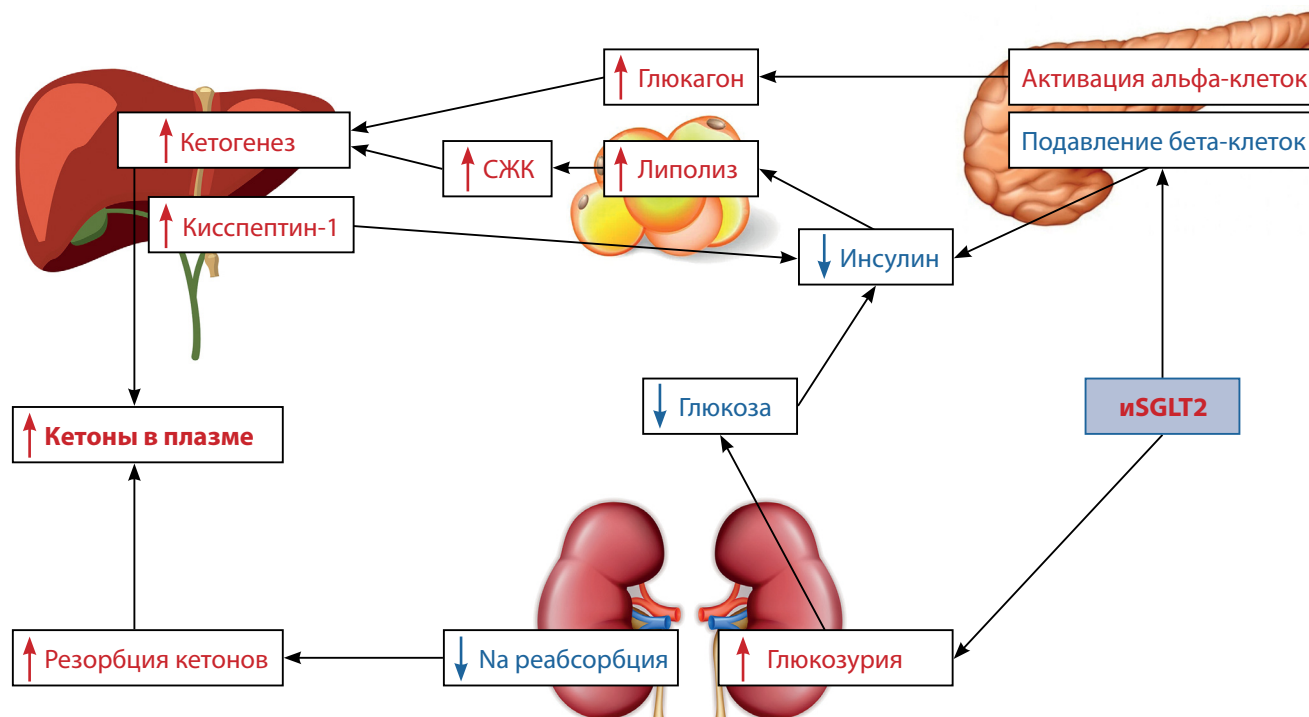


Рисунок 1. Механизмы, лежащие в основе диабетического эугликемического кетоацидоза на фоне приема ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Адаптировано из [29].

Примечание. СЖК - свободные жирные кислоты. иSGLT2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Гиперглюкагонемия, в свою очередь, стимулирует в печени продукцию нейропептида кисспептина-1, который, действуя на β -клетки поджелудочной железы, подавляет секрецию инсулина.

С другой стороны, иSGLT2 увеличивают реабсорбцию кетоновых тел почками, предотвращая обратное всасывание натрия в проксимальных извитых канальцах и тем самым создавая повышенную концентрацию натрия в дистальных частях канальца. Это приводит к появлению электрохимического градиента, способствующего повторной абсорбции отрицательно заряженных кетоновых тел. Следовательно, у пациента может развиваться кетоацидоз в отсутствие кетонурии, что в случае ее оценки в качестве инструмента скрининга может дезориентировать врача и затруднить постановку диагноза и, безусловно, диктует необходимость определять уровень кетоновых тел в плазме [32].

Существует ряд провоцирующих факторов эДКА, о которых нужно помнить при использовании иSGLT2 (табл. 5).

Наиболее частыми причинами являются такие состояния, как обезвоживание, голодание или соблюдение пациентом низкоуглеводной диеты, интоксикация алкоголем, а также стрессовые состояния, сопровождающиеся повышенной потребностью в инсулине, такие как острые инфекции и хирургические вмешательства.

Именно поэтому каждый пациент должен быть проинформирован врачом о правилах «больничного дня»: при острой инфекции, диарее, рвоте, если пациент не может поддерживать адекватное потребление жидкости и/или пищи и обезвоживается, прием иSGLT2 необходимо прекратить, а возобновить только после возвращения к нормальному режиму питья и питания. В период отмены иSGLT2 для исключения ситуаций утраты гликемического

Таблица 5. Факторы, предрасполагающие к диабетическому эугликемическому кетоацидозу при применении ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

Провоцирующий фактор	Рекомендации по ведению
Острые состояния, такие как острая инфекция, диарея, инфаркт миокарда	Отменить прием иSGLT2 до стабилизации состояния
Среднее и большое оперативное вмешательство	Отменить прием иSGLT2 за 72 ч до операции
Бариатрическая операция с предварительной гипоуглеводной диетой (в течение 1–2 нед)	Отменить прием иSGLT2 за 2 нед
Состояния гиповолемии, например, подготовка к колоноскопии; чрезмерная физическая нагрузка (марафонский бег)	Отменить прием иSGLT2 за 48 ч
Злоупотребление алкоголем (длительное — более суток — употребление алкогольных напитков)	Незамедлительная отмена иSGLT2
Соблюдение низкоуглеводной диеты	Отменить прием SGLT2
Резкое снижение дозы инсулина	Постепенное уменьшение дозы инсулина

Примечание. иSGLT2 - ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа

контроля в зависимости от клинической ситуации целесообразно рассмотреть назначение препаратов инкретинового ряда или временной инсулинотерапии.

Слишком значимое снижение дозы инсулина пациентам на фоне применения *iSGLT2* может приводить к дефициту инсулина, активации липолиза и кетогенезу в печени и тем самым способно также спровоцировать развитие эудКА [33].

При диабетическом кетоацидозе, ассоциированном с *iSGLT2*, жалобы пациентов, как правило, неспецифичны, что затрудняет диагностический поиск, поэтому крайне важно при сборе анамнеза получить данные, указывающие на прием сахароснижающей терапии этой группой препаратов.

Биохимические критерии диагностики кетоацидоза включают значимое увеличение кетонов в плазме (>3 ммоль/л), $\text{pH} < 7,3$, уровень бикарбоната сыворотки < 15 ммоль. Преобладающий кетон, который можно измерить в самом начале развития кетоацидоза, — это β -гидроксibuтират, составляющий $\sim 78\%$ всех кетоновых тел (ацетоацетат составляет лишь 20%). Содержание кетонов в моче может быть обманчиво низким, поскольку, как изложено выше, *iSGLT2* способствуют канальцевой реабсорбции кетоновых тел, а современные анализы кетонурии с использованием экспресс-теста мочи на основе нитропрусида обнаруживают только ацетоацетат. Ацетоацетат в моче становится определяемым только через 2–4 ч после начала нарастания кетонемии [34]. Уровень калия в плазме часто находится в пределах нормы или на ее нижней границе, что связано с экскрецией калия с мочой в сочетании с глюкозурией.

В случае развития эудКА на фоне приема *iSGLT2* препарат незамедлительно отменяют, обеспечивая адекватную инсулинотерапию и регидратацию. Лечение эудКА должно проводиться только в стационаре в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [35]. Учитывая особенности периода полувыведения препарата из организма, возможны пролонгация периода кетонемии сроком до 12 дней и сохранение кетонурии вплоть до 9 дней после полной отмены, поэтому динамическое наблюдение за пациентом должно осуществляться весь период даже после стабилизации основных витальных показателей. Противопоказано назначение или возобновление *iSGLT2* при наличии в анамнезе у пациента эудКА. Дальнейший выбор сахароснижающей терапии после отмены *iSGLT2* должен носить персонифицированный характер в каждом конкретном случае и определяться как состоянием пациента, так и поставленными целями лечения.

Генитальная инфекция

По данным масштабного метаанализа, включавшего 11 состоявшихся РКИ, риск развития инфекций мочевыводящего тракта на фоне приема глифлозинов незначителен и составляет лишь 7% (ОР 1,07; 95% ДИ 1,02–1,13) [36]. Исключением является урогенитальный кандидоз — нередкое нежелательное явление, связанное с применением *SGLT2* у пациентов с СД2 и без него, обусловленное глюкозурическим эффектом препаратов, протекающее в виде вульвовагинита/баланита (в гинекологической практике более принят термин вульвовагинальный кандидоз (ВБК)). Также свой вклад вносят

и предрасполагающие факторы, такие как восприимчивость больных СД к инфекционным заболеваниям, скомпрометированный гуморальный и клеточный иммунитет, частые медицинские манипуляции, ношение синтетического облегающего белья, лечение антибиотиками широкого спектра, недостаточное соблюдение гигиенических норм.

Однако, несмотря на более высокую частоту возникновения, проявления обычно носят легкую или умеренную степень тяжести и легко поддаются лечению. Исследования реальной клинической практики убедительно демонстрируют, что при приеме *iSGLT2* соблюдение определенных правил позволяет минимизировать риск инфекционной урогенитальной патологии. Во-первых, при назначении данных препаратов необходимо определить риск возникновения генитальной инфекции у пациентов, и, как показывают данные А.Р. McGovern и соавт., предрасполагающими факторами являются женский пол и предшествующая инфекция в анамнезе [37]. В соответствии с этими данными продемонстрировано, что высокий уровень гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) не является фактором риска ВБК, вызванного *iSGLT2*. Кроме того, кортикостероиды, иммуномодулирующие препараты и терапия эстрогенами не были связаны с дополнительным риском инфицирования ВБК у принимающих глифлозины.

Во-вторых, ключевым моментом является своевременное информирование пациентов, что позволит повысить приверженность к лечению. Пациентам и их партнерам должны быть даны разъясняющие практические рекомендации по соблюдению гигиенических правил, позволяющих минимизировать риск кандидозной инфекции [38]. К ним следует отнести важность гигиены половых органов (например, поддержание сухости половых органов, особенно после мочеиспускания), а также адекватного водного режима. В большинстве случаев генитальные инфекции проходят после стандартной противогрибковой терапии (табл. 6).

Острая урогенитальная инфекция и лечение местными или системными антимикотиками не требуют прекращения приема *iSGLT2*, однако рецидивирующая форма ВБК подразумевает отмену терапии глифлозинами и обязательную консультацию гинеколога.

Контроль лечения: при остром ВБК эффективность антимикотической терапии оценивают через 7 дней после ее окончания с микроскопией мазков вагинального отделяемого.

При хроническом рецидивирующем ВБК эффективность лечения оценивают в течение трех менструальных циклов в 1-й день после окончания менструации.

Риск ампутаций

Определенная озабоченность в отношении повышенного риска ампутаций на фоне применения канаглифлозина в сравнении с плацебо (ОР 1,97; 95% ДИ 1,41–2,75) возникла в рамках реализации программы CANVAS. Исследование CREDENCE показало, что на фоне применения канаглифлозина в дозе 100 мг не наблюдалось значимого повышения риска ампутаций в сравнении с плацебо (ОР 1,11; 95% ДИ 0,79–1,56), хотя в целом их риск был выше, чем в исследованиях по оценке других *iSGLT2* [40]. Это могло быть связано с используемыми стратегиями снижения

Таблица 6. Современные схемы лечения урогенитального кандидоза при приеме ингибиторов натрий-глюкозного котранспортера 2 типа [38, 39]

Генитальная инфекция у женщин	
Острый неосложненный вульвовагинальный кандидоз	Любой из подходов. • Клотримазол (миконазол) вагинальный суппозиторий 100 мг на ночь в течение 7 дней. • Клотримазол (миконазол) вагинальный суппозиторий 200 мг на ночь в течение 3 дней. • Бутоконазол 2%, влагалищный крем по 5 г однократно. • Сертаконазол 300 мг (1 влагалищный суппозиторий) однократно. • Кетоконазол по 1 влагалищной свече (400 мг) в сутки 3–5 дней. • Итраконазол внутрь по 200 мг 2 раза в сутки 3 дня или 200 мг (вагинальная таблетка) 10 дней. • Флуконазол 150 мг per os однократно. • Флуконазол 50 мг перорально один раз в день в течение 7 дней. • Нистатин, влагалищные таблетки по 100 000 ЕД в сутки 14 дней.
Хронический (рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз	Итраконазол по 200 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 3 дней или флуконазол по 150 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней и местное лечение препаратами азолового ряда (обычно в течение 14 дней). Профилактика рецидивов: • итраконазол по 200 мг внутрь или флуконазол по 150 мг внутрь в 1-й день менструации в течение 6 мес; • лечение местными препаратами 1 раз в неделю в течение 6 мес
Генитальная инфекция у мужчин	
Неосложненный кандидозный баланит	Любой из подходов: • клотримазол 1% крем 2 раза в день в течение 10 дней; • миконазол 2% крем 2 раза в день в течение 10 дней + частая обработка слабосолевым раствором
Тяжелый кандидозный баланит	Добавить 1% гидрокортизон

риска: исключение пациентов с анамнезом травматической ампутации в течение 12 мес скрининга или с активной язвой стопы, остеомиелитом, гангреной либо критической ишемией нижней конечности в течение 6 мес скрининга; кроме того, предусматривалось прерывание терапии в случае возникновения любого из вышеперечисленных явлений с тщательным рассмотрением индивидуальных рисков и преимуществ до возобновления применения канаглифлозина после разрешения явления. В метаанализе (OBSERVE-4D) данных обсервационных исследований влияния канаглифлозина и других сахароснижающих препаратов (включая как иSGLT2, так другие) на риск ампутации ниже колена у пациентов с СД2 не было получено доказательств, указывающих на разницу в риске ампутации между канаглифлозином и другими сахароснижающими препаратами [41]. В 2020 г. FDA удалило специальное предостережение от 2017 г. о повышенном риске ампутаций из инструкции препарата инвокана (канаглифлозин). В уже упоминавшемся выше масштабном метаанализе N. Staplin и соавт. было показано, что влияние применения иSGLT2 на риск ампутации нижних конечностей после исключения результатов исследования CANVAS не имеет статистической значимости и составляет 6% (OR 1,06; 95% ДИ 0,93–1,21) [36]. В обновленном консенсусе эксперты ADA и EASD дали пояснение, что пациентам с язвами на стопах или больным с высоким риском ампутаций лечение иSGLT2 следует назначать после коллегиального обсуждения с учетом всех рисков и преимуществ, а также при условии комплексного обучения пациента уходу за стопами и принятия соответствующих мер по профилактике ампутаций [42].

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО КОМБИНАЦИИ иSGLT2 С ДРУГИМИ САХАРОСНИЖАЮЩИМИ ПРЕПАРАТАМИ У БОЛЬНЫХ СД2

В большинстве случаев лечение иSGLT2 может быть безопасно инициировано у больных СД2 при соблюдении следующих правил.

Необходимо проинформировать пациента о признаках или симптомах кетоацидоза (тошнота, рвота, боль в животе, нарастающая слабость) и проинструктировать о необходимости немедленно обратиться за медицинской помощью при их появлении.

Начало терапии иSGLT2 необходимо предварить исследованием HbA_{1c} . В случае если $HbA_{1c} > 8\%$, лечение иSGLT2 может быть инициировано без каких-либо модификаций общей схемы лечения [43].

Если HbA_{1c} 7–8% и пациент получает сахароснижающие препараты с низким риском гипогликемии (метформин, ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа (иДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1 (арГПП-1)), возможно назначить иSGLT2 без пересмотра другой терапии. В случае если пациент на такой терапии достигает целевых значений HbA_{1c} ($< 7\%$), а клиническая ситуация требует назначения иSGLT2, возможно замещение им метформина или иДПП-4.

Если $HbA_{1c} < 8\%$ и пациент получает сахароснижающие препараты с высоким риском гипогликемии, например, препараты сульфонилмочевины (СМ) или инсулин, иSGLT2 может быть назначен после корректировки этой терапии.

Если $HbA_{1c} < 7\%$ или в диапазоне 7–8% и пациент получает и препарат СМ, и инсулин, перед назначением иSGLT2 необходимо скорректировать данную терапию в соответствии с рис. 2.

ОСОБЕННОСТИ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ, ПОЛУЧАЮЩИХ SGLT2 В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

По статистике, пациенты, страдающие СД, значительно чаще нуждаются в оперативном лечении, а из-за патогенетических аспектов заболевания более подвержены риску послеоперационных хирургических осложнений. Поэтому особенности ведения таких больных на всех этапах периоперационного периода требует неукоснительного соблюдения рекомендаций и коллегиальной работы врачей-клиницистов различных специальностей [44]. Причинами декомпенсации СД в процессе лечения хирургического заболевания могут стать хирургическая травма, наркоз, эмоциональное состояние пациента, предоперационный период вынужденного голодания, пропуски приема пищи и отсутствие аппетита в послеоперационный период [45]. Своевременная отмена и коррекция сахароснижающей терапии в периоперационном периоде имеют важное значение для минимизации осложнений. Операционный стресс, снижение калорийности пищи на фоне приема иSGLT2 создают риск развития эудКА [35]. Сроки отмены препарата зависят от объема и длительности операции. При проведении малого хирургического вмешательства, позволяющего выполнить операцию под

местным обезболиванием, отмена препарата не требуется. С целью минимизировать риск развития эудКА Американская ассоциация клинических эндокринологов (ААСЕ) и Американский колледж эндокринологов (АСЕ) в случае планового среднего или большого оперативного вмешательства (т.е. требующих изменения питания, регионарной анестезии или наркоза), терапию иSGLT2 следует временно прекратить за 72 ч до операции. Также рекомендуется временно прекратить прием иSGLT2 за 48 ч перед такими инвазивными процедурами, как колоноскопия, подразумевающими особый водный и гипогликемический режим подготовки пациента [30, 46]. Эти рекомендации согласуются и с 10-м пересмотром Алгоритмов оказания специализированной помощи больным сахарным диабетом [20]. Если пациенту требуется экстренное хирургическое вмешательство, рекомендуется как можно раньше прекратить прием иSGLT2, оценив исходный уровень кетонов, и по возможности пролонгировать время до начала операции. В этом случае необычайно важно в течение последующих 72 ч поддерживать надлежащую гидратацию организма, обеспечивать достаточное поступление углеводов и контролировать уровень гликемии и кетонов. После операции необходимо проводить строгий контроль маркеров эудКА до тех пор, пока состояние пациента не стабилизируется и не нормализуются показатели водно-электролитного обмена. Если ранее пациент принимал инсулин, следует продолжить его прием до и после операции, с осторожностью корректируя дозу (во избежание развития эудКА вследствие дефицита инсулина) [47].

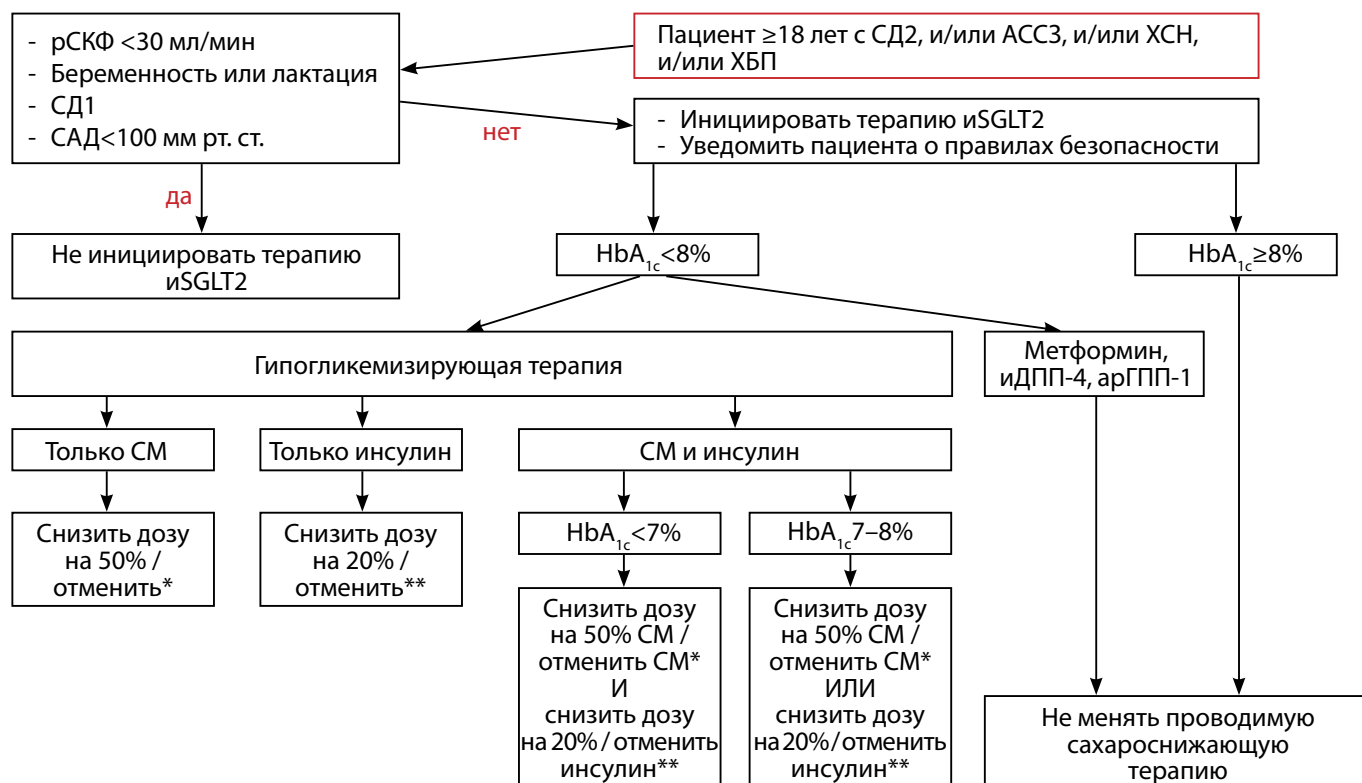


Рисунок 2. Алгоритм коррекции сахароснижающей терапии при назначении ингибитора натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. Адаптировано из [43].

* — отменить СМ, если пациент принимает глибенкламид ≤ 5 мг/сут, или гликлазид ≤ 60 мг/сут, или глимепирид ≤ 2 мг/сут. В остальных случаях снизить дозу СМ на 50%.

** — отменить инсулин, если суточная доза составляет до 12 ЕД. В остальных случаях снизить общую суточную дозу на 20%.

Примечание. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации. САД — систолическое артериальное давление. АССЗ — атеросклеротическое сердечно-сосудистое заболевание. ХСН — хроническая сердечная недостаточность. ХБП — хроническая болезнь почек. иSGLT2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа. СМ — сульфонилмочевина. иДПП-4 — ингибиторы дипептидилпептидазы 4 типа. агППП-1 — агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида 1.

Бариатрические операции заслуживают особого внимания, поскольку за 1–2 нед до операции пациентов часто переводят на низкоуглеводную диету с высоким содержанием белка, чтобы улучшить визуализацию операционного поля во время лапароскопических процедур [48]. В связи с этим за 2 нед до бариатрической операции необходимо приостановить прием иSGLT2.

Возобновление терапии иSGLT2 после хирургического вмешательства следует осуществлять после восстановления нормального режима питания и водного баланса при условии нормоволемии, отсутствия кетоза или смещения метаболических процессов в сторону катаболизма (примерно через 3–5 дней после операции для большинства пациентов, до 4–6 нед для тех, кто перенес бариатрическую операцию).

Не следует начинать или продолжать прием иSGLT2 у пациентов на парентеральном питании, при голодании или соблюдении низкокалорийной диеты (менее 900 ккал/сут) либо низкоуглеводной диеты для снижения массы тела — если суточный рацион предполагает употребление менее 40 г углеводов [47, 49].

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ иSGLT2 ПАЦИЕНТАМ В СТАЦИОНАРЕ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОГО СОБЫТИЯ

Особенностями проведения крупных РКИ являются строгий отбор и рандомизация пациентов в группы на основе жестких критериев включения и исключения, и, как правило, это происходит в рамках амбулаторного этапа. Вопрос о своевременности и инициации терапии иSGLT2 в условиях стационарного лечения, несмотря на внушительную доказательную базу позитивного влияния на сер-

дечно-сосудистые и почечные исходы, требует дополнительного прояснения. В клинических рекомендациях нет однозначных противопоказаний для назначения иSGLT2 в стационаре у пациентов, перенесших такие состояния как острое нарушение мозгового кровообращения, декомпенсация ХСН или острый коронарный синдром, однако тяжесть этих состояний, требует от клинициста взвешенного и продуманного решения с учетом соотношения вреда и пользы, а также соблюдения инструкции к препаратам и прочих правил.

Позитивное влияние на большие атеросклеротические события, продемонстрированное в РКИ, эмпаглицлозина и канаглифлозина, наводят на мысль о том, что их применение протективным образом влияет на состояние миокарда и кардиомиоцитов. Действительно, на экспериментальных моделях острого инфаркта миокарда применение иSGLT2 приводило к прямым и отсроченным эффектам с уменьшением зоны инфаркта и последующим снижением выраженности развивающейся ХСН [50]. При этом была показана польза применения различных иSGLT2, назначаемых до экспериментального инфаркта миокарда, во время инфаркта и после состоявшегося повреждения миокарда, в последнем случае — тоже значимо, но в более отдаленном периоде [51]. По-видимому, многофакторное действие ингибирования SGLT2, связанное с улучшением энергетики миокарда, антифибротической, противовоспалительной и антиапоптотической активностью, минимизирует ремоделирование миокарда, замедляет прогрессирование ХСН и позволяет миокарду легче переносить эпизоды ишемии. Немаловажно, что подобная кардиопротективная эффективность иSGLT2 продемонстрирована независимо от диабетического статуса. Таким образом, сегодня

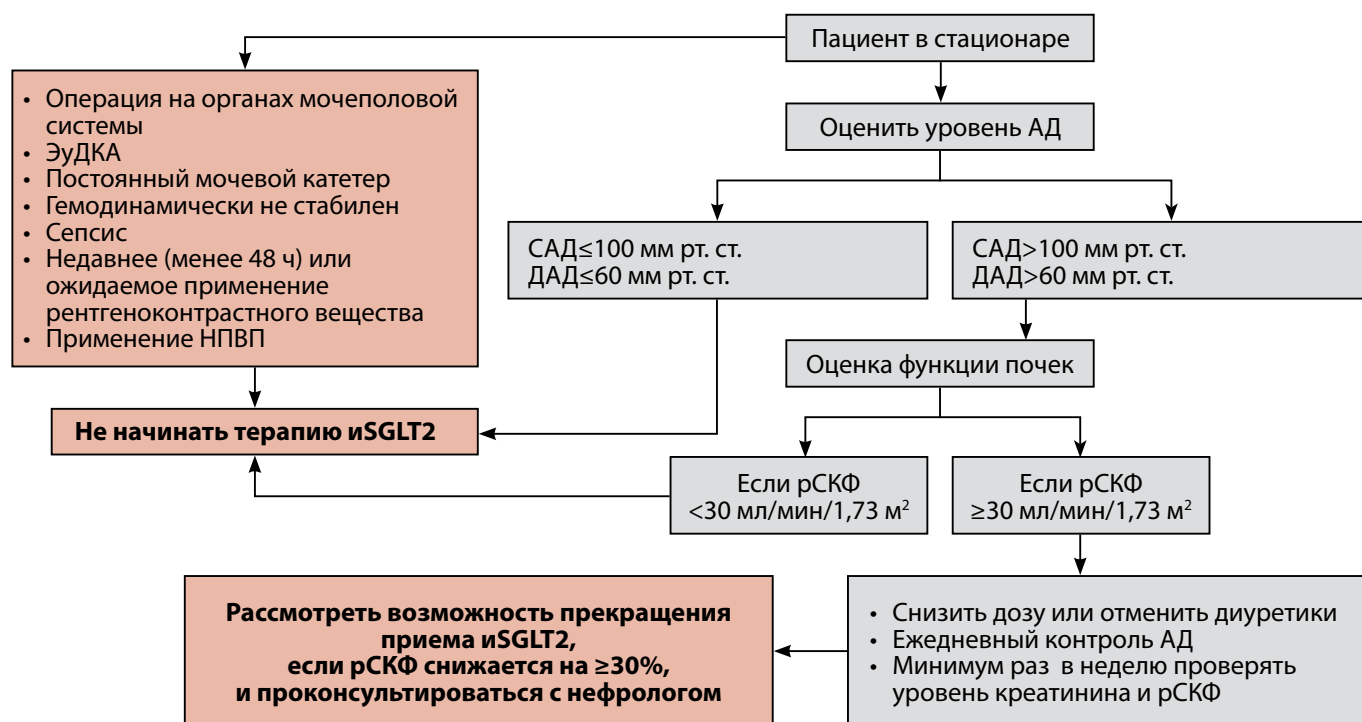


Рисунок 3. Общие рекомендации по старту терапии ингибиторами натрий-глюкозного котранспортера 2 типа у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и атеросклеротическими сердечно-сосудистыми заболеваниями в стационаре. Адаптировано из [47].

Примечание. ЭудКА — диабетический эугликемический кетоацидоз. НПВП — нестероидные противовоспалительные препараты. рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации. АД — артериальное давление. САД — систолическое артериальное давление. ДАД — диастолическое артериальное давление. иSGLT2 — ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера 2 типа.

уже имеется экспериментальная доказательная база, позволяющая считать целесообразным назначение иSGLT2 у пациентов после инфаркта миокарда при соблюдении барьерных ограничений, изложенных ниже.

До начала инициации терапии иSGLT2 у стационарного пациента, недавно перенесшего сердечно-сосудистое событие, необходимо удостовериться, что состояние пациента является стабильным и соответствует основным критическим критериям, затрагивающим гемодинамический статус пациента, оценку функции почек с обязательным определением рСКФ, наличие жизнеугрожающих состояний и перспективу проведения определенных медицинских вмешательств (рис. 3).

Впервые назначая терапию иSGLT2, необходимо обсудить с пациентом схему приема препарата, рассказать о возможном риске развития эудКА и его симптомах, необходимости контроля артериального давления, функции почек и гликемии, оценить приверженность к лечению. Следует также уведомить пациента обо всех ожидаемых преимуществах, касающихся улучшения прогноза жизни, снижения вероятности развития новых событий и стабилизации функции почек. До инициации терапии, иSGLT2 должна быть оценена действующая схема сахароснижающей терапии во избежание нежелательного гипогликемического эффекта от комбинации с другими препаратами, а пациентам, находящимся на инсулинотерапии следует запланировать постепенное снижение суточной дозы инсулина, но не более чем на 10–20% от общего количества из-за риска развития эудКА [52]. Учитывая, что накопленные данные о назначении иSGLT2 в стационаре пока ограничены, за пациентом в течение 3 нед должен осуществляться динамический контроль на амбулаторном этапе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя, следует отметить, что при неукоснительном соблюдении правил назначения и использования иSGLT2 полностью удовлетворяют строгим требованиям безопасности во всех исследуемых направлениях. Нежелательные явления иSGLT2 в большинстве случаев предотвратимы и управляемы. При назначении иSGLT2 обязательной является оценка гемодинамической стабильности пациентов, рСКФ с пересмотром сахароснижающей, гипотензивной и диуретической терапии. Временное прекращение приема иSGLT2 рекомендовано у пациентов с повышенным риском обезвоживания, включая подготовку к плановым или экстренным оперативным вмешательствам, а сроки отмены зависят от характера и длительности планируемой операции. При инициации терапии иSGLT2 необходим более тщательный лабораторный мониторинг пациента по основным показателям в ближайшее время после назначения.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Исследование и публикация работы проведены без внешнего финансирования.

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

Участие авторов. Салухов В.В. — концепция и дизайн статьи, анализ литературы, написание текста, редакционная правка; Галстян Г.Р. — концепция статьи и анализ литературы, написание текста, внесение существенных правок; Ильинская Т.А. — анализ данных, написание текста, подготовка рисунков. 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. Tancredi M, Rosengren A, Svensson A-M, et al. Excess Mortality among Persons with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(18):1720-1732. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1504347>
2. Mintz ML. Role of the Kidney in Type 2 Diabetes and Mechanism of Action of Sodium Glucose Cotransporter-2 Inhibitors. *JFP-Diabetes*. [Internet] 2016;65(12) Available from: <https://www.mdedge.com/content/role-kidney-type-2-diabetes-and-mechanism-action-sodium-glucose-cotransporter-2-inhibitors>
3. Вербовой А.Ф., Вербовая Н.И., Долгих Ю.А. Симбиоз кардиологии и эндокринологии // *Медицинский совет*. — 2020. — №14. — С. 80–89. [Verbovoy AF, Verbovaya NI, Dolgikh YA. Symbiosis of cardiology and endocrinology. *Med Counc*. 2020;14:80-89. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-14-80-89>
4. Рубцов Ю.Е., Крюков Е.В., Халимов Ю.Ш. Сосудистое старение и сахарный диабет 2 типа // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2021. — Т. 10. — №1. — С. 52–61. [Rubtsov YE, Kryukov EV, Khalimov YS. Vascular aging and type 2 diabetes mellitus. *Endocrinol News, Opin Train*. 2021;10(1):52-61. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/2304-9529-2021-10-1-52-61>
5. Салухов В.В., Котова М.Е. Основные эффекты, вызываемые ингибиторами SGLT2 у больных сахарным диабетом типа 2, и механизмы, которые их определяют // *Эндокринология: новости, мнения, обучение*. — 2019. — Т. 8. — №3. — С. 61–74. [Salukhov VV, Kotova ME. Main effects caused by SGLT2 inhibitors in patients with type 2 diabetes and the mechanisms that determine them. *Endocrinol News, Opin Train*. 2019;8(3):61-74. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.24411/2304-9529-2019-13007>
6. Fitchett D, Zinman B, Wanner C, et al. Heart failure outcomes with empagliflozin in patients with type 2 diabetes at high cardiovascular risk: results of the EMPA-REG OUTCOME® trial. *Eur Heart J*. 2016;37(19):1526-1534. doi: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv728>
7. 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>
8. 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>
9. Шестакова М.В. Исследование DECLARE-TIMI 58 в контексте EMPA-REG OUTCOME и CANVAS // *Сахарный диабет*. — 2019. — Т. 22. — №6. — С. 592–601. [Shestakova MV. DECLARE-TIMI 58 trial in the context of EMPA-REG OUTCOME and CANVAS. *Diabetes mellitus*. 2020;22(6):592-601. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10289>
10. Салухов В.В., Ильинская Т.А. Новый ингибитор SGLT2 эртуглифлозин: безопасная эффективность в управлении сахарным диабетом 2-го типа // *Медицинский совет*. — 2020. — №7. — С. 32–41. [Salukhov VV, Ilyinskaya TA. New SGLT2 inhibitor ertugliflozin: safe and effective in the management of type 2 diabetes. *Med Counc*. 2020;7:32-41. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-7-32-41>
11. 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>

12. Батюшин М.М. Дапаглифлозин и профилактика неблагоприятных исходов при хронической болезни почек: результаты исследования DAPA-CKD // *Терапевтический архив*. — 2021. — Т. 93. — №6. — С. 713-723. [Batyushin MM. The dapagliflozin and prevention of adverse outcomes in chronic kidney disease: results of the DAPA-CKD study. *Terapevticheskiy arkhiv*. 2021;93(6):713-723. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.26442/00403660.2021.6.200891>
13. 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(51):1-144 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM22151>
14. 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>
15. Rhee JJ, Jardine MJ, Chertow GM, Mahaffey KW. Dedicated kidney disease-focused outcome trials with sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors: Lessons from CREDENCE and expectations from DAPA-HF, DAPA-CKD, and EMPA-KIDNEY. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(51):46-54. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13987>
16. Bozkurt B, Coats AJS, Tsutsui H, et al. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition. *Eur J Heart Fail*. 2021;23(3):352-380. doi: <https://doi.org/10.1002/ehfj.2115>
17. Anker SD, Butler J, Filippatos GS, Jamal W, Salsali A, Schnee J, Kimura K, Zeller C, George J, Brueckmann M, Zannad F, Packer M; EMPEROR-Preserved Trial Committees and Investigators. Evaluation of the effects of sodium-glucose co-transporter 2 inhibition with empagliflozin on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure and a preserved ejection fraction: rationale for and design of the EMPEROR-Preserved Trial. *Eur J Heart Fail*. 2019 Oct;21(10):1279-1287. doi: [10.1002/ehfj.1596](https://doi.org/10.1002/ehfj.1596)
18. Williams DM, Evans M. Are SGLT-2 Inhibitors the Future of Heart Failure Treatment? The EMPEROR-Preserved and EMPEROR-Reduced Trials. *Diabetes Ther*. 2020;11(9):1925-1934. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-020-00889-9>
19. Виллевальде С.В., Галаявич А.С., Виноградова Н.Г., и др. Резолюция онлайн-совещания экспертов Приволжского федерального округа по результатам исследования EMPEROR-Reduced «Новая эра в лечении пациентов с ХСН. От исследования EMPA-REG OUTCOME к исследованию EMPEROR-Reduced» // *Российский кардиологический журнал*. — 2021. — Т. 26. — №25. — С. 4562. [Villevalde SV, Galyavich AS, Vinogradova NG, et al. Resolution of an online meeting of the Volga Federal District experts on the EMPEROR-Reduced trial "A new era in the treatment of patients with HF. From EMPA-REG OUTCOME to EMPEROR-Reduced trial." *Russ J Cardiol*. 2021;26(25):4562. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2021-4562>
20. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. (10-й выпуск) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24 — №51. — С. 1-232. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(51):1-232. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
21. Barnett AH, Mithal A, Manassie J, et al. Efficacy and safety of empagliflozin added to existing antidiabetes treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(5):369-384. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70208-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70208-0)
22. Gulsin GS, Graham-Brown MPM, Squire IB, et al. Benefits of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors across the spectrum of cardiovascular diseases. *Heart*. 2022;108(1):16-21. doi: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2021-319185>
23. Cherney DZI, Udell JA. Use of Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Hands of Cardiologists. *Circulation*. 2016;134(24):1915-1917. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024764>
24. Gomez-Peralta F, Abreu C, Lecube A, et al. Practical Approach to Initiating SGLT2 Inhibitors in Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2017;8(5):953-962. doi: <https://doi.org/10.1007/s13300-017-0277-0>
25. Cai Y, Shi W, Xu G. The efficacy and safety of SGLT2 inhibitors combined with ACEI/ARBs in the treatment of type 2 diabetes mellitus: A meta-analysis of randomized controlled studies. *Expert Opin Drug Saf*. 2020;19(11):1497-1504. doi: <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1817378>
26. Lam D, Shaikh A. Real-Life Prescribing of SGLT2 Inhibitors: How to Handle the Other Medications, Including Glucose-Lowering Drugs and Diuretics. *Kidney360*. 2021;2(4):742-746. doi: <https://doi.org/10.34067/KID.0000412021>
27. Colacci M, Fralick J, Odutayo A, et al. Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors and Risk of Diabetic Ketoacidosis Among Adults With Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Can J Diabetes*. 2022;46(1):10-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.cjcd.2021.04.006>
28. Pfützner A, Klonoff D, Heinemann L, et al. Euglycemic ketosis in patients with type 2 diabetes on SGLT2-inhibitor therapy—an emerging problem and solutions offered by diabetes technology. *Endocrine*. 2017;56(1):212-216. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-017-1264-y>
29. Somagutta M R, Agadi K, Hange N, et al. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis and Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitors: A Focused Review of Pathophysiology, Risk Factors, and Triggers. *Cureus*. 2021;13(3):e13665. doi: <https://doi.org/10.7759/cureus.13665>
30. Burke KR, Schumacher CA, Harpe SE. SGLT2 Inhibitors: A Systematic Review of Diabetic Ketoacidosis and Related Risk Factors in the Primary Literature. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*. 2017;37(2):187-194. doi: <https://doi.org/10.1002/phar.1881>
31. Bonner C, Kerr-Conte J, Gmyr V, et al. Inhibition of the glucose transporter SGLT2 with dapagliflozin in pancreatic alpha cells triggers glucagon secretion. *Nat Med*. 2015;21(5):512-517. doi: <https://doi.org/10.1038/nm.3828>
32. Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther*. 2016;38(12):2654-2664.e1. doi: <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2016.11.002>
33. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract*. 2016;22(6):753-762. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>
34. Bonora BM, Avogaro A, Fadini GP. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and diabetic ketoacidosis: <scp>A</scp> n updated review of the literature. *Diabetes, Obes Metab*. 2018;20(1):25-33. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13012>
35. Storgaard H, Bagger JJ, Knop FK, et al. Diabetic Ketoacidosis in a Patient with Type 2 Diabetes After Initiation of Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor Treatment. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2016;118(2):168-170. doi: <https://doi.org/10.1111/bcpt.12457>
36. Staplin N, Roddick AJ, Emberson J, et al. Net effects of sodium-glucose co-transporter-2 inhibition in different patient groups: a meta-analysis of large placebo-controlled randomized trials. *eClinicalMedicine*. 2021;41(2):101163. doi: <https://doi.org/10.1016/j.eclim.2021.101163>
37. McGovern AP, Hogg M, Shields BM, et al. Risk factors for genital infections in people initiating SGLT2 inhibitors and their impact on discontinuation. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001238. doi: <https://doi.org/10.1136/bmjdc-2020-001238>
38. Unnikrishnan A, Kalra S, Purandare V, Vasawala H. Genital infections with sodium glucose cotransporter-2 inhibitors: Occurrence and management in patients with type 2 diabetes mellitus. *Indian J Endocrinol Metab*. 2018;22(6):837. doi: https://doi.org/10.4103/ijem.IJEM_159_17
39. Farr A, Effendy I, Frey Tirri B, et al. Guideline: Vulvovaginal candidosis (AWMF 015/072, level S2k). *Mycoses*. 2021;64(6):583-602. doi: <https://doi.org/10.1111/myc.13248>
40. Rådholm K, Figtree G, Perkovic V, et al. Canagliflozin and Heart Failure in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation*. 2018;138(5):458-468. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034222>

41. Ryan PB, Buse JB, Schuemie MJ, et al. Comparative effectiveness of canagliflozin, SGLT2 inhibitors and non-SGLT2 inhibitors on the risk of hospitalization for heart failure and amputation in patients with type 2 diabetes mellitus: A real-world meta-analysis of 4 observational databases (OBSER. *Diabetes, Obes Metab.* 2018;20(11):2585-2597. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13424>
42. 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>
43. Zwart K, Velthuis S, Polyukhovych YV, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors: a practical guide for the Dutch cardiologist based on real-world experience. *Netherlands Hear J.* 2021;29(10):490-499. doi: <https://doi.org/10.1007/s12471-021-01580-9>
44. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2017;3(28):76-85
45. Milder DA, Milder TY, Kam PCA. Sodium-glucose co-transporter type-2 inhibitors: pharmacology and peri-operative considerations. *Anaesthesia.* 2018;73(8):1008-1018. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14251>
46. Handelsman Y, Henry RR, Bloomgarden ZT, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the Association of SGLT-2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis. *Endocr Pract.* 2016;22(6):753-762. doi: <https://doi.org/10.4158/EP161292.PS>
47. Mazer CD, Arnaout A, Connelly KA, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and type 2 diabetes: clinical pearls for in-hospital initiation, in-hospital management, and postdischarge. *Curr Opin Cardiol.* 2020;35(2):178-186. doi: <https://doi.org/10.1097/HCO.0000000000000704>
48. Ким Д.А., Анищенко В.В. Бариатрическая хирургия в управлении сахарным диабетом 2 типа. Сахарный диабет-2021: от мониторинга к управлению. Новосибирск, 2021. С. 56-59. [Kim DA, Anishchenko VV. Bariatricheskaya khirurgiya v upravlenii sakharnym diabetom 2 tipa. Sakharnyi diabet-2021: ot monitoringa k upravleniyu. Novosibirsk, 2021. P. 56-59. (In Russ.)].
49. Thiruvengadathan V, Meyer EJ, Nanjappa N, et al. Perioperative diabetic ketoacidosis associated with sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors: a systematic review. *Br J Anaesth.* 2019;123(1):27-36. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.028>
50. Andreadou I, Bell RM, Bøtker HE, Zurbier CJ. SGLT2 inhibitors reduce infarct size in reperfused ischemic heart and improve cardiac function during ischemic episodes in preclinical models. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis.* 2020;1866(7):165770. doi: <https://doi.org/10.1016/j.bbdis.2020.165770>
51. Von Lewinski D, Benedikt M, Tripolt N, et al. Can sodium glucose cotransporter 2 (SGLT-2) inhibitors be beneficial in patients with acute myocardial infarction? *Kardiol Pol.* 2021;1866(7):165770. doi: <https://doi.org/10.33963/KP.15969>
52. Levine JA, Karam SL, Aleppo G. SGLT-2 in the Hospital Setting: Diabetic Ketoacidosis and Other Benefits and Concerns. *Curr Diab Rep.* 2017;17(7):54. doi: <https://doi.org/10.1007/s11892-017-0874-3>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Салухов Владимир Владимирович**, д.м.н. [Vladimir V. Salukhov, MD, PhD]; адрес: 194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6 [address: 6, Academician Lebedev St., Saint-Petersburg, 194044 Russian Federation]; <https://orcid.org/0000-0003-1851-0941>; eLibrary SPIN: 4531-6011; e-mail: vlasaluk@yandex.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., профессор [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com
Ильинская Татьяна Александровна, к.м.н. [Tatiana A. Ilyinskaya, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7961-4755>; eLibrary SPIN: 5734-7868, e-mail: tany120982@mail.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Салухов В.В., Галстян Г.Р., Ильинская Т.С. Практические аспекты инициации и применения ингибиторов SGLT2 в стационаре и на амбулаторном этапе // *Сахарный диабет.* — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 275-287. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12855>

TO CITE THIS ARTICLE:

Salukhov VV, Galstyan GR, Ilyinskaya TA. Practical aspects of initiation and use of SGLT2 inhibitors: inpatient and outpatient perspectives. *Diabetes Mellitus.* 2022;25(3):275-287. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12855>

ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКИЕ СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА — ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ, КОГНИТИВНЫЕ, ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ



© К.В. Антонова*, О.В. Лагода, М.М. Танашян

Научный центр неврологии, Москва

В обзоре отражаются современные представления о проблеме гипогликемии у больных сахарным диабетом (СД), эволюция клинических и лабораторных подходов к диагностике и актуальная классификация. Наибольшее значение имеет влияние гипогликемии на повышение риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и смерти, в частности нарушений мозгового кровообращения. В статье обсуждаются как вопросы патогенеза повреждения вещества мозга при нейрогликопении, так и семиотики неврологических нарушений у этой категории пациентов. Освещены аспекты влияния гликопении на церебральный метаболизм, формирования контррегуляторного ответа и нарушения распознавания гипогликемии, а также современные возможности использования методов нейровизуализации для проведения дифференциальной диагностики в сложных случаях тяжелой гипогликемии. Представлены данные об эпидемиологии нейрокогнитивных нарушений у больных СД и их связи с гипогликемическими состояниями, а также психосоциальные последствия гипогликемии как для самого пациента, так и для родственников и медицинского персонала. Не теряет своей актуальности поиск путей снижения бремени гипогликемии с позиции эффективной и безопасной стратегии лечения больных с СД 2 типа, в связи с чем приведены данные по частоте и распространенности гипогликемических состояний различной тяжести при использовании отдельных классов сахароснижающих препаратов. Клиническое определение терапевтического подхода, позволяющего максимизировать метаболический контроль при минимизации риска гипогликемии, определяет возможности персонализированного управления СД.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет 2 типа; гипогликемия; головной мозг; когнитивные нарушения; инсульт

HYPOGLYCEMIA IN TYPE 2 DIABETES MELLITUS PATIENTS — CEREBRAL, COGNITIVE, PSYCHOSOCIAL AND CLINICAL ASPECTS

© Ksenia V. Antonova*, Olga V. Lagoda, Marine M. Tanashyan

Research center of neurology, Moscow, Russia

The review article describes modern approaches to hypoglycemia in diabetes mellitus (DM) patients, its clinical and laboratory diagnostics, and its current classification. Hypoglycemia has the highest impact on cardiovascular morbidity and mortality, including stroke. Cerebral damage in neuroglycopenia, as well as neurological aspects in this group of patients, are discussed. The authors describe glycopenia's influence on cerebral metabolism, counter-regulatory response, and impaired hypoglycemia recognition, as well as modern neuroimaging techniques that may enhance differential diagnostics in complex cases. The epidemiology of neurocognitive disorders in DM patients and their association with hypoglycemic conditions is outlined, together with psychosocial aspects of its consequences — both for the patient and relatives and for the medical professionals. The search for ways to reduce the burden of hypoglycemia from the standpoint of an effective and safe strategy for treating patients with type 2 diabetes does not lose its relevance, and therefore data on the prevalence of hypoglycemic conditions of varying severity when using certain classes of hypoglycemic drugs are presented. A therapeutic approach that maximizes metabolic control while reducing hypoglycemia to a minimum may determine further possibilities for personalized DM management.

KEYWORDS: type 2 diabetes mellitus; hypoglycemia; brain; cognitive dysfunction; stroke

ПОНЯТИЕ «ГИПОГЛИКЕМИЯ»

В широком спектре клинических проблем сахарного диабета (СД) особое место занимают гипогликемические состояния, ассоциированные с применением сахароснижающих препаратов и чреватые серьезными физическими и психосоциальными последствиями [1, 2]. Эффективный гликемический контроль — деликатный баланс

между лечением гипергликемии и уменьшением риска гипогликемии имеет большое значение для профилактики микрососудистых осложнений СД2 и сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Нервная система, особенно головной мозг, наиболее уязвима к дефициту энергетических субстратов, что определяет клиническое звучание проявлений и последствий гипогликемии.

Целью настоящего обзора явились обобщение данных о церебральных, когнитивных и психологических аспектах гипогликемии, а также определение подходов к сахароснижающей терапии.

Поиск источников литературы проводился с неограниченной глубиной поиска по годам в базах данных PubMed, Medline по ключевым словам: diabetes mellitus, hypoglycemia, cognitive disorders, cognitive impairment, cognitive dysfunction, brain. Поисковый запрос в базе данных eLibrary выполнялся по ключевым словам: сахарный диабет, гипогликемия, когнитивные нарушения, головной мозг.

До недавнего времени не существовало единого мнения по поводу лабораторных и клинических критериев гипогликемии. Традиционное клиническое определение степени тяжести зависит от состояния больного и необходимости в посторонней помощи для купирования гипогликемии: легкая, умеренная и тяжелая [4]. До недавнего времени использовали следующие лабораторные критерии: гипогликемией считался уровень глюкозы плазмы $<2,8$ ммоль/л, сопровождающийся клинической симптоматикой, или $<2,2$ ммоль/л независимо от симптомов [5].

Международная группа по изучению гипогликемии рекомендует включать в отчеты о клинических испытаниях сахароснижающих препаратов частоту обнаружения концентрации глюкозы не $<2,8$ ммоль/л, а $<3,0$ ммоль/л, которую она считает клинически значимой биохимической гипогликемией [6]. Для клинической практики уровень $3,9$ ммоль/л определяется как сигнальный и требующий вмешательства у лиц, получающих сахароснижающую терапию. В настоящее время выраженность гипогликемии определяют по уровням [7, 8].

Уровень 1: значения глюкозы плазмы от $3,0$ до $<3,9$ ммоль/л (с симптомами или без) у больных СД, получающих сахароснижающую терапию, указывают на риск развития гипогликемии и требуют начала мероприятий по купированию гипогликемии независимо от наличия или отсутствия симптомов.

Уровень 2: значения глюкозы плазмы $<3,0$ ммоль/л с симптомами или без — клинически значимая гипогликемия, требующая немедленного купирования.

Уровень 3: тяжелая гипогликемия — гипогликемия в пределах вышеуказанного диапазона с таким нарушением когнитивных функций (включая потерю сознания, т.е. гипогликемическую кому), которое требует помощи другого лица для купирования.

Обращает на себя внимание тот факт, что тяжесть гипогликемии определяется по клинической картине. Американская диабетическая ассоциация (ADA) трактует гипогликемию как «все эпизоды аномально низкого уровня глюкозы в плазме, подвергающие человека потенциальному вреду» [9].

Клинические проявления гипогликемии имеют широкий спектр от бессимптомного изменения уровня гликемии до комы и летального исхода. Выделяют вегетативные (сердцебиение, дрожь, бледность кожи, потливость, мидриаз, тошнота, голод) и нейрогликопенические (слабость, головная боль, нарушение концентрации внимания, головокружение, сонливость, парестезии, нарушение зрения, дезориентация, дизартрия, нарушение координации движений, спутанность сознания, кома) симптомы гипогликемии. Возможно развитие судорожного синдрома [7].

ЧАСТОТА И РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ГИПОГЛИКЕМИИ У БОЛЬНЫХ СД

Гипогликемия редко встречается у здоровых лиц, но является одним из самых частых нежелательных явлений у людей, страдающих СД. Оценка частоты гипогликемии в реальных условиях затруднена из-за нарушения распознавания гипогликемии самим пациентом и отсутствия единого подхода к определению и документированию гипогликемии.

Порог контррегуляторных реакций при снижении уровня гликемии может варьироваться у одного и того же пациента. Он выше у пациентов с плохим контролем СД и редкими эпизодами гипогликемии и ниже у пациентов с хорошим гликемическим контролем и более частыми эпизодами гипогликемии [5].

Данные самоконтроля показывают, что у больных СД 1 типа (СД1) и СД 2 типа (СД2) на инсулинотерапии ежегодно наблюдается до 94 и 36 эпизодов гипогликемии соответственно [10]. Результаты исследования UK Hypoglycaemia Study показали, что годовой риск развития тяжелой гипогликемии составлял 7% для пациентов с СД2, а частота — 0,1 случая на человека в год [11]. Представляют большой интерес результаты метаанализа 46 популяционных исследований, отражающих реальную клиническую практику лечения пациентов с СД2. В целом среди более чем полумиллиона больных с СД2 (532 542 человек, получавших инсулинотерапию и таблетированные препараты) распространенность гипогликемии составляла 45% для эпизодов легкой и умеренной гипогликемии и 6% — для тяжелой, а частота эпизодов гипогликемии на человека в год составила 19 и 0,8 случаев соответственно. Развитие гипогликемических состояний зависит от получаемой терапии и ожидаемо чаще регистрируется на фоне инсулинотерапии: распространенность легких/умеренных эпизодов составила 52%, а заболеваемость — 23 случая на человека в год; для тяжелых эпизодов распространенность составляла 21%, а частота — 1 случай в год. При использовании различных препаратов класса сульфонилмочевины (СМ) легкие и умеренные гипогликемии встречались в 33%, частота — 1,92 события в год, тяжелые гипогликемии имели распространенность 5%, а частота — 0,01 случая в год. Такая же распространенность тяжелой гипогликемии в 5% была обнаружена для схем лечения, не включавших инсулин и СМ. Однако детальный анализ для других препаратов не был представлен [12]. Меглитиниды характеризуются сопоставимым с препаратами СМ риском гипогликемии [7].

Госпитальная летальность при тяжелой гипогликемии составляет 3,8% [13]. Гипогликемическая кома с позиций реаниматологии рассматривается в структуре метаболических нарушений, которые составляют до 29–75% всех нетравматических ком [14].

Как показали результаты анализа данных Регистра СД, в Российской Федерации достигнуто значимое снижение острых и хронических осложнений СД [15]. За период 2013–2017 гг. отмечено снижение смертности вследствие кетоацидотической и гипогликемической ком [16], что служит отражением улучшения качества помощи пациентам с СД в нашей стране. Однако у больных СД2 отмечена тенденция к увеличению доли гипогликемических ком, которые составляли в 2013 г. 37,5%, а в 2016 г. — почти

половину от всех видов диабетических ком — 46,1% случаев [17], что подчеркивает важность проблемы гипогликемии в современной диабетологии.

КОНТРЕГУЛЯТОРНЫЙ ОТВЕТ И НЕРАСПОЗНАВАЕМАЯ ГИПОГЛИКЕМИЯ

Гипогликемические реакции на фоне применения инсулина и нарушения их распознавания были описаны вскоре после начала эпохи инсулинотерапии [18]. Гомеостаз глюкозы имеет фундаментальное значение для выживания большинства позвоночных. Эпизод гипогликемии активирует ряд адаптивных механизмов, направленных на повышения уровня глюкозы в плазме. В организме человека существует интегрированная сеть специализированных чувствительных к глюкозе клеток, обнаруженных в определенных ключевых частях мозга и на периферии, которые способны отслеживать изменения содержания глюкозы и реагировать на них, координировать гомеостаз глюкозы с другими энергетическими процессами [19, 20], а также адаптироваться к рецидивирующей гипогликемии.

Ведущие роли в процессе преобразования сигнала глюкозы в изменение скорости возбуждения нейронов играют рецептор сульфонилмочевины 1, АТФ-чувствительные калиевые каналы, глюкокиназа и АМФ-активированная протеинкиназа (АТФ — аденозинтрифосфат, АМФ — аденозинмонофосфат). Глюкокиназа является наиболее важным компонентом этого сигнального механизма: с повышением уровня глюкозы увеличивается активность глюкокиназы, что в конечном итоге приводит к увеличению соотношения АТФ:АМФ, закрытию каналов К-АТФ, деполяризации нейронов и увеличению скорости их возбуждения. Изменения уровня АМФ-активированной протеинкиназы в нейронах или вентро-медиальном гипоталамусе способны увеличивать или уменьшать контррегуляторный ответ на гипогликемию. Согласно Sherwin R.S. и работам его последователей, за счет вышеуказанных ключевых этапов падение уровня глюкозы приводит к подавлению глюкозостимулируемых нейронов с участием гамма-аминомасляной кислоты — ведущего ингибиторного нейротрансмиттера и активации глутаматергических нейронов с дальнейшей активацией сигнальных путей, обеспечивающих контррегуляторный ответ [21–23]. Контррегуляторный ответ включает стимуляцию глюкагона, катехоламинов (норадреналин, адреналин), кортизола и секреции гормона роста, которые все вместе стимулируют выработку глюкозы в печени и снижают уровень утилизации глюкозы периферическими тканями, модуляцию вегетативной нервной системы. Как острая, так и хроническая/рецидивирующая гипогликемия затрагивают множество метаболических путей, увеличивается потребление альтернативных респираторных субстратов, таких как кетоновые тела, гликоген и монокарбоксилаты в головном мозге [24, 25]. Есть мнение, что использование лактата в качестве энергетического субстрата для мозга при гипогликемии обеспечивает обратимость церебральных изменений и сохранение ментальных функций [26]. Лактат может модулировать контррегуляторный ответ на гипогликемию посредством подавления АМФ-активируемой протеинкиназы и увеличения высвобождения гамма-аминомасляной кислоты. Кроме того, внешние

модуляторы нейронов, такие как опиоиды, серотонин, стероиды, цитокины и урокортин, модулируют контррегуляторный ответ и могут влиять на синтез/высвобождение нейротрансмиттеров или на изменения в синаптической структуре (рис. 1). Следует отметить, что исследования на людях с использованием магнитно-резонансной спектроскопии или позитронно-эмиссионной томографии дали противоречивые данные о влиянии рецидивирующей гипогликемии на церебральный метаболизм. Это может отражать региональную метаболическую вариабельность, различия реакции нейронов и глиальных клеток [27].

Повторные эпизоды гипогликемии вызывают снижение контррегуляторного и вегетативного ответов, что ведет к нарушению распознавания гипогликемии [24] и является серьезной клинической проблемой. Нераспознаваемая гипогликемия (НГ) определяется как развитие нейрогликопении до возникновения автономных симптомов или неспособность ощутить снижение гликемии ниже нормального уровня [28]. Этиология НГ является многофакторной. Возможные механизмы включают хроническое воздействие низких концентраций глюкозы, рецидивирующую гипогликемию и недостаточность активации системы контррегуляторных гормонов. Существует мнение, что реакция всего организма на повторяющуюся гипогликемию представляет собой форму адаптивной памяти, обеспечивающей устойчивость клеток к будущим периодам энергетической депривации, но при СД этот механизм приводит к негативным последствиям, ослабляя компенсаторный ответ [19, 27]. Бессимптомные гипогликемии характеризуются рецидивирующим течением и повышенным риском смерти [25, 29]. Наличие НГ отмечается у 17,01% (95% доверительный интервал — ДИ 13,27–20,75%) больных СД2 [30]. Следует подчеркнуть, что НГ повышает риск последующей тяжелой гипогликемии, причем в наибольшей степени у больных СД2 (в 17 раз для СД2 и в 6 раз для СД1) [31, 32].

Результаты экспериментальных исследований показали, что тяжелая гипогликемия вызывает окислительное повреждение и гибель нейронов, а предшествующая рецидивирующая гипогликемия способствует усугублению церебрального повреждения, которое регистрируется в теменной коре головного мозга, полосатом теле и главным образом в гиппокампе. Эти изменения проявляются значительным дефицитом пространственной и контекстной памяти [33].

У больных СД1 показана связь НГ с ухудшением обучения и памяти, что обусловлено дисфункцией гиппокампа, который уязвим при нейрогликопении [34]. Следует подчеркнуть недооцененную клиническую важность умеренной НГ, которая не только увеличивает риск тяжелых гипогликемических состояний, но в итоге ухудшает когнитивный исход и повышает риск смерти.

СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Влияние гипогликемии на смертность происходит не только напрямую, но и опосредованно, увеличивая риск сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Результаты мета-анализа 44 исследований, включавших 2 507 434 пациента, продемонстрировали влияние гипогликемии на: риск смерти (18 исследований, относительный риск — ОР 2,02;

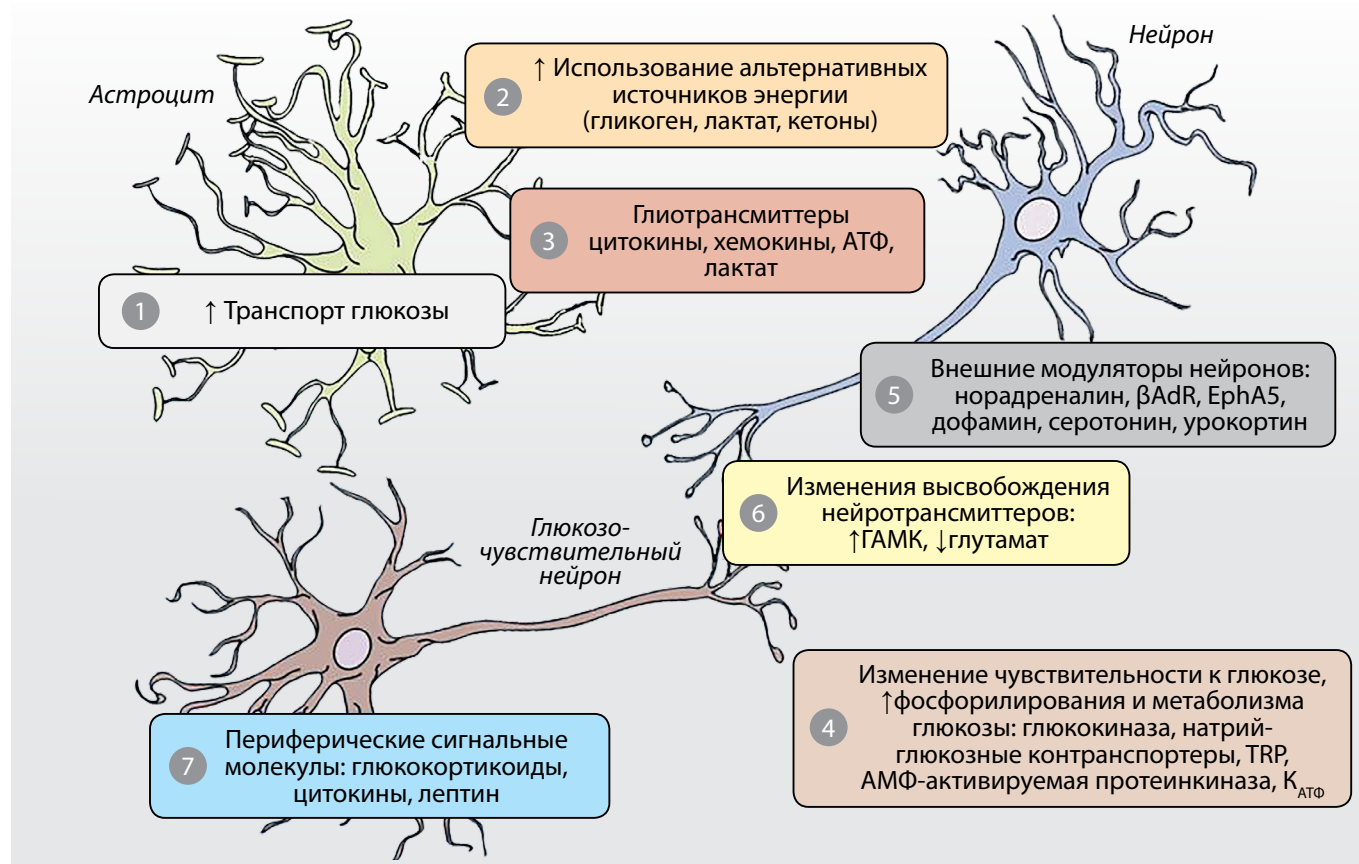


Рисунок 1. Потенциальные механизмы церебральной адаптации к повторной гипогликемии. Адаптировано по Rory J. McCrimmon, 2021.

Примечания: β AdR — β -адренорецептор; EphA5 — рецептор эфрина A5; TRP — каналы транзиторного рецепторного потенциала; ГАМК — гамма-аминомасляная кислота; K_{ATP} — АТФ-зависимые калиевые каналы

95% ДИ 1,75–2,32); риск смерти от ССЗ (6 исследований, ОР 2,11; 95% ДИ 1,55–2,87); макрососудистые осложнения (19 исследований, ОР 1,81; 95% ДИ 1,70–1,94) и микрососудистые осложнения (2 исследования, ОР 1,77; 95% ДИ 1,49–2,10) [35].

Однако результаты исследований, посвященных ССЗ и гипогликемии, неоднозначны. Проспективное исследование Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) показало, что у пациентов с СД предшествующая тяжелая гипогликемия увеличивает риск ишемической болезни сердца, общей смертности и смертности от ССЗ, но связи с инсультом не наблюдалось [36]. В недавно опубликованном вторичном анализе исследования по сравнению сердечно-сосудистой безопасности инсулина деглудек и инсулина гларгин у пациентов с СД2 и высоким риском сердечно-сосудистых событий (The double-blind Trial Comparing Cardiovascular Safety of Insulin Degludec vs Insulin Glargine in Patients with Type 2 Diabetes at High Risk of Cardiovascular Events, DEVOTE) с частотой тяжелой гипогликемии 4,9% в группе деглудека и 6,6% в группе гларгина ($p < 0,001$) получена связь между воздействием тяжелой гипогликемии и общей смертностью, однако статистически значимые различия для риска ССЗ, в том числе инсульта, получены не были [37].

В исследовании у пациентов с СД2 при применении препаратов СМ были найдены взаимосвязи между гипогликемией и инсультом, причем наибольшее повышение риска отмечено у больных, перенесших 3 и более эпизодов тяжелой гипогликемии (ОР 1,57; 95% ДИ 1,44–1,7),

тогда как легкая/умеренная гипогликемия не приводила к повышению риска инсульта [38]. В указанной публикации не приводится детализация терапии по сахароснижающим препаратам, что, с нашей точки зрения, затрудняет интерпретацию результатов исследования.

НЕЙРОКОГНИТИВНЫЕ И ЦЕРЕБРАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ

Достаточно тревожные результаты демонстрируют исследования, посвященные проблеме когнитивных нарушений в диабетологии. Распространенность умеренных (додементных) когнитивных расстройств у пациентов с СД2 может достигать 45,0% (95% ДИ 36,0–54,0) [39]. По данным метаанализа 9 когортных исследований, у пациентов с СД2 повышается как риск развития когнитивных нарушений в целом (ОР 1,83; 95% ДИ 1,39; 2,41), так и умеренных когнитивных нарушений (ОР 1,71; 95% ДИ 1,21–2,42) [40]. СД, как показали результаты масштабного анализа, ассоциирован с увеличением риска деменции, в наибольшей степени — у женщин (ОР 2,34; 95% ДИ 1,86–2,94) [41]. Больные в возрасте старше 65 лет, как наиболее уязвимые с точки зрения возраст-ассоциированного когнитивного снижения, составляют 54,7% всех пациентов с СД2 в России [16].

Деменция (выраженное нейрокогнитивное расстройство) характеризуется значительными нарушениями высших мозговых функций, которые приводят к потере независимости и увеличивают потребность

в посторонней помощи в повседневной жизни [42]. Однако если проблеме развития выраженных когнитивных нарушений при хронической гипергликемии и инсулинорезистентности посвящено значительное количество исследований в последние годы, то гипогликемические состояния в этом контексте изучены в меньшей мере. В этой связи представляют интерес результаты когортного исследования, посвященного проблеме деменции у больных СД1, включившего 2821 пациента старшей возрастной категории (средний возраст 56 лет), которое отразило влияние гипер- и/или гипогликемических эпизодов на тяжелые когнитивные нарушения. В среднем за 6,9 года наблюдения у 5,4% была диагностирована деменция. Риск деменции при развитии у пациента тяжелых как гипо-, так и гипергликемических состояний был в 6 раз выше по сравнению с больными без таковых (ОР 6,20; 95% ДИ 3,02–12,70) [43].

Результаты метаанализа 9 исследований показали связь эпизодов гипогликемии с деменцией у лиц старшего возраста (ОР 1,50; 95% ДИ 1,29–1,74) [35]. Более ранний метаанализ, основанный на данных 1,5 млн пациентов, продемонстрировал двунаправленную связь между когнитивными нарушениями и гипогликемией у пожилых пациентов. Отмечен значительно повышенный риск деменции у пациентов, перенесших эпизоды гипогликемии (ОР 1,68; 95% ДИ 1,45–1,95) с одной стороны, с другой — и риск гипогликемии у пациентов с деменцией также был значительно выше (ОР 1,61; 95% ДИ 1,25–2,06) [44]. Гипогликемические состояния и когнитивные нарушения оказывают, очевидно, взаимно потенцирующее влияние, приводя к потере способности к самоконтролю, выполнению лечебных мероприятий и самопомощи при гипогликемии.

Надо отметить, что у больных с СД и цереброваскулярными заболеваниями нарушения высших корковых функций и различные формы афазии могут приводить к потере способности не только распознать гипогликемию, но и сообщить о ней. Речевые причины несвоевременного информирования родственников или медицинского персонала о гипогликемии имеют место в клинической практике, но эта проблема недостаточно освещена в литературе. С другой стороны, предъявляемые больными с цереброваскулярными заболеваниями и когнитивными нарушениями жалобы на неспецифическое изменение самочувствия и головокружения могут быть ошибочно расценены как симптомы декомпенсации основного сосудистого заболевания, что подчеркивает проблему контроля гликемии у коморбидных пациентов [45].

Большое клиническое значение имеет тот факт, что гипогликемия может проявляться в виде острых церебральных нарушений и иметь симптоматику, характерную для инсульта. Согласно современным клиническим рекомендациям, именно определение уровня глюкозы на догоспитальном и госпитальном этапах оказания помощи являются первоочередными исследованиями, которые обязательны к выполнению у всех пациентов с подозрением на нарушение мозгового кровообращения. При выявлении гипогликемии внутривенное введение глюкозы может устранить неврологический дефицит [46].

В ряде случаев используется понятие гипогликемической энцефалопатии (ГЭ), которую определяют как тяжелую гипогликемию с измененным уровнем сознания (по шкале комы Глазго <12 баллов). Выделяют также пролонгированную ГЭ: кома или ступор, продолжающиеся >24 ч после введения глюкозы. Результаты исследования, проведенного в Японии, показали, что ГЭ широко распространена у больных с тяжелой гипогликемией: из 173 больных у 94 пациентов была отмечена ГЭ, у 12 из них она носила пролонгированный характер, уровень сознания был связан с уровнем гликемии [47]. Плохой функциональный исход (оценка по модифицированной шкале Рэнкина 4–6 баллов) регистрируется примерно у 60% больных с ГЭ [48].

Тяжелая гипогликемия может протекать под маской инсульта не только клинически, но и по данным нейровизуализации — изменения интенсивности магнитно-резонансного сигнала (МР-сигнала) могут имитировать острый инфаркт. Однако регистрируемые при ГЭ изменения носят ряд особенностей.

1. При МР томографии (МРТ) определяются обширные двусторонние и симметричные/асимметричные поражения белого и серого вещества, в ряде случаев может не выявляться значимых изменений. В белом веществе поражаются лучистый венец, внутренняя капсула и мозолистое тело, изменения серого вещества обнаруживаются в затылочной и височной долях, базальных ганглиях и гиппокампе. Мозжечок, ствол мозга и таламус вовлекаются реже. Это происходит из-за более высокой активности переносчиков глюкозы в последних и более высоких уровнях АТФ в таламусе [49].
2. Изменения МР-сигнала включают гиперинтенсивность на диффузионно-взвешенных режимах исследования и в режиме FLAIR, небольшую гиперинтенсивность на T2-взвешенных изображениях и небольшую гипоинтенсивность на T1-взвешенных изображениях. Диффузионно-взвешенное изображение (ДВИ) играет важную роль в ранней диагностике ГЭ. (рис. 2).
3. Нейровизуализационные изменения носят обратимый характер.
4. Кортикальные поражения не соответствуют определенному сосудистому бассейну [48].
5. Нейровизуализационные изменения при ГЭ не всегда бывают диффузными или двусторонними. Возможный механизм несимметричных изменений по данным МРТ — наличие метаболической асимметрии между левым и правым полушариями.

Современные нейровизуализационные методы позволили определить отделы мозга, повреждаемые в случае тяжелой гипогликемии. Регистрируется высокая интенсивность сигнала в коре головного мозга, а также в гиппокампе, головке хвостатого ядра, чечевицеобразном ядре и мозолистом теле. Сообщается, что гипогликемическое повреждение головного мозга начинается с белого вещества в области проводящих путей, таких как внутренняя капсула, и распространяется на весь мозг, включая серое вещество [50, 51].

Хотя источник обратимого ограничения диффузии в поражениях при гипогликемии неясен, это может

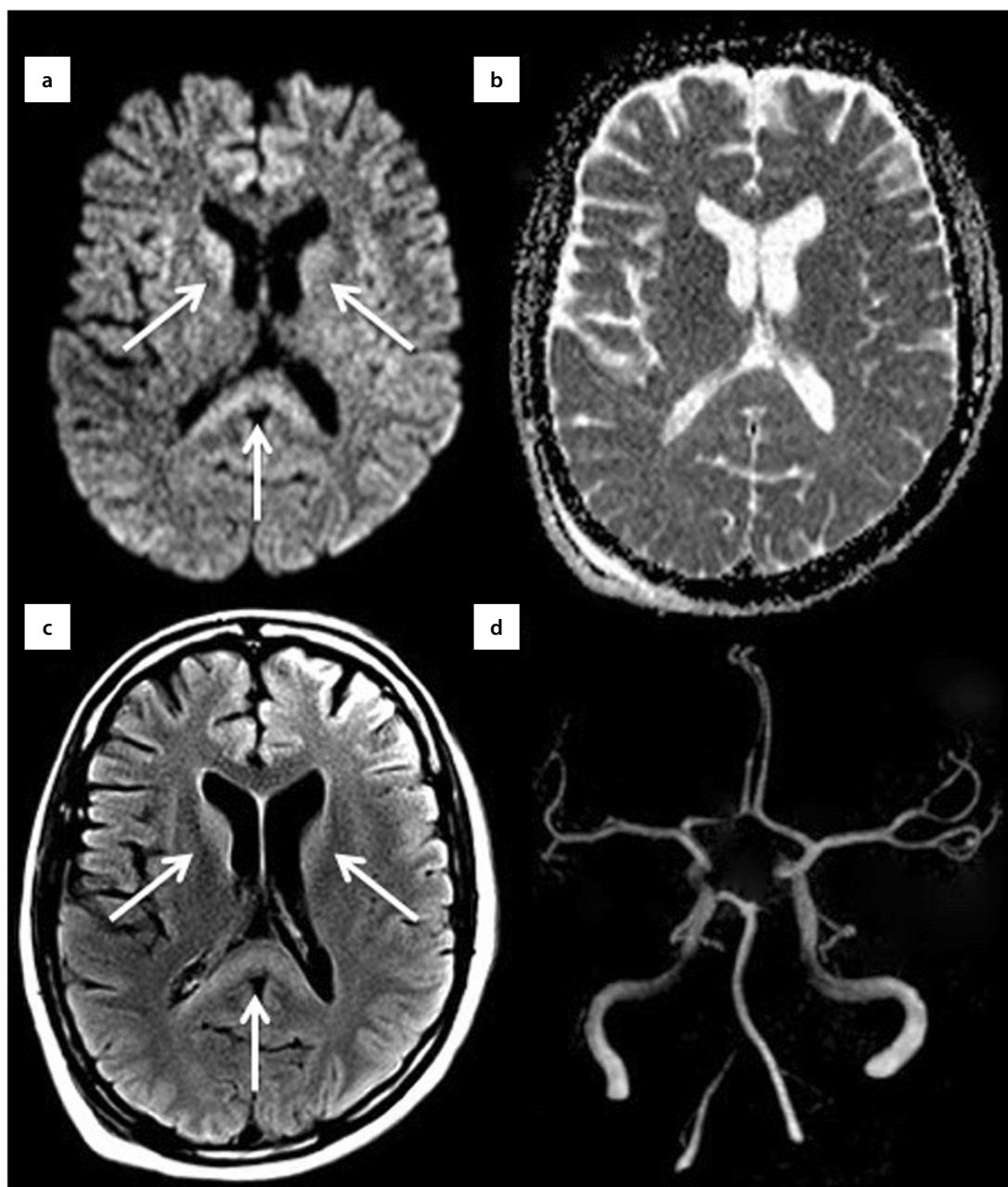


Рисунок 2. Данные МРТ. Тяжелая гипогликемия у 42-летней женщины. Визуализируется гиперинтенсивность в базальных ганглиях и валике мозолистого тела (стрелки а, с) без признаков острого ишемического повреждения в режиме ДВИ (b) и значимых изменений интракраниальных артерий (МР-ангиография) (d). Приводится по Adam G и соавт. [49].

быть результатом эксайтотоксического отека. Эксайтотоксичность — это сложный процесс, запускаемый активацией рецептора глутамата, который приводит к дегенерации дендритов и гибели клеток [52]. Эксайтотоксический отек мозга — обратимая форма цитотоксического отека, вызванная повышенным содержанием внеклеточного глутамата. При гипогликемии системы обратного захвата глутамата не нарушаются, поэтому повреждение головного мозга обычно носит временный характер, и изменения, регистрируемые при МРТ в режиме ДВИ нормализуются со временем после устранения причинных факторов. Тем не менее, если дефицит глюкозы продолжается, активируются молекулярно-клеточные механизмы прогрессивной гибели нейронов. Происходит возбуждающее высвобождение аминокислоты аспартата во внеклеточное пространство, что приводит к селективному некрозу нейронов в коре головного мозга, хвостом ядре, скорлупе и гип-

покампе. Таким образом, изменения, обусловленные гипогликемией, могут нормализоваться при экстренной терапии, но если лечение откладывается, эти изменения становятся стойкими [53, 54].

Наряду с длительностью тяжелого гипогликемического эпизода в качестве факторов риска развития неврологических нарушений также рассматриваются пожилой возраст, деменция, депрессия и диссомния [55].

Необходимо подчеркнуть, что эффекты гипогликемии в головном мозге не исчерпываются метаболическими нарушениями. Не только гипер-, но и гипогликемия оказывает влияние на формирование изменений системы гемореологии и гемостаза [56], которые являются ведущими в механизмах реализации цереброваскулярной патологии.

Ауторегуляция мозгового кровотока играет важную роль в обеспечении адекватной церебральной перфузии. В последнее время появились сообщения, что

динамика мозгового кровотока может играть защитную роль при гипогликемии. Мозговой кровоток у здоровых добровольцев после введения инсулина увеличивается на 42%, и это происходит существенно раньше появления симптомов гипогликемии [57].

Надо отметить, что исследования воздействия гипогликемии на мозг человека имеют ограничения, поскольку позволяют оценить лишь связь в основном тяжелых эпизодов с изменениями структуры, реже — функциональных тестов с результатами нейробиологического обследования. В этой связи результаты функциональной магнитно-резонансной томографии при изменениях уровня гликемии и когнитивных нагрузках представляют интерес.

Большая часть энергии, производимой катаболизмом глюкозы в головном мозге в покое (в состоянии бодрствования, но без вовлечения в требующую внимания деятельность), расходуется на поддержание активности нейронных сетей, которые отражают функциональную коннективность соответствующих областей мозга. Такие функционально связанные области формируют различные сети покоя. Эта функция мозга обнаруживается с помощью функциональной магнитно-резонансной томографии как синхронизированные колебания сигнала, формирующего сеть. Было проведено исследование внутренней активности мозга при низком, но физиологическом уровне гликемии после ночного голодания, показавшее изменения в одной из сетей. Кроме того, зависимость внимания от содержания глюкозы подтверждена изменениями в правой лобно-теменной сети, возникшими после когнитивных усилий при низком уровне гликемии [58].

ПСИХОСОЦИАЛЬНЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ГИПОГЛИКЕМИИ

Увеличение данных о том, что частота и тяжесть гипогликемии ассоциированы с психологическим стрессом и эмоциональной реакцией вне зависимости от типа диабета [59, 60], позволяют констатировать ее как психотравмирующий фактор у людей с СД. Страх перед тяжелой гипогликемией представляет собой серьезное препятствие для лечения СД, способствуя плохому гликемическому контролю, особенно на фоне НГ [60].

Следует подчеркнуть, что гипогликемия — это событие, которое имеет последствия не только для пациента. Среди родственников больного СД отрицательное влияние заболевания близкого человека на эмоциональное благополучие отмечают 44,6% (31,8–63,0%), при этом 61,3% (31,5–86,4%) родственников беспокоятся о гипогликемии [61], что является серьезным фактором, лимитирующим качество жизни членов семьи больного [62].

По результатам исследования, проведенного в Канаде, три эмоциональных аспекта были определены и у медицинских работников, если их пациенты испытывали гипогликемию: чувство профессиональной ответственности (участники чувствовали, что они не справились со своими профессиональными обязанностями); диапазон личных эмоций (печаль и вина); побуждение определить потенциальные стратегии предотвращения гипогликемических событий в будущем [63].

ПРОФИЛАКТИКА ГИПОГЛИКЕМИИ

Профилактика гипогликемии включает традиционные фармакологические и нефармакологические аспекты, а также использование современных технологий.

В последнее время разрабатываются интегративные модели прогнозирования уровня глюкозы в крови. На настоящий момент наилучший результат показали модели, основанные на нейронных сетях [64]. Системы непрерывного мониторинга глюкозы крови продемонстрировали эффективность в снижении частоты гипогликемических эпизодов у пациентов с СД1 [65], но редко применяются у пациентов с СД2.

С начала XXI в. произошли изменения парадигмы сахароснижающей терапии, включающие стратификацию целевых значений показателей углеводного обмена и своевременную интенсификацию лечения, имеющие под собой базу крупномасштабных исследований. С учетом большой клинической значимости, риск и степень гипогликемии используются в качестве обоснования для выбора методов лечения. При этом в настоящее время имеется простой и перспективный ресурс снижения риска гипогликемии, особенно среди пациентов старшей возрастной группы за счет более гибкого и индивидуализированного выбора целей терапии по HbA_{1c}. Без учета этого принципа цели терапии носили избыточный характер в 24,6% случаев [66].

Современный арсенал средств лечения СД2 включает целый спектр сахароснижающих препаратов различных классов СМ, бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы дипептидилпептидазы-4 (ДПП-4), агонисты рецепторов глюкагоноподобного пептида-1, ингибиторы натрий-глюкозного котранспортера-2, инсулины, меглитиниды), обладающих разным потенциалом эффективности и риска гипогликемии, кардиоваскулярными, ренальными и другими плейотропными эффектами, а также недостатками и ограничениями применения. Актуальные клинические алгоритмы подчеркивают, что индивидуальный подход к пациенту является приоритетным в определении тактики лечения. При выборе терапии необходимо учитывать сердечно-сосудистую патологию, хроническую болезнь почек, оценивать риски гипогликемии и влияние на массу тела [7].

Наибольший интерес в аспекте рассматриваемой темы представляет использование препаратов СМ, которые наиболее часто назначаются во всех странах мира [67]. В России количество пациентов с СД2 на инсулинотерапии составляет 19,4–19,7%, а на терапии СМ — 47,1–55,6%. В качестве монотерапии препараты СМ применяются в 27,3% случаев, в комбинации 2 сахароснижающих препаратов 82,9% составляют СМ+метформин, из тройных комбинаций 63,7% представлено СМ+метформин+ингибиторы ДПП-4 [15]. В России в основном применяются гликлазид, глимепирид и глибенкламид. Глибенкламид имеет существенно более высокий риск гипогликемии в сравнении с другими СМ (ОР 1,83; 95% ДИ 1,35–2,49) [68] и не рекомендован ВОЗ к применению лицам старше 60 лет.

Эффекты интенсивного контроля глюкозы, включавшего использование оригинального гликлазида модифицированного высвобождения (МВ) (в России — Диабетон МВ®), по сравнению со стандартным контролем глюкозы

у пациентов с СД2, изучены в исследовании The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation, (ADVANCE), которое включало 11 140 пациентов. По результатам исследования удалось значимо снизить риск развития комбинированных основных макро- и микрососудистых осложнений СД на 10% ($p=0,013$), риск микрососудистых осложнений на 14% ($p=0,01$). Смертность от сердечно-сосудистых заболеваний снизилась на 12% (ОР 0,88; 95% ДИ 0,74–1,04). Наиболее значимые результаты касались снижения риска почечных событий на 20% (ОР 0,79; 95% ДИ 0,66–0,93) [69]. Явное снижение риска развития или прогрессирования нефропатии, продемонстрированное в исследовании ADVANCE, очень важно, поскольку наличие и степень выраженности поражения почек тесно связаны с будущим риском серьезных сосудистых явлений, развитием терминальной стадии заболевания почек и смерти пациентов с СД2.

Тяжелая гипогликемия была отмечена в группе интенсивного контроля лишь в 2,7% случаев и в 1,5% — в группе стандартного лечения. Обращает на себя внимание в целом небольшая частота гипогликемии при применении гликлазида МВ. Следует отметить, что после завершения рандомизированной фазы исследования в продленной фазе ADVANCE-ON завершился интенсивный контроль гликемии в I группе, однако, невзирая на это, спустя 10 лет была зафиксирована долгосрочная сердечно-сосудистая безопасность режима интенсивной терапии, основанного на терапии гликлазидом МВ, риск развития терминальной стадии хронической почечной недостаточности в основной группе, ранее основанной на интенсивной стратегии, был на 46% меньше, чем в группе стандартной терапии (ОР 0,54; $p<0,01$) [70, 71].

Эти результаты не в полной мере согласуются с наблюдениями, полученными в исследовании Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) и Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) (из группы препаратов СМ применялся глимеиприд) [72–74]. В исследовании ACCORD участники, принадлежащие к группе интенсивного контроля уровня глюкозы, испытали больше эпизодов гипогликемии, чем в группе стандартной терапии (1,06 и 0,29 эпизода в неделю соответственно). Следует отметить, что быстрая интенсификация терапии в исследованиях ACCORD и VADT с применением схем с использованием нескольких пероральных агентов и инсулина отличалась от поэтапного подхода к интенсификации терапии с применением гликлазида МВ в ADVANCE, где постепенный темп снижения показателей гликемии в группе интенсивного контроля, основанного на гликлазиде МВ, составил лишь 0,5% в первые 6 мес лечения, и HbA_{1c} достиг целевого уровня 6,5% только через 36 мес исследования. Соответственно, это и определило более высокую безопасность с точки зрения гипогликемии в исследовании ADVANCE. При этом частота эпизодов гипогликемии в исследовании ACCORD была примерно в 6 раз выше, чем в исследовании ADVANCE, что сопровождалось приростом массы тела (ACCORD — 3,5 кг и VADT — 8,4 кг против ADVANCE — 0,1 кг).

Результаты ADVANCE продемонстрировали значительное уменьшение риска составного исхода, главным образом за счет значимо меньшей частоты почечных осложнений. Данные, полученные в ходе широкомас-

штабных исследований, подчеркнули неоднородность группы препаратов СМ. Современные рекомендации отдельно выделяют гликлазид МВ, его нефро- и кардиопротективные свойства [7].

Отсутствие повышения риска инсульта в группе интенсивного контроля при применении гликлазида можно объяснить тем, что гликлазид обладает антиоксидантными свойствами и таким образом может также снизить влияние прокоагулянтных путей, активируемых воздействием гипогликемии [75]. Гликлазид обладает наиболее выраженными антиагрегантными свойствами из всех препаратов СМ [76]. Возможно, эти положительные плетотропные эффекты гликлазида могут в определенной степени способствовать предотвращению цереброваскулярных исходов.

В ретроспективном когортном исследовании баз данных исследований клинической практики Великобритании (UK Clinical Practice Research Datalink) сравнивались эффективность и безопасность гликлазида МВ и ситаглиптина в качестве лечения второй линии в добавление к метформину у пациентов с СД2 и уровнем HbA_{1c} $\geq 7,0\%$. В целом пациенты, получавшие гликлазид МВ, на 35% чаще смогли достичь цели $<7,0\%$ и $<6,5\%$ HbA_{1c}, чем в группе ситаглиптина (ОР 1,35; 95% ДИ 1,15–1,57 и 1,51; 95% ДИ 1,19–1,92). Отмечена большая вероятность достижения контроля HbA_{1c} через 3 мес лечения. При этом не было получено доказательств более высокого риска гипогликемии на фоне терапии гликлазидом МВ по сравнению с ситаглиптином [77]. Более интенсивное раннее лечение имеет преимущества и должно рассматриваться в процессе совместного принятия решений с пациентами [8].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациентов с СД, в наибольшей степени СД2, характерно повышение риска когнитивных нарушений и цереброваскулярных событий. Сахароснижающая терапия ассоциирована с риском развития гипогликемических состояний, которые могут увеличивать риск развития когнитивных нарушений, однако отмечается взаимное влияние этих двух состояний. Гипогликемия имеет клинические и психосоциальные последствия. Рецидивирующая нераспознаваемая гипогликемия увеличивает риск развития гипогликемической энцефалопатии, повышает риск смерти и является достаточно сложной клинической проблемой. Тяжелые гипогликемические состояния, частота встречаемости которых существенно отличается по данным различных источников, могут иметь симптоматику, схожую с острым инсультом, характеризуются наличием специфических изменений при нейровизуализации и потенциально обратимым течением при своевременном вмешательстве. Взаимосвязь ишемического инсульта и гипогликемических состояний, показанная в ряде исследований, подтверждена не в полной мере. Этот вопрос, с учетом колоссальной медико-социальной значимости нарушений мозгового кровообращения и их последствий, требует дальнейшего уточнения. Современная клиническая практика лечения больных СД2 включает различные классы препаратов, среди которых чаще всего используют производные СМ. Применение гликлазида МВ, препарата более поздней генерации СМ, своевременно позволяет

достичь целей гликемического контроля без значимого повышения рисков гипогликемических состояний, что следует учитывать при выборе тактики ведения пациента. Клиническое определение терапевтического подхода, позволяющего максимизировать метаболический контроль при минимизации гипогликемии, определяет возможности персонализированного управления СД.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

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

Конфликт интересов. Авторы Лагода О.В., Танащян М.М. декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с содержанием настоящей статьи. Антонова К.В. является лектором компаний «Сервье».

Участие авторов. Антонова К.В., Лагода О.В., Танащян М.М. — концепция и дизайн исследования, подбор литературы, написание статьи; Танащян М.М. — внесение в рукопись существенной (важной) правки с целью повышения научной ценности статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, et al. ACCORD Study Group; Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
- Cryer PE. Death during intensive glycemic therapy of diabetes: mechanisms and implications. *Am J Med*. 2011;124:993-996. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2011.08.008>
- Turner R. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352(9131):837-853. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)07019-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)07019-6)
- Marrett E, Radican L, Davies MJ, et al. Assessment of severity and frequency of self-reported hypoglycemia on quality of life in patients with type 2 diabetes treated with oral antihyperglycemic agents: A survey study. *BMC Res Notes*. 2011;4:251. doi: <https://doi.org/10.1186/1756-0500-4-251>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом» (8-й вып.) // *Сахарный диабет*. — 2017. — Т. 20. — №15 — С. 1-112. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. (8th edition). *Diabetes mellitus*. 2017;20(15):1-112. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM20171S8>
- Heller SR. Glucose Concentrations of Less Than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) Should Be Reported in Clinical Trials: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2017;40(1):155-157. doi: <https://doi.org/10.2337/dc16-2215>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю., и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. (10-й вып.) // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №15. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY, et al. Standards of specialized diabetes care. (10th edition). *Diabetes mellitus*. 2021;24(15). (In Russ.)] doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
- American Diabetes Association. Glycemic Targets: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(S1):73-84. doi: <https://doi.org/10.2337/dc21-S006>
- Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-1395. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-2480>
- Östenson CG, Geelhoed-Duijvestijn P, Lahtela J, et al. Self-reported non-severe hypoglycaemic events in Europe. *Diabet Med*. 2014;31(1):92-101. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12261>
- Heller SR, Choudhary P, Davies C, et al. Risk of hypoglycaemia in types 1 and 2 diabetes: effects of treatment modalities and their duration. *Diabetologia*. 2007;50(6):1140-1147. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-007-0599-y>
- Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126427. doi: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0126427>
- Arrabyru PR, Qureshi IA, Skalomenos L, Rodriguez GJ. Magnetic resonance imaging changes in a 69-year old man with hypoglycemia induced brain injury: case report and literature review. *Pan Afr Med J*. 2019;32:131. doi: <https://doi.org/10.11604/pamj.2019.32.131.17967>
- Horsting MW, Franken MD, Meulenbelt J, et al. The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:65. doi: <https://doi.org/10.1186/s12871-015-0041-9>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинко-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №3. — С. 204-221. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis according to the Federal diabetes register data of 01.01.2021. *Diabetes mellitus*. 2021;24(3):204-221. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12759>
- Дедов И.И., Шестакова М.В., Викулова О.К., и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным Федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №3. — С. 144-159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, et al. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(3):144-159 (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM96>
- Майоров А.Ю., Викулова О.К., Железнякова А.В., и др. Эпидемиология острых осложнений (комы) по данным Федерального регистра больных сахарным диабетом Российской Федерации (2013–2016 гг.) // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 444-454. [Mayorov AY, Vikulova OK, Zheleznyakova AV, et al. Epidemiology of acute diabetes complications (coma) according to the Federal Diabetes register of the Russian Federation (2013–2016). *Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):444-454. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM10028>
- Lawrence RD. Insulin hypoglycaemia: changes in nervous manifestations. *Lancet*. 1941;2:602-604. doi: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(00\)76968-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(00)76968-6)
- McNeilly AD, McCrimmon RJ. Impaired hypoglycaemia awareness in type 1 diabetes: lessons from the lab. *Diabetologia*. 2018;61(4):743-750. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-018-4548-8>
- Watts AG, Donovan CM. Sweet talk in the brain: glucosensing, neural networks, and hypoglycemic counterregulation. *Front Neuroendocrinol*. 2010;31(1):32-43. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ynfe.2009.10.006>
- Sherwin RS. Bringing Light to the Dark Side of Insulin. *Diabetes*. 2008;57(9):2259-2268. doi: <https://doi.org/10.2337/db08-9023>
- Chakera AJ, Hurst PS, Spyer G, et al. Molecular reductions in glucokinase activity increase counter-regulatory responses to hypoglycemia in mice and humans with diabetes. *Mol Metab*. 2018;17:17-27. doi: <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2018.08.001>
- Stanley S, Moheet A, Seaquist ER. Central Mechanisms of Glucose Sensing and Counterregulation in Defense of Hypoglycemia. *Endocr Rev*. 2019;40(3):768-788. doi: <https://doi.org/10.1210/er.2018-00226>
- Rehni AK, Dave KR. Impact of Hypoglycemia on Brain Metabolism During Diabetes. *Mol Neurobiol*. 2018;55(12):9075-9088. doi: <https://doi.org/10.1007/s12035-018-1044-6>

25. Martín-Timón I, Del Cañizo-Gómez FJ. Mechanisms of hypoglycemia unawareness and implications in diabetic patients. *World J Diabetes*. 2015;6(7):912-926. doi: <https://doi.org/10.4239/wjd.v6.i7.912>
26. Loeb T, Ozguler A, Baer G, et al. The pathophysiology of «happy» hypoglycemia. *Int J Emerg Med*. 2021;14(1):23. doi: <https://doi.org/10.1186/s12245-021-00348-7>
27. McCrimmon RJ. Consequences of recurrent hypoglycaemia on brain function in diabetes. *Diabetologia*. 2021;64(5):971-977. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-020-05369-0>
28. Moghissi E, Ismail-Beigi F, Devine RC. Hypoglycemia: minimizing its impact in type 2 diabetes. *Endocr Pract*. 2013;19(3):526-535. doi: <https://doi.org/10.4158/EP13005.RA>
29. Criner KE, Kim HN, Ali H, et al. Hypoglycemia symptoms are reduced in hospitalized patients with diabetes. *J Diabetes Complications*. 2021;19:107976. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2021.107976>
30. Alkhatatbeh MJ, Abdalqader NA, Alqudah MAY. Impaired Awareness of Hypoglycaemia in Insulin-treated Type 2 Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev*. 2019;15(5):407-413. doi: <https://doi.org/10.2174/1573399814666180806144937>
31. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, et al. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with Type 1 diabetes. *Diabet Med*. 2008;25(4):501-504. doi: <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02413.x>
32. Schopman JE, Geddes J, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia and frequency of hypoglycaemia in insulin-treated Type 2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):64-68. doi: <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2009.10.013>
33. Languren G, Montiel T, Ramírez-Lugo L, et al. Recurrent moderate hypoglycemia exacerbates oxidative damage and neuronal death leading to cognitive dysfunction after the hypoglycemic coma. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2019;39(5):808-821. doi: <https://doi.org/10.1177/0271678X17733640>
34. Hansen TI, Olsen SE, Haferstrom ECD, et al. Cognitive deficits associated with impaired awareness of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017;60(6):971-979. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4233-3>
35. Mattishent K, Loke YK. Meta-Analysis: Association Between Hypoglycemia and Serious Adverse Events in Older Patients Treated With Glucose-Lowering Agents. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:571568. doi: <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.571568>
36. Lee AK, Warren B, Lee CJ, et al. The Association of Severe Hypoglycemia With Incident Cardiovascular Events and Mortality in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2018;41(1):104-111.
37. Pieber TR, Marso SP, McGuire DK, et al. DEVOTE 3: temporal relationships between severe hypoglycaemia, cardiovascular outcomes and mortality. *Diabetologia*. 2018;61(1):58-65. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-017-4422-0>
38. Nunes AP, Iglay K, Radican L, et al. Hypoglycaemia seriousness and weight gain as determinants of cardiovascular disease outcomes among sulfonylurea users. *Diabetes, Obes Metab*. 2017;19(10):1425-1435. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.13000>
39. You Y, Liu Z, Chen Y, et al. The prevalence of mild cognitive impairment in type 2 diabetes mellitus patients: a systematic review and meta-analysis. *Acta Diabetol*. 2021;58(6):671-685. doi: <https://doi.org/10.1007/s00592-020-01648-9>
40. Zhang X, Jiang X, Han S, et al. Type 2 Diabetes Mellitus Is Associated with the Risk of Cognitive Impairment: a Meta-Analysis. *J Mol Neurosci*. 2019;68(2):251-260. doi: <https://doi.org/10.1007/s12031-019-01290-3>
41. Chatterjee S, Peters SA, Woodward M, et al. Type 2 Diabetes as a Risk Factor for Dementia in Women Compared With Men: A Pooled Analysis of 2.3 Million People Comprising More Than 100,000 Cases of Dementia. *Diabetes Care*. 2016;39(2):300-307. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-1588>
42. *Diagnostic and statistical manual of mental diseases*. V ed. (DSM-V). London: American Psychiatric Association; 2013.
43. Whitmer RA, Gilsanz P, Quesenberry CP, et al. Association of Type 1 Diabetes and Hypoglycemic and Hyperglycemic Events and Risk of Dementia. *Neurology*. 2021;97(3):e275-283. doi: <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000012243>
44. Mattishent K, Loke YK. Bi-directional interaction between hypoglycaemia and cognitive impairment in elderly patients treated with glucose-lowering agents: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2016;18(2):135-141. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.12587>
45. Танащян М.М., Антонова К.В., Лагода О.В., и др. Решенные и нерешенные вопросы цереброваскулярной патологии при сахарном диабете // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии*. — 2021. — Т. 15. — №3. — С. 5-14. [Tanashyan MM, Antonova KV, Lagoda OV, et al. Resolved and unresolved issues of cerebrovascular disease in diabetes mellitus. *Annals of clinical and experimental neurology*. 2021;15(3):5-14. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.54101/ACEN.2021.3.1>
46. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2019;50(12):e344-e418. doi: <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000211>
47. Saikawa R, Yamada H, Suzuki D, et al. Risk Factors of Hypoglycemic Encephalopathy and Prolonged Hypoglycemia in Patients With Severe Hypoglycemia. *J Clin Med Res*. 2019;11(3):213-218. doi: <https://doi.org/10.14740/jocmr3728>
48. Barbara G, Mégarbane B, Argaud L, et al. Functional outcome of patients with prolonged hypoglycemic encephalopathy. *Ann Intensive Care*. 2017;7(1):54. doi: <https://doi.org/10.1186/s13613-017-0277-2>
49. Adam G, Ferrier M, Patsoura S, et al. Magnetic resonance imaging of arterial stroke mimics: a pictorial review. *Insights Imaging*. 2018;9(5):815-831. doi: <https://doi.org/10.1007/s13244-018-0637-y>
50. Yong AW, Morris Z, Shuler K, et al. Acute symptomatic hypoglycaemia mimicking ischaemic stroke on imaging: a systemic review. *BMC Neurol*. 2012;12(1):139. doi: <https://doi.org/10.1186/1471-2377-12-139>
51. Katoh M, Yoshino M, Aoki T, et al. Localized reversible high signal intensities on diffusion-weighted MRI in hypoglycemia: A study of 70 cases. *Asian J Neurosurg*. 2016;11(4):412-415. doi: <https://doi.org/10.4103/1793-5482.144196>
52. Mattson MP. Excitotoxicity. In: *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology*. Vol 12. Elsevier; 2019:125-134. doi: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813146-6.00011-4>
53. Aslan K, Polat AV, Taskin GO, et al. Reversible Focal Splenial Lesion on Diffusion-Weighted MRI in Sulfonylurea Intoxication. *J Belg Soc Radiol*. 2015;99(1):34-36. doi: <https://doi.org/10.5334/jbr-btr.826>
54. Atay M, Aralasmak A, Sharifov R, et al. Transient cytotoxic edema caused by hypoglycemia: follow-up diffusion-weighted imaging features. *Emerg Radiol*. 2012;19:473-475. doi: <https://doi.org/10.1007/s10140-012-1043-2>
55. Jeon JY, Kim SR, Kim HJ, et al. Risk factors of severe hypoglycemia requiring medical assistance and neurological sequelae in patients with diabetes: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(47):e5365. doi: <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005365>
56. Smith L, Chakraborty D, Bhattacharya P, et al. Exposure to hypoglycemia and risk of stroke. *Ann N Y Acad Sci*. 2018;1431(1):25-34. doi: <https://doi.org/10.1111/nyas.13872>
57. McManus R, Ioussoufovitch S, Froats E, et al. Dynamic response of cerebral blood flow to insulin-induced hypoglycemia. *Sci Rep*. 2020;10:21300. doi: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-77626-6>
58. Orfanos S, Toygar T, Berthold-Losleben M, et al. Investigating the impact of overnight fasting on intrinsic functional connectivity: a double-blind fMRI study. *Brain Imaging and Behavior*. 2018;12:1150-1159. doi: <https://doi.org/10.1007/s11682-017-9777-9>
59. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RI, et al. Correlates of psychological outcomes in people with diabetes: results from the second Diabetes Attitudes, Wishes and Needs (DAWN2) study. *Diabet Med*. 2016;33(9):1194-1203. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.13178>
60. Климонтов В.В. Нарушение распознавания гипогликемии при сахарном диабете: эпидемиология, механизмы развития, терапевтические подходы // *Сахарный диабет*. — 2018. — Т. 21. — №6. — С. 513-523. [Klimontov VV. Impaired hypoglycemia awareness in diabetes: epidemiology, mechanisms and therapeutic approaches. *Diabetes Mellitus*. 2018;21(6):513-523. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM9597>
61. Kovacs Burns K, Nicolucci A, Holt RI. DAWN2 Study Group. Diabetes Attitudes, Wishes and Needs second study (DAWN2™): cross-national benchmarking indicators for family members living with people with diabetes. *Diabet Med*. 2013;30(7):778-788. doi: <https://doi.org/10.1111/dme.12239>

62. Lawton J, Rankin D, Elliott J, et al. Experiences, views, and support needs of family members of people with hypoglycemia unawareness: interview study. *Diabetes Care*. 2014;37(1):109-115. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-1154>
63. Brown JB, Reichert SM, Valliere Y, et al. Living With Hypoglycemia: An Exploration of Patients' Emotions: Qualitative Findings From the InHypo-DM Study, Canada. *Diabetes Spectr*. 2019;32(3):270-276. doi: <https://doi.org/10.2337/ds18-0074>
64. Felizardo V, Garcia NM, Pombo N, et al. Data-based algorithms and models using diabetics real data for blood glucose and hypoglycaemia prediction — A systematic literature review. *Artif Intell Med*. 2021;118:102120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.artmed.2021.102120>
65. Almomani HY, Pascual CR, Al-Azzam SI, Ahmadi K. Response to impaired awareness of hypoglycaemia in a study protocol. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(10):1856-1857. doi: <https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2021.03.001>
66. Друк И.В., Снарская Д.И., Горошченя О.И. Потенциальная избыточность терапии сахарного диабета 2 типа в реальной клинической практике: данные регистра Омской области // *Сахарный диабет*. — 2021. — Т. 24. — №2. — С. 100-110. [Druk IV, Snarskaya DI, Goroshchena OI. Potential overtreatment of type 2 diabetes therapy in real clinical practice: Omsk Oblast register data. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(2):100-110. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12469>
67. Genere N, Montori VM. Review: Newer second-line drugs for diabetes are not more cost-effective than sulfonylureas. *Annals of Internal Medicine*. 2018;168(2):JC8. doi: <https://doi.org/10.7326/ACPJC-2018-168-2-008>
68. Gangji AS, Cukierman T, Gerstein HC, et al. A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin. *Diabetes Care*. 2007;30(2):389-394. doi: <https://doi.org/10.2337/dc06-1789>
69. Nicolucci A, Kovacs Burns K, Holt RIG, et al. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>
70. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of Blood-Pressure Lowering and Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371(15):1392-1406. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1407963>
71. Wong MG, Perkovic V, Chalmers J, et al. Long-term Benefits of Intensive Glucose Control for Preventing End-Stage Kidney Disease: ADVANCE-ON. *Diabetes Care*. 2016;39(5):694-700. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-2322>
72. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2545-2559. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802743>
73. Riddle MC. Effects of intensive glucose lowering in the management of patients with type 2 diabetes mellitus in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. *Circulation*. 2010;122(8):844-846. doi: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.110.960138>
74. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.; VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360(2):129-139. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0808431>
75. Петунина Н.А., Кузина И.А., Недосугова Л.В. Современные данные об эффективности гликлазида и молекулярные механизмы действия препарата // *Сахарный диабет*. — 2020. — Т. 23. — №4. — С. 357-367. [Petunina NA, Kuzina IA, Nedosugova LV. Current data on the effectiveness of gliclazide and molecular mechanisms of action of the drug. *Diabetes Mellitus*. 2020;23(4):357-367. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12487>
76. Nusca A, Tuccinardi D, Pieralice S, et al. Platelet Effects of Anti-diabetic Therapies: New Perspectives in the Management of Patients with Diabetes and Cardiovascular Disease. *Front Pharmacol*. 2021;12:670155. doi: <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.670155>
77. Zaccardi F, Jacquot E, Cortese V, et al. Comparative effectiveness of gliclazide modified release versus sitagliptin as second-line treatment after metformin monotherapy in patients with uncontrolled type 2 diabetes. *Diabetes, Obes Metab*. 2020;22(12):2417-2426. doi: <https://doi.org/10.1111/dom.14169>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Антонова Ксения Валентиновна**, д.м.н., в.н.с. [Ksenia V. Antonova, MD, PhD, leading research associate]; адрес: 125367, Волоколамское шоссе, д. 80 [address: 80, Volokolamskoe highway, Moscow, 125367 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2373-2231>; Researcher ID: J-9971-2016; Scopus Author ID: 7004672742; eLibrary SPIN: 7737-4712; e-mail: kseniya.antonova@mail.ru

Лагода Ольга Викторовна, к.м.н., с.н.с. [Olga V. Lagoda MD, PhD, senior research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7562-4991>; Researcher ID: C-5395-2012; Scopus Author ID: 6507370001; eLibrary SPIN: 1789-4735; e-mail: angionev@gmail.com

Танашян Маринэ Мовсесовна, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН [Marine M. Tanashyan MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5883-8119>; Researcher ID: F-8483-2014; Scopus Author ID: 6506228066; eLibrary SPIN: 7191-1163; e-mail: mtanashyan@neurology.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Антонова К.В., Лагода О.В., Танашян М.М. Гипогликемические состояния у больных сахарным диабетом 2 типа — церебральные, когнитивные, психосоциальные и клинические аспекты // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 288-298. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12840>

TO CITE THIS ARTICLE:

Antonova KV, Lagoda OV, Tanashyan MM. Hypoglycemia in type 2 diabetes mellitus patients — cerebral, cognitive, psychosocial and clinical aspects. *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):288-298. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12840>

РЕЗОЛЮЦИЯ ПО ИТОГАМ ПЕРВОГО ОБЩЕРОССИЙСКОГО ФОРУМА «ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ОБУЧЕНИЕ В ЭНДОКРИНОЛОГИИ»



© М.В. Шестакова¹, А.Ю. Майоров^{1*}, Е.В. Суркова¹, Г.Р. Галстян¹, А.С. Аметов², М.Б. Анциферов², Е.Г. Старостина³, О.Г. Мельникова¹, Л.И. Ибрагимова¹, Е.А. Андрианова¹, Е.В. Ершова¹, И.А. Карпова⁴, И.В. Кононенко¹, А.В. Тиселько⁵, В.К. Федяева⁶

¹Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии, Москва

²Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

³Московский областной научно-исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского, Москва

⁴Санкт-Петербургский территориальный диабетологический центр ГБУЗ «ГКДЦ № 1», Санкт-Петербург

⁵НИИ акушерства, гинекологии и репродуктологии им. Д.О. Отта, Санкт-Петербург

⁶Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи, Москва

Согласно решению ВОЗ, терапевтическое обучение (ТО) пациентов является самостоятельным разделом медицины и важнейшей составляющей лечения хронических заболеваний, прежде всего сахарного диабета и ожирения. С этого момента ТО реализуется путем создания «Школ для пациентов с сахарным диабетом» и «Школ для пациентов с избыточной массой тела» (далее — «Школы») как структурной единицы медицинского учреждения. 25–26 апреля 2022 г. в онлайн-режиме состоялся Первый Всероссийский Форум «Терапевтическое обучение в эндокринологии», организованный Общественной организацией «Российская ассоциация эндокринологов», в котором приняли участие ведущие специалисты в этой области. По итогам его работы экспертами была принята данная Резолюция. В ней обсуждаются методологические и педагогические основы ТО, предлагается внести изменения, связанные с организацией работы «Школ», тарификацией в системе обязательного медицинского страхования, подготовкой кадров, в том числе медицинских сестер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сахарный диабет; терапевтическое обучение; «Школы»; ожирение; структурированные программы; клинические рекомендации

RESOLUTION ON THE RESULTS OF THE FIRST ALL-RUSSIAN FORUM «THERAPEUTIC EDUCATION IN ENDOCRINOLOGY»

© Marina V. Shestakova¹, Alexander Yu. Mayorov^{1*}, Elena V. Surkova¹, Gagik R. Galstyan¹, Alexander S. Ametov², Mikhail B. Antsiferov², Elena G. Starostina³, Olga G. Melnikova¹, Liudmila I. Ibragimova¹, Ekaterina A. Andrianova¹, Ekaterina V. Ershova¹, Irina A. Karpova⁴, Irina V. Kononenko¹, Alena V. Tiselko⁵, Vlada K. Fedyaeva⁶

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

³M.F. Vladimirovsky Moscow Regional Research and Clinical Institute, Moscow, Russia

⁴Saint-Petersburg City Diabetes Centre, Saint-Petersburg, Russia

⁵D.O. Ott Research Institute of Obstetrics, Gynecology and Reproductology, Saint Petersburg, Russia

⁶Center for Healthcare Quality Assessment and Control, Moscow, Russia

According to the decision of the WHO, therapeutic education (TE) of patients is an independent branch of medicine and an essential component of the treatment of chronic diseases, primarily diabetes mellitus and obesity. TE is implemented through the creation of "Schools for patients with diabetes mellitus" and "Schools for patients with overweight" ("Schools") as a structural unit of a medical institution. On April 25–26, 2022, the First All-Russian Forum «Therapeutic Education in Endocrinology» was held online, organized by the Public Organization «Russian Association of Endocrinologists», which was attended by leading experts in this field. As a result of its work, this Resolution was adopted by the experts. It discusses the methodological and pedagogical foundations of TE, it is proposed to make changes related to the organization of the work of «Schools», tariffing in the obligatory health insurance system, and training of personnel, including nurses.

KEYWORDS: diabetes mellitus; therapeutic education; "Schools"; obesity; structured programs; clinical guidelines

25–26 апреля 2022 г. в онлайн-режиме состоялся **Первый Всероссийский Форум «Терапевтическое обучение в эндокринологии»**, организованный Общественной организацией «Российская ассоциация эндокринологов», в котором приняли участие ведущие специалисты в этой области. По итогам его работы экспертами была принята данная Резолюция.

Согласно решению ВОЗ (Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ, 1998), терапевтическое обучение (ТО) пациентов является самостоятельным разделом медицины и важнейшей составляющей лечения хронических заболеваний,

прежде всего сахарного диабета (СД) и ожирения [1]. С этого момента ТО является обязательной частью лечения пациентов с СД и реализуется путем создания «Школ для пациентов с сахарным диабетом» и «Школ для пациентов с избыточной массой тела» (далее — «Школы») как структурной единицы медицинского учреждения.

В 1989 г. по инициативе главного внештатного специалиста эндокринолога Минздрава России академика РАН И.И. Дедова на базе ФГБУ «НМИЦ эндокринологии» Минздрава России начала работу первая в России «Школа для пациентов с сахарным диабетом», а в 1997 г. — первая «Школа для пациентов с избыточной массой тела». С 1990 г. в рамках Международной программы «Диабет» (руководитель — профессор А.С. Аметов) стали проводиться циклы по ТО для преподавателей кафедр эндокринологии. В Российской Федерации «Школы» активно развивались в рамках реализации Федеральной целевой программы (ФЦП) «Сахарный диабет», а затем — ФЦП «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями» в 1996–2012 гг.

Именно СД явился моделью для отработки принципов ТО, внедрения и оценки эффективности новых методов обучения. В настоящее время основными положениями ТО можно считать следующие.

- ТО пациентов как с СД, так и с ожирением принципам управления заболеванием является интегрирующим компонентом лечебного процесса. Оно должно обеспечивать пациентов знаниями и навыками, способствующими достижению конкретных терапевтических целей (самоуправление заболеванием) [2].
- Обучающие мероприятия следует проводить со всеми пациентами с СД от момента выявления заболевания и на всем его протяжении [1–26]. Цели и задачи ТО должны быть конкретизированы в соответствии с актуальным состоянием пациента.
- «Школы» являются удобной и эффективной формой проведения ТО, особенно в групповом формате, хотя формы и методы обучения могут быть многообразны и не исчерпываются только «Школами». Целесообразно организовывать «Школы» на базе медицинских организаций, оказывающих первичную медико-санитарную и специализированную медицинскую помощь по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология» [2].
- Эталонами ТО являются специально разрабатываемые структурированные программы, отвечающие всем требованиям к медицинскому содержанию, а также учитывающие принципы педагогики и психологии [2, 3, 5–7, 9, 10, 15, 25, 27–34]. Эти программы имеют четкую структуру (разделение на учебные единицы, регламентация объема и последовательности изложения, постановки учебных целей для каждого раздела) и сопровождаются необходимым набором наглядных материалов [35, 36]. Программы ТО в обязательном порядке дифференцируются в зависимости от контингента пациентов. В настоящее время используются следующие варианты структурированных программ ТО пациентов в рамках «Школ»:

1. для пациентов с СД 1 типа;
 2. для пациентов с СД 2 типа на терапии неинсулиновыми сахароснижающими препаратами;
 3. для пациентов с СД 2 типа на инсулинотерапии;
 4. для детей с СД и их родителей;
 5. для беременных женщин с СД;
 6. для пациентов с СД на помповой инсулинотерапии;
 7. для пациентов с избыточной массой тела.
- На практике применяются две общепринятые модели организации ТО, отвечающие возможностям лечебного учреждения:
 1. стационарная (5–7 дней);
 2. амбулаторная (в том числе дневной стационар).

При ТО пациентов с СД 1 типа предпочтение отдается стационарной модели (ежедневные занятия в течение всего цикла обучения), а при ТО пациентов с СД 2 типа — амбулаторной (4–5 посещений с интервалом 1 нед). Подобная тактика организации стационарных и амбулаторных (по принципу дневного стационара) «Школ» приемлема не только для крупных эндокринологических центров, но и для диспансеров, областных и городских больниц, имеющих эндокринологические отделения, а также крупных поликлиник. В амбулаторных условиях «Школа» организуется из расчета 1 «Школа» на 2500 взрослых пациентов и 200 детей с СД, в стационарных условиях — 1 «Школа» на отделение эндокринологии [2]. Таким образом, в Российской Федерации, с учетом около 5 млн зарегистрированных пациентов с СД, при условии прохождения «Школы» в соответствии с «Клиническими рекомендациями» каждым взрослым пациентом с СД 1 раз в 3 года, требуется примерно 2100 «Школ». При обучении пациентов с избыточной массой тела предпочтение отдается амбулаторной модели.

В последние годы, в том числе вследствие затянувшейся инфекционной эпидемии COVID-19 и необходимости длительного соблюдения условий карантина, все более распространенным становится использование онлайн-обучения как дополнительного ресурса к «Школам», особенно при наличии у пациентов непрерывного мониторингирования глюкозы и современных средств самоконтроля гликемии (глюкометры с новыми функциями, в том числе с возможностью дистанционной передачи данных). Созданы обучающие сайты для пациентов с СД, в том числе с ожирением (diabetoved.ru). В помощь пациентам в освоении принципов управления заболеванием неоднократно переиздавались книги «Сахарный диабет 1 типа. Руководство для пациентов», «Сахарный диабет 2 типа. Руководство для пациентов», «Сахарный диабет 1 типа. Что необходимо знать. Руководство для детей и их родителей» [37–39]. С 1991 г. издается журнал «Диабет. Образ жизни», предназначенный для пациентов с СД, их родственников, врачей-специалистов и населения в целом.

Однако, несмотря на достаточно полное информационное наполнение Интернет-сайтов и наглядных материалов, полностью заменить очное обучение пациентов нельзя, поскольку ключевым принципом организации ТО пациентов является освоение практических навыков с целью достижения индивидуальных целевых показателей лечения.

Организация «Школ» должна базироваться на следующих принципах.

- Большая часть времени в процессе ТО должна быть посвящена практической отработке навыков, необходимых для самостоятельного управления заболеванием. Прежде всего это касается мониторингирования гликемии, правил коррекции доз инсулина, питания.
- ТО должно быть центрировано на пациенте, который является его полноправным участником. ТО может проводиться как в индивидуальном порядке, так и в группах пациентов с СД и/или ожирением, исходя из потребностей, объема проводимой работы и численности обслуживаемого населения.
- ТО пациентов, особенно в «Школах», должно проводиться специально подготовленными медицинскими работниками: врачом-эндокринологом (детским эндокринологом), медицинской сестрой [1, 2, 25, 27, 40–45]. Мультидисциплинарный подход может быть полезным в процессе ТО; при имеющейся возможности желателен участие клинического психолога и диетолога.
- ТО в каждой «Школе» подлежит обязательной оценке эффективности по четким критериям: метаболическим (уровень гликированного гемоглобина, липидов), клиническим (частота острых осложнений — гипогликемий или кетоацидоза, масса тела, артериальное давление), медико-социальным (число дней временной нетрудоспособности с выделением продолжительности и числа случаев госпитализации как в связи с СД и его осложнениями, так и с другими заболеваниями), качеству жизни.

Указанные позиции отражены в клинических рекомендациях Российской ассоциации эндокринологов 2020–2022 г. «Сахарный диабет 1 типа у взрослых», «Сахарный диабет 2 типа у взрослых», «Сахарный диабет 1 типа у детей», «Сахарный диабет 2 типа у детей», «Ожирение» [46–50]. В 2022 г. будут обновлены «Порядки» оказания медицинской помощи по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология», устанавливающие принципы организации деятельности кабинета «Школа для пациентов с сахарным диабетом», который должен являться структурным подразделением медицинской организации. В «Порядках» прописано, что «Школа» создается для оказания первичной медико-санитарной и специализированной медицинской помощи взрослым по профилям «эндокринология» и «детская эндокринология» в виде группового ТО пациентов с СД по структурированным программам в зависимости от типа СД и метода лечения, с обязательной практической отработкой навыков, необходимых для самостоятельного управления заболеванием.

Результаты Форума продемонстрировали большое разнообразие форм и методов ТО, в том числе уникальных методик [6, 7, 42, 43, 51–56]. Участие психологов в ТО получает все более широкое распространение и приносит интересные результаты. Большим потенциальным ресурсом является участие медицинских сестер в ТО, и этот опыт в России также имеется. Следует учитывать необходимость специальной подготовки кадров для ТО; созданы программы подготовки медицинских работников для ТО пациентов с СД [33, 41–43, 57].

Клинико-экономическая эффективность работы «Школ» оценена исследованиями ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Моделирование внедрения «Школ» показало, что ТО пациентов с СД 1 типа является доминирующей технологией с 5-го года моделирования, а СД 2 типа — с 3-го года моделирования. За 20 лет внедрение «Школ» при СД 1 типа может позволить 39 млрд руб. (снижение затрат на 6,61%) и предотвратить 3,4 тыс. смертей (снижение смертности на 4%). За 20 лет внедрение «Школ» при СД 2 типа может сэкономить 901 млрд руб. (снижение затрат на 10,62%) и предотвратить 23 тыс. смертей (снижение смертности на 2%). Данные заключения сделаны с учетом предположения о приверженности пациентов ТО. Таким образом, экономический эффект ТО доказан [58].

Несмотря на то что технологии ТО больных СД были внедрены и развиваются в Российской Федерации уже более 30 лет [6, 7, 42, 43, 51–56], этот метод лечения до настоящего времени практически не имеет государственной организационной и финансовой поддержки. Таковая отсутствует в большинстве регионов и в целом на федеральном уровне не имеет четкой тарификации в системе обязательного медицинского страхования (ОМС). В результате, не имея соответствующих навыков управления своим заболеванием, пациенты СД не достигают целевых показателей контроля заболевания даже при использовании дорогостоящих лекарств и высоких медицинских технологий.

На состоявшемся в заключение Форума круглом столе особое внимание было уделено организационным и финансовым вопросам, в частности включению разделов, посвященных ТО, в регламентирующие документы, а также необходимости, с учетом высокой экономической эффективности ТО, тарификации в системе ОМС.

В результате проведенного Форума участники рекомендуют:

- в Приказ Минздрава России от 12 ноября 2012 г. № 899н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “эндокринология”» и Приказ Минздрава России от 12.11.2012 № 908н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю “детская эндокринология”» внести положение о том, что кабинет «Школа для пациентов с сахарным диабетом» является структурным подразделением медицинской организации, имеющим соответствующие штаты и материальное оснащение;
- согласовать с Федеральным фондом ОМС тарификацию медицинской услуги «Школа для пациентов с сахарным диабетом»;
- разработать должностные и функциональные обязанности медицинских работников в «Школах»;
- организовать подготовку медицинских сестер по вопросам ТО на базе вузов и организаций, проводящих постдипломное профессиональное медицинское обучение;
- при проведении постдипломного обучения врачей-эндокринологов и врачей-детских эндокринологов предусмотреть цикл тематического усовершенствования по вопросам ТО;
- утвердить Министерством здравоохранения Российской Федерации разработанное Общественной

- организацией «Российская ассоциация эндокринологов» методическое руководство «Организация работы кабинета “Школа для пациентов с сахарным диабетом”» и структурированные программы ТО пациентов с различными типами СД, с комплектами методических пособий (дневники самоконтроля, плакаты, «тарелки» с продуктами, памятки для пациентов);
- разработать критерии оценки деятельности работы «Школ» для страховых компаний.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Источники финансирования. Данная статья является Резолюцией Первого Общероссийского Форума «Терапевтическое обучение в эндокринологии», проведенного Общественной организацией «Российская ассоциация эндокринологов».

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

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Всемирная Организация Здравоохранения. *Терапевтическое обучение больных. Программы непрерывного обучения для работников здравоохранения в области профилактики хронических заболеваний. Отчет рабочей группы ВОЗ*. М.; 1998. [Vsemirnaya Organizatsiya Zdravookhraneniya. *Terapevticheskoe obuchenie bol'nykh. Programmy nepreynvogo obucheniya dlya rabotnikov zdavookhraneniya v oblasti profilaktiki khronicheskikh zabolevaniy. Otchet rabochei gruppy VOZ*. Moscow; 1998. (In Russ.)].
2. Дедов ИИ, Шестакова МВ, Майоров АЮ, и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом (10-й выпуск) // *Сахарный диабет* — 2021. — Т. 24. — №S1. — С. 1-232. [Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AYU, et al. Standards of specialized diabetes care. *Diabetes Mellitus*. 2021;24(S1):1-232. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12802>
3. DAFNE Study Group. Training in flexible, intensive insulin management to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: dose adjustment for normal eating (DAFNE) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;325(7367):746-746. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.325.7367.746>
4. Delahanty LM, Nathan DM, Lachin JM, et al. Association of diet with glycated hemoglobin during intensive treatment of type 1 diabetes in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(2):518-524. doi: <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.26498>
5. Deakin T, Whitham C. Structured patient education: the X-PERT Programme. *Br J Community Nurs*. 2009;14(9):398-404. doi: <https://doi.org/10.12968/bjcn.2009.14.9.43916>
6. Старостина Е.Г., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., и др. Эффективность программы интенсивного лечения и обучения больных сахарным диабетом 1 типа // *Проблемы эндокринологии*. — 1994. — Т. 40. — №3. — С. 15-19. [Starostina YG, Antsiferov MB, Galstyan GR, et al. Efficacy of program for treatment and training of patients with type 1 diabetes. *Problems of Endocrinology*. 1994;40(3):15-19. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl12004>
7. Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., Двойнишникова О.М., и др. Терапевтическое обучение в России: результаты 15-летнего наблюдения больных сахарным диабетом 1 типа // *Сахарный диабет*. — 2005. — Т. 8. — №3. — С. 52-58. [Mayorov AYU, Galstyan GR, Dvoynishnikova OM, et al. Terapevticheskoe obucheniye v Rossii: rezul'taty 15-letnego nablyudeniya bol'nykh sakharным диабетом 1 tipa. *Diabetes mellitus*. 2005;8(3):52-58. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5579>
8. American Diabetes Association. 5. Facilitating Behavior Change and Well-being to Improve Health Outcomes: Standards of Medical Care in Diabetes — 2022. *Diabetes Care*. 2022;45(S1):S60-S82. doi: <https://doi.org/10.2337/dc22-S005>
9. Yeoh E, Choudhary P, Nwoko M, et al. Interventions That Restore Awareness of Hypoglycemia in Adults With Type 1 Diabetes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015;38(8):1592-1609. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0102>
10. Ellis SE, Speroff T, Dittus RS, et al. Diabetes patient education: a meta-analysis and meta-regression. *Patient Educ Couns*. 2004;52(1):97-105. doi: [https://doi.org/10.1016/S0738-3991\(03\)00016-8](https://doi.org/10.1016/S0738-3991(03)00016-8)
11. Smart CE, Annan F, Higgins LA, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(7367):136-154. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12738>
12. American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes — 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(S1):S38-S50. doi: <https://doi.org/10.2337/dc18-S004>
13. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group, Lachin JM, Genuth S, et al. Retinopathy and Nephropathy in Patients with Type 1 Diabetes Four Years after a Trial of Intensive Therapy. *N Engl J Med*. 2000;342(6):381-389. doi: <https://doi.org/10.1056/NEJM200002103420603>
14. Winkley K, Landau S, Eiser I, et al. Psychological interventions to improve glycaemic control in patients with type 1 diabetes: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2006;333(7558):65. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.38874.652569.55>
15. Hampson SE, Skinner TC, Hart J, et al. Effects of educational and psychosocial interventions for adolescents with diabetes mellitus: a systematic review. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2001;5(10):1-79. doi: <https://doi.org/10.3310/hta5100>
16. Powers MA, Bardsley J, Cypress M, et al. Diabetes Self-management Education and Support in Type 2 Diabetes: A Joint Position Statement of the American Diabetes Association, the American Association of Diabetes Educators, and the Academy of Nutrition and Dietetics. *Diabetes Care*. 2015;38(7):1372-1382. doi: <https://doi.org/10.2337/dc15-0730>
17. Beck J, Greenwood DA, Blanton L, et al. 2017 National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care*. 2017;40(10):1409-1419. doi: <https://doi.org/10.2337/dci17-0025>
18. Muhlhauser I, Berger M. Patient education - evaluation of a complex intervention. *Diabetologia*. 2002;45(12):1723-1733. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-002-0987-2>
19. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мотовилин О.Г., и др. Обучение больных диабетом: синтез доказательной медицины и психологического подхода // *Сахарный диабет*. — 2011. — Т. 14. — №1. — С. 46-52. [Mayorov AYU, Surkova EV, Motovilov OG, et al. Education of diabetic patients: synthesis of evidence-based medicine and psychological approach. *Diabetes mellitus*. 2011;14(1):46-52. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6249>
20. Laurenzi A, Bolla AM, Panigoni G, et al. Effects of Carbohydrate Counting on Glucose Control and Quality of Life Over 24 Weeks in Adult Patients With Type 1 Diabetes on Continuous Subcutaneous Insulin Infusion: A randomized, prospective clinical trial (GLOCAR). *Diabetes Care*. 2011;34(4):823-827. doi: <https://doi.org/10.2337/dc10-1490>
21. Sämann A, Muhlhauser I, Bender R, et al. Glycaemic control and severe hypoglycaemia following training in flexible, intensive insulin therapy to enable dietary freedom in people with type 1 diabetes: a prospective implementation study. *Diabetologia*. 2005;48(10):1965-1970. doi: <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1905-1>
22. Bell KJ, Barclay AW, Petocz P, et al. Efficacy of carbohydrate counting in type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014;2(2):133-140. doi: [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70144-X](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70144-X)
23. Elliott J, Lawton J, Rankin D, et al. The 5x1 DAFNE study protocol: a cluster randomised trial comparing a standard 5 day DAFNE course delivered over 1 week against DAFNE training delivered over 1 day a week for 5 consecutive weeks. *BMC Endocr Disord*. 2012;12(1):28. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6823-12-28>
24. Haas L, Maryniuk M, Beck J, et al. National Standards for Diabetes Self-Management Education and Support. *Diabetes Care*. 2013;36(S1):S100-S108. doi: <https://doi.org/10.2337/dc13-S100>
25. Cooke D, Bond R, Lawton J, et al. Structured Type 1 Diabetes Education Delivered Within Routine Care: Impact on glycaemic control and diabetes-specific quality of life. *Diabetes Care*. 2013;36(2):270-272. doi: <https://doi.org/10.2337/dc12-0080>

26. MacLeod J, Franz MJ, Handu D, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Nutrition Intervention Evidence Reviews and Recommendations. *J Acad Nutr Diet*. 2017;117(10):1637-1658. doi: <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.03.023>
27. Clark M. Diabetes self-management education: A review of published studies. *Prim Care Diabetes*. 2008;2(3):113-120. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pcd.2008.04.004>
28. Deakin T, McShane CE, Cade JE, et al. Group based training for self-management strategies in people with type 2 diabetes mellitus. *Cochrane database Syst Rev*. 2005;2:CD003417. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003417.pub2>
29. Steinsbekk A, Rygg L, Lisulo M, et al. Group based diabetes self-management education compared to routine treatment for people with type 2 diabetes mellitus. A systematic review with meta-analysis. *BMC Health Serv Res*. 2012;12(1):213. doi: <https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-213>
30. Norris SL, Lau J, Smith SJ, et al. Self-management education for adults with type 2 diabetes: a meta-analysis of the effect on glycemic control. *Diabetes Care*. 2002;25(7):1159-1171. doi: <https://doi.org/10.2337/diacare.25.7.1159>
31. Assal JP. *Educating the diabetic patient: which programme is specific to IDDM and to NIDDM*. In: de Gryter W. editor. *Concepts for the ideal diabetes clinic*. New York: 1992. P. 89-104.
32. He X, Li J, Wang B, et al. Diabetes self-management education reduces risk of all-cause mortality in type 2 diabetes patients: a systematic review and meta-analysis. *Endocrine*. 2017;55(3):712-731. doi: <https://doi.org/10.1007/s12020-016-1168-2>
33. Мельникова О.Г., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., и др. Результаты применения структурированной программы обучения больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии // *Сахарный диабет*. — 2008. — Т. 11. — №4. — С. 71-75. [Mel'nikova OG, Surkova EV, Mayorov AY, et al. Rezul'taty primeneniya strukturirovannoy programmy obucheniya bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa na insulinoterapii. *Diabetes mellitus*. 2008;11(4):71-75. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-5595>
34. Heller SR. Structured education in type 1 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis*. 2009;9(6):269-272. doi: <https://doi.org/10.1177/1474651409351646>
35. Анциферов М.Б., Майоров А.Ю., Суркова Е.В., и др. *Пособие для врачей «Структурированные программы обучения больных сахарным диабетом»*. М.; 2003. [Antsiferov MB, Mayorov AY, Surkova EV, et al. *Posobie dlya vrachei «Strukturirovannye programmy obucheniya bol'nykh sakharnym diabetom»*. Moscow; 2003. (In Russ.)].
36. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Галстян Г.Р., и др. *Структурированная программа обучения больных сахарным диабетом 2 типа на инсулинотерапии (с набором плакатов и карточек продуктов)*. М.; 2006. [Mayorov AY, Surkova EV, Galstyan GR, et al. *Strukturirovannaya programma obucheniya bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa na insulinoterapii (s naborom plakotov i kartochek produktov)*. Moscow; 2006. (In Russ.)].
37. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мельникова О.Г. *Сахарный диабет 1 типа: руководство для пациентов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Mayorov AY, Surkova EV, Melnikova OG. *Diabetes Mellitus Type 1. Guidelines for Patients*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.33029/9704-6249-2-DMT1-2021-1-176>
38. Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Мельникова О.Г. *Сахарный диабет 2 типа: руководство для пациентов*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2021. [Mayorov AY, Surkova EV, Melnikova OG. *Diabetes Mellitus Type II. Guidelines for Patients*. Moscow: GEOTAR-Media; 2021. (In Russ.)].
39. Андрианова Е.А., Титович Е.В., Емельянов А.О., и др. *Сахарный диабет 1 типа. Что необходимо знать. Руководство для детей и их родителей. 2-е изд., переработанное и дополненное*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2022. [Andrianova EA, Titovich EV, Emel'yanov AO, et al. *Sakharnyi diabet 1 tipa. Chto neobkhodimo znat'. Rukovodstvo dlya detei i ikh roditel'ei. 2-e izd., pererabotannoe i dopolnennoe*. Moscow: GEOTAR-Media; 2022. (In Russ.)].
40. Oliver L, Thompson G. The DAFNE Collaborative. Experiences of developing a nationally delivered evidence-based, quality-assured programme for people with type 1 diabetes. *Pract Diabetes Int*. 2009;26(9):371-377. doi: <https://doi.org/10.1002/pdi.1424>
41. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., и др. Программа подготовки специалистов в области обучения больных сахарным диабетом // *Сахарный диабет*. — 2003. — Т. 6. — №1. — С. 44-47. [Dedov II, Surkova EV, Mayorov AY, et al. Programma podgotovki spetsialistov v oblasti obucheniya bol'nykh sakharnym diabetom. *Diabetes mellitus*. 2003;6(1):44-47. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/2072-0351-6045>
42. Дедов И.И., Суркова Е.В., Майоров А.Ю., и др. *Терапевтическое обучение больных сахарным диабетом*. М.: Реафарм; 2004. [Dedov II, Surkova EV, Mayorov AY, et al. *Terapevticheskoe obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom*. Moscow: Reafarm; 2004. (In Russ.)].
43. Суркова Е.В., Майоров А.Ю., Галстян Г.Р., и др. *Обучение больных сахарным диабетом: Руководство для эндокринологов*. М.: Медицина для Вас; 2007. [Surkova EV, Mayorov AY, Galstyan GR, et al. *Obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom: Rukovodstvo dlya endokrinologov*. Moscow: Meditsina dlya Vas; 2007. (In Russ.)].
44. Duncan I, Ahmed T, Li Q, et al. Assessing the Value of the Diabetes Educator. *Diabetes Educ*. 2011;37(5):638-657. doi: <https://doi.org/10.1177/0145721711416256>
45. Phelan H, Lange K, Cengiz E, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes education in children and adolescents. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(5):75-83. doi: <https://doi.org/10.1111/pedi.12762>
46. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у взрослых*. М.; 2022. [Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». *Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 1 tipa u vzroslykh*. Moscow; 2022. (In Russ.)].
47. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 1 типа у детей*. М.; 2022. [Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». *Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 1 tipa u detei*. Moscow; 2022. (In Russ.)].
48. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у взрослых*. М.; 2022. [Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». *Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 2 tipa u vzroslykh*. Moscow; 2022. (In Russ.)].
49. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов». *Клинические рекомендации. Сахарный диабет 2 типа у детей*. М.; 2020. [Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov». *Klinicheskie rekomendatsii. Sakharnyi diabet 2 tipa u detei*. Moscow; 2022. (In Russ.)].
50. Общественная организация «Российская ассоциация эндокринологов», Общественная организация «Общество бариатрических хирургов». *Клинические рекомендации. Ожирение*. М.; 2020. [Obshchestvennaya organizatsiya «Rossiiskaya assotsiatsiya endokrinologov», Obshchestvennaya organizatsiya «Obshchestvo bariatricheskikh khirurgov». *Klinicheskie rekomendatsii. Ozhirenie*. Moscow; 2020. (In Russ.)].
51. Галстян Г.Р., Старостина Е.Г., Дедов И.И. Обучение больных как интегральная часть лечения сахарного диабета 1 типа: история развития, принципы, оценка эффективности // *Проблемы эндокринологии*. — 1994. — Т. 40. — №2. — С. 53-57. [Galstyan GR, Starostina YG, Dedov II. Training of patients: An integral component in the treatment of type 1 diabetes mellitus. History of development, principles, assessment of the efficacy. *Problems of Endocrinology*. 1994;40(2):53-57. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11806>
52. Дедов И.И., Анциферов М.Б., Галстян Г.Р., и др. *Обучение больных сахарным диабетом*. М.: Бепер; 1999. [Dedov II, Antsiferov MB, Galstyan GR, et al. *Obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom*. Moscow: Bereg; 1999. (In Russ.)].
53. Дедов ИИ, Суркова ЕВ, Майоров АЮ, и др. *Основы терапевтического обучения в диабетологии. Пособие для врачей*. Москва: ГУП «Медицина для Вас»; 2005. [Dedov II, Surkova EV, Mayorov AY, et al. *Osnovy terapevticheskogo obucheniya v diabetologii. Posobie dlya vrachei*. Moscow: GUP «Meditsina dlya Vas»; 2005. (In Russ.)].
54. Суркова Е.В., Анциферов М.Б. Роль программ обучения в лечении больных сахарным диабетом II типа // *Проблемы эндокринологии*. — 1995. — Т. 41. — №6. — С. 4-6. [Surkova YV, Antsiferov MB. Role of training programs in the treatment of patients with type II diabetes mellitus. *Problems of Endocrinology*. 1995;41(6):4-6. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.14341/probl11483>
55. Суркова Е.В., Майоров А.Ю. *Обучение больных сахарным диабетом. Руководство для медицинских сестер*. М.: ГУП «Медицина для Вас»; 2007. [Surkova EV, Mayorov AY. *Obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom. Rukovodstvo dlya meditsinskikh sester*. Moscow: GUP «Meditsina dlya Vas»; 2007. (In Russ.)].

56. Шестакова М.В., Суркова Е.В., Майоров А.Ю. *Обучение больных сахарным диабетом 2 типа. Руководство для врачей общей практики*. М.: ГУП «Медицина для Вас», 2007. [Shestakova MV, Surkova EV, Mayorov AYU. *Obuchenie bol'nykh sakharnym diabetom 2 tipa. Rukovodstvo dlya vrachei obshchei praktiki*. Moscow: GUP «Meditsina dlya Vas»; 2007. (In Russ.)].
57. DESG Working Group. *Basic Curriculum for Health Care Professionals on Diabetes Therapeutic Education*. 2001.
58. Федяева В.К., Омельяновский В.В., Сухоруких О.А., и др. Клинико-экономическая целесообразность терапевтического обучения (в школе диабета) пациентов с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2022 — №1. — С. 23-33. [Fedyeva VK, Omelyanovskiy VV, Sukhorukikh OA, et al. Economic evaluation of therapeutic education (in diabetes school) for patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. Medical Technologies. Assessment and Choice. 2022;(1):23-33. (In Russ.)]. doi: <https://doi.org/10.17116/medtech20224401123>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ [AUTHORS INFO]

***Майоров Александр Юрьевич**, д.м.н., гл.н.с. [Alexander Yu. Mayorov, MD, PhD, chief research associate]; адрес: 117292, Москва, ул. Дм. Ульянова, д. 11 [address: 11 Dm. Ulyanova str., Moscow, 117292 Russian Federation]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5825-3287>; eLibrary SPIN: 4275-7779; e-mail: education@endocrincentr.ru

Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., проф., академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professor, Academician of RAS]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015; e-mail: shestakova.mv@gmail.com

Суркова Елена Викторовна, д.м.н., гл.н.с. [Elena V. Surkova, MD, PhD, chief research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3973-7638>; eLibrary SPIN: 7944-3869; e-mail: elenasurkova@mail.ru

Галстян Гагик Радикович, д.м.н., проф. [Gagik R. Galstyan, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6581-4521>; eLibrary SPIN: 9815-7509; e-mail: galstyangagik964@gmail.com

Аметов Александр Сергеевич, д.м.н., проф. [Alexander S. Ametov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7936-7619>; eLibrary SPIN: 9511-1413; e-mail: alexander.ametov@gmail.com

Анциферов Михаил Борисович, д.м.н., проф. [Mikhail B. Antsiferov, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9944-2997>; eLibrary SPIN: 1035-4773; e-mail: antsiferov@rambler.ru

Старостина Елена Георгиевна, д.м.н., проф. [Elena G. Starostina, MD, PhD, Professor]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-3328-2812>; e-mail: elena.starostina@rambler.ru

Мельникова Ольга Георгиевна, к.м.н., в.н.с. [Olga G. Melnikova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-0394-6913>; eLibrary SPIN: 9908-3301; e-mail: olya_liza@mail.ru

Ибрагимова Людмила Ибрагимовна, к.м.н., в.н.с. [Liudmila I. Ibragimova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3535-520X>; eLibrary SPIN: 5013-8222; e-mail: ibragimovaljudmila@gmail.com

Андреанова Екатерина Андреевна, к.м.н., в.н.с. [Ekaterina A. Andrianova, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6611-8170>; eLibrary SPIN: 7496-4580; e-mail: katandr13@list.ru

Ершова Екатерина Владимировна, к.м.н., в.н.с. [Ekaterina V. Ershova, MD, PhD]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-6220-4397>; eLibrary SPIN: 6728-3764; e-mail: yu99pol06@rambler.ru

Карпова Ирина Альбертовна, к.м.н. [Irina A. Karpova, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2390-8404>; eLibrary SPIN: 7691-6058; e-mail: iakar@mail.ru

Кононенко Ирина Владимировна, к.м.н. [Irina V. Kononenko, MD, PhD]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4929-1526>; eLibrary SPIN: 6528-7986; e-mail: shakhtarina@bk.ru

Тиселько Алена Викторовна, к.м.н., в.н.с. [Alena V. Tiselko, MD, PhD, leading research associate]; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2512-833X>; eLibrary SPIN: 9010-7276; e-mail: alenadoc@mail.ru

Федяева Влада Константиновна [Vlada K. Fedyeva]; eLibrary SPIN: 7202-4371; e-mail: fediaeva@rosmedex.ru

ЦИТИРОВАТЬ:

Шестакова М.В., Майоров А.Ю., Суркова Е.В., Галстян Г.Р., Аметов А.А., Анциферов М.Б., Старостина Е.Г., Мельникова О.Г., Ибрагимова Л.И., Андреанова Е.А., Ершова Е.В., Карпова И.А., Кононенко И.В., Тиселько А.В., Федяева В.К. Резолюция по итогам Первого Всероссийского Форума «Терапевтическое обучение в эндокринологии» // *Сахарный диабет*. — 2022. — Т. 25. — №3. — С. 299-304. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12943>

TO CITE THIS ARTICLE:

Shestakova MV, Mayorov AYU, Surkova EV, Galstyan GR, Ametov AS, Antsiferov MB, Starostina EG, Melnikova OG, Ibragimova LI, Andrianova EA, Ershova EV, Karpova IA, Kononenko IV, Tiselko AV, Fedyeva VK. Resolution on the results of the First All-Russian Forum «Therapeutic Education in Endocrinology». *Diabetes Mellitus*. 2022;25(3):299-304. doi: <https://doi.org/10.14341/DM12943>

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.

